



BIP31.fr fait partie de l'ISDB
(International Society of Drug Bulletins),
réseau International de revues
indépendantes de formation et
d'informations sur le médicament et la
thérapeutique



BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie



**Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
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 ; Courriel : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- ✧ Centre Midi-Pyrénées d'Évaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.toulouse@cict.fr
- ✧ Site Internet : www.bip31.fr

14ièmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons Madame Martine Ruggli, Pharmacienne d'officine PFPH chef du Département « Collaboration interdisciplinaire » PharmaSuisse. Elle nous parlera de "Recherche sur les médicaments financée indépendamment des firmes : utopie ou nécessité sanitaire ?". Rendez-vous le mercredi 28 novembre 2012 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Editorial

Médiator®, Pharmacologie et PharmacoVigilance :
«Une faillite génétiquement programmée»
Jean-Louis Montastruc

Après l'affaire Mediator®, les clameurs se sont tues. Tout et son contraire ont été écrit. Pourtant, pour nous, la vraie question reste celle de la culture pharmacologique, de la formation à la connaissance raisonnée du médicament et de l'envie d'une PharmacoVigilance, considérée comme le pilier de l'évaluation des médicaments, dans le cadre d'une intégration du risque au bénéfice.

Dans ce cadre, nous voulons présenter aux lecteurs de BIP31.fr, l'excellent texte publié en 1996 par notre confrère le Docteur Aquilino Morelle dans son livre « La défaite de la Santé Publique » (Flammarion) à la suite de l'affaire du sang contaminé.

Nous reproduisons ici le paragraphe «Une faillite génétiquement programmée» dans lequel l'auteur, médecin de santé publique, enseignant, énarque et haut fonctionnaire, explique le pourquoi de l'absence de culture de Santé Publique en France.

Nous avons rajouté à coté de « Santé Publique » les mots « Pharmacologie et PharmacoVigilance ». On voit alors la grande actualité de ce texte dans le domaine du médicament...

« Tous ces épisodes sont en réalité autant de symptômes d'un mal français ancien et profond : la très grande faiblesse institutionnelle, politique et culturelle de la santé publique (Pharmacologie et PharmacoVigilance) en France. Seule la prise en compte de cette incroyable déficience permet de délivrer une vision globale, cohérente et complète de ces déflagrations sanitaires et d'en rétablir l'intelligibilité. Loin d'avoir été provoquée par un choc

extérieur, cette faillite sanitaire était en réalité inscrite dans l'histoire du système de santé français : elle était génétiquement programmée. Ce n'est donc qu'en les resituant dans le cadre conceptuel de la faillite sanitaire que l'on peut restituer à ces contaminations leur réalité, leur vérité et, surtout, leur portée.

Derrière l'actualité, il y a l'histoire et derrière les hommes, il y a les structures. Oublier cette vérité conduit à se contenter d'une version tronquée des événements et des responsabilités – individuelles et collectives – en cause. Parce qu'elle a, trop longtemps, été ignorée, méprisée, la santé publique (Pharmacologie et PharmacoVigilance) s'est rappelée à nous avec une violence et une cruauté inouïes, à travers la mort de plusieurs milliers de personnes, provoquant une véritable secousse sismique dans la société française, secousse qui a déchainé les passions, et même fait vaciller le pouvoir politique. On a bien assisté, en ce sens, à un "retour de la santé publique (Pharmacologie et PharmacoVigilance)", comme le fait inévitablement un balancier maintenu trop longtemps, trop loin de sa position d'équilibre et qui balaie tout sur son passage. On plût presque tout...

Archaïsme de l'institution médicale, inadaptations et déséquilibres des structures administratives, oubli de l'impératif de sécurité : telles sont les trois racines, profondément enfouies dans l'histoire, de ce mal français...

On perçoit ainsi l'urgence d'un travail de mise à jour de ces soubassements : lui seul permettra de dessiner l'avenir, c'est-à-dire de définir les réformes indispensables pour que, dans la mesure du possible, de tels événements ne puissent plus se reproduire. Car, n'en doutons pas, si rien n'est fait, d'autres désastres sanitaires surviendront. Peut-être même sont-ils déjà en cours. Attendra-t-on un nouvel épisode de cette faillite sanitaire pour tirer enfin les enseignements qui s'imposent ? ».

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit d'intérêt.

