



BIP fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



BIP



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

EDITION SPECIALE "NEUROLOGIE"

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique et du Centre de Pharmacovigilance
du CHU de Toulouse,
Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

- * Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV) :
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : crpv.toulouse@cict.fr
- * Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : ceip.toulouse@cict.fr
- * Site Internet : www.bip31.fr

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet www.bip31.fr, site d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse

Pharmacovigilance

Bilan de l'année 2005 en PharmacoVigilance

J. L. Montastruc

L'année 2005 a permis, une fois encore, de mieux préciser, à travers l'évaluation des effets indésirables, le rapport bénéfice-risque de nombreux médicaments. Nous avons retenu :

- La mise en évidence de valvulopathies cardiaques sous l'anti-parkinsonien dopaminergique, dérivé de l'ergot de seigle, pergolide Celance®.
- Le risque d'hyperkaliémies sévères sous médicaments du système rénine-angiotensine (spironolactone, IEC, sartans), chez l'insuffisant cardiaque, sans surveillance de la kaliémie ou de la fonction rénale.
- Le danger (intoxication par l'eau) de l'utilisation incontrôlée (multiples administrations, absence de restriction hydrique), notamment dans l'indication énurésie, de la desmopressine Minirin® chez des enfants ne respectant pas les recommandations.
- La gravité des intoxications volontaires avec convulsions, syncopes et arrêt cardiaque (chez l'adulte comme chez l'enfant), sous buflomedil Fonzylane® et génériques.
- La mise en évidence d'un risque cardiovasculaire commun à tous les coxibs.
- L'augmentation de la fréquence des atteintes musculaires graves sous rosuvastatine Crestor® (notamment à des doses élevées supérieures à 20 mg et/ou en association avec un fibraté).
- La description de myalgies, rhabdomyolyse, hépatites avec l'hypolipidémiant, inhibiteur de l'absorption de cholestérol, ezetrol ezetimibe®.
- La recommandation de ne pas prescrire les anti-dépresseurs sérotoninergiques chez l'enfant, en raison du risque de passage à l'acte et de comportements suicidaires.

- Le risque de syndrome de Stevens Johnson (ou de Lyell) sous lamotrigine Lamictal® (souvent en association avec valproate Depakine®).
- Les hypoglycémies sous tramadol Topalgic®, Zamudol®.
- La description d'ostéonécroses de la mâchoire sous diphosphonates (pamédronate Aredia®, zolédronate Zometa®, alendronate Fosamax®).
- Les torsades de pointe sous méthadone Methadone®.
- La description de syndromes parkinsoniens sous trimétazidine Vastarel®.
- Le retrait de dextropropoxyphène + paracétamol, Diantalvic® et autres, en Grande Bretagne pour gravité des surdosages.
- La mortalité accrue des sujets âgés déments sous anti-cholinestérasiques (galantamine Reminyl®, donézépil Aricept®).
- Les retraits en Espagne de l'amphétaminique "caché" benfluorex Médiator® (pour hypertension artérielle pulmonaire) et du neuroleptique "caché" veralipride Agréal® (pour effet indésirable neuropsychiatrique).

La quasi-totalité de ces informations vient de la notification spontanée. Une raison supplémentaire pour renforcer vos déclarations d'effets indésirables médicamenteux aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ! (résumé de la Conférence au Forum Médical de Ranguel du 21 octobre 2005).

Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !

Troubles cognitifs chez la personne âgée : rôle des médicaments anticholinergiques

G. Durrieu

Les médicaments à propriétés anticholinergiques (ou atropiniques), nombreux, s'utilisent largement chez la personne âgée. Pour certains, ces propriétés pharmacologiques sont exploitées: antiparkinsoniens, antispasmodiques dans diverses douleurs ou dans l'incontinence urinaire, bronchodilatateurs, antitussifs... Pour d'autres appartenant à des classes pharmacologiques différentes (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, antiarythmiques, neuroleptiques, antiémétiques...), ces effets anticholinergiques sont indésirables. Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables centraux des anticholinergiques : confusion, désorientation, hallucinations visuelles, agitation, irritabilité, délire, troubles mnésiques et agressivité. Une étude (*BMJ* 2006, 332, 455-9) a évalué les risques d'apparition de troubles cognitifs légers chez 372 patients âgés de plus de 60 ans et ne présentant pas de démence. Après un suivi d'un an, on les a questionnés sur leur consommation médicamenteuse et on a testé leurs performances intellectuelles. La prise d'anticholinergiques apparaît comme un facteur de risque significatif majeur de prédiction de détérioration des capacités cognitives. Les auteurs soulignent l'importance de la prise en compte de ces résultats pour éviter de prescrire, chez ces patients atteints d'une altération cognitive modérée due aux anticholinergiques, un inhibiteur de la cholinestérase !

