



. Mesure de l'efficacité de neuroleptiques en grandeur réelle

La publication récente d'une étude finlandaise¹ pourrait amener à modifier des pratiques de prescription. Il s'agit des données sur les adultes (15-45 ans) schizophrènes ou avec troubles schizo-affectifs hospitalisés pour la première fois entre 1995 et 2001. Les critères d'évaluation du traitement étaient l'arrêt du traitement (tous motifs confondus), les nouvelles hospitalisations, la mortalité. Arrivent en tête : pour le plus faible taux de changement de traitement et le plus faible nombre de nouvelles hospitalisations la perphénazine retard, la clozapine et l'olanzapine ; pour la mortalité, il n'y a pas de différence entre les différents neuroleptiques, mais une grande différence entre les sujets traités par neuroleptiques et ceux ne l'étant pas (risque multiplié par 12,3 chez les sujets non traités pour la mortalité toutes causes confondues et par 37,4 pour la mortalité par suicide). En Finlande, les neuroleptiques les plus utilisés pendant la période d'étude étaient la rispéridone et la chlorpromazine. Cette étude a plusieurs avantages : longueur du suivi (les essais cliniques sont de durée limitée), inclusions de l'ensemble des malades finlandais de la tranche d'âge étudiée (2230 sujets inclus), situation réelle, critères d'évaluation robustes, croisement de fichiers (données hospitalières, données de mortalité, données de remboursement). L'étude a aussi évidemment des limites : les malades traités sont-ils tous identiques ? le choix du premier neuroleptique est-il indifférent ? etc.

En France, les coûts de traitement journalier pour les trois neuroleptiques considérés par les auteurs finlandais comme ayant le meilleur rapport bénéfices-risques sont de 0,19-1,15 euros pour la perphénazine retard (Trilifan® retard), de 0,13-0,98 pour la clozapine (Leponex®) et de 2,18-8,35 pour l'olanzapine (Zyprexa®). Sur la période 1994-2004, les ventes de neuroleptiques en ville (France), en quantité, sont stables (+ 0,2%). En 2004, l'olanzapine arrivait à la 24^e place des médicaments les plus vendus (en chiffre d'affaires) en ville en France (28^e en 2003) et la rispéridone à la 27^e place (38^e en 2003). L'olanzapine était à la 45^e place (42^e en 2003) des médicaments les plus vendus à l'hôpital. Quant à la perphénazine retard, elle n'apparaît pas dans le *Top 50* des médicaments les plus utilisés en France, en ville ou à l'hôpital. Il faut dire que c'est un « vieux » médicament (AMM en 1978), qui n'a jamais été très utilisé dans notre pays. La clozapine est peu utilisée car réservée aux échecs (ou intolérance aux) des autres neuroleptiques, en raison du risque d'agranulocytose (dont le taux d'incidence a été estimé à 1/200 en France).

Référence : 1. Tiihonen J et al *BMJ* 2006 ; 333 : 224.

Françoise Haramburu

. Effets indésirables du pegaptanib

Utilisé dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le pegaptanib (Macugen®) peut entraîner des effets indésirables, oculaires ou généraux (hypersensibilité). Les risques oculaires potentiellement liés à l'injection intravitréenne ou au médicament sont l'endophtalmie (incidence : 0,1 - 0,2% par injection), l'hémorragie intravitréenne immédiate (le jour de l'injection) ou retardée, l'hémorragie rétinienne, le décollement de rétine, l'élévation de la pression intra-oculaire, généralement transitoire, la cataracte post-traumatique. Une hypersensibilité peut également survenir : éruption généralisée, oedème de Quincke, bronchospasme. Le malade doit être informé des signes pouvant évoquer des

complications oculaires : douleur oculaire, baisse de la vision ou vision floue, rougeur oculaire persistante, sensibilité à la lumière accrue, amputation du champ visuel, sécrétions purulentes, etc. ; il doit dans ce cas immédiatement prévenir l'ophtalmologiste. F.H.

. Hémorragies cérébrales et tipranavir

Le tipranavir (Aptivus®) est une antiprotéase, utilisée en association avec le ritonavir à faible dose (ce dernier étant utilisé comme « booster ») chez des sujets déjà traités, avec polyrésistance aux antiprotéases.

Récemment, 14 cas d'hémorragies cérébrales, dont huit d'évolution fatale ont été signalés au fabricant, parmi les 6840 patients recevant du tipranavir au cours des essais cliniques. Ces patients n'avaient pas d'anomalie hématologique ou de la coagulation pendant le traitement ou avant l'accident, ce qui rend inutile une surveillance biologique.

Les précautions d'emploi ont été renforcées chez les malades à risque de saignement (traumatisme, chirurgie, abus d'alcool, lésions du système nerveux central, association avec des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants, etc.). F.H.

. Une autre plante hépatotoxique : l'actée à grappes (*Cimicifuga*)

L'actée à grappes (*Cimicifuga racemosa* ou *Actaea racemosa*) est une plante originaire d'Amérique du Nord. Elle est censée améliorer les troubles de la ménopause, mais bien sûr sans efficacité démontrée. L'Agence européenne et l'Afssaps ont diffusé un communiqué de presse sur des cas d'atteinte hépatique survenus lors de la prise de cette plante. Sur 42 cas analysés (34 signalés en Europe et 8 publiés), la majorité est peu documentée ou concerne des patients ayant des pathologies ou des médicaments pouvant expliquer le tableau. Il resterait quatre cas où la responsabilité de l'actée à grappes serait possible. En France, deux cas ont été signalés, l'un avec de la teinture mère de *Cimicifuga racemosa*, l'autre avec un complément alimentaire, où la responsabilité de la plante n'a pu être formellement retenue.

En France, il n'y a pas de spécialité commercialisée avec l'indication « troubles fonctionnels de la ménopause », mais le Cimipax® contient du cimicifuga : " traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil " (ça ne s'invente pas !). Par ailleurs, quelques médicaments homéopathiques à base d'actée à grappes sont autorisés. Enfin, des produits contenant du cimicifuga peuvent être obtenus en dehors du circuit officiel, en particulier sur Internet.

Au cours des dernières années, plusieurs plantes ont été mises en cause dans la survenue d'hépatite. Pour certaines, l'hépatotoxicité n'a pu être démontrée avec certitude. Mais compte tenu de l'absence de données, il est raisonnable de considérer comme hépatotoxique toute plante au moindre doute. Ce signal avec le cimicifuga rappelle de toute façon la nécessité, en cas d'atteinte hépatique, d'interroger très précisément le malade sur la prise de plantes, sous toutes les formes (tisanes, gélules, comprimés, teinture mère, etc.). F.H.

Les communiqués de presse ou lettres sur certains des sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé (www.afssaps.sante.fr)

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à : pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments :

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) :

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60