



Reçu le :  
24 juillet 2012  
Accepté le :  
14 décembre 2012  
Disponible en ligne  
1<sup>er</sup> février 2013

# Troubles psychiatriques associés au montélukast : données de la base nationale de pharmacovigilance

Psychiatric disorders associated with montelukast: Data from the National Pharmacovigilance Database

M.-S. Marchand<sup>a,\*</sup>, A.-P. Jonville-Béra<sup>a</sup>, E. Autret-Leca<sup>a,b</sup>, Association française des centres régionaux de pharmacovigilance

<sup>a</sup> Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours, cedex 9, France

<sup>b</sup> Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais, 37032 Tours, France

Disponible en ligne sur

**SciVerse ScienceDirect**

www.sciencedirect.com

## Summary

Montelukast (Singulair®) has been the subject of post-marketing warnings about psychiatric events occurring that had not been identified during clinical trials. The objective of this study was to take stock of the adverse events (AEs) related to montelukast reported in France. Cases of psychiatric disorders reported to regional pharmacovigilance centers (CRPV) and the literature data were analyzed. The 56 psychiatric AEs account for 20% of all AEs reported in the montelukast CRPV: essentially sleep disorders, behavioral disorders and depression. This risk is also found in pharmacovigilance databases in other countries, especially in the North American database, which recorded a significant number of cases of "suicidality", including suicidal ideation, suicide attempts, and suicides. Analysis of clinical efficacy studies have failed to confirm these AEs. The potential severity of these events prompts physicians to seek the existence of psychiatric disorders before prescribing the drug and to carefully monitor the occurrence of AEs during treatment.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Résumé

Le montélukast (Singulair®) a fait l'objet, depuis sa commercialisation, d'alertes concernant la survenue de manifestations psychiatriques qui n'avaient pas été identifiées au cours des essais cliniques. L'objectif de ce travail était de faire le point sur les effets indésirables (EI) du montélukast rapportés en France. Les cas d'affections psychiatriques notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ainsi que les données de la littérature ont été analysés. Les 56 EI psychiatriques représentaient 19 % de l'ensemble des EI du montélukast déclarés aux CRPV. Il s'agissait essentiellement de troubles du sommeil, de troubles du comportement et de dépression. Ce risque a également été observé dans des bases de pharmacovigilance d'autres pays, en particulier dans la base nord-américaine, qui a enregistré un nombre conséquent de cas de « suicidabilité », comprenant idées suicidaires, tentatives de suicide et suicides. L'analyse des essais cliniques d'efficacité n'a pas pu confirmer ces EI. La gravité potentielle de ces manifestations incite à rechercher l'existence de troubles psychiatriques avant de le prescrire et à en surveiller attentivement la survenue au cours du traitement.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction

Le montélukast (Singulair®), antagoniste des récepteurs (cysteinyl leukotriene receptor 1 [Cys LT<sub>1</sub>]) aux leucotriènes, a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à partir de

l'âge de 6 mois comme traitement additif dans l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée et les bêta-2 mimétiques « à la demande ». Il a également l'AMM dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort à partir de 2 ans. Depuis sa commercialisation, la Food and Drug Administration (FDA) a émis des alertes [1,2] concernant la survenue de manifestations neuropsychiatriques chez des patients traités par

\* Auteur correspondant.  
e-mail : marie-sara.marchand@hotmail.com

montélukast, notamment après le suicide d'un adolescent de 15 ans, 17 j après le début d'un traitement par montélukast [3]. Le fabricant a alors ajouté dans le résumé des caractéristiques du produit à la rubrique « effets indésirables (EI) » les manifestations suivantes : tremblements, dépression, pensées suicidaires, anxiété, rêves anormaux, hallucinations, insomnie, irritabilité, agitation. Les données des essais versus placebo fournies par le fabricant à la FDA n'avaient pas permis d'établir un lien entre le montélukast et ces manifestations dépressives sévères (idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides) mais la taille de ces études n'avait pas la puissance suffisante pour exclure un tel lien. Aussi, en raison du risque de suicide ou de trouble de l'humeur chez les patients traités par montélukast, la FDA recommande de reconsidérer ce traitement en cas de survenue de manifestations neuropsychiatriques. La déclaration au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours d'un cas d'hallucinations avec agitation, de terreurs nocturnes et de cauchemars chez une petite fille de 3 ans traitée par Singulair® nous a conduits à faire le point sur la tolérance neuropsychiatrique du montélukast à partir des cas déclarés aux CRPV et des données disponibles de la littérature.