Deux études récentes confirment le risque de valvulopathie cardiaque sous pergolide et cabergoline

P. Olivier

Deux études européennes confirment le risque de valvulopathie cardiaque avec les agonistes dopaminergiques antiparkinsoniens dérivés de l'ergot de seigle. La première étude cas-témoins (*NEJM* 2007, 356, 29) a étudié l'association entre 6 agonistes dopaminergiques et une pathologie valvulaire cardiaque chez 11417 sujets âgés de 40 à 80 ans (données du GPRD). Seuls le pergolide Celance® et la cabergoline (commercialisée en France comme antiprolactine Dostinex® mais pas comme antiparkinsonien) étaient associés à une augmentation significative de valvulopathie avec un risque relatif de régurgitation valvulaire de 7.1 (IC 95% [2.3-22.3]) pour le pergolide et de 4.9 (IC 95% [1.5-15.6]) pour la cabergoline. Dans la seconde étude cas-témoin (*NEJM* 2007, 356, 39), les auteurs ont comparé les échocardiographies réalisées chez 155 parkinsoniens prenant des agonistes dopaminergiques à celles de 90 témoins. Une régurgitation cliniquement importante était retrouvée plus fréquemment chez les patients sous pergolide (23.4%) ou cabergoline (28.6%) comparativement aux dérivés non ergotés (0%) ou aux témoins (5.6%). Le risque relatif de régurgitation modérée à sévère sous pergolide était de 6.3 pour la valve mitrale (p=0,008), 4.2 pour la valve aortique (p=0.09) et 5.6 pour la valve tricuspide (p=0.16). Sous cabergoline, ces risques

étaient respectivement de 4.6 (p=0.09), 7.6 (p<0.001) et 5.5 (p=0.12).

L'éditorial (*NEJM* 2007, 356, 6) suggère que l'activation des récepteurs 5-HT_{2B} serait un des points clé du mécanisme sous-jacent des valvulopathies cardiaques induites par certains médicaments (pergolide, cabergoline, anorexigènes de type fenfluramine, antimigraineux comme le méthysergide).

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.

La loi rend obligatoire la déclaration de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) même connu des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable "inattendu" (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (coordonnées en première page).

Pharmacologie Clinique

Quelle place pour les anticholinestérasiques dans la maladie d'alzheimer ?

J.L. Montastruc

Les anticholinestérasiques (donezépil Aricept®, rivastigmine Exelon®, galantamine Reminyl®) ont reçu une AMM pour leur prescription dans la maladie d'Alzheimer et sont largement recommandés dans cette maladie par les « sociétés savantes ». Une revue systématique récente (*Br Med J*, 2005, 331, 321-7) remet en cause ces habitudes. Les auteurs ont revu les 22 essais publiés comparatifs versus placebo concernant ces trois médicaments. Globalement, l'amélioration observée reste plus que modeste, variant de 1,5 à 3,9 sur une échelle comprenant 70 points (c'est-à-dire moins que le chiffre de 4 exigé par la FDA !). Bien plus, ces études souffrent de défauts méthodologiques majeurs : calcul en *per protocole* (c'est-à-dire en n'incluant que les malades ayant terminé l'étude, ce qui élimine par exemple les perdus de vue pour inefficacité ou les patients ayant présenté des effets indésirables responsables d'abandon du médicament), données incomplètes, plans d'études différents, durée de certaines études non fixée au préalable, présentation groupée de plusieurs doses... Dans tous ces essais, les effets indésirables, nombreux (nausées, vomissements, diarrhées, perte de poids) se sont avérés

largement plus fréquents que sous placebo, ce qui a pu affecter le double insu de l'essai. Les auteurs concluent que « en raison de ces lacunes méthodologiques et du peu d'efficacité clinique, on doit s'interroger sur les recommandations d'utilisation des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer ». Cette conclusion rejoint la synthèse de la Revue Prescrire (2003, 23, 534) : « Leur effet est néanmoins modeste : 10% environ seulement des patients ont grâce au traitement une amélioration clinique qui est de courte durée ». Elle rappelle aussi que les bases pharmacologiques d'utilisation des anticholinestérasiques restent discutables : en raison de la distribution ubiquitaire du système parasympathique, on ne pourra jamais disposer de grands médicaments (mimétiques comme lytiques) du système cholinergique : en effet, leur bénéfice attendu sera obligatoirement contrebalancé par de multiples effets latéraux fâcheux (résultats de leurs actions sur l'ensemble des effecteurs parasympathiques périphériques et centraux) (Rev Prescrire, 1996, 16, 336-7).