Sur d'autres bonnes tables

Le dabigatran est associé à un sur-risque d'évènements coronariens

Docteur Théodora Angoulvant
CRPV de Tours

« Le dabigatran (Pradaxa®) est un nouvel anticoagulant par voie orale, inhibiteur direct de la thrombine. En France, il est indiqué dans la prévention primaire de la thrombose veineuse profonde après une prothèse programmée de hanche ou de genou et dans la prévention des accidents emboliques artériels en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire. L'étude ayant démontré son bénéfice dans cette deuxième indication (étude RE-LY) avait montré un surcroît de risque d'infarctus du myocarde chez les patients traités par dabigatran par rapport à ceux traités par warfarine.

Pour évaluer ce surcroît de risque, des auteurs ont réalisé la méta-analyse des essais cliniques randomisés ayant évalué le dabigatran. Le risque coronarien était significativement augmenté (RR=1,33, p=0,03) chez les 19763 patients traités par dabigatran versus les 10431 patients traités par warfarine, enoxaparine ou placebo. Ce sur-risque était surtout visible dans les études où les patients en fibrillation auriculaire étaient traités pendant plusieurs mois. Ce nouveau risque s'ajoute au risque hémorragique du dabigatran qui a donné lieu à une alerte de l'ANSM, ce d'autant qu'on ne dispose pas de surveillance biologique de routine, ni de traitement correcteur en cas d'accident hémorragique.

Il est donc particulièrement important de bien évaluer pour chaque patient le rapport bénéfice/risques du dabigatran en cas de fibrillation auriculaire. (*Arch Intern Med* 2012, 172, 397-402 et *Actual Pharmacol Clin* 2012, 92, 3) ».

L'association de certains macrolides à un inhibiteur calcique majore le risque d'hypotension

Docteur Annie-Pierre Jonville-Béra
CRPV de Tours

« Les inhibiteurs calciques exposent les patients, en particulier les sujets âgés, au risque d'hypotension orthostatique, via leur effet vasodilatateur. Cet effet est dose-dépendant et certains inhibiteurs calciques voient leur concentration plasmatique augmentée lorsqu'ils sont associés à un inhibiteur enzymatique comme le sont certains macrolides.

Les auteurs de cette étude ont évalué, chez des patients âgés de plus de 65 ans traités par un inhibiteur calcique (amlodipine, diltiazem, félodipine, nifédipine, ou vérapamil), la consommation de macrolides au cours des 7 jours précédant une hospitalisation pour hypotension orthostatique et l'ont comparée à une autre période de 7 jours non suivie d'une hospitalisation pour hypotension séparée de plus d'un mois de l'hospitalisation (étude de cas croisé). Pendant les 7 jours précédant l'hospitalisation, 131 des 7100 patients hospitalisés pour hypotension avaient pris un macrolide (24 fois de l'azithromycine, 77 fois de la clarithromycine, 30 fois de l'érythromycine), alors que dans la période précédente (non suivie d'hypotension) seuls 45 patients en avaient reçu (16 fois azithromycine, 23 fois

clarithromycine, 6 fois érythromycine). Ainsi chez les patients traités par inhibiteur calcique, le risque d'hypotension orthostatique est multiplié par presque 6 [2,3-15] au décours de la prise de clarithromycine qui sont tous deux des inhibiteurs puissants du cytochrome P450, alors que ce risque n'est pas augmenté par l'azithromycine (OR 1,5 [0,8-2,8]) qui est un faible inhibiteur enzymatique.

Chez les sujets âgés traités par inhibiteur calcique, le choix d'un macrolide devrait donc prendre en compte le risque potentiel d'interaction médicamenteuse, le risque étant majeur avec l'érythromycine et la clarithromycine, très modéré avec l'azithromycine et absent avec la spiramycine, seul macrolide à ne pas être inhibiteur enzymatique (*CMAJ* 2011, 183, 303-7 et *Actual Pharmacol Clin* 2012, 92, 4) ».

Pamplemousse : interactions avec de nombreux médicaments

BIP31.fr a déjà évoqué le risque d'interactions médicaments pamplemousse. Un excellent article de La Revue Prescrire (LRP) vient de reprendre en détail toutes ces données. Nous reproduisons ici un résumé paru sur le site web de LRP.

