

Maisons-Alfort, le 03 juillet 2024

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

relatif à un cas d'hallucinations en lien avec la consommation du complément alimentaire Novanuit® Triple Action

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'effet indésirable sévère (sévérité de niveau 3)¹ susceptible d'être lié à la consommation du produit Novanuit® Triple Action commercialisé en France par la société Opella Healthcare France. Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2023-060 a été jugé d'imputabilité très vraisemblable.

En raison de la sévérité de l'effet indésirable rapporté (hallucinations et confusion), l'Anses s'est autosaisie le 19 octobre 2023, estimant nécessaire de porter ce cas à la connaissance du public, des metteurs en marché et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur.

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 compétence du comité d'experts spécialisé (CES) Nutrition humaine. Le projet d'avis, validé par le groupe de travail Nutrivigilance le 2 avril 2024, a été

¹ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance varie du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

transmis au CES le 12 avril 2024. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 25 avril 2024.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin de prévenir 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 : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

3.1. Composition du produit

Un comprimé de Novanuit® Triple Action² contient les ingrédients actifs³ suivants : un extrait de parties aériennes de passiflore (*Passiflora incarnata*, 340 mg par comprimé), un extrait de feuilles de mélisse (*Melissa officinalis*, 81 mg par comprimé), un extrait de fleurs de pavot de Californie (*Eschscholzia californica*, 8,4 mg par comprimé), de la mélatonine (1 mg par comprimé) et de la vitamine B6 (0,42 mg par comprimé).

De plus, un comprimé de Novanuit® Triple Action contient les excipients suivants : maltodextrine de maïs, dioxyde de silicium (nanoparticules), cellulose microcristalline, carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé (émulsifiant), alcool polyvinylique (agent d'enrobage), talc, stéarate de magnésium (anti-agglomérant), polyéthylèneglycol (agent d'enrobage), extrait de spiruline (colorant), polysorbate 80 (agent d'enrobage), carmins, charbon végétal (colorant) et triglycérides (huile de palme : *Elaeis guineensis*).

3.2. Description du cas

La description du cas est réalisée selon les termes rapportés par la patiente au fabricant.

Il s'agit d'une femme de 93 ans présentant un diabète, porteuse d'une valve cardiaque et d'un pacemaker. Elle est traitée par magnésium, potassium, Lantus^{®4} et quatre autres médicaments non rapportés.

En juin 2022 (J1), elle débute la consommation de Novanuit® Triple Action, à raison d'un comprimé par jour, pris le soir au coucher. Dès la première consommation, des hallucinations nocturnes et diurnes et une confusion mentale apparaissent.

A J6, lors d'une consultation de routine, elle fait un arrêt cardiaque. Un massage cardiaque est effectué permettant de la réanimer. Une hypokaliémie est identifiée par l'équipe médicale comme la cause de cet arrêt.

L'hospitalisation au CHU dure une semaine et est suivie par une période de deux semaines en centre de convalescence. Pendant le temps de l'hospitalisation et de la convalescence, elle ne prend plus de Novanuit® Triple Action. Elle ne rapporte pas d'hallucinations.

A J30, lorsqu'elle rentre à son domicile, elle reprend du Novanuit® Triple Action. Elle déclare avoir de nouveau des hallucinations.

² Formulation de Novanuit® Triple Action obtenue en octobre 2023 (données internet).

³ Dans le cadre des compléments alimentaires, un ingrédient actif est un ingrédient ayant un effet prétendument nutritionnel ou physiologique.

⁴ Le Lantus® contient de l'insuline glargine qui est un analogue de l'insuline humaine et dont le rôle est de réguler le métabolisme du glucose, avec une action prolongée.

A J31, elle arrête définitivement le Novanuit® Triple Action. Elle constate alors l'arrêt des hallucinations.