## 2. Matériel et méthode

Nous avons analysé les données de la base nationale française de pharmacovigilance (BNPV). Cette base regroupe tous les cas français d'EI spontanément rapportés par les médecins et pharmaciens depuis 1985 aux 31 CRPV, après que la relation de causalité entre l'EI et chaque médicament pris par le patient appelée « imputabilité intrinsèque » ait été établie par les médecins du CRPV. L'imputabilité intrinsèque [4] est complétée par une imputabilité dite extrinsèque, fonction des connaissances bibliographiques sur le sujet. L'imputabilité intrinsèque comprend une analyse chronologique et sémiologique. Elle comprend cinq niveaux (très vraisemblable, vraisemblable, plausible, douteuse ou paraissant exclue) qui permettent de classer les médicaments selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en « suspects » et « concomitants ». Les médicaments « suspects » sont ceux dont l'imputabilité intrinsèque est la plus élevée et les médicaments « concomitants », ceux dont l'imputabilité intrinsèque est plus faible et dont le rôle est moins probable. Dans la BNPV, pour un médicament donné, sont disponibles à la fois son imputabilité et son caractère « suspect » ou « concomitant ».

Les EI sont saisis dans la BNPV selon un code Lowest Level Term (LLT) du dictionnaire médical des activités de réglementation (medDRA) [5]. Ce dictionnaire de terminologie médicale catégorise les termes sémiologiques selon cinq niveaux de précision, du plus large le System Organ Class (SOC) au plus précis LLT. L'interrogation de la base peut se faire à partir de ces cinq niveaux contrairement à la saisie des dossiers qui se

fait toujours à partir du terme le plus précis LLT. Les cas ont été séparés en cas graves selon la définition retenue en pharmacovigilance (PV) [6], c'est-à-dire effet ayant entraîné une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, une incapacité ou une invalidité permanente, la mise en jeu du pronostic vital, le décès ou toute autre situation médicale grave ; tous les autres effets sont donc considérés comme non graves. Nous avons sélectionné tous les dossiers comportant un EI codé dans le SOC « affections psychiatriques » entre le 20 mars 1998 (date de l'AMM) et le 28 février 2012 et pour lequel le montélukast était imputé « suspect ».

## 3. Résultats

En 13 ans, 295 EI pour lesquels le montélukast était considéré comme médicament suspect ont été saisis dans la BNPV dont 56 EI psychiatriques (19 %). Sur ces 56 EI, 14 étant insuffisamment renseignés (aucune donnée sur la durée de traitement, le délai de survenue de l'EI, les symptômes, l'arrêt ou non du médicament et l'évolution) seuls 42 ont été pris en compte dans l'analyse. Ces 42 cas d'EI psychiatriques concernaient 23 enfants et 19 adultes (*tableau 1*). Nous emploierons le mot « cas » pour un patient (enfant ou adulte).

Pour les 23 enfants, les EI psychiatriques survenus dans un délai médian de 45 j ont été jugés « grave » dans 3 cas (13 %) car ayant conduit à une hospitalisation. C'étaient essentiellement des troubles du sommeil, des troubles du comportement et des dépressions. Les 11 cas de troubles du sommeil étaient des cauchemars (6), une insomnie (4) et un somnambulisme (3) dont 3 cas pour lesquels les cauchemars et l'insomnie étaient associés. Les 10 cas de troubles du comportement étaient une agressivité (4), une agitation (2), une irritabilité (2), une hyperactivité (1), un énervement (1) et des propos incohérents (1) dont 1 cas associant énervement et irritabilité. Les manifestations cliniques de la dépression observée dans 3 cas n'étaient précisées que pour 1 cas où il s'agissait d'idées noires. Le montélukast était le seul médicament pris par l'enfant dans la majorité des cas ( $n = 14$  ; 61 %). Dans les autres cas ( $n = 9$  ; 39 %), les médicaments associés étaient des antiasthmatiques de type corticoïdes ( $n = 5$ ), des antihistaminiques H1 ( $n = 3$ ) et des psychotropes ( $n = 1$ ) dont le rôle, au vu de leur chronologie douteuse, avait pu être exclu. La récurrence des symptômes avait été observée dans les trois cas où le montélukast avait été repris. Les antécédents n'étaient pas renseignés pour la majorité des cas sauf dans un cas où étaient rapportés des antécédents d'hyperactivité.