La nimodipine en ville : une décision illogique pour un médicament mal évalué

J. M. Sénard

La nimodipine (un anticalcique à « tropisme vasculaire ») est désormais disponible en ville pour sa forme orale. La sortie de la réserve hospitalière est l'occasion de faire le point sur la place réelle de ce médicament dans la « *prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères consécutifs à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale* » (indication selon l'AMM).

La Commission de la Transparence dans son avis de Mai 2005 s'est estimée incapable de formuler une ASMR et s'interroge en fait, si on lit entre les lignes, sur l'utilité actuelle de ce médicament devant les modifications des stratégies de prise en charge et en particulier le développement des techniques endovasculaires.

Si on revient vers les preuves cliniques de l'efficacité, on constate que celles-ci sont plutôt faibles. L'analyse systématique réalisée par la collaboration Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005 ; 4) concernant la nimodipine, utilisée en prévention (durée moyenne de traitement : 21 jours), diminue modérément le risque de mort ou de dépendance séquellaire (RR : 0.69 [0.58-0.84], NNT : 8) entre 3 et 6 mois après l'hémorragie méningée, ainsi que le risque d'ischémie secondaire (RR : 0.64 [0.49-0.83], NNT : 6), mais pas de façon significative le risque de second saignement (RR : 0.75 [0.53-1.04]). Les différences significatives sont le fait des résultats d'un seul essai positif (Br J Clin Pract 1990 ; 44 : 66-67) ce qui paraît tout de même peu pour conclure de façon définitive à une efficacité.

La faiblesse des preuves cliniques, les risques potentiels de la nimodipine et l'évolution des stratégies de prise en charge de l'hémorragie méningée anévrysmale font s'interroger sur l'intérêt de faire sortir ce médicament de la réserve hospitalière. L'hémorragie méningée serait-elle devenue une pathologie de ville ne nécessitant qu'une prise en charge ambulatoire ? Qu'attendre de cette décision ? peu ou pas d'économie pour le CHU puisque le médicament reste admis à l'Hôpital mais de probables dérives dans son utilisation en ville. Tout ceci,

évidemment, est fait dans le cadre du concept, tellement en vogue, du Bon Usage du Médicament !

Disparité de prescription des anticholinestérasiques dans l'Alzheimer en Europe

H. Bagheri

L'intérêt des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer (formes légères ou modérées) reste discuté. Les pharmacologues bordelais ont étudié la prévalence de l'utilisation de cette classe médicamenteuse dans 9 pays européens en 2004 chez les patients atteints d'Alzheimer (Fundam Clin Pharmacol, 2006, 20, 178). La prévalence estimée varie de 3% en Hollande (environ 5000 patients traités) à 31% en France (186000 patients). Ce chiffre s'élève à 29% en Espagne (115000 patients) et à 9% en Italie et en Grande-Bretagne (avec respectivement 50000 et 55000 patients). Dans tous les pays, la première prescription de ces médicaments reste réservée aux spécialistes. Le taux de remboursement varie de 0% en Italie à 100% en France et en Grande-Bretagne : ceci peut expliquer cette disparité de prévalence des consommations. Dans plusieurs pays, le remboursement est accordé de manière individuelle après étude de dossier de chaque patient. La Hollande exige des données clinico-biologiques et radiologiques avec une réévaluation de l'accord de remboursement en fonction de l'évolution du patient. Ces disparités peuvent s'expliquer par l'insuffisance des données sur l'utilité de ces médicaments dans la diminution de la morbi-mortalité des patients souffrant d'Alzheimer (cf BIP, 2005, 12, 3).

Buflomédil Fonzylane® : attention au risque convulsif et cardiaque !

J.L. Montastruc

Le CRPV de Lyon a analysé les 188 EI « graves » déclaré, entre 1998 et 2005, aux CRPV français. Parmi ceux-ci, on retrouve notamment 1/3 d'effets neurologiques (avec 36 crises d'épilepsie) et 1/6 d'effets cardiaques (troubles du rythme et arrêts cardiaques). Ces EI sont survenus plus volontiers chez le sujet âgé et, 1 fois sur 4, sur un terrain d'insuffisance rénale. Ils sont apparus tant avec la forme parentérale qu'avec la voie orale. Ces observations de Pharmacovigilance sont confirmées par les données des Centres Anti Poisons sur une population plus jeune (<30 ans) avec, parmi 233 intoxications volontaires, 53 cas de convulsions, 26 états de mal épileptique, de nombreuses observations de troubles du rythme et de la conduction cardiaques, de choc cardiogénique et aussi 25 décès par arrêt cardiaque (Fundam Clin Pharmacol 2006, 20, 151). Le profil des EI de ce « vasodilatateur » indiqué comme médicament symptomatique des artériopathies ou comme « appoint » (!?) dans le Raynaud n'est donc pas si anodin que décrit dans le Vidal ! Ces EI s'expliquent par le mécanisme d'action du buflomédil, qui agit certes comme un alpha bloquant mais aussi comme un bloqueur des canaux calciques (et vraisemblablement sodiques), largement représentés au niveau cérébral et cardiaque. Finalement, il n'existe aujourd'hui aucune justification à la poursuite du buflomédil, médicament faisant courir un risque injustifié

