



## CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Ligne directe : 03.20.96.18.18  
Poste C.H.U : 45449  
Fax : 03.20.44.56.87  
Mail : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

Régis BORDET  
Sophie GAUTIER  
Johana BENE  
Sandrine BERGERON  
Joëlle DEKEMP  
Louise GABORIAU  
Camille POTEY

Secrétariat : Jackie PAMART  
Référence : 201329 / AC / SB / SG

Association de patients  
Ma petite fée autiste  
[contact@mapetitefeeautiste.com](mailto:contact@mapetitefeeautiste.com)

Lille, le 12 janvier 2021,

Madame, Monsieur,

Nous faisons suite à vos déclarations concernant la survenue d'évènements indésirables lors de la prise de **Slenyto® (mélatonine)** en population pédiatrique. En effet, vous nous rapportez 5 cas dont :

- 2 cas de survenue de **surexcitation, agressivité, énervement et perte d'appétit** ;
- 3 cas d'**inefficacité** du traitement après une courte période d'efficacité allant d'un à quinze jours.

• **Concernant la survenue de surexcitation, agressivité, énervement et perte d'appétit**

Les monographies (française et nord-américaine) de la mélatonine, mentionnent un risque fréquent d'endormissement soudain, d'agressivité, de sautes d'humeur et d'irritabilité. La perte d'appétit fait partie des effets indésirables signalés lors de l'utilisation de la mélatonine 2mg pour adultes, survenant à une fréquence indéterminée.

Dans la littérature, nous retrouvons quelques articles sur l'utilisation de la mélatonine en pédiatrie :

- Une étude sur l'utilisation de la mélatonine chez les enfants épileptiques rapporte le cas d'un patient ayant présenté une agitation lors du traitement par mélatonine (1) ;
- Une étude réalisée chez 101 enfants sous mélatonine rapporte un cas de changement de comportement (2) ;
- Une étude sur l'utilisation de la mélatonine chez les enfants autistes a montré des changements de comportement avec la mélatonine tels qu'une hyperactivité avec déficit de l'attention (3) ;
- Une étude chez des enfants ayant des troubles de développement recevant soit de la mélatonine soit un placebo, rapporte une diminution significative du temps d'endormissement, mais pas de différence dans la durée du sommeil entre les enfants recevant de la mélatonine et les enfants recevant le placebo ni dans le nombre de réveil par nuit (4) ;
- Une étude sur l'efficacité et la sécurité de la prise prolongée de mélatonine chez des enfants autistes rapporte de l'agitation et des sautes d'humeur (5) ;

Nous retrouvons également, en dehors des articles de pédiatrie, les cas de 3 patients adultes atteints de déficience intellectuelle ayant présenté une augmentation de l'agitation lors de la prise de mélatonine à des doses allant de 2,5 à 10 mg. Les patients retrouvaient leur état initial à l'arrêt de la mélatonine (6).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons :

- 1 cas d'endormissement soudain sous mélatonine où celle-ci est seule suspecte chez une patiente de 68 ans, sans informations sur les délais de survenue et l'évolution ;
- 1 cas de perte d'appétit sous mélatonine où le méthylphénidate est également suspecté ;
- 4 cas d'agressivité sous mélatonine dont 2 où il était le seul médicament suspecté. Ces deux cas ont été rapportés chez un enfant de 5 ans présentant un trouble du spectre autistique et chez un adulte. Les délais de survenue étaient respectivement de 1 et 45 jours. Un retour à l'état initial était observé après l'arrêt du traitement ;
- 5 cas d'agitation sous mélatonine dont 3 où elle est seule suspecte. Les délais de survenue allaient de 1 à 7 jours et l'évolution était favorable à l'arrêt du traitement.

• **Concernant l'inefficacité de la mélatonine**

Dans la littérature, nous retrouvons un article sur le sommeil chez des enfants atteints de troubles du développement neurologique, y compris les troubles du spectre autistique, qui indique que 3 parmi les 47 patients ayant reçu de la mélatonine ne répondait pas à la molécule. Parmi ces cas, un patient présente des lésions cérébrales profondes, un autre présente des douleurs chroniques et dans le troisième cas, les parents n'ont pas mis en œuvre l'hygiène du sommeil. Il est également mentionné que le retrait de la molécule a abouti à un retour des problèmes de sommeil (7).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, nous retrouvons un cas d'inefficacité médicamenteuse de la mélatonine chez un enfant de 11 ans présentant des troubles du spectre autistique.

• **Concernant la balance bénéfique/risque**

D'après deux articles (8-9) et les recommandations d'un groupe d'experts (10), la mélatonine a une efficacité démontrée sur la latence d'endormissement et, en fonction de la forme galénique, sur le temps total de sommeil et sur le réveil nocturne.

Un article sur la prise en charge des troubles du sommeil chez l'enfant porteur d'un handicap neuro-développemental indique que la mélatonine est efficace chez ces patients et peut être poursuivi plusieurs années sans effets délétères à une dose de 0,5 à 4 mg, en fonction de l'âge et du poids du patient, avec une adaptation de posologie si besoin, après une quinzaine de jours (11). Cet article rapporte également qu'il est recommandé de débiter par de faibles doses car la mélatonine a un effet sédatif, elle diminue la latence d'endormissement, tandis qu'à fortes doses, la mélatonine a un effet hypnotique plus inconstant et modifie, au bout de quelques jours, l'architecture du sommeil.

Cet article, reprenant 12 études d'essais thérapeutiques avec la mélatonine pour des troubles du sommeil secondaires dans le cadre de pathologies neurologiques, regroupant 439 patients, a relevé très peu d'effets secondaires de la mélatonine.

Nous vous remercions de votre question et espérons avoir répondu à votre attente.

Ces cas sont en attente d'être enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, dans l'attente d'informations complémentaires.

En restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, nos salutations distinguées.

- 
- [1] Sejal V Jain et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: randomized, double-blind cross-over study *Sleep Med.* 2015 May; 16(5): 637–644
- [2] Michel Hoebert et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia *Journal of Pineal Research* 2009; 47(1): 1-7
- [3] Ivy M. Andersen et al. Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorders. *Journal of Child Neurology* May 2008; 23(5):482-485
- [4] Nancy N. Dodge, et al. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders in Children With Developmental Disabilities. *Journal of Child Neurology* 2001; 16 (8): 581-584
- [5] Paul Gringras, et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* November 2017; 56(11): 948-957
- [6] Richings C, et al. Case series: Melatonin induced agitation in three patients with intellectual disability. *British Journal of Developmental Disabilities.* 2010; 56: 77-82, No.1
- [7] Michael B. Wasdell et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *Journal of Pineal Research* 2008; 44: 57-64
- [8] Beth Malow et al. Melatonin for Sleep I n Children with Autism: A Controlled Trial Examining Dose, Tolerability, and Outcomes. *J Autism Dev Disord* 2012; 42:1729–1737
- [9] Blackmer et al. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders : a review. *Pharmacotherapy* 2016; 36(1): 84-98
- [10] Pr Carmen Schröder et al. Troubles du spectre de l'autisme et maladies neurogénétiques de l'enfant et de l'adolescent Mieux comprendre et traiter les troubles du sommeil : une priorité 2018
- [11] Hélène De Leersnyder et al. Prise en charge des troubles du sommeil de l'enfant porteur d'un handicap neuro-développemental. *Mt pédiatrie* 2013 ; 16(2) :90-96