Pour les 19 adultes, les EI psychiatriques survenus dans un délai médian de 7 j avaient été jugés « grave » dans 4 cas (21 %) pour situation médicale grave ( $n = 2$ ) ou hospitalisation ( $n = 2$ ). C'était essentiellement des troubles du sommeil et des dépressions. Les 15 cas de troubles du sommeil étaient des insomnies (7 cas) et des cauchemars (11 cas) associés dans

Tableau I

Effets psychiatriques rapportés avec le montélukast dans la Banque nationale de pharmacovigilance.

	Enfants (< 16 ans) n = 23	Adultes n = 19	Total n = 42
<b>Patients</b>			
Garçons	16 (70 %) <sup>a</sup>	8 (42 %)	24 (57 %)
Âge (ans)			
Moyenne	8,6	46,3	25,88
Extrêmes	3-15	20-78	03-78
Médiane	9	49	13
<b>Montélukast</b>			
Dose (mg/j)			
Moyenne	5,4	9,6	7,16
Extrêmes	4-10	5-10	4-10
Médiane	5	10	5
Durée (j)			
Moyenne	155	39	101,6
Extrêmes	1-1095	1-411	1-1095
Médiane	45	14	28
<b>El psychiatriques</b>			
Grave (%)	3 (13 %)	4 (21 %)	7 (16,7 %)
Délai de survenue (j)			
Moyenne	66	140,5	67,67
Extrêmes	2-365	1-730	1-730
Médiane	45	7	10
Type			
Troubles du sommeil	11 (48 %)	15 (79 %)	26 (61,9 %)
Troubles du comportement	10 (43,5 %)	2 (10,5 %)	14 (33,3 %)
Hallucinations	6 (26 %)	0 %	6 (14,25 %)
Dépression	3 (13 %)	8 (42 %)	11 (26,2 %)
Association de ces troubles	5 (21,7 %)	6 (31 %)	11 (26,2 %)
<b>Évolution</b>			
Guérison	23 (100 %)	17 (90 %)	40 (95 %)
Délai après l'arrêt (j)			
Moyenne	7	3	5,2
Extrêmes	1-60	1-7	1-60

El : effet indésirable ; n : nombre de patients.

<sup>a</sup> Les pourcentages sont exprimés en fonction de n.

3 cas. Les dépressions quand cela était précisé (5 cas sur 8) s'étaient manifestées par des idées suicidaires (3 cas), une attirance par le vide (1 cas), une absence totale d'envie (1 cas). Le montélukast était le seul médicament pris par le patient dans la majorité des cas ( $n = 12$  ; 63 %). Dans les autres cas ( $n = 7$  ; 37 %), les médicaments associés étaient des anti-histaminiques H<sub>1</sub> ( $n = 2$ ), des corticoïdes ( $n = 2$ ) des bêta-2 mimétiques ( $n = 2$ ), un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ( $n = 1$ ) dont le rôle au vu de leur chronologie douteuse avait pu être exclu. La récurrence des symptômes avait été observée dans les 4 cas où le montélukast avait été repris. Les antécédents n'étaient pas renseignés pour la majorité des cas sauf dans un cas où était rapporté un antécédent de syndrome dépressif et d'anxiété.

