

Information au patient

Traitement par Agréal®

1. **Qu'est-ce qu'Agréal® ?**
2. **Dans quel cas Agréal® était utilisé ?**
3. **Quel bénéfice était attendu d'Agréal® ?**
4. **Quels sont les effets indésirables d'Agréal® ? Qu'a-t-on observé en France ?**
5. **Pourquoi la balance bénéfique/risque de véralipride a-t-elle été revue ?**
6. **Quelle décision a été prise ?**
7. **Je suis actuellement traitée avec Agréal®, quelle conduite dois-je tenir ?**

1 Qu'est-ce qu'Agréal® ?

Agréal®, dont le principe actif est le véralipride, est un médicament appartenant à la famille des neuroleptiques. En France, il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en décembre 1979. Il est actuellement commercialisé par le Laboratoire Sanofi-Aventis.

Le véralipride est un neuroleptique, qui agit en bloquant l'activité d'un neurotransmetteur, la dopamine. La dopamine semble impliquée dans les mécanismes de survenue des bouffées de chaleur ce qui explique l'action d'Agréal sur ces symptômes.

2 Dans quel cas Agréal® était utilisé ?

Agréal® était indiqué pour traiter les bouffées de chaleur qui surviennent lors de la ménopause. Les bouffées de chaleur constituent l'un des troubles qui peuvent survenir à l'installation de la ménopause, et qui sont dus à l'arrêt de la production d'œstrogènes par les ovaires. Elles sont sans danger mais peuvent être très inconfortables et altérer profondément la qualité de vie des femmes. Leur durée peut varier de quelques mois à plusieurs années.

3 Quelle était l'efficacité d'Agréal® ?

Les données d'efficacité analysées lors de la demande d'AMM en 1979, ont montré qu'Agréal® dans l'indication « traitement des bouffées de chaleur » présentait une efficacité. Agréal® a représenté une alternative thérapeutique non hormonale aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THM) habituellement utilisés pour traiter ces symptômes. Ce médicament comportait une utilité pour les femmes présentant des bouffées de chaleur altérant significativement leur qualité de vie et qui ne souhaitaient pas ou ne pouvaient pas recevoir un THM du fait de contre-indications à ce traitement hormonal (cancer du sein connu ou suspecté, tumeurs malignes dépendantes des estrogènes, hémorragie génitale d'origine non précisée, épaissement de l'endomètre non traité, antécédent de phlébites, d'embolie, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral....).

4 Quels sont les effets indésirables d'Agréal® ? Qu'a-t-on observé en France.

Comme pour tout médicament, l'utilisation d'Agréal® peut s'accompagner de la survenue d'événements indésirables, en rapport notamment avec son mécanisme d'action. Ce sont essentiellement des effets secondaires neurologiques, tremblements, rigidité, troubles de l'équilibre, mouvements involontaires. Ces derniers peuvent survenir précocement à l'introduction du traitement ou plus tardivement. Ils sont en principe régressifs à l'arrêt du traitement, mais des cas persistants ont été décrits. Des événements indésirables psychiatriques ont également été décrits à type d'anxiété, troubles dépressifs, troubles du sommeil. Ils peuvent survenir en cours de traitement ou entre deux cures ou à l'arrêt du traitement.

En France, depuis la commercialisation en 1979, on estime que pendant ces 27 années de mise sur le marché, environ 24,4 millions de cures de 20 jours par mois d'Agréal® ont été administrées. Deux cent vingt six (226) cas de survenue d'un effet indésirable chez un patient traité, ont été rapportés. Parmi ces 226 cas, 47 étaient de nature neurologique et 121 de nature psychiatrique.

5 Pourquoi la balance bénéfique/risque de véralipride a-t-elle été revue ?

En 2005, suite à la notification d'effets indésirables neurologiques (dyskinésies persistantes et invalidantes) et/ou psychiatriques, les pays européens qui avaient octroyé une AMM à Agréal® ont effectué une réévaluation de la balance bénéfique/risque de cette spécialité. L'Espagne a décidé du retrait de l'AMM dans son pays, principalement du fait des effets psychiatriques. Les autres pays, France, Luxembourg, Belgique, Portugal, Italie ont conclu à une balance bénéfique/risque inchangée.

Afin d'harmoniser la position entre les différents états européens, l'Agence européenne du médicament a été saisie en 2006 par la Commission européenne, afin d'adopter une position commune concernant Agréal®.

6 Quelle décision a été prise ?

La re-évaluation de la balance bénéfique/risque a reposé sur l'analyse de toutes les données disponibles d'efficacité et de sécurité d'emploi du véralipride. L'analyse a porté sur 10 études avec un total de 543 femmes, comparant véralipride à un placebo et 2 études avec un total de 135 femmes, comparant véralipride à des oestrogènes conjugués (un des « traitement hormonal de la ménopause » considéré comme traitement standard des bouffées de chaleur). L'analyse a également pris en considération les effets indésirables observés sous véralipride.

Au vu de ces données, le Comité des Médicaments à usage humain a conclu que :

- Le véralipride a une efficacité modeste/modérée en réduisant la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur, mais son efficacité est moindre que le traitement standard, le traitement hormonal de la ménopause (THM).
- Le traitement par véralipride s'accompagne également d'effets indésirables tels que anxiété, troubles dépressifs ou des signes extra-pyramidaux tels que les dyskinésies tardives (une altération des mouvements pouvant être prolongée voire irréversible). Ces signes peuvent survenir en cours de traitement mais également à l'arrêt du traitement. Ils ne sont pas prévisibles.
- D'autres effets dits effets de classe peuvent être observés avec ce type de médicaments, tels que, l'élévation du taux de la prolactine dans le sang et une modification du rythme cardiaque.

Le Comité a conclu que les bénéfices apportés par Agréal® étaient dans l'état actuel des connaissances inférieurs aux risques, en particulier neuro-psychiques, liés au traitement.

En conclusion, la balance bénéfique/risque d'Agréal® a été jugée défavorable et le Comité a recommandé le retrait de l'AMM dans tous les Etats où elle avait été octroyée.

7 Je suis actuellement traitée avec Agréal®, dois-je interrompre mon traitement ?

Votre traitement par Agréal® ne doit pas être interrompu brutalement. Vous devez d'abord prendre contact avec votre médecin.

Celui-ci va organiser l'arrêt de votre traitement par véralipride, selon l'ancienneté de celui-ci et les modalités de prise (en continu ou selon un rythme de 20 jours par mois). Ainsi, votre médecin pourra réduire progressivement les doses (1 comprimé un jour sur deux pendant 1 semaine, puis 1 comprimé un jour sur 3 pendant 1 semaine) avant l'arrêt complet.

Selon la réapparition ou non des bouffées de chaleur et leur retentissement sur votre qualité de vie, devront être discutées les possibilités d'introduire un autre traitement.