3.3. Imputabilité

L'imputabilité du produit dans la survenue des effets indésirables a été analysée par le groupe de travail Nutrivigilance en appliquant la méthode définie dans l'avis révisé de l'Anses du 10 juillet 2019 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2019).

Les informations transmises par le déclarant relatives à l'arrêt cardiaque et l'hypokaliémie sont insuffisantes tant sur le plan chronologique (durée de l'arrêt cardiaque) que sur le plan étiologique (compte rendu des examens pratiqués) pour appliquer cette méthode. L'analyse de l'imputabilité du produit a donc seulement été conduite pour les hallucinations et la confusion mentale.

3.3.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition des effets indésirables, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle du produit.

Dans le cas présent, le délai d'apparition des effets a été jugé « compatible », les effets signalés étant rapportés dès la première nuit suivant la première prise.

L'évolution est qualifiée de « suggestive » car les effets cessent lors de l'arrêt de la consommation, dû à son hospitalisation motivée par un accident cardiaque.

La réintroduction est qualifiée de positive. En effet, à son retour de convalescence, la patiente consomme de nouveau le complément alimentaire et les effets indésirables réapparaissent dès la première nuit.

Au vu de ces éléments, le score chronologique est C4⁵.

Le score étiologique dépend des informations disponibles sur les autres causes potentiellement responsables de la survenue de l'effet indésirable observé. Dans ce cas, le diagnostic retenu est celui des hallucinations et de la confusion mentale. Il manque certaines informations concernant l'ensemble des traitements médicamenteux pris par la patiente et des examens complémentaires (biologie, imagerie). Par conséquent, le score étiologique est E2⁶.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à son maximum (I4), signifiant que la responsabilité du complément alimentaire Novanuit® Triple Action dans la survenue des hallucinations et de la confusion mentale est très vraisemblable⁷.

3.3.2. Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre la consommation d'un ingrédient ou d'un produit et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Dans le cas présent, la recherche bibliographique a porté sur l'existence dans la littérature d'études cliniques ou d'autres cas d'hallucinations et de confusion mentale chez l'Homme associés à la

⁵ Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

⁶ Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

⁷ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

consommation des ingrédients actifs du complément alimentaire Novanuit® Triple Action, à savoir le pavot de Californie (*Eschscholzia californica*), la mélisse (*Melissa officinalis*), la passiflore (*Passiflora incarnata*), la vitamine B6 et la mélatonine.

La recherche bibliographique n'a pas identifié d'étude ou de cas clinique relatifs à la survenue d'hallucinations ou de confusion mentale en lien avec les ingrédients actifs du complément alimentaire Novanuit® Triple Action.

Pour la mélatonine, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament Circadin®, composé de 2 mg de mélatonine, ne mentionne pas l'hallucination ou la confusion dans la liste des effets indésirables mais la désorientation est mentionnée pour ce médicament, avec une fréquence qualifiée de « rare ».

Par ailleurs, les risques de troubles neurologiques et psychiatriques (dont les hallucinations et la confusion) liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine ont été évalués dans le cadre de l'avis de l'Anses publié le 11 avril 2018 (saisine 2016-SA-0209). Dans cet avis, il n'a pas été rapporté de cas cliniques relatifs à l'apparition d'hallucinations. Seuls des cauchemars, de l'agitation et des troubles de l'humeur ont été signalés (Anses 2018).

Pour la mélatonine et les autres ingrédients du produit Novanuit® Triple Action, le score d'imputabilité extrinsèque est B0⁸.

Au vu des niveaux d'imputabilité intrinsèque élevé et du niveau d'imputabilité extrinsèque nul, des hypothèses explicatives sont examinées qui permettraient d'expliquer une éventuelle relation de cause à effet directe entre la consommation d'un ingrédient du produit Novanuit® Triple Action et l'apparition d'hallucinations ou d'une confusion.

