

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 février 2018

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la  
mélatonine**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses s'est autosaisie le 27 septembre 2016 pour la réalisation de l'expertise suivante : risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

La mélatonine est une hormone sécrétée par l'épiphyse pendant la nuit. Sa fonction physiologique est d'apporter à l'organisme, au cerveau en particulier, l'information sur le nyctémère, favorisant ainsi l'endormissement. De nombreux compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont fait leur apparition sur le marché français. Ils connaissent une grande notoriété, le nombre de boîtes vendues étant estimé à 1,4 millions par an<sup>1</sup>.

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance et jusqu'en mai 2017, l'Anses a reçu 90 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Parmi celles-ci, 19 sont suffisamment complètes pour faire l'objet d'une analyse d'imputabilité.

Dans ce contexte, l'Anses s'est autosaisie afin d'identifier les risques sanitaires potentiels et non l'éventuelle efficacité des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Cet avis se base sur les effets indésirables signalés à l'Anses et susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

---

<sup>1</sup> Estimation communiquée par le Syndicat National des Compléments Alimentaires (Synadiet) sur la base de données recueillies en mars 2016 par IMS Health pour le secteur « pharmacie et parapharmacie » et IRI pour le secteur « grandes et moyennes surfaces ».

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'expertise a été menée par le groupe de travail (GT) « Nutrivigilance ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 9 novembre 2017 et le 7 décembre 2017. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 12 janvier 2018.

L'Anses prend en compte les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

Les 90 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont été collectés dans le cadre de la nutrivigilance. Ces signalements ont été transmis par des professionnels de santé, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), ainsi que par des fabricants de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Dix-neuf signalements ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité, réalisée à partir de la méthode élaborée par l'Anses (2011), les autres ayant été considérés comme incomplets (dates de consommation inconnues, produits non identifiés...).

La Direction Alerte et Veille sanitaires de l'Anses a été sollicitée afin d'interroger les centres antipoison (CAP) et le réseau national de toxicovigilance sur les effets indésirables impliquant de la mélatonine portés à leur connaissance. Les résultats de cette requête ont été transmis sous la forme d'un rapport, synthétisé dans le paragraphe 3.2.3.

Les agences sanitaires de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis ont été sollicitées par l'Anses pour apporter des éléments d'éclairage issus de leur surveillance et expertise éventuelles sur la sécurité des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Les réponses transmises ont été synthétisées dans le paragraphe 3.2.4.

Le Syndicat National des Compléments Alimentaires (Synadiet) a été sollicité afin que ses adhérents communiquent à l'Anses les éléments qu'ils jugeraient pertinents.

Enfin, une analyse des données bibliographiques a été menée au regard des effets indésirables observés en nutrivigilance. Pour cela, chaque effet indésirable, détaillé dans les déclarations analysables ou non, a été croisé avec le terme « mélatonine » sur le moteur de recherche bibliographique Scopus.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

#### 3.1. La mélatonine

##### 3.1.1. Statut réglementaire et allégations

En France, la mélatonine est inscrite depuis 2011 sur la liste II des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine<sup>2</sup>. En 2007, la spécialité pharmaceutique Circadin® a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs pays européens, dont la France. Ce médicament est une formulation à libération prolongée contenant 2 mg de mélatonine de synthèse. Il est indiqué « *en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus* » (Vidal 2017). Ce produit bénéficie également d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)<sup>3</sup> chez l'enfant de plus de 6 ans, dans les perturbations du cycle veille-sommeil liés à des troubles du comportement (syndromes de Rett, de Smith-Magenis, d'Angelman, sclérose tubéreuse de Bourneville et troubles du spectre autistique), à la dose de 4 à 6 mg par jour.

La mélatonine peut également faire l'objet de préparations magistrales, sans limite de dose ni de restriction d'âge.

En 2015, la dose de 1 mg par unité de prise de mélatonine a été exonérée de la réglementation des substances vénéneuses par un arrêté<sup>4</sup> qui a été annulé par le Conseil d'État le 31 mars 2017<sup>5</sup>. Actuellement les compléments alimentaires contenant moins de 2 mg de mélatonine par prise sont autorisés par décision administrative de la DGCCRF<sup>6</sup>.

Selon les informations recueillies en 2017 auprès des points focaux européens de l'EFSA<sup>7</sup>, la mélatonine a des statuts réglementaires variables selon les états :

- en Lettonie, elle est autorisée dans les compléments alimentaires en-dessous de 2 mg par prise et par jour ;
- à Chypre, en Croatie, Espagne, Grèce, Italie et Pologne elle est autorisée dans les compléments alimentaires jusqu'à 1 mg par prise et par jour ;

<sup>2</sup> Arrêté du 23 septembre 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses, qui a amené la radiation de la mélatonine de la liste I des substances vénéneuses (où elle était inscrite depuis l'arrêté du 26 mars 2009) et son inscription sur liste II.

<sup>3</sup> L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011 et modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 permet à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM. Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à trois ans, renouvelable.

<sup>4</sup> Arrêté du 8 septembre 2015 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine.

<sup>5</sup> Décision n°397644 du 31 mars 2017 du Conseil d'État statuant au contentieux.

<sup>6</sup> Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 sous condition : [https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/securite/teleicare/table-sbnp-sous-conditions.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/table-sbnp-sous-conditions.pdf) (consultée le 11 octobre 2017).

<sup>7</sup> Liste des points focaux de l'EFSA : <http://www.efsa.europa.eu/en/people/fpmembers> (consultée le 11 octobre 2017).

- En Belgique, les produits contenant plus de 0,3 mg de mélatonine ou plus par prise et par jour sont considérés comme médicaments par fonction<sup>8</sup> ;
- En Allemagne, les produits contenant 0,28 mg de mélatonine ou plus par prise et par jour sont considérés comme médicaments par fonction ;
- la mélatonine n'est pas autorisée dans les compléments alimentaires au Danemark, en République Tchèque, au Royaume Uni, en Slovénie et en Suisse.

Au Canada, la mélatonine est homologuée comme ingrédient de produit de santé naturel. Aux États-Unis, la mélatonine quel que soit son dosage est considérée comme un ingrédient de complément alimentaire.

L'EFSA a donné un avis favorable pour deux allégations relatives à la présence de mélatonine dans les denrées alimentaires (règlement N°432/2012 de la Commission européenne) :

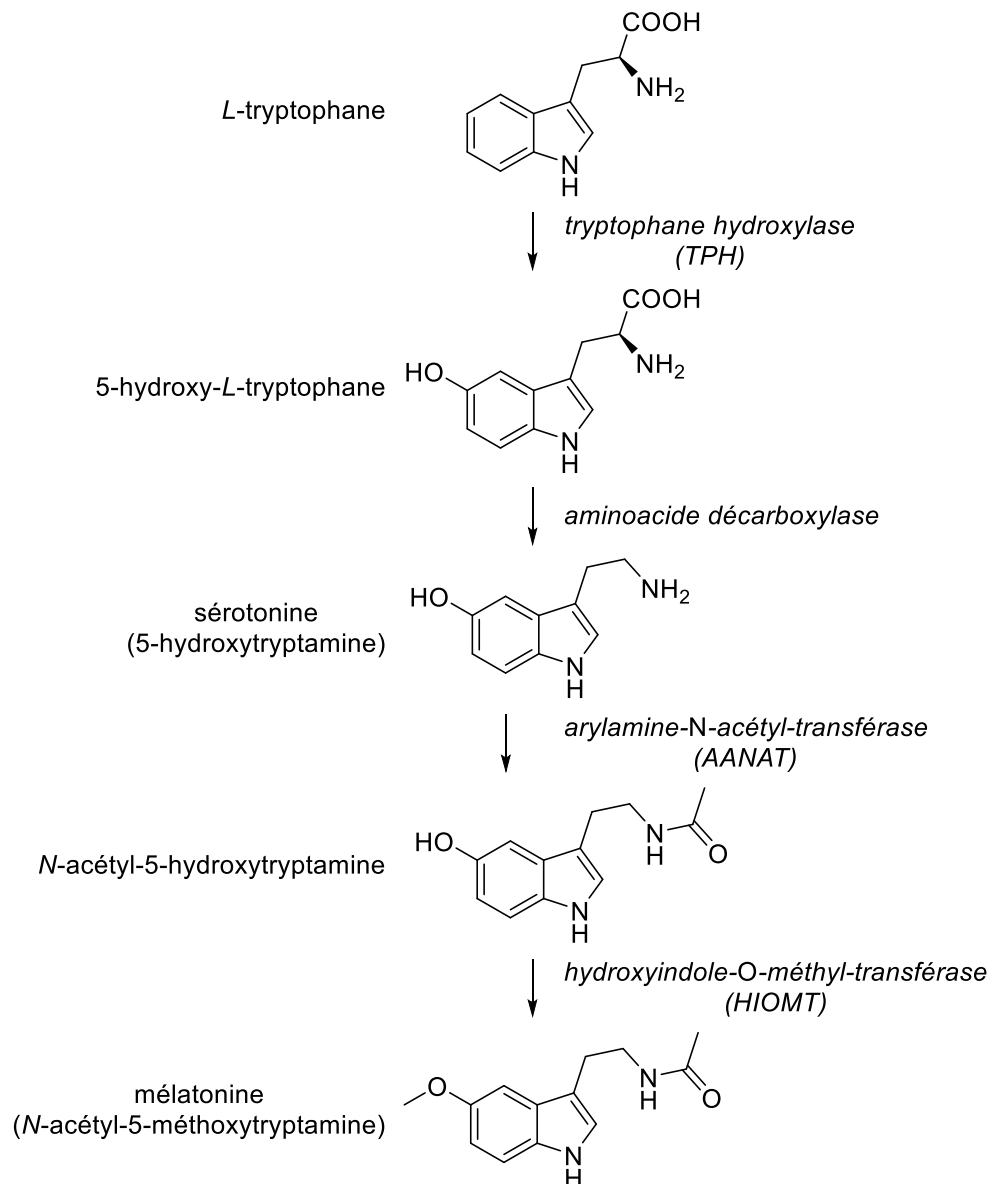
- « *la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire* ». Cette allégation ne peut être utilisée que pour une *denrée alimentaire contenant au moins 0,5 mg de mélatonine par portion quantifiée* et doit être accompagnée des recommandations spécifiant que l'effet est obtenu par la consommation juste avant le coucher le premier jour du voyage et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination ;
- « *la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement* ». Cette allégation ne peut être utilisée que pour une *denrée alimentaire contenant 1 mg de mélatonine par portion quantifiée* et doit être accompagnée d'une recommandation spécifiant que l'effet est obtenu par la consommation avant le coucher.

### **3.1.2. Caractérisation et sécrétion endogène de la mélatonine**

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone découverte en 1958. Elle présente une structure indolique, neutre et lipophile à pH physiologique (Claustrat 2009). Elle est synthétisée par l'organisme en deux étapes à partir de la sérotonine issue de la transformation du tryptophane (cf. Figure 1) (Welford *et al.* 2016). Les ARNm codant les enzymes arylamine-N-acétyl-transférase (AANAT) et hydroxyindole-O-méthyl-transférase (HIOMT) s'expriment selon un rythme circadien dans la glande pinéale (Claustrat, Brun, et Chazot 2005).

---

<sup>8</sup> La Directive 2004/27/CE définit le médicament par fonction comme « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique, ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ».



**Figure 1 : Biosynthèse de la mélatonine**

La mélatonine est principalement sécrétée par les pinéaloctes de l'épiphyse et secondairement par la rétine, l'intestin, la peau, les plaquettes et la moelle osseuse (Singh et Jadhav 2014). Cette sécrétion se produit préférentiellement pendant la nuit et s'étale sur environ dix heures. La concentration maximale est atteinte en moyenne vers 3h00 à 4h00 du matin. Chez l'adulte, les concentrations sanguines diurnes et nocturnes en mélatonine sont approximativement de 10 et 60 pg/mL, respectivement (Comai et Gobbi 2014). Les concentrations diurnes sont faibles, voire indétectables dans le sang (Claustrat 2009). Le profil plasmatique de la mélatonine présente une grande variabilité interindividuelle. Il est en revanche très reproductible d'un jour à l'autre chez un même individu. Enfin, l'administration exogène d'une dose aussi faible que 1 mg conduit à des concentrations supraphysiologiques (> 100 pg/mL) (Claustrat 2009).

### 3.1.3. Données de pharmacocinétique

#### ➤ Absorption et biodisponibilité de la mélatonine après administration orale

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP)<sup>9</sup> pour le médicament Circadin® contenant 2 mg de mélatonine libérée progressivement, indique que l'absorption de mélatonine ingérée est complète chez l'adulte mais peut être réduite jusqu'à 50 % chez les personnes âgées. La biodisponibilité est de l'ordre de 15 % du fait d'un fort effet de premier passage hépatique. La concentration maximale dans le sang (1020 pg/mL) est obtenue 3 heures après l'administration (Vidal 2017).

Pour des formes à libération non contrôlée, ce temps varie entre 15 et 90 minutes selon la dose étudiée (2 mg et 25 mg, respectivement). La biodisponibilité orale a été mesurée entre 9 % et 33 % pour des doses entre 0,3 mg et 100 mg (Harpsøe *et al.* 2015).

La forme sublinguale augmente notablement la concentration maximale, vraisemblablement en évitant le premier passage hépatique (Bartoli *et al.* 2012).

#### ➤ Distribution

Après son passage dans la circulation sanguine, la mélatonine est capable de se lier à 50-60 % aux protéines plasmatiques (albumine et  $\alpha$ 1-glycoprotéine acide) ainsi qu'aux lipoprotéines de haute densité (Cardinali, Lynch, et Wurtman 1972, Morin *et al.* 1997, Vidal 2017). La mélatonine traverse la barrière hémato-encéphalique pour exercer son action sur le système nerveux central (Claustrat 2009). À partir de la circulation, elle est aussi distribuée dans les tissus, compartiments cellulaires et liquides biologiques (salive, bile, liquide synovial, urine, liquide céphalorachidien, liquide séminal, liquide amniotique et lait maternel) (Claustrat, Brun, et Chazot 2005, Acuña-Castroviejo *et al.* 2014).

#### ➤ Métabolisme et excrétion

La mélatonine est métabolisée principalement dans le foie (90 % de la mélatonine circulante), où elle est hydroxylée en 6-hydroxymélatonine par les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 voire CYP2C19 (Ma *et al.* 2005, Vidal 2017). La 6-hydroxymélatonine est ensuite principalement sulfoconjuguée en un métabolite complètement excrété dans les urines dans les 12 heures suivant l'ingestion. Environ 1 à 2 % de mélatonine est excrétée directement dans les urines, sous forme inchangée (Claustrat, Brun, et Chazot 2005, Singh et Jadhav 2014, Vidal 2017).