#### 4. Discussion

Ainsi, les El psychiatriques représentaient 19 % des El notifiés avec le montélukast et étaient dominés par les troubles du

sommeil suivis chez l'enfant par les troubles du comportement et les dépressions et chez l'adulte par les dépressions. Ces données françaises obtenues par la notification spontanée après la commercialisation sont concordantes avec celles d'autres pays (tableau II) [7-9]. Elles évoquent un signal sur le risque psychiatrique associé au montélukast sans permettre d'affirmer son rôle. Ce signal vient en particulier de la sur-représentation des El neuropsychiatriques dans l'ensemble des El, soit respectivement, 20 %, 47 %, 31,5 % et 66 % dans les bases française, suédoise, basque espagnole [8] et nord-américaine. Ce signal est renforcé par la récurrence des El neuropsychiatriques lors de la reprise du montélukast respectivement dans 100 % ( $n = 7$ ), 36 % ( $n = 40$ ) et 100 % ( $n = 40$ ) des cas dans les bases française, suédoise et nord-américaine. Les El psychiatriques étaient survenus moins d'une semaine après l'instauration du traitement dans 50 % des cas dans notre étude et 80 % de l'étude suédoise.

Dans les données de la FDA [9], les manifestations dépressives représentaient comme dans notre étude une part importante

**Tableau II**  
**Effets psychiatriques rapportés avec le montélukast dans différentes bases de pharmacovigilance.**

	Suède [7]	États-Unis (FDA) [9]	Espagne [8]	France (notre étude)
Années de l'étude	1998–2007	2006–2009	NR	1998–2011
Nombre d'EI	103	918	461	295
Nombre d'EI psychiatriques	48 (47 %)	602 (65,6 %)	145 (31,4 %)	56 (19 %)
<b>Patients</b>				
Âge des patients	< 3 ans : 48 %	Moyenne : 24 ans < 18 ans : 67 %	< 12 ans : 63 %	Moyenne : 26 ans
Garçons	NR	50 %	NR	57 %
Délai de survenue	< 1 semaine : 80 %	NR	NR	< 1 semaine : 50 %
<b>Type</b>				
Troubles du sommeil	28 (58 %) <sup>a</sup>		58 (40 %)	26 (62 %)
Troubles du comportement	17 (35 %)		49 (34 %)	14 (33,3 %)
Hallucinations	3 (6,25 %)		14,5 (10 %)	6 (14 %)
Dépression		833 (% NR)		11 (26 %)
<b>Évolution</b>				
Guérison à l'arrêt	n = 40 (93 %) <sup>b</sup>	n = 204 (100 %)	NR	n = 40 (95 %)
Récidive à la reprise	n = 40 (36 %) <sup>c</sup>	n = 40 (100 %)	NR	n = 7 (100 %)

NR : non renseigné ; EI : effet indésirable ; FDA : Food and Drug Administration.

<sup>a</sup> Les pourcentages qui suivent sont exprimés en fonction du nombre d'EI psychiatriques.

<sup>b</sup> n : nombre de patients chez qui le montélukast a été arrêté.

<sup>c</sup> n : nombre de patients chez qui le montélukast a été réadministré.

des EI psychiatriques avec 833 cas de « suicidabilité » (70 % d'idées suicidaires, 13 % de tentatives de suicide et 17 % de suicides) associés au montélukast rapportés en 11 ans. Ces données ne permettent cependant pas de connaître l'incidence de ces EI psychiatriques puisqu'on ignore le nombre de patients traités par montélukast. Cette incidence pourrait être établie à partir des données des essais à condition que les EI psychiatriques ne soient pas trop rares pour être observés sur des effectifs de patients traités forcément plus limités qu'après la commercialisation. Or, le risque psychiatrique n'avait pas été identifié dans les essais d'efficacité du montélukast dont la synthèse a été faite par Philip et al. [10]. Ainsi, aucun EI psychiatrique n'avait été rapporté au cours des essais ayant comparé en double insu le montélukast au placebo chez 21 101 patients. Dans les essais en double insu versus d'autres traitements de l'asthme chez 7446 patients, le nombre d'EI psychiatriques avait été proche entre les groupes puisqu'une dépression chez une patiente de 18 ans et 3 tentatives de suicide avaient été rapportées avec le montélukast versus 3 tentatives de suicide (16, 20 et 30 ans) avec les autres traitements de l'asthme. Dans les essais ouverts, un cas d'idées suicidaires avait été rapporté chez un enfant de 12 ans sur les 3077 patients traités par montélukast alors qu'aucun EI psychiatrique n'avait été observé chez les 1464 patients traités par d'autres traitements de l'asthme. L'absence d'identification de risque psychiatrique du montélukast dans ces essais peut s'expliquer soit par une absence réelle de risque soit par un risque trop rare pour être mis en évidence dans des études construites pour montrer une efficacité et dont la puissance est insuffisante pour montrer des différences de tolérance.