3.4. Hypothèses examinées

3.4.1. Interactions médicamenteuses

L'avis de l'Anses, publié en 2018, a identifié que la mélatonine pouvait interagir avec des médicaments métabolisés par les iso-enzymes CYP1A1, 1A2 et 1B1 voire 2C19.

Des interactions avec la mélatonine sont également possibles avec des substances agissant sur le système nerveux central et en particulier les hypnotiques (Anses 2018), en potentialisant les effets indésirables neuropsychiatriques.

Par ailleurs, il a été démontré, *in vitro*, qu'un extrait éthanolique de pavot de Californie (*Eschscholzia californica*) et ses principaux alcaloïdes peuvent inhiber les CYP3A4, 2C19, 2C9 et 2D6 (Manda *et al.* 2016).

Aucune donnée concluante n'a été retrouvée sur une éventuelle inhibition de cytochromes par la mélisse (*Melissa officinalis*), la passiflore (*Passiflora incarnata*) ou la vitamine B6.

Ainsi, la consommation de mélatonine ou de pavot de Californie (*Eschscholzia californica*) pourrait augmenter la biodisponibilité de certains médicaments substrats des CYP1A1, 1A2, 1B1, 3A4, 2C19, 2C9 et 2D6 dont le surdosage pourrait conduire à l'apparition d'hallucinations, d'une confusion ou d'une désorientation.

⁸ Le score d'imputabilité extrinsèque s'échelonne de B0 (non documenté) à B2 (bien documenté). Un score de B0 correspond à un effet non documenté.

Afin de prévenir cette situation et n'ayant pas d'information sur les médicaments pris par la consommatrice du cas présenté ici, une liste a été dressée des médicaments métabolisés par les cytochromes précédemment cités⁹ et dont l'hallucination, la confusion ou la désorientation apparaît dans les effets indésirables mentionnés dans leur RCP.

Pour compléter cette première recherche, il a été consulté dans la littérature des études ou des cas cliniques qui relatent l'apparition d'hallucinations ou d'une confusion induite par la consommation d'un médicament. Le mécanisme de métabolisation des médicaments identifiés a ensuite été recherché dans le RCP. Cette deuxième méthode de recherche a permis d'identifier huit médicaments supplémentaires.

Une liste de médicaments pouvant interagir avec la mélatonine ou le pavot de Californie (*Eschscholzia californica*) est disponible en annexe 2. Cette liste, comprenant 127 principes actifs, n'a pas la prétention d'être exhaustive et les interactions suspectées restent théoriques du fait qu'elles n'ont pas été confirmées par des données cliniques.

Par ailleurs, la patiente du cas clinique présenté ici est diabétique et traitée par Lantus[®]. Les symptômes neuropsychiatriques tels que les hallucinations et la confusion pourraient s'expliquer par un déséquilibre de la glycémie, soit par hypoglycémie (Thu et Zaw 2023; Mahdaou *et al.* 2013; Fletcher et Pereira 2011; Putta, Weisholtz et Milligan 2014) soit par hyperglycémie (Husain *et al.* 2023; McAulay, Deary et Frier 2001; Amiel 2021).

3.4.2. Adultération du produit

En l'absence d'échantillon du produit consommé par la patiente, il n'a pas été possible de mener une analyse qui aurait permis d'explorer l'hypothèse d'une adultération du produit par une substance psychotrope.

3.5. Autres cas enregistrés dans la base de données de nutrivigilance

A ce jour, deux autres cas de nutrivigilance relatifs à des confusions impliquant le produit Novanuit[®] Triple Action ont été rapportés :

Numéro d'identification	Effet(s)	Sexe âge	Imputabilité	Médicaments consommés au long cours
2020-414	Confusion mentale, céphalée	F 89 ans	I4 - très vraisemblable	Doxylamine Zolpidem Betaxolol Indapamide Perindopril Warfarine
2021-892	Confusion	F 50 ans	I3 - vraisemblable	Clotiazéпам