Dans le cerveau, la mélatonine est oxydée en N<sub>1</sub>-acétyl-N<sub>2</sub>-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK). Ce composé est issu de la réaction de la mélatonine avec des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et présente, *in vitro*, un pouvoir antioxydant (Singh et Jadhav 2014).

Le temps de demi-vie d'élimination de la mélatonine après administration orale varie entre 32 minutes (pour une dose de 2 mg) et 126 minutes (pour une dose de 4 mg) (Harpsøe *et al.* 2015).

---

<sup>9</sup> Le RCP du Circadin® est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140627129116/anx\\_129116\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140627129116/anx_129116_fr.pdf)

## ➤ Régulation

Le rythme de sécrétion de la mélatonine est contrôlé par une horloge interne située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. L'alternance lumière/obscurité constitue le facteur principal du système de régulation de la sécrétion de mélatonine. La baisse de luminosité entraîne la libération de noradrénaline qui interagit avec les récepteurs adrénergiques post-synaptiques  $\beta 1$  et  $\alpha 1$  des pinéaloctes. En conséquence, la synthèse d'AMPc augmente, ce qui augmente l'activité de la sérotonine-*N*-acétyltransférase (NAT) et conduit à la synthèse de mélatonine dans les pinéaloctes. Une forte production de mélatonine est maintenue pendant la phase d'obscurité du nyctémère, tant que le sujet n'est pas exposé à la lumière. En effet, en présence de lumière, la sécrétion de noradrénaline est inhibée (Claustrat 2009, Cipolla-Neto *et al.* 2014, Singh et Jadhav 2014).

Lorsque la mélatonine est administrée l'après-midi ou dans la soirée, une avance de phase est observée (le pic de sécrétion de mélatonine survient plus tôt), avec un effet sédatif provoquant une augmentation de la sensation de fatigue, un allongement du temps de réaction et une diminution de la latence d'endormissement (Claustrat 2009). Au contraire, une administration matinale ou à midi conduit à un retard de phase, d'amplitude plus faible voire absent. L'effet retard de phase est moins marqué que l'effet avance de phase. Le changement de direction de l'effet se situe vers 15h00 (effet retard de phase pour une administration avant 15h00, effet avance de phase après 15h00). Ce repère horaire est modulé par le chronotype du sujet.

### 3.1.4. Données de physiologie/pharmacodynamie

Chez l'Homme, la mélatonine exerce son action en interagissant avec deux sous-types de récepteurs, MT1 et MT2, qui sont des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Ils sont exprimés seuls ou co-exprimés dans les tissus, en particulier dans le système nerveux central où ils sont présents dans les noyaux suprachiasmatiques, la rétine, l'hippocampe, le cervelet et le système dopaminergique central (Ekmekcioglu 2006). Au niveau périphérique, les récepteurs MT1 sont exprimés dans les ovaires, les testicules, les glandes mammaires, la vésicule biliaire, le foie, le rein, les poumons, la glande thyroïde, la peau, le tissu adipeux, les muscles squelettiques, la moelle osseuse et les systèmes cardiovasculaire et immunitaire. Les récepteurs MT2 sont exprimés dans la rétine, le thymus, les poumons, les ovaires, l'estomac, le duodénum, le côlon et le pancréas (Singh et Jadhav 2014, Lardone *et al.* 2014).

Les effets de la mélatonine sur le sommeil résultent de l'activation des récepteurs des noyaux suprachiasmatiques. L'activation des récepteurs MT1 inhibe l'activité neuronale des noyaux suprachiasmatiques. Chez les espèces diurnes comme l'Homme, cette inhibition réduit les effets activateurs de l'horloge biologique sur la vigilance, ce qui augmente la somnolence et la tendance au sommeil (Ekmekcioglu 2006). L'activation des récepteurs MT1 est donc à l'origine des effets dits «hypnotiques» de la mélatonine. L'activation des récepteurs MT2, en revanche, a un rôle prépondérant dans l'avance de phase du rythme circadien de l'activité neuronale des noyaux suprachiasmatiques (Dubocovich *et al.* 2010).

Les récepteurs MT1 et MT2 pourraient avoir des fonctions opposées sur différents tissus ou organes et complémentaires d'un point de vue physiologique. Par exemple, il a été mis en évidence que les récepteurs MT1 et MT2 agissent de façon opposée sur le système vasculaire, produisant respectivement une vasoconstriction et une vasodilatation, (Comai et Gobbi 2014). L'abaissement de la température corporelle induit par la mélatonine, qui contribuerait à favoriser l'endormissement (Vidal 2017), serait une conséquence de son effet vasoconstricteur par l'activation des récepteurs MT1.

La quinone réductase 2 (QR2) a été décrit comme récepteur supposé MT3 (Nosjean *et al.* 2000). Cette enzyme présente dans différents tissus et sans parenté structurale avec les récepteurs MT1

et 2, jouerait un rôle de détoxification et pourrait participer à la régulation de la pression intraoculaire, mais ses effets exacts et leur impact sont encore mal connus (Emet *et al.* 2016).

En plus de ses effets sur l'horloge biologique, la mélatonine possède d'autres propriétés physiologiques : modulation de l'humeur, du comportement sexuel ou du système immunitaire, régulation de la température corporelle ou de la pression artérielle. Ces effets reposent d'une part sur une distribution large des récepteurs MT1 et MT2, et d'autre part sur des effets pharmacologiques indépendants des récepteurs MT1 et MT2 et impliquant le site de liaison MT3 (Singh et Jadhav 2014, Anses 2016).

## **3.2. Effets indésirables de la mélatonine**

### **3.2.1. Cas de nutrivigilance**

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois de mai 2017, l'Anses a reçu 90 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant notamment de la mélatonine.

Les effets les plus déclarés étaient des symptômes généraux (céphalées, vertiges, somnolence), des troubles neurologiques (tremblements, migraine), gastroentérologiques (nausées, vomissement, douleur abdominale) et psychiatriques (cauchemars, irritabilité).

Parmi ces 90 déclarations, 19 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité basée sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 (Anses 2011) (cf. Tableau 1) par le groupe de travail « Nutrivigilance », les autres n'étant pas suffisamment documentées pour être analysées (en raison, par exemple, de dates de consommation inconnues ou de produit consommé non identifié).

Deux de ces 19 cas impliquaient la prise de mélatonine dans un contexte de tentative de suicide. Pour ces cas, la dose de mélatonine consommée dépassait largement celle recommandée par les fabricants (mésusage avec surdosage) et elle était associée à d'autres compléments alimentaires ou médicaments.



**Tableau 1 : Cas analysables reçus en nutrivigilance entre 2009 et mai 2017**

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (Fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) Délai d'apparition Dose de mélatonine ingérée	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique <sup>10</sup>	Score chronologique <sup>11</sup>	Score sémiologique <sup>12</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>13</sup>	Commentaires
2013-109	Somniphyt 30 mélatonine <sup>®14</sup> (Santé verte)	F, 40 ans	syndrome sérotoninergique (agitation, hallucination, hypersudation) 3 heures 1,9 mg	neurologie	3	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée : venlafaxine (antidépresseur)  complément alimentaire contenant plusieurs substances présentant une activité sérotoninergique
2014-016	Valdispert Mélatonine Nuit paisible <sup>®15</sup> (Vemedia pharma)	H, 43 ans	spasmes, tremblements quelques heures 1 mg	neurologie	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (autre étiologie possible)	vraisemblable	personne épileptique traitée par Keppra <sup>®</sup>

<sup>10</sup> L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

<sup>11</sup> Le score chronologique s'échelonne de C0 à C4.

<sup>12</sup> Le score sémiologique s'échelonne de S0 à S3.

<sup>13</sup> Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable)

<sup>14</sup> Composition de Somniphyt 30 mélatonine<sup>®</sup> (commercialisé avant mai 2016) : mélatonine, *Griffonia simplicifolia*, magnolia, valériane, pavot de Californie, L-tryptophane, L-glutamine, millepertuis, vitamine B6

<sup>15</sup> Composition de Valdispert Mélatonine Nuit paisible<sup>®</sup> : mélatonine, vitamine B6, magnésium, zinc

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2016-SA-0209**

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (Fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) Délai d'apparition Dose de mélatonine ingérée	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique <sup>10</sup>	Score chronologique <sup>11</sup>	Score sémiologique <sup>12</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>13</sup>	Commentaires
2016-341	Mélatonyl <sup>®16</sup> (Arkopharma)	F, 51 ans	troubles de la mémoire  dose inconnue	neurologie	1	C0 (délaï incompatible)	-	responsabilité exclue	personne présentant des troubles bipolaires et dépressifs  prise associée : Lysanxia <sup>®</sup> , Depakote <sup>®</sup> , Atarax <sup>®</sup> et Deroxat <sup>®</sup>
2016-195	Somniphyt 30 mélatonine <sup>®</sup> (Santé verte)	F, 50 ans	tremblement des jambes et palpitations  30 minutes environ  3,8 mg	neurologie et cardio-vasculaire	1	C3 (délaï compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	aucun antécédent  prise associée : Cerazette <sup>®</sup>
2016-194 (tentative de suicide)	Somniphyt 30 mélatonine <sup>®</sup> (Santé verte)	F, 37 ans	bradycardie et somnolence  délaï inconnu  57 mg	Cardio-vasculaire et symptômes généraux	3	C3 (délaï compatible, évolution suggestive)	S0 (Autre étiologie très probable)	possible	antécédents psychiatriques  prise associée : Lysanxia <sup>®</sup> , Deroxat <sup>®</sup> , Donormyl <sup>®</sup> et alcool

<sup>16</sup> Composition de Mélatonyl<sup>®</sup> : mélatonine

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2016-SA-0209**

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (Fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) Délai d'apparition Dose de mélatonine ingérée	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique <sup>10</sup>	Score chronologique <sup>11</sup>	Score sémiologique <sup>12</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>13</sup>	Commentaires
2016-192 (tentative de suicide)	Somniphyt 30 mélatonine® (Santé verte)	F, 31 ans	tachycardie 30 minutes environ 57 mg	Cardio-vasculaire	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S0 (Autre étiologie très probable)	possible	antécédents cardiovasculaires prise associée : Donormyl® et Baraclude®
2017-040	Novanuit® <sup>17</sup> (Sanofi)	F, 57 ans	troubles digestifs et palpitations 1 heure dose inconnue	gastro-entérologie et cardio-vasculaire	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	pas de consommation associée symptômes identiques avec Temesta®, Doliprane® et trimébutine
2016-117	Somniphyt 30 mélatonine® (Santé verte)	F, 37 ans	pancréatite aiguë 3 mois environ 1,9 mg/j	gastro-entérologie	2	C2 (délai peu compatible, évolution suggestive)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	possible	personne atteinte d'une sarcoïdose et d'un déficit du facteur V prise associée : Biomag®, Mag2® et rhodiole

<sup>17</sup> Composition de Novanuit® : mélatonine, passiflore, pavot de Californie, mélisse, vitamine B6

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2016-SA-0209**

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (Fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) Délai d'apparition Dose de mélatonine ingérée	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique <sup>10</sup>	Score chronologique <sup>11</sup>	Score sémiologique <sup>12</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>13</sup>	Commentaires
2016-042	Govital Méla-sommeil <sup>®18</sup> (Urgo)	F, 51 ans	malaise et vomissements 3 heures 1 mg	symptômes généraux et gastro-entérologie	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	pas de consommation associée
2014-464	Novanuit <sup>®</sup> (Sanofi)	F, 33 ans	myalgies, douleurs abdominales plusieurs heures 0,5 mg	rhumatologie et gastro-entérologie	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	vraisemblable	aucun antécédent pas de consommation associée
2017-068	Granions Somdor+ Mélatonine <sup>®19</sup> (Granions)	F, 56 ans	crampes, arthralgies 30 minutes 1 mg	rhumatologie	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	aucun antécédent prise associée : Oestrodose <sup>®</sup> et progestérone

<sup>18</sup> Composition de Govital Méla-sommeil<sup>®</sup> : mélatonine, passiflore, mélisse, camomille

<sup>19</sup> Composition de Granions Somdor+ Mélatonine<sup>®</sup> : mélatonine, aubépine, passiflore, houblon, valériane

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2016-SA-0209**

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (Fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) Délai d'apparition Dose de mélatonine ingérée	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique <sup>10</sup>	Score chronologique <sup>11</sup>	Score sémiologique <sup>12</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>13</sup>	Commentaires
2015-338	Valdispert Mélatonine Bonne Nuit <sup>®20</sup> (Vemedia pharma)	F, 89 ans	troubles de l'équilibre plusieurs heures 4,5 mg	symptômes généraux	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	antécédent de cardiopathie ischémique prise associée : aspirine, amlodipine, allopurinol, simvastatine et candésartan
2016-298	Novanuit <sup>®</sup> (Sanofi)	F, 62 ans	Céphalées quelques heures	symptômes généraux	1	C4 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction positive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée : Levothyrox <sup>®</sup> , valsartan et simvastatine
	Valdispert Melatonine État de fatigue <sup>®21</sup> (Vemedia pharma)		1 mg						

<sup>20</sup> Composition de Valdispert Mélatonine Bonne Nuit<sup>®</sup> : mélatonine

<sup>21</sup> Composition de Valdispert Mélatonine État de fatigue<sup>®</sup> : mélatonine, magnésium, zinc, vitamine B6

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2016-SA-0209**

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (Fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) Délai d'apparition Dose de mélatonine ingérée	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique <sup>10</sup>	Score chronologique <sup>11</sup>	Score sémiologique <sup>12</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>13</sup>	Commentaires
2013-081	Somniphyt 30 mélatonine® (Santé verte)	H, 76 ans	stomatodynie, rougeur de la gorge 3 jours 1,9 mg/j	oto-rhino-laryngologie	1	C4 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction positive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée : allopurinol, lercanidipine, aspirine et tramadol/paracétamol
2015-341	Novanuit® (Sanofi)	H, 87 ans	cauchemars quelques heures 1 mg	psychiatrie	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	Personne atteinte d'un cancer de la prostate  prise associée : Zopiclone®, Casodex® et Enantone®
2014-105	Mélatonine® <sup>22</sup> (Solgar)	H, 46 ans	choc anaphylactique 10 minutes 1 mg	allergologie	3	C2 (délai compatible, évolution non interprétable)	S1 (aucune étiologie recherchée)	possible	aucun antécédent pas d'allergie connue
2015-180	Novanuit® (Sanofi)	F, 64 ans	prurit, plaques sur le corps et le cuir chevelu 15 jours dose inconnue	dermatologie	2	C2 (délai compatible, évolution non interprétable)	S1 (aucune étiologie recherchée)	possible	aucun antécédent pas de consommation associée