Le mode d'action du montélukast n'explique pas d'éventuels effets neuropsychiatriques. Cependant, il a été suggéré que l'inhibition des récepteurs cérébraux aux leucotriènes pouvait être responsable des effets secondaires neuropsychiatriques ou encore que le montélukast, en se liant au récepteur des leucotriènes, produirait des oxydes nitriques neurotoxiques [11]. Malgré l'absence de certitude sur le lien causal entre les effets neuropsychiatriques et le montélukast, la gravité potentielle des troubles psychiatriques, tout particulièrement de la dépression avec son risque suicidaire, pose la question de la justification de courir ce risque eu égard au bénéfice du montélukast [12]. Le bénéfice du montélukast étant modeste, la gravité potentielle de ces troubles incite à surveiller attentivement leurs survenues au cours du traitement. Il est également cohérent de rechercher l'existence de troubles psychiatriques avant de prescrire le montélukast même si nous n'avons pas pu montrer un risque psychiatrique accru en cas d'antécédent psychiatrique.

## 5. Conclusion

Le risque d'EI psychiatrique lié au montélukast est suspecté même s'il n'est pas confirmé par des données de haut niveau de preuve. Il est cependant signalé dans le résumé des caractéristiques du Singulair<sup>®</sup> qui en décrit certains comme peu fréquents (rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, irritabilité, anxiété, fébrilité, agitation incluant agressivité ou comportement hostile, dépression) et d'autres comme très rares (hallucinations, idées suicidaires avec tentatives de suicide). En conséquence, il semble prudent avant

l'instauration d'un traitement par montélukast, de rechercher l'existence de symptômes neuropsychiatriques et de penser au rôle possible de ce médicament en cas de survenue de manifestations neuropsychiatriques chez un enfant traité par montélukast principalement dans les semaines suivant le début du traitement.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] FDA. Updated information on leukotriene inhibitors : montelukast (marketed as Singulair), zafirlukast (marketed as Accolate), and zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR). Postmarketed drug safety information for patients and providers, 8/28/2009 [online]. Disponible sur Internet : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm> [Accessed 2011 Apr 21].
- [2] FDA. Follow-up to the March 27, 2008 communication about the ongoing safety review of montelukast (Singulair) Postmarketed drug safety information for patients and providers, 1/13/2009 [online]. Disponible sur Internet : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079523.htm> [Accessed 2011 Apr 21].
- [3] NBC. New York couple blames son's suicide on allergy drug, 2008 [online]. Disponible sur Internet : <http://www.ksdk.com/news/local/story.aspx/storyid=141260> [Accessed 2009 Aug 20].
- [4] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985; 40:111-8.
- [5] Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDra). *Drug Saf* 1999;20:109-17.
- [6] Bonnes pratiques de pharmacovigilance 29 Août 2011. Available from URL : <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Organisation-de-lapharmacovigilance-nationale>.
- [7] Wallerstedt SM, Brünlof G, Sundström A, et al. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:858-64.
- [8] Revue Prescrire. Association Mieux Prescrire. Novembre 2011 Tome 31 N 337. Disponible sur Internet : <http://www.prescrire.org/Fr/SummaryDetail.aspx?Issueid=337>.
- [9] Moore TJ, Furberg CD. QuarterWatch: 2008 quarter2, 2009 [online]. Disponible sur Internet : <http://www.ismp.org/QuarterWatch/2008Q2.pdf> [Accessed 2011 April 21].
- [10] Philip G, HustadC, Noonan G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:691-6. e6.
- [11] Schumock GT, Lee TA, Joo MJ, et al. Association between leukotriene-modifying Agents and Suicide. *Drug Saf* 2011;34:533-4.
- [12] Avis de la Commission de la Transparence. HAS. Singulair. 4 Novembre 2009. Disponible sur Internet : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200911/singulair\\_4\\_mg\\_-\\_ct-6895.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200911/singulair_4_mg_-_ct-6895.pdf).