⁹ L'identification des médicaments substrat des cytochromes d'intérêt a été réalisée grâce au tableau du Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance de Genève
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

Le tableau ci-dessous recense les cas présentant les mêmes effets indésirables (hallucinations et confusion) liés à la consommation de compléments alimentaires présentant au moins l'un des ingrédients actifs du produit Novanuit® Triple Action :

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe âge	Imputabilité	Médicaments consommés au long cours
2018-900	Novanuit ¹⁰ (jusqu'en novembre 2018)	Mélatonine, pavot de Californie (<i>Eschscholtzia californica</i>), vitamine B6 (pyridoxine), passiflore (<i>Passiflora incarnata</i> L.), Mélisse (<i>Melissa officinalis</i> L.)	Hallucinations visuelles	F 63 ans	I2 - possible	Non communiqué
2020-035	Pediakid Nervosité ¹¹	Fleur d'oranger, mélisse (<i>Melissa officinalis</i> L.), houblon (<i>Humulus lupulus</i> L.), acacia (fibre), magnésium (gluconate), gentiane jaune (<i>Gentiana lutea</i> L.), passiflore (<i>Passiflora incarnata</i> L.), vitamine B6 (pyridoxine)	Hallucinations audio-visuelles	F 10 ans	I2 - possible	Non communiqué
2023-154	Mélatonine 1900 Flash ¹²	Mélatonine	Anxiété, hallucinations auditives	H 23 ans	I3 - vraisemblable	Aucun
2018-814	Novanuit ¹⁰ (jusqu'en novembre 2018)	Mélatonine, pavot de Californie (<i>Eschscholtzia californica</i>), vitamine B6 (pyridoxine), passiflore (<i>Passiflora incarnata</i> L.), mélisse (<i>Melissa officinalis</i> L.)	Episodes de confusion	F âge inconnu	I2 - possible	Lercanidipine Losartan Levothyroxine Alprazolam

Pour deux des six cas présentés ci-dessus, le consommateur prenait un médicament (alprazolam ou zolpidem) identifié dans le paragraphe 3.4.1 comme pouvant interagir avec la mélatonine ou *Eschscholtzia californica*.

¹⁰ 1 mg de mélatonine, 8,4 mg de pavot de Californie (*Eschscholtzia californica*), 0,42 mg de vitamine B6 (pyridoxine), 150 mg de passiflore (*Passiflora incarnata* L.), 240 mg mélisse (*Melissa officinalis* L.). Cette ancienne formulation contenait moins de passiflore et plus de mélisse par rapport à la formulation disponible actuellement sur le marché.

¹¹ Pour une dose de 20 mL : 365 mg de fleur d'oranger, 365 mg de mélisse (*Melissa officinalis* L.), 365 mg de houblon (*Humulus lupulus* L.), 365 mg de gentiane jaune (*Gentiana lutea* L.), 365 mg de passiflore (*Passiflora incarnata* L.), 14 mg de vitamine B6 (pyridoxine), 915 g d'acacia (fibre), 0,5 mg de magnésium (gluconate).

¹² 1,9 mg de mélatonine par comprimé

3.6. Conclusion du GT et du CES

A ce jour, depuis la nouvelle formulation du complément alimentaire Novanuit® Triple Action en novembre 2018, l'Anses a reçu trois signalements de confusion mentale ou d'hallucinations. Dans le cas présent, l'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de ces effets indésirables est jugée très vraisemblable.

Deux hypothèses ont été soulevées pour expliquer l'apparition de ces effets indésirables : une interaction possible d'un ingrédient du complément alimentaire avec des médicaments dont une liste est disponible en annexe ou une adultération du complément alimentaire par une substance psychotrope. Aucune hypothèse n'a pu être privilégiée pour ce cas.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail Nutrivigilance et du comité d'experts spécialisé Nutrition humaine.