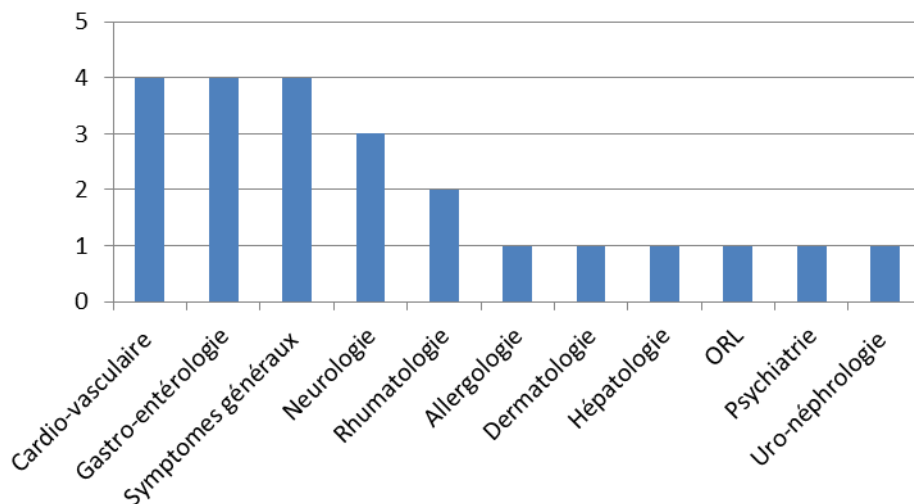
<sup>22</sup> Composition de Mélatonine® : mélatonine

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2016-SA-0209**

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (Fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) Délai d'apparition Dose de mélatonine ingérée	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique <sup>10</sup>	Score chronologique <sup>11</sup>	Score sémiologique <sup>12</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>13</sup>	Commentaires
2015-351	Novanuit® (Sanofi)	F, 60 ans	cytolysé hépatique 2 jours environ 1 mg/j	hépatologie	2	C2 (délai compatible, évolution non interprétable)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	possible	personne suivie pour une hépatite auto-immune  prise associée : Météospamyl®, Transipeg®, Zomigoro®, et ZymaD®
2016-322	Mélatonine Valériane Sommeil® <sup>23</sup> (Vitarmony)	F, 46 ans	néphrite allergique, insuffisance rénale aiguë 15 jours environ 3 ou 4 mg/j	uro-néphrologie	2	C2 (délai compatible, évolution non interprétable)	S0 (Autre étiologie très probable)	douteux	personne atteinte d'une spondylarthrite ankylosante  antécédents de pyélonéphrite et d'infections urinaires  prise associée : diclofénac et de piroxicam

<sup>23</sup> Composition de Mélatonine Valériane Sommeil® : Mélatonine, valériane

La répartition des cas analysés par type d'effet est présentée dans la Figure 2 (certains produits ont pu causer plusieurs effets indésirables).



**Figure 2 : répartition des types d'effets indésirables en nutrivi-gilance pour la mélatonine (cas analysables)**

Pour ces cas analysables, les effets les plus fréquemment rapportés sont des symptômes généraux (céphalée, somnolence, vertige), des effets de nature cardiovasculaire, gastroentérologique et neurologique. L'imputabilité a été jugée vraisemblable dans 11 cas. La sévérité<sup>24</sup> de ces 11 cas est de niveau 1, sauf le cas de syndrome sérotoninergique, dont la sévérité est de niveau 3.

La mélatonine est rarement le seul ingrédient présent dans la composition des compléments alimentaires impliqués dans ces cas. Le rôle d'un autre ingrédient du complément alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable ne peut être exclu.

Par ailleurs, la survenue d'effets indésirables a pu être favorisée par l'interaction entre les différents composants du complément alimentaire ou entre le complément alimentaire et les médicaments consommés de manière concomitante.

### 3.2.2. Cas issus de la pharmacovigilance

L'ANSM a recueilli plus de 200 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de mélatonine (sous forme de médicament, préparation magistrale ou complément alimentaire), entre 1985 et décembre 2016. Les cas impliquant des compléments alimentaires (9 cas) ont été enregistrés dans la base de nutrivi-gilance et analysés lorsqu'ils étaient suffisamment documentés. Quarante-trois pour cent des effets indésirables rapportés à la pharmacovigilance étaient d'ordre neurologique (syncopes, somnolence, céphalées, convulsions). Les autres effets indésirables le plus fréquemment déclarés étaient d'ordre psychiatrique (anxiété, troubles dépressifs), correspondant à 24 % des déclarations, dermatologique (rash, éruptions maculo-papuleuses) et gastroentérologique (vomissements, constipation, pancréatite aiguë) représentant chacun 19 % des déclarations.

<sup>24</sup> L'échelle de sévérité de Nutrivi-gilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).



### **3.2.3. Cas issus de la toxicovigilance**

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 30 novembre 2016, 46 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont été enregistrés dans la base nationale des cas d'intoxication du système d'information des CAP.

Parmi ces 46 cas, 26 concernaient une prise de mélatonine dans le cadre d'une tentative de suicide.

Pour les 20 cas restants, 11 sont survenus suite à la prise de mélatonine seule. Sur ces 11 cas, 8 cas impliquaient une consommation de mélatonine aux posologies recommandées. Les effets indésirables rapportés sont 2 cas de céphalées, un cas de paresthésie et de vertiges, 3 cas de tachycardie, un cas d'érythème cutané, un cas d'asthénie et de douleur à l'hypochondre droit et un cas de convulsions (apparues dans un contexte de sevrage alcoolique).

Pour les cas où la posologie n'a pas été respectée, les consommations variaient de 10 à 12 mg/j. Les effets rapportés sont des nausées, vomissements, vertiges et somnolence.

Enfin, les symptômes rapportés pour les 9 cas où la mélatonine a été prise en association à d'autres produits (notamment de médicaments neuroleptiques ou antipsychotiques) sont des céphalées, des nausées, des hallucinations visuelles, des troubles de l'équilibre, des somnolences, un syndrome extrapyramidal et une hypotension artérielle. Parmi les consommateurs, 8 présentaient des troubles psychiatriques pour lesquels ils étaient sous traitement.

### **3.2.4. Cas recueillis à l'étranger**

#### **3.2.4.1. En Europe**

En novembre 2016, l'Anses a sollicité ses homologues européens afin d'obtenir davantage de données sur des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Plusieurs pays ont répondu ne pas avoir d'effets indésirables portés à leur connaissance avec ce type de produits (Autriche, Belgique, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Grèce, Lettonie, Lituanie, Royaume Uni et Slovaquie). Certains de ces pays (comme la Belgique) n'autorisent que des doses très inférieures à celles utilisées en France, voire n'autorisent pas les compléments alimentaires contenant de la mélatonine (Royaume Uni, Danemark). De plus, la plupart des pays européens ne disposent pas d'un dispositif de nutrivigilance et les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires ne sont pas recueillis de façon systématique. Pour les pays ayant transmis des données, la dose de mélatonine à l'origine des effets indésirables n'est pas toujours connue.

En Finlande, deux signalements d'effets indésirables (difficultés d'endormissement et somnambulisme) survenus après la prise de compléments alimentaires contenant 1 mg de mélatonine ont été rapportés depuis 2013.

En Italie, 19 signalements d'effets indésirables ont été enregistrés entre janvier 2002 et octobre 2016, parmi lesquels des céphalées, des vertiges, des convulsions, des éruptions cutanées et des malaises.

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés (nombre, fréquence et dose de mélatonine inconnus) dans d'autres Etats membres :

- diarrhées, agitations et céphalées aux Pays-Bas ;
- asthénie, vertiges, confusion, démarche anormale et vomissements en Pologne.

En Allemagne, la pharmacovigilance a recensé 63 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la prise de médicaments contenant de la mélatonine. Les symptômes rapportés sont des tachycardies, des agitations, des augmentations des transaminases, des nausées, des céphalées, des somnolences, des troubles de la vision, des cauchemars et des pensées suicidaires. Parmi ces cas, 12 tentatives de suicide avec de la mélatonine seule ou associée à d'autres médicaments sont rapportées.

#### **3.2.4.2. Aux États-Unis et au Canada**

L'Anses a également sollicité la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis et Santé Canada.

Au Canada, la mélatonine est homologuée comme ingrédient de produit de santé naturel. Elle est utilisée pour favoriser le sommeil. Les effets indésirables potentiellement associés à cette substance sont regroupés dans la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance. Santé Canada a transmis à l'Anses 102 cas d'effets indésirables, enregistrés entre 1995 et juin 2016. Les effets les plus fréquemment rapportés sont des symptômes généraux (vertiges, céphalées, fatigue, somnolence), viennent ensuite les effets neurologiques (altération de la conscience, spasmes musculaires), les troubles gastroentérologiques (douleur abdominale, nausée, diarrhée, vomissement), psychiatriques (cauchemars, anxiété, irritabilité) et cardiovasculaires (tachycardie, palpitation, hypertension).

La FDA n'a pas transmis de données dans le délai imparti.

Les effets indésirables recueillis en nutrivigilance, pharmacovigilance, toxicovigilance et auprès des vigilances d'autres pays européens et du Canada sont de nature hétérogène. Ils concernent essentiellement des symptômes généraux, des effets d'ordre neurologique, cardiovasculaire, gastroentérologique, psychiatrique et dermatologique.

#### **3.2.5. Données bibliographiques**

##### **3.2.5.1. Données de toxicologie par voie orale chez l'animal (EMA 2007)**

###### **➤ Toxicité aiguë**

La dose létale 50 (DL50) est de 1250 mg/kg chez la Souris et supérieure à 3200 mg/kg chez le Rat.

###### **➤ Toxicité après administrations répétées**

Après une administration répétée de mélatonine chez le Rat (13 ou 26 semaines) et le Chien (6 mois), des effets toxiques ont été observés sur le foie (hypertrophie) et le tractus génital (adénomyose). Ces effets ont été observés à partir de 75 mg/kg/j chez le Rat. L'EMA conclut que ces effets sont survenus après une exposition à des doses largement supérieures aux doses thérapeutiques chez l'Homme.

Aucune nouvelle donnée identifiée ne permet de modifier les conclusions de l'EMA.

### ➤ **Génotoxicité et cancérogénicité**

Les tests réalisés *in vitro* (test d'Ames, mutation génique et aberration chromosomique sur cellules de mammifères) et *in vivo* (micronoyaux) ont montré que la mélatonine n'exerce aucun effet mutagène, clastogène ou aneugène. Aucune atteinte structurale n'a été détectée *in silico* pour son principal métabolite, la 6-hydroxymélatonine.

Le potentiel carcinogène de la mélatonine a été évalué chez le Rat. Une augmentation des tumeurs thyroïdiennes a été observée aux doses les plus élevées de l'étude. Ce potentiel carcinogène n'est pas complètement élucidé et nécessite des données mécanistiques complémentaires.

Considérant qu'aucune propriété génotoxique n'a été identifiée pour la mélatonine, que les doses d'exposition chez le Rat étaient largement supérieures à celles attendues chez l'Homme et que la prise de mélatonine n'est pas recommandée pour une longue durée, l'EMA conclut que le risque de cancérogénicité pour l'Homme est minime.

Depuis 2007, de nombreuses données expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont été publiées sur l'effet oncostatique de la mélatonine sur différentes tumeurs (sein, prostate, cancer colorectal...) (Reiter *et al.* 2017).

Aucune nouvelle donnée identifiée ne permet donc de modifier les conclusions de l'EMA.

### ➤ **Reprotoxicité et effet sur la fertilité**

Les études sur la reproduction et le développement, prise en compte lors de l'évaluation du Circadin® par l'EMA, montrent un effet toxique de la mélatonine sur le développement embryofœtal chez le Lapin et sur le développement postnatal chez le Rat. Ces résultats ont conduit l'EMA à déconseiller l'administration de mélatonine à la femme enceinte et allaitante.

Les nouvelles données disponibles dans la littérature chez l'animal ne modifient pas les conclusions de l'EMA (Singh *et al.* 2013).

### ➤ **Allaitement**

Le RCP du Circadin® mentionne que « *des données obtenues de modèles animaux, dont les rongeurs, les ovins, les bovins et les primates, indiquent que la mélatonine passe de la mère au fœtus par voie placentaire ou lors de l'allaitement. De ce fait, l'allaitement est déconseillé chez la femme traitée par la mélatonine* » (Vidal 2017).

#### **3.2.5.2. Effets indésirables rapportés dans la littérature chez l'Homme**

Les effets indésirables rapportés en nutrivigilance ont fait l'objet d'une recherche bibliographique afin d'observer leur fréquence de survenue ainsi que les doses de mélatonine pour lesquelles ils apparaissaient. Cette recherche a été réalisée sur l'ingrédient « mélatonine » uniquement et non sur les autres ingrédients associés à ce dernier dans les compléments alimentaires impliqués. Les différents types d'effets sont présentés par ordre décroissant de fréquence d'apparition en nutrivigilance.

### ➤ **Symptômes généraux**

Les cas reçus en nutrivigilance relatant des effets indésirables dits « généraux » concernent un cas de malaise, un cas de céphalée et un cas de trouble de l'équilibre, d'imputabilités jugées

vraisemblables. Un cas de somnolence a été jugé d'imputabilité possible, mais il concernait un mésusage avec surdosage (tentative de suicide).

Ces différents effets indésirables sont rapportés dans la littérature scientifique, notamment lors d'essais cliniques conduits pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la mélatonine.

- **Céphalée**

Buscemi *et al.*, (2005 et 2006) ont réalisé deux méta-analyses sur les données cliniques d'efficacité et de sécurité de la mélatonine administrée pour les troubles du sommeil primaires<sup>25</sup> et secondaires<sup>26</sup>. Pour la méta-analyse relative aux troubles du sommeil primaire, 10 études incluant approximativement 222 participants ont été retenues pour l'analyse de la sécurité. Les doses de mélatonine impliquées dans ces études ne sont pas spécifiées. Pour la méta-analyse portant sur les troubles secondaires, 7 études ont été retenues, incluant 164 participants. Les doses de mélatonine administrées étaient comprises entre 0,5 et 10 mg. Les effets indésirables les plus souvent décrits sont les maux de tête, les vertiges et la nausée, mais il n'y a pas de différence significative dans l'occurrence de ces effets entre les groupes recevant la mélatonine ou le placebo. Les auteurs concluent sur l'absence d'effet indésirable lié à une administration de mélatonine de courte durée (3 mois) dans cette gamme de doses mais ils estiment que les données sur la toxicité à long terme sont insuffisantes (Buscemi *et al.* 2005, Buscemi *et al.* 2006).

Seabra *et al.* (2000) ont mené une étude afin d'évaluer la toxicité de la mélatonine administrée pendant 28 jours à 30 volontaires en bonne santé, à la dose de 10 mg/j. Dix autres personnes ont reçu un placebo. Dans le groupe recevant la mélatonine, 14 personnes (47 %) ont présenté des maux de tête. Le même symptôme a été rapporté dans le groupe placebo par 3 personnes sur 10 (30 %) conduisant à une différence non significative entre les 2 groupes.