pour une efficacité clinique jamais démontrée (pour la Commission de Transparence, le Service Médical Rendu est « insuffisant »).

Vers de nouvelles indications pour les anticholinestérasiques?

C. Brefel-Courbon

Les anticholinestérasiques font l'objet d'évaluation dans les démences sous corticales des syndromes Parkinsoniens. Il y a un an, la rivastigmine (Exelon®) obtenait l'AMM dans cette indication. Cette AMM reposait sur une étude pivot effectuée chez 541 patients atteints de démence Parkinsonienne légère à modérée (MMS moyen de 19/30). Cet essai comparatif, avec tirage au sort, en double insu, versus placebo a montré que la rivastigmine diminuait significativement de 2 points (sur 70) le score de l'échelle cognitive ADAS-cog versus placebo (-0.7 point) sur 24 semaines (*N Engl J Med* 2004, 351, 2509). Au vu de ces résultats, quelques remarques s'imposent. La première concerne l'échelle cognitive ADAS-Cog, validée et utilisée dans les démences corticales de type Alzheimer, mais, malheureusement, pas la plus adaptée pour évaluer les médicaments dans les démences sous corticales (comme celle de la maladie de Parkinson). La deuxième remarque concerne l'amplitude de l'effet. Une modification de 2 points sur 70 est elle cliniquement pertinente ? Dans les démences de type Alzheimer, l'effet des anticholinestérasiques (*jugé modeste ; voir BIP 2005, 12, 13*) est de 3 à 4 points sur cette même échelle. La troisième remarque concerne les effets indésirables. En effet, 10% des patients traités par rivastigmine présentaient une aggravation motrice à type de tremblement contre 4% seulement sous placebo.

Une deuxième étude croisée comparative, avec tirage au sort en double insu a évalué le donepezil (Aricept®) dans la démence Parkinsonienne (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76, 934). Celui-ci n'améliorait significativement, ni l'échelle ADAS-Cog, ni l'échelle de Mattis (beaucoup plus adaptée) aux démences sous corticales parkinsoniennes. On peut donc s'interroger sur le réel intérêt des anticholinestérasiques dans la démence Parkinsonienne.

Alors que cette question reste en suspend, ces médicaments sont actuellement évalués à une phase plus précoce de la maladie, c'est-à-dire chez des parkinsoniens présentant des troubles cognitifs légers sans démence avérée. Puisque tous les Parkinsoniens présentent des troubles cognitifs de type dysexécutifs, on comprend l'intérêt économique pour les firmes. Après donc le « Mild Cognitive Impairment » (ou trouble cognitif léger précédant la maladie d'Alzheimer), les anticholinestérasiques s'attaquent aux troubles dysexécutifs du Parkinsonien ! Un nouveau bel exemple de « médication » !

Sélégiline et Parkinson ou l'art d'accommoder les restes...

J.M Sénard

Utilisée depuis longtemps par voie orale dans la maladie de Parkinson (Deprenyl®, Otracel®), une

formulation en patch transdermique de cet IMAO-B vient d'obtenir aux USA une indication dans les épisodes dépressifs majeurs. Cette « nouveauté » semble devoir mériter plusieurs commentaires. Tout d'abord, elle montre l'art de l'industrie pharmaceutique de faire du neuf avec du vieux ! Elle permet ensuite de discuter la « sélectivité » de ce médicament vis-à-vis de la forme B de la MAO. En effet, la FDA a assorti l'autorisation de mise sur le marché de restrictions alimentaires avec, au moins pour les formes les plus dosées de ce patch, la nécessité d'éviter le vin et certains fromages devant le risque de survenue de poussées hypertensives (ce qui est une précaution classique d'un IMAO de type A). Enfin, sur le plan pharmacologique, on peut s'interroger sur la pertinence du développement de cette forme galénique pour un médicament dont la liaison irréversible et non compétitive pour la MAO explique des effets durables sur l'activité de l'enzyme.