L'Agence a reçu un signalement d'hallucinations et de confusion, de sévérité élevée, impliquant le complément alimentaire Novanuit® Triple Action. L'imputabilité intrinsèque de ce produit dans la survenue de ces effets indésirables est jugée très vraisemblable. L'imputabilité extrinsèque ne permet pas d'identifier d'ingrédient qui serait directement responsable des effets indésirables constatés (hallucinations et confusion mentale).

L'hypothèse d'une adultération du produit par une substance psychotrope ou d'une contrefaçon n'a pu être testée, à défaut de pouvoir disposer d'un échantillon à analyser.

L'hypothèse d'une interaction de la mélatonine ou de la plante *Eschscholtzia californica* avec certains médicaments pouvant induire des effets psychodysléptiques ne peut être exclue. Plus généralement, elle encourage, une fois de plus, d'une façon générale, à la prudence quant à la consommation de compléments alimentaires concomitante à celle de médicaments dont les interactions, si elles ne sont pas avérées, ne peuvent être écartées.

A ce titre, il doit être envisagé, d'une façon générale, de considérer systématiquement le risque d'interaction médicamenteuse pour toute prise de complément alimentaire.

Enfin, l'Anses rappelle ses préconisations relatives aux compléments alimentaires :

- aux consommateurs,
 - de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant après la consommation d'un complément alimentaire ;
 - de respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant ;
 - d'éviter des prises multiples, prolongées ou répétées au cours de l'année de compléments alimentaires sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé (médecin, diététicien...) ;
 - d'être vigilant vis-à-vis des allégations abusives ; d'être vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non traditionnels (internet) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé.

- aux professionnels de santé, de déclarer au dispositif de nutrivigilance les cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires (<https://www.nutrivigilance-anses.fr>).

Pr Benoît VALLET

MOTS-CLÉS

Complément alimentaire, Nutrivigilance, hallucinations, confusion, mélatonine, *Eschscholtzia californica*

Food supplement, Nutrivigilance, hallucinations, confusion, melatonin, *Eschscholtzia californica*

BIBLIOGRAPHIE

- Albala, A. A., N. Weinberg et S. M. Allen. 1983. "Maprotiline-induced hypnopompic hallucinations." *Journal of Clinical Psychiatry* 44 (4): 149-150.
- Alonso-Navarro, H., F. J. Jiménez-Jiménez, M. T. Adeva-Bartolomé et M. T. García-Hernández. 2006. "Flunarizine-induced hallucinations [3]." *Revista de Neurologia* 42 (5): 315-317. <https://doi.org/10.33588/rn.4205.2005563>.
- Amiel, S. A. 2021. "The consequences of hypoglycaemia." *Diabetologia* 64 (5): 963-970. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05366-3>.
- Anses. 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 (saisine 2016-SA-0209)*. Anses (Maisons-Alfort), 44 p.
- Anses. 2019. *Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (saisine 2018-SA-0026)*. Anses (Maisons-Alfort).
- Fletcher, P. et A. Pereira. 2011. "Visual hallucination of coloured numbers secondary to hyperglycaemia." *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr.08.2010.3268>.
- Ganjei, Z. et K. Bahmani. 2021. "A case report of hydroxychloroquine-induced auditory and visual hallucination." *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 59 (3): 254-256. <https://doi.org/10.5414/CP203789>.
- Ginsberg, D. L. 2007. "Bupropion-induced tactile hallucinations." *Primary Psychiatry* 14 (1): 24-25.
- Hakamata, J., H. Nakada, H. Muramatsu, K. Masuzawa, H. Terai, S. Ikemura, K. Fukunaga et T. Aomori. 2021. "Lorlatinib-induced visual and auditory hallucinations: A case report." *Clinical Case Reports*. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4040>.
- Husain, K. H., S. F. Sarhan, H. K. A. A. AlKhalifa, A. Buhasan, A. S. M. Moin et A. E. Butler. 2023. "Dementia in Diabetes: The Role of Hypoglycemia." *International Journal of Molecular Sciences* 24 (12). <https://doi.org/10.3390/ijms24129846>.