Van Geijlswijk *et al.* (2011) ont mené une étude de suivi dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme d'un traitement par mélatonine chez des enfants prépubères présentant des troubles chroniques de l'endormissement. La durée moyenne de traitement par la mélatonine était de 3 ans environ à une dose moyenne de 2,69 mg/j (de 0,3 mg/j à 10 mg/j). Parmi ces enfants, 38 % ont déclaré ressentir des maux de tête régulièrement. Deux cas (4 %) de prise de poids ont également été déclarés. L'étude ne comportait pas de groupe témoin et les doses de mélatonine reçues par les enfants présentant ces effets indésirables ne sont pas précisées.

La survenue de céphalées est relatée dans d'autres publications où les doses de mélatonine sont comprises entre 2 mg/j et 10 mg/j (Smits *et al.* 2001, Campos *et al.* 2004, EMA 2007, Hoebert *et al.* 2009, Costello *et al.* 2014, Xu *et al.* 2015). Pour ces études, soit aucune donnée sur la significativité de la survenue de cet effet n'est disponible, soit elle est non significative. L'action vasodilatatrice de la mélatonine a été proposée comme mécanisme à l'origine de cet effet (Claustrat 2009).

- **Somnolence / fatigue**

Une étude randomisée avec contrôle placebo, étudiant les effets de 3 mg/j de mélatonine pendant 4 mois sur le sommeil, l'humeur et les bouffées de chaleur chez des femmes en rémission d'un cancer du sein post-ménopausique, rapporte des cas de fatigue et de troubles du sommeil. Quatre participantes sur les 48 du groupe traité par la mélatonine (8 %) se sont retirées de l'essai à cause

---

<sup>25</sup> Les troubles du sommeil primaires ne peuvent être attribués à une cause médicale, psychiatrique ou environnementale. Ils ont une origine physiologique qui affecte directement les mécanismes qui produisent le sommeil.

<sup>26</sup> Les troubles secondaires sont des troubles du sommeil associés à d'autres pathologies, des troubles neurologiques ou des toxicomanies par exemple.

de ces effets indésirables (Chen *et al.* 2014). L'occurrence relative de ces effets entre le groupe traité et le groupe placebo n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique.

Dans l'étude de Seabra *et al.* (2000), précédemment citée, 17 cas de somnolence ont été déclarés comme effet indésirable dans le groupe de 30 personnes (57 %) traitées par 10 mg/j de mélatonine pendant 28 jours. Six personnes sur 10 (60 %) ont reporté cet effet dans le groupe placebo, conduisant à une différence non significative entre les 2 groupes.

Dans la publication de Fallah, Shoroki, et Ferdosian (2015), évaluant, sans groupe contrôle, l'efficacité et la sécurité de l'administration pendant 3 mois de 0,3 mg/kg/j de mélatonine dans la prophylaxie de la migraine chez les enfants, 14 enfants sur 60 (23 %) ont présenté une somnolence diurne qui a entraîné l'arrêt du traitement chez 3 d'entre eux. Les effets ont disparu 2 ou 3 semaines après l'arrêt de la mélatonine.

De nombreuses autres publications traitant de l'efficacité et de la sécurité de la mélatonine, administrée pendant plusieurs jours, semaines ou mois, listent la somnolence comme effet indésirable perçu par les participants. Les doses de mélatonine retenues dans ces essais sont comprises entre 0,05 mg/j et 10 mg/j (Arendt 1997, Buscemi *et al.* 2005, Buscemi *et al.* 2006, EMA 2007, Miano *et al.* 2008, Hoebert *et al.* 2009, Gringras *et al.* 2012, Costello *et al.* 2014, Xu *et al.* 2015). Dans la majorité des études, soit la survenue de somnolence est non significative par rapport au placebo soit aucune donnée sur la significativité de survenue n'est disponible.

Afin d'objectiver cette somnolence, Cajochen *et al.* (1996) ont mené deux expérimentations en double aveugle contrôlées *versus* placebo chez 8 étudiants masculins en bonne santé. Dans la première, 5 mg de mélatonine ont été administrés à 18 heures. Dans la deuxième, la dose unique de 5 mg était administrée à 13 heures. Toutes les 30 minutes, une auto-évaluation de la fatigue et de l'humeur a été menée. En parallèle, la salive était récoltée pour analyser la teneur en mélatonine. Des électroencéphalogrammes (EEG) ont également été réalisés. Pour les deux expérimentations, l'administration de mélatonine, comparativement au placebo, a augmenté significativement la somnolence subjective. Les résultats des EEG montrent une augmentation des fréquences thêta/alpha de l'EEG après l'administration de la mélatonine, permettant d'objectiver la somnolence évaluée. Enfin, les auteurs montrent que l'augmentation des fréquences thêta/alpha de l'EEG apparaît en même temps que l'augmentation des concentrations salivaires de mélatonine, alors que l'augmentation de la somnolence subjective s'est produite plus tard. La mélatonine exogène agit donc immédiatement sur l'EEG. Les auteurs mettent en garde sur une possible altération de la vigilance après l'administration de mélatonine.

Sur ce constat, Suhner, Schlagenhauf, Tschopp, *et al.* (1998) ont voulu étudier l'impact de l'administration de mélatonine sur la performance à la conduite routière. Pour cela, 20 hommes et femmes en bonne santé âgés de 21 à 57 ans ont été recrutés pour une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo, menée en double-aveugle et croisée. Chaque jour de test, 5 mg de mélatonine ou le placebo ont été administrés à 16h30. Une heure plus tard, une série de tests a été effectuée et la somnolence subjective a été évaluée. L'attention sélective est le seul paramètre objectif qui a été significativement affecté par la mélatonine, avec cependant, des valeurs restant dans la gamme normale. Ni l'examen clinique, ni l'oscillation du corps n'ont été influencés par l'administration de mélatonine. La somnolence subjective a, quant à elle, été augmentée par la mélatonine, bien que le résultat n'ait été significatif qu'après une tâche de concentration prolongée. En raison de la somnolence subjective accrue après l'administration de cette hormone, les auteurs invitent à la prudence lors de la conduite après la prise de mélatonine.

Le RCP du Circadin® mentionne que « le Circadin® peut entraîner une somnolence. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence si les effets de cette somnolence sont susceptibles de poser un problème de sécurité » (Vidal 2017).

Malgré la fréquence élevée d'apparition de symptômes du type céphalée, vertige ou malaise et la présence de données physiologiques explicatives, il est difficile de conclure sur le rôle de la mélatonine dans l'apparition de ces symptômes ou sur une dose-seuil de survenue. En effet, la majorité des données sont issues d'études d'efficacité où la survenue de ces effets n'est pas significative par rapport au placebo. Pour d'autres études, l'absence de groupe placebo ne permet pas d'objectiver leur apparition. Par ailleurs, l'imputabilité de la mélatonine dans la survenue de l'effet n'est jamais étudiée. Enfin, les doses utilisées dans ces différentes études sont majoritairement supérieures à la dose autorisée dans les compléments alimentaires en France.

La survenue de somnolence suite à l'administration de mélatonine s'explique par ses propriétés hypnotiques. Si les cas de somnolence sont majoritairement rapportés pour des doses de mélatonine supérieures à celles que l'on retrouve dans les compléments alimentaires, les personnes pratiquant des activités lors desquelles une baisse de vigilance pourrait avoir des incidences sur sa sécurité ou sur celle d'autrui ne doivent pas consommer de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

#### ➤ Effets gastroentérologiques

Deux cas de douleurs abdominales et de vomissements, jugés vraisemblables, ont été déclarés en nutrivigilance.

Les troubles gastro-intestinaux sont des effets secondaires fréquemment rapportés suite à l'administration de mélatonine (Claustrat 2009). En effet, de nombreux cas ont été observés dans différentes études où la mélatonine a été administrée pendant plusieurs jours, semaines ou mois, à des doses comprises entre 0,1 mg/j et 10 mg/j (Suhner, Schlagenhauf, Johnson, *et al.* 1998, Buscemi *et al.* 2005, EMA 2007, Hoebert *et al.* 2009, Wade *et al.* 2010, Gringras *et al.* 2012, Wade *et al.* 2014, Costello *et al.* 2014, Fallah, Shoroki, et Ferdosian 2015). Cependant, l'occurrence de ces effets est généralement identique dans le groupe placebo, lorsqu'il existe. De plus, pour les études où plusieurs doses sont testées, aucune donnée n'existe sur la dose de mélatonine à l'origine de l'effet indésirable.

Des études ont mis en évidence l'existence de récepteurs de la mélatonine au niveau du tractus gastro-intestinal. L'activation de ces récepteurs pourrait expliquer certains troubles gastro-intestinaux observés par un effet sur la motricité intestinale (Guardiola-Lemaître 1997).

L'apparition de troubles gastro-intestinaux est fréquemment rapportée après une administration de mélatonine. La présence de récepteurs au niveau du tractus gastro-intestinal pourrait expliquer certains de ces effets. Cependant, aucune donnée n'existe sur la significativité de leur survenue comparée aux groupes contrôles.

#### ➤ Effets cardiovasculaires

Deux cas de palpitations, jugés d'imputabilité vraisemblable, ont été reçus en nutrivigilance. Deux cas de tachycardie et de bradycardie, jugés d'imputabilité possible, ont également été déclarés dans le cadre de tentatives de suicide.

Un cas de palpitations a été signalé dans une étude de Wade *et al.* (2010), financée par l'industrie pharmaceutique. Une femme de 68 ans, ayant reçu 2 mg/j de mélatonine pendant plusieurs semaines a ressenti des palpitations. Cet effet a été jugé comme probablement lié à la mélatonine. Cette personne présentait des antécédents de palpitations.

Dans l'étude de Fallah, Shoroki, et Ferdosian (2015), destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité de 0,3 mg/kg/j de mélatonine pendant 3 mois dans la prophylaxie de la migraine chez les enfants,

une hypotension moyenne a été observée chez 2 enfants (4%). En l'absence de groupe contrôle, la significativité de la survenue de cet effet n'a pu être évaluée.

Quatres autres études ont montré que la mélatonine, à la dose unique de 1 mg, pouvait réduire la pression artérielle, la réactivité vasculaire, l'index de pulsatilité de l'artère carotide interne et les catécholamines circulantes, par rapport au placebo chez des participants sains. Certains de ces effets s'expliquent par la présence de récepteurs à la mélatonine (MT1 et MT2) dans les tissus vasculaires et cardiaques (cardiomyocytes, ventricule gauche et artères coronaires). L'activation des récepteurs MT1 conduit à une vasoconstriction alors que l'activation des récepteurs MT2 mène à une vasodilatation. Cependant, les actions vaso-régulatrices de la mélatonine sont complexes et peuvent impliquer à la fois des mécanismes centraux et périphériques. Par ailleurs, des concentrations de mélatonine abaissées par rapport à des sujets sains, ont été relevées chez des personnes souffrant de pathologies d'origine cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque congestive, les maladies cardiaques ischémiques ou après un infarctus aigu du myocarde (Pandi-Perumal *et al.* 2017).

Dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le Circadin<sup>®</sup>, le laboratoire pharmaceutique Neurim a analysé les paramètres cardiovasculaires de 38 patients présentant des troubles de cette nature. Deux milligrammes de mélatonine par jour pendant 4 semaines n'ont pas modifié le rythme cardiaque ou la pression artérielle chez ces patients (EMA 2007).

L'occurrence des effets indésirables cardiovasculaires après la consommation de mélatonine est faible dans la littérature. Les effets indésirables observés dans les cas déclarés en nutrivigilance, peuvent être liés à la présence de récepteurs de la mélatonine au niveau du système cardiovasculaire. Cependant, les produits incriminés, consommés pour certains dans un contexte de tentative de suicide en association avec des médicaments, contenaient de nombreux autres composants pouvant expliquer les effets cardiovasculaires.

### ➤ Effets neurologiques

Trois cas d'effets neurologiques reçus en nutrivigilance ont pu être analysés. Il s'agit d'un cas de syndrome sérotoninergique (agitation, hallucination, hypersudation) et de deux cas de tremblements dont l'un est accompagné de spasmes. Ils ont été jugés d'imputabilité intrinsèque vraisemblable.

Ces symptômes spécifiques n'ont pas été retrouvés dans la littérature, néanmoins, d'autres effets indésirables de nature neurologique sont documentés.

#### • Migraine

Citera *et al.* (2000) ont mené une étude, sans contrôle placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'effet de 3 mg de mélatonine sur les troubles du sommeil, la fatigue et la douleur chez 21 patientes atteintes de fibromyalgie. Une femme a quitté l'étude suite à l'apparition de migraines après la prise de mélatonine. Un lien entre la consommation de mélatonine et l'apparition des migraines a été établi du fait de la disparition des symptômes après l'arrêt du traitement et de leur réapparition à sa réintroduction.

Plusieurs études ont montré que la concentration plasmatique de mélatonine endogène ou la concentration urinaire de 6-sulfatoxymélatonine sont plus basses chez les personnes souffrant de migraines (Claustrat *et al.* 1989, Masruha *et al.* 2010, Kozak *et al.* 2017).

L'article d'Annoni et Cook (2011) relate le cas d'un homme de 37 ans, qui pendant plus de 15 ans a présenté 4 à 6 crises de migraine avec aura par an. En 2004, il débute la prise de 3 à 6 mg de mélatonine, de 2 à 4 fois par mois pour aider à s'endormir. La fréquence de ses crises de migraine augmente avec le déclenchement, 8 fois sur 10 environ, de crises avec aura matinales 24 à 48

heures après la prise de mélatonine. L'intensité de la migraine semble être, au moins partiellement, dépendante de la dose. En décembre 2010, il arrête la prise de mélatonine et n'a subi aucune crise jusqu'à sa dernière visite médicale en juillet 2011. Les auteurs de cet article suggèrent que les crises de migraines pourraient être liées à la baisse de concentration de mélatonine provoquée par l'arrêt de la prise de mélatonine exogène. Ce cas suggère que la mélatonine peut jouer un rôle dans l'apparition des migraines.

- **Epilepsie**

Les données disponibles indiquent que les concentrations de mélatonine chez les patients atteints d'épilepsie non équilibrée étaient plus basses que celles de sujets contrôles (ne présentant pas de troubles du sommeil ni de pathologie neurologique). Cependant, elles sont multipliées par trois dans les 24 heures après des convulsions (Bazil *et al.* 2000).