Pharmacologie Sociale

Un bel exemple de stratégie marketing : le ropinirole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos (SJR)

J.M. Senard

Le ropinirole, un agoniste dopaminergique déjà indiqué dans la maladie de Parkinson, dispose maintenant d'une AMM « *dans le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère, responsable de perturbations du sommeil et/ou d'un retentissement négatif sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle* ». La lecture de [l'avis de la Commission de la Transparence](#) permet de saisir la problématique de cette nouvelle indication. En voici quelques passages particulièrement intéressants : « *compte tenu de l'imprécision nosologique du syndrome des jambes sans repos et l'insuffisance de données sur l'épidémiologie et la gravité des formes dites idiopathiques... il n'est pas possible d'apprécier l'importance du fardeau de la maladie en termes de santé publique* », « *la transposabilité des résultats des essais cliniques en situation réelle est douteuse* », « *l'argument selon lequel ce médicament pourrait éviter le recours à d'autres médicaments, en particulier psychotropes n'est pas étayé* ». En fonction de cette analyse, le SMR d'Adartrel® a été jugé « important » mais uniquement dans les formes très sévères (association de perturbations importantes du sommeil et/ou un retentissement négatif notable sur la vie quotidienne... et un score de sévérité évalué sur l'échelle IRLSS 31/40).

Il est intéressant de voir comment, parallèlement à l'avancée de ce dossier pourtant assez pauvre au niveau des autorités réglementaires, se sont mises en place des campagnes publicitaires sur le SJR. La presse neurologique propose des encarts, centrés sur le SJR qui, sans faire mention du médicament, laissent entendre qu'une solution existe (de bons yeux permettent de repérer dans la photographie le copyright de GSK). L'association AFSJR (Association Française des personnes affectées par le Syndrome des Jambes sans Repos) vient d'adresser (sans doute à grands frais) à tous

les neurologues et aux spécialistes du sommeil de France des documents illustrant le SJR. Le site de cette l'association (www.afsjr.fr) propose d'ailleurs une foule d'informations sur le SJR y compris un bulletin d'informations sur le Médicament édité par le Centre Régional d'Informations sur le Médicament du CHU de Rennes !

Sans vouloir dénigrer ni le handicap que peut représenter le SJR pour les patients qui souffrent de sa forme sévère, ni l'efficacité du médicament, cet exemple montre bien comment on peut faire du neuf avec du vieux. Il faut trouver une niche inoccupée, créer un besoin, orchestrer la demande ! Espérons au moins que les recommandations de la Haute Autorité de Santé demandant une étude post inscription visant à connaître la taille exacte de la population souffrant de SJR sévère ne restent pas un vœu pieux.

Nous vous donnons rendez-vous pour les **IXèmes Rencontres de Pharmacologie Sociale, le 21 novembre 2007, à 19h00, au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse** (37 allées Jules-Guesde). Le conférencier sera le **Professeur Claude Got**, Spécialiste de l'expertise en Santé Publique, Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine de Paris-Ouest. **"L'expertise en Santé Publique : travaux pratiques appliqués au médicament"**

Brèves de l'AFSSAPS

A retrouver sur : <http://www.bip31.fr/>

J.L. Montastruc

- Deux études concernant la **galantamine Reminyl®** chez des patients non déments présentant des troubles cognitifs légers (MCI= Mild Cognitive Impairment) ont mis en évidence un taux de mortalité significativement plus élevé sous galantamine (1,4%) que sous placebo (0,3%) pour une absence de bénéfice sur le déclin cognitif (ou le délai d'apparition de la démence). Cet anticholinestérasique ne doit donc pas être prescrit en dehors de son AMM (« formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer »).
- Effets indésirables cutanés graves de la **lamotrigine Lamictal®**, un inhibiteur des canaux ioniques utilisé comme antiépileptique : ces toxidermies graves (Stevens Johnson ou Lyell), mettant en jeu le pronostic vital et plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, surviennent plus volontiers en cas de posologie initiale élevée, de majoration trop rapide de la posologie ou d'association au valproate (Depakine®, Depakote®, Depamide®) qui double la demi-vie de la lamotrigine.
- **Agréal® Véralipride** et Syndromes Parkinsoniens : Troubles extrapyramidaux (syndromes parkinsoniens, dyskinésies aiguës ou tardives) et de rares syndromes anxiodépressifs (pouvant correspondre à un syndrome de sevrage) sous véralipride Agréal® (Rev Med Int 2005, 26, 453). Effets indésirables « attendus » puisqu'il s'agit d'un neuroleptique « caché ». Le véralipride a été retiré en Espagne pour ces raisons.