- Kapagan, T., N. Bulut, S. Demirer et G. U. Erdem. 2023. "Ribociclib-induced visual hallucination in a patient with metastatic breast cancer." *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 29 (6): 1529-1532. <https://doi.org/10.1177/10781552231180463>.
- Mahdaou, L., A. Chadli, A. Taheri, S. El Aziz, H. El Ghomari, A. Farouqi, H. El Otmani et Y. Benkadir. 2013. "Visual seizures revealing diabetes mellitus." *Medecine des Maladies Metaboliques* 7 (4): 341-342. [https://doi.org/10.1016/s1957-2557\(13\)70591-1](https://doi.org/10.1016/s1957-2557(13)70591-1).
- Manda, V. K., M. A. Ibrahim, O. R. Dale, M. Kumarihamy, S. J. Cutler, I. A. Khan, L. A. Walker, I. Muhammad et S. I. Khan. 2016. "Modulation of CYPs, P-gp, and PXR by *Eschscholzia californica* (California Poppy) and Its Alkaloids." *Planta Medica* 82 (6): 551-558. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103689>.
- McAulay, V., I. J. Deary et B. M. Frier. 2001. "Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes." *Diabetic Medicine* 18 (9): 690-705. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00620.x>.
- Putta, S. L., D. Weisholtz et T. A. Milligan. 2014. "Occipital seizures and subcortical T2 hypointensity in the setting of hyperglycemia." *Epilepsy and Behavior Case Reports* 2 (1): 96-99. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2014.01.001>.
- Shrestha, P. V., A. Syed et R. Marwaha. 2014. "Lacosamide-induced tactile hallucinations in a patient with complex partial seizures." *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 26 (3): E8-E9. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13060130>.
- Štuhec, M. 2013. "Solifenacin-induced delirium and hallucinations." *General Hospital Psychiatry* 35 (6): 682.e3-682.e4. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.06.002>.
- Thu, W. M. et H. H. Zaw. 2023. "Hyperglycaemia-Related Visual Seizure." *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* 10 (7). https://doi.org/10.12890/2023_003952.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. 2023. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « un cas d'hallucinations en lien avec la consommation du produit Novanuit® Triple Action » (saisine 2023-VIG-0188). Maisons-Alfort : Anses. 22 p.

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

- GT « Nutrivigilance » 2022-2026

Président

M. Nicolas DANIEL BUHL – Médecin nutritionniste (GHT de l'Artois) – Spécialité : nutrition

Membres

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

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

M. Pascal CRENN – PU-PH (AP-HP/Université Paris-Saclay) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie, nutrition

Mme Louise GABORIAU – PH en Pharmacologie médicale (CRPV–CHU Lille) – Spécialité : pharmacologie, pharmacovigilance, interactions médicamenteuses, pharmaco-épidémiologie

Mme Laëtitia JACQUESSON – Praticien libéral – Spécialité : endocrinologie, médecine de la reproduction, nutrition

M. Raymond JIAN – Retraité, PU-PH (Hôpital Européen Georges Pompidou) – Spécialité : hépato-gastroentérologie

Mme Gisèle KANNY – PU-PH (CHU de Nancy) – Directrice de laboratoire (Faculté de médecine de Nancy) – Spécialité : médecine interne, immunologie clinique, allergologie, allergie alimentaire, nutrition

Mme Laëtitia KOPPE-GUICHARD – MCU-PH (CH Lyon Sud, Hospices civils de Lyon) – Spécialité : néphrologie, nutrition, régime pauvre en protéines, probiotiques, prébiotiques, maladie rénale chronique, néphroprotection

Mme Martine MORISSET- Chef de l'Unité d'Allergologie (CHU d'Angers) – Spécialité : expertise en allergie alimentaire, allergovigilance, médecine interne, immunologie clinique