Dans une étude de 1998, la mélatonine a été administrée à 6 enfants présentant des déficits neurologiques et des troubles chroniques du sommeil. Le traitement consistait en une administration de 5 mg de mélatonine par voie orale ou *via* un tube de gastrostomie à l'heure habituelle du coucher du patient. Chez 4 patients traités (67 %), une aggravation ou le déclenchement d'une crise d'épilepsie ont été rapportés, conduisant à l'arrêt de l'étude. L'évolution des crises a été systématiquement favorable après l'arrêt de la mélatonine (Sheldon 1998).

Dans une autre étude, un garçon a développé une crise d'épilepsie généralisée d'intensité légère après avoir reçu 5 mg/j de mélatonine pendant 4 mois (Smits *et al.* 2001).

Enfin, Sandyk, Tsagas, et Anninos (1992) ont publié le cas d'une femme de 21 ans, atteinte d'épilepsie incontrôlée, chez laquelle l'activité épileptiforme a été mesurée par magnétoencéphalographie (MEG) 45 minutes après qu'on lui ait administré 3 mg de mélatonine. Les résultats ont indiqué une augmentation de l'activité épileptiforme et la patiente a déclaré avoir présenté dans l'après-midi quatre brèves crises d'épilepsie, durant chacune quelques secondes.

Au contraire, des articles mettent en évidence une propriété anticonvulsivante de la mélatonine, proposée comme résultant de son effet d'augmentation de la concentration cérébrale en GABA. Jain et Besag (2013) ont mené une revue de la littérature sur les données existantes sur le rôle de la mélatonine exogène dans l'épilepsie. Parmi 26 articles publiés entre janvier 1990 et mai 2012 qui signalaient une association entre la mélatonine et l'épilepsie, 7 ne fournissaient pas d'informations pertinentes. Deux essais randomisés, contrôlés, et menés en double aveugle n'ont montré aucun effet de la mélatonine sur l'incidence des crises d'épilepsie. Sept études, dont un essai mené en double aveugle avec un contrôle placebo, ont révélé une réduction de la fréquence des crises. Les essais ouverts ont, eux, montré des résultats contradictoires. Les auteurs soulignent le manque de données disponibles, le peu d'études réalisées et le besoin de mener des essais randomisés, en double aveugle et avec un contrôle placebo sur ce sujet. Ils indiquent cependant qu'il est raisonnable de conclure provisoirement que la mélatonine n'a pas un effet marqué sur les crises d'épilepsie.

- **Syndrome des jambes sans repos**

Une étude suggère que la mélatonine, par son inhibition de la transmission de la dopamine, pourrait aggraver les symptômes liés au syndrome des jambes sans repos. Whittom *et al.* (2010) ont administré, à 19 heures, 3 mg de mélatonine à 8 sujets atteints du syndrome des jambes sans repos primaire, afin d'étudier l'impact de l'augmentation des concentrations circulantes de mélatonine exogène sur les symptômes moteurs. Ces derniers se sont aggravés chez tous les sujets ayant reçu de la mélatonine exogène. Les auteurs rappellent cependant que la limite principale de cette étude est le faible nombre de personnes incluses.



L'apparition de migraine et l'aggravation d'un syndrome des jambes sans repos consécutives à la consommation de mélatonine ne peuvent être exclues.

L'influence de la mélatonine sur le déclenchement de crises épileptiques, chez des patients dont le traitement contrôle ou non les crises, est controversée et encore insuffisamment documentée. Dans ce contexte d'incertitude, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans avis de leur médecin est déconseillée aux personnes souffrant d'épilepsie.

### ➤ Effets psychiatriques

Seul un cas d'effet psychiatrique a pu être analysé en nutrivigilance. Il s'agit d'un cas de cauchemars, d'imputabilité vraisemblable. D'autres effets indésirables de nature psychiatrique ont été identifiés lors de l'analyse de la bibliographie (agitation, troubles de l'humeur, dépression).

#### • Cauchemars

Le cas d'apparition de cauchemars, déclaré en nutrivigilance, concerne un homme de 87 ans qui, désireux de se sevrer d'un hypnotique (Zopiclone), a consommé 2 gélules d'un complément alimentaire contenant 1 mg de mélatonine. Il s'est endormi sans difficulté mais s'est réveillé après 4 heures de cauchemars. Le lendemain, il a renoncé à reprendre de la mélatonine et a repris du Zopiclone.

Les cauchemars survenus après la prise de mélatonine font partie des effets fréquemment rapportés dans la littérature (Guardiola-Lemaître 1997). Cet effet a été rapporté par exemple pour une dose de 3 mg/j pendant 4 mois chez des femmes ménopausées (Chen *et al.* 2014) ou chez des enfants après une prise régulière (de 2-3 fois par semaine à plusieurs fois par an) de 0,5 mg/j à 10 mg/j de mélatonine pendant 1 à 57 mois (Hoebert *et al.* 2009).

Dans l'étude de Jockovich *et al.* (2000), 1 mg/j de mélatonine a été administré pendant 3 jours à 19 sujets sains. Aucun effet indésirable n'a été rapporté excepté des rêves anormaux chez 1 sujet qui a, par ailleurs, signalé une augmentation des facteurs de stress psychosociaux au moment de l'expérience en raison de circonstances personnelles indépendantes de l'étude.

Un cas d'apparition de cauchemars suite à la prise de 8 mg de rameltéon, agoniste des récepteurs de la mélatonine, a également été publié. La fréquence des cauchemars a diminué après l'arrêt de ce produit (Shah et Kablinger 2015).

#### • Agitation/humeur

Des troubles de l'humeur ou une agitation ont été rapportés chez des personnes présentant des troubles du comportement ou psychiatriques.

Riemersma-van der Lek *et al.* (2008) ont conduit une étude randomisée, en double aveugle et contre contrôle placebo, pour déterminer l'impact individuel ou combiné de la lumière vive et de la mélatonine (2,5 mg/j pendant une durée moyenne de 15 mois) sur le déclin cognitif, l'humeur, le comportement et les troubles du sommeil chez 189 personnes âgées atteintes de démence. Les résultats montrent que la mélatonine seule a affecté négativement l'humeur des participants selon l'observation des soignants. Les auteurs de cet article concluent que l'utilisation à long terme de mélatonine par des personnes âgées ne peut être recommandée qu'en combinaison avec de la lumière, pour supprimer ses effets indésirables sur l'humeur.

Gringras *et al.* (2012) ont mené une étude randomisée, en double aveugle et avec un contrôle placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la mélatonine administrée pendant 12 semaines dans le traitement des troubles du sommeil sévères chez des enfants (146 enfants âgés de 3 à 15 ans) présentant des troubles neurologiques ou du développement. Les enfants du groupe traité ont commencé avec une dose de mélatonine de 0,5 mg/j, qui a ensuite été augmentée à 2, 6 ou 12 mg/j en fonction de leur réponse au traitement. Seize enfants sur 70 dans

le groupe traité par la mélatonine (23 %) ont rapporté des changements d'humeur, *versus* 17 sur 76 dans le groupe placebo (22 %). Treize enfants (19 %) ont présenté une augmentation de l'excitabilité dans le groupe traité, contre 16 (21 %) dans le groupe placebo. Aucun test statistique formel n'a été effectué pour évaluer la significativité de ces effets.

Richings et Feroz-Nainar (2010) décrivent 3 cas de patients présentant une déficience intellectuelle et traités par différents psychotropes, pour lesquels un traitement par la mélatonine a été associé à une augmentation de l'agitation. Les doses incriminées quotidiennes étaient de 2,5 mg, 6 mg et 10 mg. Pour chaque cas, les effets se sont améliorés après l'arrêt ou la diminution de la dose de mélatonine. Les auteurs suggèrent que la mélatonine soit utilisée avec précaution chez les personnes présentant une déficience intellectuelle ou des troubles mentaux, spécialement chez ceux ayant des antécédents d'agitation.

Braam *et al.* (2008) ont mené une étude randomisée avec contrôle placebo sur 51 enfants présentant des troubles du sommeil chroniques liés à une déficience intellectuelle. Pendant 4 semaines, les individus âgés de 6 ans ou plus ont reçu quotidiennement à 19 heures soit 5 mg de mélatonine dans un comprimé à libération rapide soit un placebo. Les individus âgés de moins de 6 ans ont reçu une dose quotidienne de 2,5 mg de mélatonine à 18 heures. Dans le groupe traité, 5 individus sur 29 (17 %) ont présenté une augmentation des pleurs en journée et une agitation. Ces effets n'ont pas été observés dans le groupe placebo.

- **Dépression**

Enfin, quelques données sont disponibles sur l'effet de la mélatonine sur des personnes atteintes de dépression.

Carman *et al.* (1976) ont conduit une étude sur 6 patients présentant une dépression majeure et 2 patients atteints de la maladie de Huntington. Ils ont reçu des doses variables de mélatonine soit oralement, divisées en 4 doses journalières égales, soit par voie intraveineuse, 1 ou 2 fois par jour pendant 3 à 12 jours. Les doses orales administrées pouvaient aller jusqu'à 1600 mg/jour. La dose administrée par voie intraveineuse pouvait aller jusqu'à 250 mg/jour. Cette étude montre une exacerbation de la dépression. L'étude a été arrêtée au vu du rôle négatif de la mélatonine sur la dépression des patients inclus dans l'étude. Les doses employées dans cette étude sont nettement supérieures à celles que l'on retrouve classiquement dans la littérature.

Force, Hansen, et Bedell (1997) relatent un cas de psychose aiguë survenue chez une personne qui aurait consommé une forte dose de mélatonine (environ 30 mg) en association avec de la fluoxétine (10 mg). Il s'agit d'une femme de 73 ans, présentant des antécédents de dépression et d'anxiété mais pas de psychose, qui consommait quotidiennement 10 mg de fluoxétine, 3 à 6 mg de mélatonine, des œstrogènes conjugués en prévention de l'ostéoporose (1,25 mg/j), des vitamines, ainsi que du béclométasone en spray nasal en cas de rhinite allergique. Admise à l'hôpital pour un état confusionnel, des délires et une paranoïa, elle a déclaré à ce moment-là avoir pris 10 comprimés de mélatonine le matin même. Après une nuit à l'hôpital, son état mental est redevenu normal. Elle a alors déclaré ne pas avoir pris plus de 1 ou 2 comprimés de mélatonine. Les auteurs du cas suggèrent que l'épisode psychotique de la patiente est la conséquence d'une possible interaction entre la mélatonine et la fluoxétine.

Des cauchemars, une altération de l'humeur ou une agitation et une exacerbation de la dépression ont été rapportés après la consommation de mélatonine. La mélatonine possède une activité de modulation de l'humeur. Les données disponibles portent sur des populations particulières, atteintes de troubles du comportement ou de l'humeur et pour des doses supérieures à celles présentes dans les compléments alimentaires.

La consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans avis de leur médecin est déconseillée aux personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

➤ Effets dermato-allergologiques

Un seul cas analysable d'effet dermatologique a été reçu en nutrivigilance. Il concerne un cas de prurit et de plaques apparues sur le corps et le cuir chevelu, d'imputabilité possible. Concernant les effets allergologiques, un choc anaphylactique, d'imputabilité possible, a été rapporté en nutrivigilance.

Ces types d'effets sont très peu rapportés dans la littérature. Un article décrit l'apparition de deux cas indépendants d'éruption pénienne chez des hommes de 35 et 42 ans, ayant consommé le même produit contenant 3 mg de mélatonine. Le premier patient a indiqué qu'il le prenait à chaque fois qu'il allait à l'étranger et qu'il avait connu un épisode similaire 4 mois plus tôt. L'anamnèse n'est pas connue pour le second patient. Chez ces deux patients, un test de provocation par voie orale a été effectué, consistant en l'administration de 1 mg de mélatonine pure. Six à huit heures après, des plaques sont apparues chez les deux patients sur les sites précédemment affectés, accompagnées d'une sensation de brûlure. Les lésions ont disparu dans les 10 jours suivants, sans séquelles (Bardazzi *et al.* 1998).

Les autres données disponibles sont des cas d'effets indésirables rapportés dans les études d'efficacité de la mélatonine. Hoebert *et al.* (2009), dans leur étude sur l'efficacité et la sécurité à long terme (1 à 57 mois) de 0,5 à 10 mg/j de mélatonine chez des enfants présentant un trouble du déficit de l'attention et une insomnie chronique du sommeil, ont observé un changement de la pigmentation de la peau chez deux enfants (2 %). Une autre étude, dont l'objectif était d'observer les effets à long terme de l'administration de mélatonine par voie orale sur la couleur de la peau humaine, n'a pas mis en évidence de modification de la pigmentation chez 7 patients atteints de mélanome malin suite à la prise de mélatonine (5 à 700 mg/m<sup>2</sup>/j) pendant 5 à 32 mois (McElhinney *et al.* 1994).

L'étude de Gringras *et al.* (2012), précédemment décrite, évaluant l'efficacité et la sécurité de la mélatonine dans le traitement des troubles sévères du sommeil chez 146 enfants présentant des troubles neurologiques ou du développement, rapporte 11 cas (16 %) de rash cutané dans le groupe traité par 2, 6 ou 12 mg/j de mélatonine pendant 12 semaines, contre 8 (11 %) dans le groupe placebo. Aucun test statistique n'a été effectué pour évaluer la significativité de cet effet.

Dans une étude randomisée, en double-aveugle avec un contrôle placebo, conduite chez 72 enfants souffrant de troubles chronique de l'endormissement, recevant 0,05, 0,1, ou 0,15 mg/kg/j de mélatonine ou un placebo pendant une semaine, 15 enfants (21 %) ont présenté des rougeurs aux joues, aux oreilles et aux yeux dans l'heure après l'administration. La rougeur des joues a été signalée dans les trois groupes de doses de mélatonine avec une fréquence plus élevée pour le groupe ayant reçu la plus forte dose (Van Geijlswijk *et al.* 2010).

Enfin, aucun cas d'allergie à la mélatonine n'a été rapporté au Réseau d'Allergo-Vigilance<sup>27</sup>.

Peu de cas d'effets indésirables dermatologiques, suite à la prise de mélatonine, ont été rapportés dans la littérature.

Aucun cas d'allergie n'a été rapporté dans la littérature, à l'exception du cas de nutrivigilance pour lequel aucun résultat de tests allergologiques n'est disponible.

<sup>27</sup> Le Réseau d'Allergo-Vigilance a été créé en 2001. Il a notamment pour mission de tenir un registre des cas d'anaphylaxies sévères.

### ➤ Effets uro-néphrologiques

Un seul cas d'effet indésirable d'ordre uro-néphrologique, jugé d'imputabilité douteuse, a été reçu en nutrivigilance. Il relate l'apparition d'une néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique chez une femme atteinte de spondylarthrite ankylosante.

Les seuls effets d'ordre uro-néphrologique reportés dans la littérature concernent des effets de la mélatonine sur la miction ou des cas d'incontinence nocturne. Van Geijlswijk *et al.* (2010) ont mené une étude randomisée en double-aveugle avec contrôle placebo chez 72 enfants âgés de 6 à 12 ans, souffrant de troubles chroniques de l'endormissement. Ils ont reçu, pendant une semaine, 0,05, 0,1 ou 0,15 mg/kg/j de mélatonine ou un placebo. Un participant, recevant une dose de 0,05 mg/kg/j de mélatonine, a interrompu le traitement en raison d'une incontinence nocturne que la mère a attribué au produit. Deux autres participants, ayant reçu une dose de 0,1 et 0,15 mg/kg/j de mélatonine ont déclaré une augmentation de la miction le soir et la nuit.

D'autres cas d'incontinence nocturne sont survenus après une administration à long terme de 0,5 mg à 10 mg/j de mélatonine chez des enfants présentant un trouble du déficit de l'attention et une insomnie chronique du sommeil (Hoebert *et al.* 2009).

Aucun autre cas d'effet uro-néphrologique et aucune donnée sur une potentielle néphrotoxicité de la mélatonine n'ont été retrouvés dans la littérature.

Très peu de données sont disponibles sur les effets urologiques et néphrologiques de la mélatonine. Les seuls effets observés sont une incontinence ou une augmentation de la miction nocturne chez des enfants.

### ➤ Effets hépatiques

Un cas de cytolyse hépatique, d'imputabilité possible, a été reçu en nutrivigilance. Il concernait une femme chez laquelle une hépatite auto-immune avait été diagnostiquée. Ce cas sera détaillé dans le paragraphe suivant relatif aux effets de la mélatonine sur le système immunitaire.

Les seules données disponibles dans la littérature sur l'hépatotoxicité de la mélatonine portent sur la description de cas d'hépatites mettant en jeu un mécanisme auto-immun.

### ➤ Effets sur les maladies inflammatoires ou auto-immunes

La mélatonine est connue pour avoir des propriétés immunomodulatrices. Elle régule le système immunitaire en exerçant son action à différents niveaux, par la stimulation de ses récepteurs présents sur les cellules immunocompétentes, le maintien de la prolifération cellulaire et la modulation de la production de cytokines (Rivara *et al.* 2015).

Comme indiqué précédemment, un cas de néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique survenue chez une femme atteinte de spondylarthrite ankylosante a été analysé en nutrivigilance. L'imputabilité a été fixée à douteuse du fait de la prise concomitante d'AINS, connus comme susceptibles d'entraîner ce type d'effet indésirable.

Un cas de cytolyse hépatique reçu en nutrivigilance et jugé d'imputabilité possible concerne une femme de 60 ans atteinte d'une hépatite auto-immune. Le traitement immunosuppresseur avait été arrêté en 2014. En septembre 2015, elle débute la consommation d'un complément alimentaire contenant de la mélatonine. Quelques jours après, une asthénie apparaît brutalement. Le bilan biologique met en évidence une hépatite aiguë cytolytique. Elle présente un syndrome cholestatique associé. L'examen clinique ne montre pas d'hépatosplénomégalie, d'adénopathie périphérique ou d'autres signes d'insuffisance hépatocellulaire. Les sérologies hépatites A, B et C, EBV, HHV6 sont négatives. Les anticorps anti-muscle lisse, anti-mitochondrie et anti LKM1 sont

négatifs. Les anticorps anti-nucléaires sont positifs au 1/160ème. Les membres du groupe de travail ont conclu que le déclenchement d'une nouvelle poussée d'hépatite auto-immune par le complément alimentaire ne pouvait être exclu.

Un cas d'hépatite auto-immune survenu après la prise de mélatonine a été publié par Hong et Riegler (1997). Il concerne une femme de 39 ans, sans antécédent médical, ayant consommé 3 mg/j de mélatonine pendant 2 semaines pour une insomnie. Une semaine après l'arrêt, elle se plaint d'une irritabilité émotionnelle et d'une fatigue. Après l'apparition d'une jaunisse, elle se rend à l'hôpital, où le diagnostic d'hépatite auto-immune est posé. Les auteurs indiquent que le délai entre la prise de la mélatonine et le développement de l'hépatite auto-immune, ainsi que les propriétés immunomodulatrices décrites pour cette molécule, suggèrent un rôle possible de la mélatonine dans le développement de ce trouble auto-immun. Ils proposent l'hypothèse d'une stimulation, par la mélatonine, de l'activité des lymphocytes T, qui peut conduire à la production d'auto-anticorps pouvant précipiter chez certaines personnes une hépatite auto-immune.

Enfin, Fourman et Robert Meyer (2013) relatent le développement d'une hépatite auto-immune chez un homme de 50 ans, un mois après le début de la consommation de 8 mg de rameltéon (agoniste des récepteurs de la mélatonine). Au regard de la compatibilité du délai d'apparition de la pathologie suite à la prise de rameltéon et des activités immunostimulatrices des composés mélatoninergiques, ils supposent un rôle de ce produit dans le développement de l'hépatite auto-immune chez ce patient.

Par ailleurs, Calvo *et al.* (2002) décrivent le cas d'une femme atteinte de la maladie de Crohn traitée par corticoïdes et sulfasalazine. En avril 2000, la patiente décide de prendre des capsules de 3 mg de mélatonine avant de se coucher. Quatre jours plus tard, elle commence à ressentir les symptômes de la phase active de maladie de Crohn (diarrhée, crampes abdominales). Vingt-quatre heures après l'arrêt de la mélatonine, elle présente une rémission complète des symptômes. Les auteurs concluent que, dans la maladie de Crohn et probablement dans d'autres maladies dysimmunitaires, l'induction de la sécrétion de différentes cytokines (IL-2 et IL-12) par la mélatonine pourrait exacerber les symptômes de ces maladies.

La même équipe a également publié le cas d'un homme de 56 ans, souffrant d'une rectocolite hémorragique traitée par corticoïdes et sulfasalazine, qui a présenté deux mois après le début de la consommation de 3 mg/j de mélatonine, les symptômes de la phase active de sa pathologie. Dans un premier temps, la mélatonine a été poursuivie et les doses de corticoïdes augmentées. Les symptômes ne cessant pas, le patient a été hospitalisé et le traitement de mélatonine a été stoppé. Vingt-quatre à 48 heures plus tard, le patient s'est trouvé en complète rémission (Maldonado et Calvo 2008).

Enfin, les concentrations sériques de mélatonine endogène sont plus élevées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde que chez des sujets sains (Sulli *et al.* 2002). Par ailleurs, plusieurs études menées sur des modèles animaux suggèrent que la mélatonine tend à favoriser le développement de la polyarthrite rhumatoïde ou à en augmenter la gravité (Lin *et al.* 2013).

Plusieurs cas d'apparition ou de réactivation de maladies inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et polyarthrite rhumatoïde) et auto-immunes (hépatite) après la consommation de mélatonine sont décrits dans la littérature. La consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine doit être évitée chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes.

#### ➤ Effets sur le système respiratoire

Des déclarations d'effets indésirables respiratoires ont été reçues en nutrivigilance. Elles étaient insuffisamment documentées pour être analysées. Des données ayant cependant été retrouvées dans la littérature sur ce type d'effet, elles sont présentées ci-après.

Des équipes ont travaillé sur le rôle de la mélatonine dans la pathogénèse de l'asthme. Sutherland *et al.* (2002) ont montré que la mélatonine, à des doses physiologiques, est pro-inflammatoire et qu'elle est associée à une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$ , interleukines 1 et 6 chez 5 volontaires sains ou 18 asthmatiques (particulièrement pour ceux présentant un asthme nocturne). En 2003, la même équipe trouve des concentrations de mélatonine endogène significativement plus élevées chez 7 personnes présentant un asthme nocturne que chez 11 personnes saines ( $67,6 \pm 5,0$  pg/mL contre  $53,5 \pm 4,0$  pg/mL). Elle met également en évidence un retard dans la sécrétion de mélatonine chez les personnes asthmatiques (Sutherland *et al.* 2003). Une autre étude qui a évalué, *in vitro*, le rôle de la mélatonine dans le tonus musculaire des anneaux trachéaux de rat montre qu'un traitement par la mélatonine renforce les réponses à la contraction, mais n'affecte pas les réponses de relaxation (Karasu-Minareci, Kaya, et Yildirim 2012). L'ensemble de ces auteurs conclut à un potentiel effet néfaste de la mélatonine dans l'asthme et recommande aux personnes asthmatiques d'éviter sa consommation.

Ces données sont à mettre en regard d'autres études mettant en avant le caractère anti-inflammatoire de la mélatonine et son potentiel rôle bénéfique dans l'asthme ou d'autres pathologies respiratoires (Nabavi *et al.* 2017). Enfin, Campos *et al.* (2004), dans une étude randomisée en double aveugle avec contrôle placebo, ont montré que l'administration de 3 mg/j de mélatonine pendant 4 semaines avait amélioré le sommeil chez 12 personnes asthmatiques, sans signe d'aggravation des symptômes respiratoires.

Les données sur le rôle de la mélatonine dans le déclenchement de crises d'asthme sont contradictoires. Dans ce contexte d'incertitude, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans avis de leur médecin est déconseillée aux personnes asthmatiques.

### ➤ Effets sur le métabolisme du glucose et de l'insuline

Aucun cas de nutrivigilance suffisamment documenté relatif à des effets endocriniens n'a pu être analysé mais des données sont présentes dans la littérature.

Rubio-Sastre *et al.* (2014), dans une étude en simple aveugle contre placebo incluant 21 femmes en bonne santé, ont observé une diminution de la tolérance au glucose lors de tests d'hyperglycémie orale provoquée, après une administration de 5 mg de mélatonine. Des effets sur la sécrétion d'insuline (pour les tests réalisés le matin) et sur la sensibilité à celle-ci (le soir) ont été relevés. Les auteurs concluent à une interaction possible entre la mélatonine et la tolérance au glucose, en particulier chez des sujets prédisposés à l'intolérance au glucose, incitant à l'éloignement des prises de mélatonine des repas.

La mélatonine joue un rôle important dans la régulation du métabolisme du glucose et de l'insulinémie mais le mécanisme exact de ses actions n'a pas été établi. Il est suggéré que la mélatonine agirait directement sur les hépatocytes et les cellules  $\beta$  du pancréas. Par ailleurs, des études ont montré que les patients diabétiques présentaient des concentrations nocturnes de mélatonine inférieures à celles de personnes non diabétiques (Lardone *et al.* 2014).

Deux études à long terme (5 et 6 mois) ont été menées par le laboratoire Neurim, dans le cadre de la demande d'AMM pour le Circadin<sup>®</sup> incluant au total 80 personnes diabétiques de type 2 souffrant d'insomnie. Aucune influence délétère sur l'équilibre glycémique n'a été mise évidence pour cette population à la posologie de 2 mg/j (EMA 2007).

La mélatonine est impliquée dans la régulation de l'insulinémie et du métabolisme du glucose, mais les données de la littérature ne permettent pas d'identifier un risque particulier chez les diabétiques.

➤ **Autres effets**

Deux cas de troubles rhumatologiques ont été déclarés en nutrivigilance. Il s'agit d'un cas de myalgies et d'un cas d'arthralgies associées à des crampes, d'imputabilités jugées vraisemblables.

Un cas de troubles oto-rhino-laryngologiques a également été déclaré. Il s'agit d'un cas de stomatodynie et de rougeur de gorge, d'imputabilité jugée vraisemblable.

Dans l'étude de Wade *et al.* (2010), financée par le laboratoire Neurim, la rhinopharyngite et l'arthralgie ont été les effets indésirables les plus rapportés, à la fois dans le groupe traité par 2 mg de mélatonine à libération prolongée pendant plusieurs semaines et dans le groupe placebo. Les auteurs concluent que le profil de sécurité de la mélatonine est similaire à celui du placebo au regard de l'incidence et du type d'effets indésirables rapportés.

Les seuls cas d'atteintes rhumatologiques ou oto-rhino-laryngologiques ont été rapportés en nutrivigilance. A ce jour, aucune donnée de la littérature ne met en cause la mélatonine dans la survenue de ces types d'effets.

### 3.2.6. Interactions médicamenteuses

En l'absence de données spécifiques sur les interactions des compléments alimentaires contenant de la mélatonine, les données considérées ici sont notamment celles issues du RCP du Circadin® (Vidal 2017).

➤ **Interactions pharmacocinétiques**

Des interactions d'ordre pharmacocinétique entre la mélatonine et des médicaments co-administrés peuvent survenir. Les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 voire CYP2C19 sont impliquées dans le métabolisme de la mélatonine (Ma *et al.* 2005, Vidal 2017). Par conséquent, des interactions entre la mélatonine et d'autres substances actives inductrices, inhibitrices de ces enzymes et/ou métabolisées par celles-ci sont possibles. Chez les patients traités par le 5- ou le 8- méthoxypsoralène, la cimétidine, des quinolones ou sous œstrogénothérapie (par ex. contraceptifs ou hormonothérapie de substitution), une augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine pourrait être observée du fait d'une diminution de son métabolisme.

La fluvoxamine inhibe le CYP1A2 mais également la recapture de la sérotonine, précurseur de la mélatonine. Une augmentation de la concentration plasmatique de mélatonine administrée avec de la fluvoxamine a été constatée.

Une induction du CYP3A *in vitro* par la mélatonine a également été montrée. Bien que la pertinence clinique de cette induction ne soit pas connue, une diminution de la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par cette isoforme en cas de co-administration avec la mélatonine est possible.

Etant donné la forte liaison de la mélatonine à l'albumine, à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide et à la lipoprotéine haute densité, des interactions avec des médicaments se liant aux mêmes macromolécules plasmatiques peuvent survenir.

➤ **Interactions pharmacodynamiques**

Des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique ont également été décrites. La mélatonine peut amplifier les propriétés sédatives des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, tels que le zolpidem, la zopiclone ou le zaléplon (non commercialisé en France). Un essai clinique a montré que l'administration concomitante de mélatonine et de zolpidem s'est traduite par une

altération accrue de l'attention, de la mémoire et de la coordination, comparativement au zolpidem utilisé seul. De même, des études ont montré que la mélatonine, administrée de façon concomitante avec l'imipramine et la thioridazine (non commercialisée en France), majore la difficulté à effectuer des tâches, comparé à l'imipramine utilisée seule, et entraîne des sensations vertigineuses plus marquées comparé à la thioridazine utilisée seule (Vidal 2017).

Lusardi, Piazza, et Fogari (2000) ont montré que l'utilisation concomitante de mélatonine avec la nifédipine réduit l'effet antihypertenseur de cette dernière et qu'elle pourrait entraîner une perte de contrôle de l'hypertension. Cependant, il est également possible que la mélatonine puisse potentialiser les effets des médicaments antihypertenseurs (Sajith et Clarke 2007). Ces effets pourraient être liés aux effets de la mélatonine sur la vasomotricité.