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont-Auvergne), Président du Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Auvergne – Spécialité : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique

Mme Fanny ROCHER – PH (CRPV de Nice, CHU Nice Cimiez) – Spécialité : vigilances, pharmacovigilance

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Béclère – AP-HP) – Spécialités : anesthésie-réanimation, nutrition

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

- CES « Nutrition humaine » – 2022-2026

Président

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (INRAE) – Spécialités : allergie alimentaire, immunologie, périnatalité, analyses métabolomiques, gestion du risque allergique

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Namur) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Annabelle BEDARD – Chercheuse contractuelle en épidémiologie respiratoire intégrative – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle, nutrition de l'adulte de la femme enceinte et de l'enfant, maladies chronique non transmissible

Mme Cécile BETRY – MCU-PH en nutrition – Spécialités : nutrition clinique, nutrition artificielle, dénutrition, nutrition et diabète, nutrition et obésité, danger des régimes

M. Patrick BOREL – DR (INRAE) – Spécialités: biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (INRAE, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD – MCU en physiologie et biologie cellulaire – Spécialités : gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES – MCU en nutrition – Spécialités : activités physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité

Mme Tao JIANG – MCU en neurosciences – Spécialités : méthodologies des études de consommation, méthodologie des études cliniques, comportement et consommations alimentaires, biostatistiques

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

M. Nathanael LAPIDUS – MCU-PH en santé publique – Spécialités : épidémiologie, recherche clinique, méthodologie, méta-analyse, santé publique, biostatistique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

M. Thomas MOUILLOT – MCU-PH en physiologie-Hépatogastro-entérologue Nutritionniste – Spécialités : nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont-Auvergne), Président du Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Auvergne – Spécialité : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – PU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Olivier STEICHEN – Médecin en médecine interne – Spécialités : nutrition et maladies non transmissibles, fonctions biologiques, cardiologie, endocrinologie, revues systématiques et méta-analyses, études clinique d'intervention

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Sandrine WETZLER – Chef de projets Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Fanny HURET – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Sandrine WETZLER – Chef de projets Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Fanny HURET – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

M. Aymeric DOPTER – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

**ANNEXE 2 LISTE DES MEDICAMENTS POUVANT INTERAGIR AVEC LA MELATONINE OU
ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA**

Principe actif	Ingrédient de Novanuit Triple Action® suspecté dans l'interaction	CYP450 impliqués	Effets indésirables potentiels	Références
Acide méfénamique	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Hallucinations, confusion	RCP
Acide valproïque	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Hallucinations, confusion	RCP
Agomélatine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C9, 2C19	Hallucinations, confusion	RCP
Alfentanil	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Désorientation	RCP
Alprazolam	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Amiodarone	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Amitriptyline	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Amlodipine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Aripiprazole	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Confusion	RCP
Atazanavir	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Désorientation	RCP
Atomoxétine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations	RCP
Bisoprolol	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations	RCP
Bortézomib	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Bromocriptine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP

Buprénorphine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Bupropion	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C9, 3A4	Hallucinations	(Ginsberg 2007)
Carbamazépine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C9, 3A4/5	Confusion	RCP
Carvédilol	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9, 2D6, 3A4/5	Hallucinations	RCP
Célécoxib	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Chlorphéniramine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Ciclosporine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion, désorientation	RCP
Citalopram	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Clarithromycine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Clobazam	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Clomipramine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Clonazépan	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Clopidogrel	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Clozapine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2C9, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Codéine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Confusion	RCP

Cyclophosphamide	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9	Confusion	RCP
Darunavir	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion, désorientation	RCP
Dasatinib	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Dexaméthasone	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Dextrométhorphan	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Diazépam	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Diclofénac	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9, 3A4/5	Désorientation	RCP
Dihydrocodéine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Diphénhydramine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Donépézil	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations	RCP
Duloxétine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2D6	Hallucinations, désorientation	RCP
Efavirenz	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Enzulatamide	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Esoméprazole	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Ethosuximide	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Etravirine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9, 3A4/5	Confusion, désorientation	RCP