La mélatonine présente un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, elle pourrait potentialiser les effets d'autres antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine ou anticoagulants comme la warfarine. Par ailleurs, les effets immunomodulateurs de la mélatonine pourraient contrecarrer les effets des agents anti-inflammatoires tels que des corticoïdes (Sajith et Clarke 2007).

La mélatonine peut modifier la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 voire CYP2C19.

Une interaction pharmacodynamique est possible entre la mélatonine et les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants, les agents anti-inflammatoires et les substances agissant sur le système nerveux central, notamment les hypnotiques et antiépileptiques.

D'une manière générale, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine en association avec un traitement médicamenteux doit être discutée avec un médecin ou un pharmacien.

### **3.3. Populations sensibles et situations à risque**

#### **3.3.1. Grossesse et allaitement**

Il a été démontré que la mélatonine endogène joue un rôle essentiel durant la grossesse et sur le développement fœtal, notamment au niveau cérébral. Pour cela, la mélatonine est proposée comme traitement possible de certaines pathologies de la grossesse (pré éclampsie, menace d'accouchement prématuré, retard de croissance utérin) et des lésions cérébrales périnatales. Des études cliniques sont actuellement en cours (Sagrillo-Fagundes *et al.* 2016). Cependant, aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'une administration de mélatonine chez la femme enceinte présentant une grossesse normale.

La mélatonine produite de façon endogène a été détectée dans le lait maternel (Illnerová, Burešová, et Presl 1993, Vidal 2017). Cette observation suggère que la mélatonine apportée de façon exogène est susceptible de passer dans le lait maternel (Vidal 2017). Amer *et al.* (2015) estime que la concentration de mélatonine dans le lait maternel augmenterait de 0,4 à 1 µg/L pour 1 mg de mélatonine exogène consommé par la mère. Ils concluent qu'une consommation à long terme de cette substance pourrait altérer le développement naturel du rythme circadien de l'enfant et son cycle du sommeil.

Au regard des résultats des études de reprotoxicité menées chez l'animal et en l'absence de donnée clinique, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine est déconseillée chez la femme enceinte.

Le passage de la mélatonine exogène dans le lait maternel conduit à déconseiller sa consommation sous forme de complément alimentaire chez la femme allaitante.



### 3.3.2. Enfants et adolescents

Des données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil chez des enfants et des adolescents atteints de troubles mentaux, neurologiques, d'autisme... (Sánchez-Barceló, Mediavilla, et Reiter 2011). Par ailleurs, le Circadin® bénéficie en France d'une RTU chez l'enfant de plus de 6 ans, pour les perturbations du cycle veille-sommeil associés à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques. Ce traitement est soumis à un protocole de suivi strict.

Pour les enfants et adolescents en bonne santé, les données de sécurité sont insuffisantes. Kennaway (2015) indique qu'en raison de ses effets sur d'autres hormones, la mélatonine pourrait interférer avec le développement pendant l'adolescence. Il précise également que les effets endocriniens de l'administration à long terme de mélatonine chez les enfants et les adolescents sont inconnus.

En l'absence de données de sécurité suffisantes, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine est déconseillée chez les enfants et les adolescents.

### 3.3.3. Autres populations

D'autres populations sensibles ou situations à risque ont été identifiées suite à l'analyse de la littérature et des cas de nutrivigilance. Ces éléments ont été présentés dans les paragraphes 3.2.5.2 et 3.2.6.

La consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine est déconseillée sans avis de leur médecin chez les personnes épileptiques, asthmatiques ou souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

La consommation de mélatonine sous forme de complément alimentaire est déconseillée aux personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes.

La consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine en association avec un traitement médicamenteux doit être discutée avec un médecin ou un pharmacien.

La mélatonine ne doit pas être consommée avant une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence.

## 3.4. Conclusions et recommandations du CES et du GT

La mélatonine est une hormone dont la fonction physiologique principale est d'apporter à l'organisme l'information sur le nyctémère, favorisant ainsi l'endormissement. En France, elle est présente sur le marché sous forme de médicament (Circadin®), de préparation magistrale et de compléments alimentaires.

Quatre-vingt-dix cas d'effets indésirables survenus à la suite de la prise de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont été portés à la connaissance de la nutrivigilance. D'autres signalements ont été reçus par la toxicovigilance et les systèmes de vigilance de quelques Etats membres de l'Union européenne et du Canada. Les effets indésirables rapportés sont très variés, avec une majorité de symptômes généraux, de troubles neurologiques, gastroentérologiques et psychiatriques. La dose de mélatonine consommée n'est pas toujours connue.

Des données toxicologiques, mécanistiques et cliniques sur la mélatonine, confirmées par certains cas de nutrivigilance, permettent d'identifier des populations sensibles amenant le CES à :

- déconseiller la consommation de mélatonine sous forme de compléments alimentaires par :
  - les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes ;
  - les femmes enceintes ou allaitantes ;
  - les enfants et les adolescents ;
  - les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence.
- soumettre la consommation de mélatonine sous forme de compléments alimentaires à un avis médical pour :
  - les personnes épileptiques ;
  - les personnes asthmatiques ;
  - les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

Des interactions pharmacocinétiques sont identifiées entre la mélatonine et les médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP1A1, 1A2 et 1B1 voire 2C19. Des interactions pharmacodynamiques avec la mélatonine sont également possibles notamment pour des substances agissant sur le système nerveux central et en particulier les hypnotiques.

Le CES recommande que la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine en association avec un traitement médicamenteux soit discutée avec un médecin ou un pharmacien.

En l'absence de données suffisantes sur les effets à long terme de la consommation de mélatonine, le CES recommande de limiter la prise de ces compléments alimentaires à un usage ponctuel.

Certains risques étant identifiés pour des doses élevées, le CES recommande aux consommateurs de ne pas dépasser la dose de 2 mg par jour de mélatonine.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les recommandations du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Anses a procédé à une analyse des 90 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la prise de compléments alimentaires contenant de la mélatonine reçues depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'en mai 2017. Cette analyse a été complétée par l'étude des données bibliographiques, permettant à l'Anses d'identifier les risques associés à leur utilisation.

L'expertise a mis en évidence l'existence de populations et de situations à risque. Il s'agit en particulier des enfants allaités dont la mère consommerait des compléments alimentaires contenant de la mélatonine, des enfants et des adolescents, des personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, des personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue où une somnolence pourrait poser un problème de sécurité, des personnes épileptiques, asthmatiques ou souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

En raison des nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques possibles entre la mélatonine et certains médicaments, l'Anses recommande, en cas de traitement médicamenteux, de ne pas utiliser de compléments alimentaires contenant de la mélatonine sans l'avis d'un médecin.

L'Anses recommande de privilégier les formulations simples n'associant pas la mélatonine à d'autres ingrédients et d'éviter la prise concomitante de plusieurs compléments alimentaires, afin de limiter les risques d'interactions.

La consultation des points focaux européens de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a permis de mettre en évidence une grande variabilité du statut réglementaire de la mélatonine dans l'Union européenne. Dans certains pays, dont le Danemark et la République Tchèque, la mélatonine est interdite dans les compléments alimentaires. En Belgique et en Allemagne les produits apportant 0,3 mg de mélatonine ou plus par jour sont considérés comme des médicaments par fonction, au regard de leur activité pharmacologique. En Espagne ou en Italie, la mélatonine est autorisée dans les compléments alimentaires jusqu'à 1 mg par jour. En France et en Lettonie notamment, la réglementation autorise la commercialisation de compléments alimentaires apportant moins de 2 mg de mélatonine par jour. Considérant que peu de données existent sur l'innocuité de telles doses et qu'une activité pharmacologique ne peut être exclue, l'Anses estime nécessaire qu'un cadre réglementaire harmonisé soit défini au niveau européen sur la base d'études de sécurité conduites pour des doses inférieures à 2 mg.

D'une manière générale, l'Anses recommande aux consommateurs de :

- solliciter l'avis d'un médecin dès lors que ceux-ci s'interrogent sur l'utilité et l'innocuité de la consommation de compléments alimentaires ;
- signaler la consommation de compléments alimentaires à son médecin ou son pharmacien.

L'Anses rappelle aux professionnels de santé la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance.

Enfin, l'Anses souligne l'intérêt de la mise en œuvre d'une coopération internationale sur la surveillance des effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires.

Dr Roger GENET

## MOTS-CLES

Nutrivigilance, effets indésirables, compléments alimentaires, mélatonine

Nutrivigilance, adverse effects, dietary supplements, melatonin

## BIBLIOGRAPHIE

- Acuña-Castroviejo, D., G. Escames, C. Venegas, M. E. Díaz-Casado, E. Lima-Cabello, L. C. López, S. Rosales-Corral, D. X. Tan, et R. J. Reiter. 2014. "Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions." *Cellular and Molecular Life Sciences* 71 (16):2997-3025. doi: 10.1007/s00018-014-1579-2.
- Amer, M. R., G. C. Cipriano, J. V. Venci, et M. A. Gandhi. 2015. "Safety of popular herbal supplements in lactating women." *Journal of Human Lactation* 31 (3):348-353. doi: 10.1177/0890334415580580.
- Annoni, J. M., et S. Cook. 2011. "Migraine induced by melatonin withdrawal: A clue for future trials?" *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie* 162 (7):293-294.
- Anses. 2011. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses, 8 p.
- Anses. 2016. "Evaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit." Maisons-Alfort, Fr: Anses.
- Arendt, J. 1997. "Safety of Melatonin in Long-Term Use(?)." *Journal of Biological Rhythms* 12 (6):673-681.
- Bardazzi, F., F. Placucci, I. Neri, A. D'Antuono, et A. Patrizi. 1998. "Fixed drug eruption due to melatonin [3]." *Acta Dermato-Venereologica* 78 (1):69-70. doi: 10.1080/00015559850135913.
- Bartoli, A. N., S. De Gregori, M. Molinaro, M. Brogna, C. Tinelli, et R. Imberti. 2012. "Bioavailability of a new oral spray melatonin emulsion compared with a standard oral formulation in healthy volunteers." *Journal of Bioequivalence and Bioavailability* 4 (7):96-99. doi: 10.4172/jbb.1000120.
- Bazil, C. W., D. Short, D. Crispin, et W. Zheng. 2000. "Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures." *Neurology* 55 (11):1746-1748.
- Braam, W., R. Didden, M. Smits, et L. Curfs. 2008. "Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: A randomized placebo-controlled study." *Journal of Intellectual Disability Research* 52 (3):256-264. doi: 10.1111/j.1365-2788.2007.01016.x.
- Buscemi, N., B. Vandermeer, N. Hooton, R. Pandya, L. Tjosvold, L. Hartling, G. Baker, T. P. Klassen, et S. Vohra. 2005. "The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: A meta-analysis." *Journal of General Internal Medicine* 20 (12):1151-1158. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0243.x.
- Buscemi, N., B. Vandermeer, N. Hooton, R. Pandya, L. Tjosvold, L. Hartling, S. Vohra, T. P. Klassen, et G. Baker. 2006. "Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: Meta-analysis." *British Medical Journal* 332 (7538):385-388. doi: 10.1136/bmj.38731.532766.F6.

- Cajochen, C., K. Kräuchi, M. A. Von Arx, D. Möri, P. Graw, et A. Wirz-Justice. 1996. "Daytime melatonin administration enhances sleepiness and theta/alpha activity in the waking EEG." *Neuroscience Letters* 207 (3):209-213. doi: 10.1016/0304-3940(96)12517-9.
- Calvo, J. R., J. M. Guerrero, C. Osuna, P. Molinero, et A. Carrillo-Vico. 2002. "Melatonin triggers Crohn's disease symptoms [2]." *J Pineal Res* 32 (4):277-278. doi: 10.1034/k.1600-079X.2002.01881.x.
- Campos, F. L., F. P. Da Silva-Júnior, V. M. S. De Bruin, et P. F. C. De Bruin. 2004. "Melatonin improves sleep in asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170 (9):947-951. doi: 10.1164/rccm.200404-488OC.
- Cardinali, D. P., H. J. Lynch, et R. J. Wurtman. 1972. "Binding of melatonin to human and rat plasma proteins." *Endocrinology* 91 (5):1213-1218. doi: 10.1210/endo-91-5-1213.
- Carman, J. S., R. M. Post, R. Buswell, et F. K. Goodwin. 1976. "Negative effects of melatonin on depression." *American Journal of Psychiatry* 133 (10):1181-1186.
- Chen, W. Y., A. Giobbie-Hurder, K. Gantman, J. Savoie, R. Scheib, L. M. Parker, et E. S. Schernhammer. 2014. "A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: Impact on sleep, mood, and hot flashes." *Breast Cancer Research and Treatment* 145 (2):381-388. doi: 10.1007/s10549-014-2944-4.
- Cipolla-Neto, J., F. G. Amaral, S. C. Afeche, D. X. Tan, et R. J. Reiter. 2014. "Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review." *J Pineal Res* 56 (4):371-381. doi: 10.1111/jpi.12137.
- Citera, G., M. A. Arias, J. A. Maldonado-Cocco, M. A. Lázaro, M. G. Rosemffet, L. I. Brusco, E. J. Scheines, et D. P. Cardinali. 2000. "The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: A pilot study." *Clinical Rheumatology* 19 (1):9-13. doi: 10.1007/s100670050003.
- Claustrat, B. 2009. "Melatonin and sleep-wake rhythm disturbances." *Medecine du Sommeil* 6 (1):12-24. doi: 10.1016/j.msom.2009.02.001.
- Claustrat, B., J. Brun, et G. Chazot. 2005. "The basic physiology and pathophysiology of melatonin." *Sleep Medicine Reviews* 9 (1):11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001.
- Claustrat, B., C. Loisy, J. Brun, S. Beorchia, J. L. Arnaud, et G. Chazot. 1989. "Nocturnal Plasma Melatonin Levels in Migraine: A Preliminary Report." *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 29 (4):242-245. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed22904242.x.
- Comai, S., et G. Gobbi. 2014. "Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: A novel target in psychopharmacology." *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 39 (1):6-21. doi: 10.1503/jpn.130009.
- Costello, Rebecca B., Cynthia V. Lentino, Courtney C. Boyd, Meghan L. O'Connell, Cindy C. Crawford, Meredith L. Sprengel, et Patricia A. Deuster. 2014. "The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature." *Nutrition Journal*. doi: 10.1186/1475-2891-13-106.
- Dubocovich, M. L., P. Delagrangé, D. N. Krause, D. Sugden, D. P. Cardinali, et J. Olcese. 2010. "International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors." *Pharmacological Reviews* 62 (3):343-380. doi: 10.1124/pr.110.002832.
- Ekmekcioglu, C. 2006. "Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance." *Biomedicine and Pharmacotherapy* 60 (3):97-108. doi: 10.1016/j.biopha.2006.01.002.
- EMA. 2007. "Assessment report for CIRCADIN." ; Contract No.: EMEA/H/C/695.
- Emet, M., H. Ozcan, L. Ozel, M. Yayla, Z. Halici, et A. Hacimuftuoglu. 2016. "A review of melatonin, its receptors and drugs." *Eurasian Journal of Medicine* 48 (2):135-141. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267.
- Fallah, R., F. F. Shoroki, et F. Ferdosian. 2015. "Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis." *Current Drug Safety* 10 (2):132-135.
- Force, R. W., L. Hansen, et M. Bedell. 1997. "Psychotic episode after melatonin [3]." *Annals of Pharmacotherapy* 31 (11):1408.
- Fourman, L. T., et B. Robert Meyer. 2013. "Autoimmune hepatitis in association with ramelteon." *Journal of Clinical Gastroenterology* 47 (7):651-654. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829174f0.