Fentanyl	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Flécaïnide	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Flunarizine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations	(Alonso-Navarro et al. 2006)
Fluoxétine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Flurbiprofène	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Désorientation	RCP
Fluvoxamine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Gliclazide	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9	Confusion	RCP
Glimépiride	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Confusion	RCP
Halopéridol	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Confusion	RCP
Hydrocodone	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Hydroxychloroquine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4	Hallucinations	(Ganjei et Bahmani 2021)
Ifosfamide	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Imatinib	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2C9, 2D6, 3A4/5	Confusion	RCP
Imipramine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Lacosamide	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4	Hallucinations	(Shrestha, Syed et Marwaha 2014)

Lansoprazole	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4	Hallucinations, confusion	RCP
Lévomépromazine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Confusion, désorientation	RCP
Lorlatinib	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4	Hallucinations	(Hakamata <i>et al.</i> 2021)
Maprotiline	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2D6	Hallucinations	(Albala, Weinberg et Allen 1983)
Maraviroc	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Méfloquine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Méloxicam	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9, 3A4/5	Confusion, désorientation	RCP
Méthadone	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Méthylprednisolone	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Métoprolol	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Midazolam	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Mirtazapine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Moclobémide	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19	Confusion	RCP
Modafinil	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Montélukast	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9, 3A4/5	Hallucinations, désorientation	RCP

Naproxène	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C9	Désorientation	RCP
Nilotinib	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion, désorientation	RCP
Nortriptyline	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Olanzapine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2D6	Hallucinations	RCP
Oméprazole	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Oxybutynine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Oxycodone	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Paclitaxel	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Pantoprazole	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Paroxétine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Pérampanel	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Phénobarbital	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C9, 2C19	Confusion	RCP
Phenprocoumone	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9, 3A4/5	Confusion	RCP
Phénytoïne	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9	Confusion	RCP
Piroxicam	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Hallucinations, confusion	RCP

Prednisolone	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Proguanil	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4/5	Hallucinations	RCP
Prométhazine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Propafénone	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2D6, 3A4/5	Confusion	RCP
Propranolol	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Quétiapine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Confusion	RCP
Ranitidine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Rabéprazole	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 3A4/5	Confusion	RCP
Ribociclib	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4	Hallucinations	(Kapagan <i>et al.</i> 2023)
Rispéridone	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Confusion	RCP
Ritonavir	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Confusion	RCP
Saquinavir	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Sertraline	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9, 2D6	Hallucinations, confusion	RCP
Simvastatine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Siponimod	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Confusion	RCP
Sirolimus	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP

Solifénacine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4	Hallucinations	(Štuhec 2013)
Sufentanil	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Sulfaméthoxazole	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Confusion	RCP
Tacrolimus	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Ténoxicam	<i>Eschscholtzia californica</i>	2C9	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Théophylline	Mélatonine	1A2	Confusion	RCP
Ticagrelor	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Timolol	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6	Hallucinations	RCP
Tizanidine	Mélatonine	1A2	Hallucinations, confusion	RCP
Toltérodine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Tramadol	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Trazodone	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion, désorientation	RCP
Triazolam	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP
Trimipramine	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9, 2D6	Confusion	RCP
Tropisétron	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations	RCP
Venlafaxine	<i>Eschscholtzia californica</i>	2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Vincristine	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP

Voriconazole	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	2C19, 2C9, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Zolpidem	Mélatonine, <i>Eschscholtzia californica</i>	1A2, 2C19, 2C9, 2D6, 3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Zopiclone	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Hallucinations, confusion	RCP
Zuclopenthixol	<i>Eschscholtzia californica</i>	3A4/5	Confusion	RCP