- Gringras, P., C. Gamble, A. P. Jones, L. Wiggs, P. R. Williamson, A. Sutcliffe, P. Montgomery, W. P. Whitehouse, I. Choonara, T. Allport, A. Edmond, et R. Appleton. 2012. "Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: Randomised double masked placebo controlled trial." *BMJ (Online)* 345 (7882). doi: 10.1136/bmj.e6664.
- Guardiola-Lemaître, B. 1997. "Toxicology of melatonin." *Journal of Biological Rhythms* 12 (6):697-706.
- Harpsøe, N. G., L. P. H. Andersen, I. Gögenur, et J. Rosenberg. 2015. "Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review." *European Journal of Clinical Pharmacology* 71 (8):901-909. doi: 10.1007/s00228-015-1873-4.
- Hoebert, M., K. B. Van Der Heijden, I. M. Van Geijlswijk, et M. G. Smits. 2009. "Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia." *J Pineal Res* 47 (1):1-7. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x.
- Hong, Y. G., et J. L. Riegler. 1997. "Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis?" *Journal of Clinical Gastroenterology* 25 (1):376-378. doi: 10.1097/00004836-199707000-00020.
- Illnerová, H., M. Burešová, et J. Presl. 1993. "Melatonin rhythm in human milk." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 77 (3):838-841. doi: 10.1210/jcem.77.3.8370707.
- Jain, S., et F. M. C. Besag. 2013. "Does melatonin affect epileptic seizures?" *Drug Safety* 36 (4):207-215. doi: 10.1007/s40264-013-0033-y.
- Jockovich, M., D. Cosentino, L. Cosentino, R. L. Wears, et D. C. Seaberg. 2000. "Effect of exogenous melatonin on mood and sleep efficiency in emergency medicine residents working night shifts." *Academic Emergency Medicine* 7 (8):955-958.
- Karasu-Minareci, E., Y. Kaya, et F. B. Yildirim. 2012. "The Achilles heel in melatonin: Asthma." *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 11 (3):246-251.
- Kennaway, D. J. 2015. "Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics." *Journal of Paediatrics and Child Health* 51 (6):584-589. doi: 10.1111/jpc.12840.
- Kozak, H. H., M. Boysan, A. U. Uca, A. Aydın, İ Kılınc, E. Genç, M. Altaş, D. C. Güngör, K. Turgut, et N. Özer. 2017. "Sleep quality, morningness-eveningness preference, mood profile, and levels of serum melatonin in migraine patients: a case-control study." *Acta neurologica Belgica* 117 (1):111-119. doi: 10.1007/s13760-016-0723-1.
- Lardone, P. J., N. Álvarez-Sánchez, J. M. Guerrero, et A. Carrillo-Vico. 2014. "Melatonin and glucose metabolism: Clinical relevance." *Current Pharmaceutical Design* 20 (30):4841-4853. doi: 10.2174/1381612819666131119101032.
- Lin, G. J., S. H. Huang, S. J. Chen, C. H. Wang, D. M. Chang, et H. K. Sytwu. 2013. "Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases." *International Journal of Molecular Sciences* 14 (6):11742-11766. doi: 10.3390/ijms140611742.
- Lusardi, P., E. Piazza, et R. Fogari. 2000. "Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: A 24-hour study." *British Journal of Clinical Pharmacology* 49 (5):423-427. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00195.x.
- Ma, X., J. R. Idle, K. W. Krausz, et F. J. Gonzalez. 2005. "Metabolism of melatonin by human cytochromes P450." *Drug Metabolism and Disposition* 33 (4):489-494. doi: 10.1124/dmd.104.002410.
- Maldonado, M. D., et J. R. Calvo. 2008. "Melatonin usage in ulcerative colitis: A case report." *J Pineal Res* 45 (3):339-340. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00584.x.
- Masruha, M. R., J. Lin, D. S. De Souza Vieira, T. S. C. Minett, J. Cipolla-Neto, E. Zukerman, L. C. P. Vilanova, et M. F. P. Peres. 2010. "Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities." *Headache* 50 (3):413-419. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01547.x.
- McElhinney, D. B., S. J. Hoffman, W. A. Robinson, et J. Ferguson. 1994. "Effect of melatonin on human skin color." *Journal of Investigative Dermatology* 102 (2):258-260.
- Miano, S., P. Parisi, A. Pelliccia, A. Luchetti, M. C. Paolino, et M. P. Villa. 2008. "Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children." *Neurological Sciences* 29 (4):285-287. doi: 10.1007/s10072-008-0983-5.

- Morin, D., N. Simon, P. Depres-Brummer, F. Levi, J. P. Tillement, et S. Urien. 1997. "Melatonin high-affinity binding to alpha-1-acid glycoprotein in human serum." *Pharmacology* 54 (5):271-275. doi: 10.1159/000139495.
- Nabavi, S. F., S. Habtemariam, M. Daglia, A. Sureda, E. Sobarzo-Sánchez, Z. Selamoglu, M. F. Gulhan, et S. M. Nabavi. 2017. "Melatonin and respiratory diseases: A review." *Current Topics in Medicinal Chemistry* 17 (7). doi: 10.2174/1568026616666160824120338.
- Nosjean, O., M. Ferro, F. Cogé, P. Beauverger, J. M. Henlin, F. Lefoulon, J. L. Fauche, P. Delagrance, E. Canet, et J. A. Boutin. 2000. "Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2." *Journal of Biological Chemistry* 275 (40):31311-31317.
- Pandi-Perumal, S. R., A. S. BaHammam, N. I. Ojike, O. A. Akinseye, T. Kendzerska, K. Buttoo, P. S. Dhandapany, G. M. Brown, et D. P. Cardinali. 2017. "Melatonin and Human Cardiovascular Disease." *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 22 (2):122-132. doi: 10.1177/10742484166660622.
- Reiter, R. J., S. A. Rosales-Corral, D. X. Tan, D. Acuna-Castroviejo, L. Qin, S. F. Yang, et K. Xu. 2017. "Melatonin, a full service anti-cancer agent: Inhibition of initiation, progression and metastasis." *International Journal of Molecular Sciences* 18 (4). doi: 10.3390/ijms18040843.
- Richings, C., et C. Feroz-Nainar. 2010. "Case series: Melatonin induced agitation in three patients with intellectual disability." *British Journal of Developmental Disabilities* 56 (1):77-82.
- Riemersma-van der Lek, R. F., D. F. Swaab, J. Twisk, E. M. Hol, W. J. G. Hoogendijk, et E. J. W. Van Someren. 2008. "Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: A randomized controlled trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 299 (22):2642-2655. doi: 10.1001/jama.299.22.2642.
- Rivara, S., D. Pala, A. Bedini, et G. Spadoni. 2015. "Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: A patent review (2012 - 2014)." *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 25 (4):425-441. doi: 10.1517/13543776.2014.1001739.
- Rubio-Sastre, P., F. A. J. L. Scheer, P. Gómez-Abellán, J. A. Madrid, et M. Garaulet. 2014. "Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening." *Sleep* 37 (10):1715-1719B. doi: 10.5665/sleep.4088.
- Sagrillo-Fagundes, L., E. M. A. Salustiano, P. W. Yen, A. Soliman, et C. Vaillancourt. 2016. "Melatonin in pregnancy: Effects on brain development and CNS programming disorders." *Current Pharmaceutical Design* 22 (8):978-986.
- Sajith, S. G., et D. Clarke. 2007. "Melatonin and sleep disorders associated with intellectual disability: A clinical review." *Journal of Intellectual Disability Research* 51 (1):2-13. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00893.x.
- Sánchez-Barceló, Emilio J., Maria D. Mediavilla, et Russel J. Reiter. 2011. "Clinical Uses of Melatonin in Pediatrics." *International Journal of Pediatrics* 2011:892624. doi: 10.1155/2011/892624.
- Sandyk, R., N. Tsagas, et P. A. Anninos. 1992. "Melatonin as a proconvulsive hormone in humans." *International Journal of Neuroscience* 63 (1-2):125-135. doi: 10.3109/00207459208986662.
- Seabra, Maria de Lourdes V., Magda Bignotto, Luciano R. Pinto Jr, et Sergio Tufik. 2000. "Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment." *J Pineal Res.* doi: 0.1034/j.1600-0633.2002.290401.x.
- Shah, C., et A. Kablinger. 2015. "Ramelteon-induced nightmares: A case report." *Asian Journal of Psychiatry* 18:111-112. doi: 10.1016/j.ajp.2015.09.004.
- Sheldon, S. H. 1998. "Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children." *The Lancet* 351 (9111):1254. doi: 10.1016/S0140-6736(05)79321-1.
- Singh, H. J., H. I. Saleh, S. Gupalo, et E. Omar. 2013. "Effect of melatonin supplementation on pregnancy outcome in Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rats." *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]* 65 (2):149-157.



- Singh, M., et H. R. Jadhav. 2014. "Melatonin: Functions and ligands." *Drug Discovery Today* 19 (9):1410-1418. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.014.
- Smits, M. G., E. E. Nagtegaal, J. van der Heijden, A. M. L. Coenen, et G. A. Kerkhof. 2001. "Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: A randomized placebo-controlled trial." *Journal of Child Neurology* 16 (2):86-92.
- Suhner, A., P. Schlagenhauf, R. Johnson, A. Tschopp, et R. Steffen. 1998. "Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag." *Chronobiology International* 15 (6):655-666.
- Suhner, A., P. Schlagenhauf, A. Tschopp, R. Hauri-Bionda, A. Friedrich-Koch, et R. Steffen. 1998. "Impact of melatonin on driving performance." *Journal of Travel Medicine* 5 (1):7-13. doi: 10.1111/j.1708-8305.1998.tb00448.x.
- Sulli, A., G. J. M. Maestroni, B. Villaggio, E. Hertens, C. Craviotto, C. Pizzorni, M. Briata, B. Seriola, et M. Cutolo. 2002. "Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis." *Annals of the New York Academy of Sciences* 966:276-283.
- Sutherland, E. R., M. C. Ellison, M. Kraft, et R. J. Martin. 2003. "Elevated serum melatonin is associated with the nocturnal worsening of asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 112 (3):513-517. doi: 10.1016/S0091-6749(03)01717-2.
- Sutherland, E.R., R. J. Martin, M. C. Ellison, et M. Kraft. 2002. "Immunomodulatory effects of melatonin in asthma." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166 (8):1055-1061. doi: 10.1164/rccm.200204-356OC.
- Van Geijlswijk, I. M., R. H. Mol, T. C. G. Egberts, et M. G. Smits. 2011. "Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia." *Psychopharmacology* 216 (1):111-120. doi: 10.1007/s00213-011-2202-y.
- Van Geijlswijk, I. M., K. B. Van Der Heijden, A. C. G. Egberts, H. P. L. M. Korzilius, et M. G. Smits. 2010. "Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: An RCT." *Psychopharmacology* 212 (3):379-391. doi: 10.1007/s00213-010-1962-0.
- Vidal. 2017. "Vidal 2017 : le dictionnaire." 92e éd.
- Wade, A. G., M. Farmer, G. Harari, N. Fund, M. Laudon, T. Nir, A. Frydman-Marom, et N. Zisapel. 2014. "Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial." *Clinical Interventions in Aging* 9:947-961. doi: 10.2147/CIA.S65625.
- Wade, A. G., I. Ford, G. Crawford, A. McConnachie, T. Nir, M. Laudon, et N. Zisapel. 2010. "Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: A randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety." *BMC Medicine* 8. doi: 10.1186/1741-7015-8-51.
- Welford, R. W., M. Vercauteren, A. Trebaul, C. Cattaneo, D. Eckert, M. Garzotti, P. Sieber, J. Segrestaa, R. Studer, P. M. Groenen, et O. Naylor. 2016. "Serotonin biosynthesis as a predictive marker of serotonin pharmacodynamics and disease-induced dysregulation." *Sci Rep* 6:30059. doi: 10.1038/srep30059.
- Whitton, S., M. Dumont, D. Petit, A. Desautels, B. Adam, G. Lavigne, et J. Montplaisir. 2010. "Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS." *Sleep Medicine* 11 (4):351-355. doi: 10.1016/j.sleep.2009.12.008.
- Xu, J., L. L. Wang, E. B. Dammer, C. B. Li, G. Xu, S. D. Chen, et G. Wang. 2015. "Melatonin for Sleep Disorders and Cognition in Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias* 30 (5):439-447. doi: 10.1177/1533317514568005.

## ANNEXE 1

### Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE :** Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

#### GROUPE DE TRAVAIL

---

##### Président

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

##### Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine générale

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Dominique Angèle VUITTON – Retraîtée, PU-PH (Université de Franche Comté) – Spécialités : allergologie, hépato-gastro-entérologie

M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

M. Jean-Fabien ZAZZO – PH (Hôpital Antoine Bécclère) – Spécialités : médecine générale, nutrition

## **RAPPORTEURS**

---

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

## **COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ**

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2015-2018

### **Président**

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

### **Membres**

Mme Catherine ATLAN – Médecin (Centre Hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : endocrinologie, maladies métaboliques

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

M. Olivier BRUYERE – PU (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Blandine DE LAUZON-GUILLAIN – CR (Inserm, CRESS, Villejuif) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – MCU (Université d'Auvergne) – Spécialité : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Catherine MICHEL – CR (Inra, UMR Inra / Université, Nantes) – Spécialités : nutrition infantile, microbiote intestinal, fermentations coliques, prébiotiques.

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

Mme Jara PEREZ-JIMENEZ – Chercheur contractuel (ICTAN – CSIC, Madrid) – Spécialités : micro-constituants, nutrition et pathologies, biodisponibilité

M. Sergio POLAKOFF – CR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, métabolisme énergétique

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emilie Durkheim) – Spécialités : allergologie

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Luc TAPPY – PU-PH (Université de Lausanne) – Spécialités : endocrinologie, métabolisme des glucides

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

### **Contribution scientifique**

Mme Charlotte LEGER – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

### **Secrétariat administratif**

Mme Virginie SADE – DER