« Depuis de nombreuses années, le pamplemousse est connu pour agir sur le métabolisme de nombreux médicaments, et des effets indésirables graves ont été décrits. Le jus de pamplemousse est le plus souvent en cause mais d'autres produits à base de pamplemousse sont aussi concernés : confiture, poudre, extraits, zeste, etc. De nombreuses substances présentes dans le pamplemousse ont été mises en cause, sans qu'aucune n'explique seule l'ensemble des interactions observées.

Des dizaines de médicaments sont concernés par ces interactions (immunodépresseurs, statines, benzodiazépines, inhibiteurs calciques, indinavir, carbamazépine, etc.), avec une très grande variabilité entre les patients. Diverses hypothèses ont été émises quant aux mécanismes de ces interactions, et font notamment intervenir l'inhibition d'enzymes. Cette inhibition augmente la concentration sanguine de certains médicaments habituellement métabolisés par ces enzymes, et expose à des surdoses et à des effets indésirables dose-dépendants (qui augmentent avec la dose administrée). Plus rarement, on observe au contraire une diminution de la concentration sanguine des médicaments, et donc de l'efficacité.

Les rares observations publiées en détail font souvent état de troubles graves : rhabdomyolyse (destruction musculaire), insuffisance rénale aiguë, tremblements invalidants, chocs hémorragiques, avec parfois une évolution mortelle.

La gravité de quelques observations publiées est à elle seule une bonne raison de ne pas consommer du pamplemousse, notamment du jus de pamplemousse, au cours d'un traitement médicamenteux. Ceci est d'autant plus important quand la marge entre efficacité et dose toxique du médicament est étroite, ou quand le traitement expose à des effets indésirables graves dose-dépendants.

Il n'est pas exclu que d'autres jus, notamment le jus d'orange, exposent également à ces risques d'effets indésirables ».

Diabète de type 2 : pas de place pour les gliptines

A l'occasion de la commercialisation d'une énième gliptine, la linagliptine, sans avantage par rapport à l'existant, *La Revue Prescrire (LRP)* fait le point sur cette classe pharmacologique d'hypoglycémisants. Le texte suivant vient du site web. <http://www.prescrire.org/fr/3/31/47988/0/NewsDetails.aspx>

« Le diabète de type 2 expose à long terme à des complications graves, en particulier cardiovasculaires, visuelles, rénales, ainsi qu'à des lésions des pieds conduisant parfois à des amputations. En cas d'efficacité jugée insuffisante de la diététique et d'une activité physique régulière, seuls 2 médicaments ont une efficacité clinique avérée pour prévenir certaines de ces complications. Le traitement de choix est la metformine (Glucophage® ou autre) chez les patients en surpoids ; et le glibenclamide (Daonil® ou autre) chez les autres patients. Quand ce traitement est insuffisant ou a trop d'effets indésirables, mieux vaut dans la plupart des cas recourir à l'insuline seule ou rajoutée au traitement oral.

Les gliptines sont une famille récente de médicaments autorisés dans le diabète de type 2 : linagliptine (Trajenta®), saxagliptine (Onglyza®), sitagliptine (Januvia®, Xelvia®), vildagliptine (Galvus®). Leur balance bénéfices-risques est défavorable.

Mi-2012, l'efficacité clinique des gliptines sur les complications du diabète n'est toujours pas démontrée, qu'il s'agisse d'accidents cardiovasculaires, d'insuffisances rénales, ou de rétinopathies, etc. En termes de contrôle de l'hyperglycémie (un critère intermédiaire d'évaluation), la diminution moyenne du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est modeste, de l'ordre de 0,7 % par rapport au placebo.

Par contre, les données de pharmacovigilance s'accumulent et confirment les effets indésirables des gliptines, parfois graves: troubles de l'immunité avec risque d'immunodépression, d'infection (tuberculose parfois), inflammation du pancréas, réactions d'hypersensibilité, etc. Il existe aussi des risques d'interaction avec d'autres médicaments, en particulier chez les insuffisants rénaux.

Au total, mieux vaut privilégier les mesures hygiéno-diététiques et avoir recours, si nécessaire, aux traitements éprouvés en termes de prévention des complications cliniques du diabète ».

Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur le site www.bip31.fr (page d'accueil)

Lecture recommandée

La Pharmacologie Sociale de A à Z, présentée sous la forme d'un alter dictionnaire médico-pharmaceutique bilingue

Professeur Pierre Biron
Pharmacologue Retraité
Canada

Notre ami, Pierre Biron, Pharmacologue canadien retraité nous annonce la publication de son « alter dictionnaire » de Pharmacologie Sociale. *BIP31.fr*, vivement intéressé, en recommande largement sa lecture, méditation et utilisation...sans modération.

L'objectif de cet ouvrage est :

- de promouvoir l'analyse critique de l'univers médico-pharmaceutique dans la francophonie,
- de sensibiliser aux questions de pharmacologie sociale,
- contribuer à une métamorphose de l'attitude des soignants et des soignés envers le médicament et ses promoteurs.

Le document est évolutif et engagé à documenter la médicalisation, la médication, la 'pharmas-co-dépendance', les conflits d'intérêts des acteurs du médicament, la corruption du savoir médical, la marchandisation de la santé et autres dérives constatées dans les interactions entre la société et le médicament.

Il pourrait s'avérer utile aux professionnels de santé, journalistes, traducteurs débutants, formateurs médicaux et observateurs bilingues de la scène médico-pharmaceutique cherchant à comprendre les termes dans leur contexte, et à interpréter les discours des acteurs du médicament. Il s'agit d'un projet sans but lucratif, sciemment biaisé en faveur de l'intérêt général, contenant 2750 articles et 1880 références sur 360 pages en date du mois d'août 2012. Il est habituellement renouvelé, corrigé et enrichi mensuellement depuis quelques années.

Difficile à classer, il relève de la traduction, de l'encyclopédie et de la dénonciation. Merci de l'utiliser sans modération et de le diffuser en raison de vos convictions. La première entrée donne le ton de l'ouvrage, surtout si vous la lisez à haute voix. Alors, la voici :

*Une nuit de terreur** Titre du premier chapitre du livre *Mourir sur ordonnance* par Terence Young² – Voir cette entrée « *Vanessa s'élance en direction des escaliers avant de retomber brusquement en arrière. Sa tête percute le plancher avec un bruit sourd, comme si une main géante invisible l'y avait poussée. Elle était toute molle, muette, inerte et pâle. Un terrible pressentiment m'a envahi. J'ai placé mon index sur sa carotide. Je ne sentais aucun pouls, aucun battement. Rien. Les secours arrivent : - Prenait-elle des médicaments? – Elle prend du Prepulsil® (cisapride) pour apaiser ses ballonnements – Autre chose ? – Non* »¹

Références

¹ Terence H. Young. *Death by prescription*, Toronto : Key Porter Books; 2009 - 374 pages, page 16

² Terence H. Young. *Mourir sur ordonnance*. Montréal : Écosociété; 2011 - 352 pages - Préface de Jean-Claude St-Onge auteur de *l'Envers de la pilule*

Comment accéder à ce dictionnaire 'pas comme les autres' ?

(a) en faire la demande à l'auteur : biron.pierre@videotron.ca pour la version courante ;

(b) visiter le site <http://www.homovivens.org/jdufresne/alter062012.pdf> pour la version de juin 2012 en mode pdf ; des mises à jour mensuelles suivront sous peu.

Commentaires, corrections et suggestions sont bienvenus
Pierre Biron,

Professeur honoraire de Pharmacologie, Université de Montréal, Montréal, Août 2012

Effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteur à visée décongestionnante : correction.

Emmanuelle Bondon-Guitton

Addendum de l'article du BIP N°19 (1) page 4, ci-dessous. La conclusion précédente est modifiée car le bénéfice/risque de ces médicaments n'a pas été ré-évalué par l'ANSM. La nouvelle conclusion serait la suivante : « En conclusion, il faut éviter d'utiliser ces médicaments dont le risque est inacceptable au vu de la pathologie et préconiser plutôt l'utilisation du sérum physiologique ».

Quelle importance clinique pour l'interaction entre le Clopidogrel-Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)?

Jean-Louis Montastruc et Haleh Bagheri

BIP31.fr a déjà évoqué le débat concernant l'interaction entre le clopidogrel Plavix® (ou avec l'aspirine dans DuoPlavin®) et les IPP. Le mécanisme en est pharmacocinétique puisque le clopidogrel est un promédicament, transformé en un métabolite actif, un dérivé thiol par plusieurs cytochromes dont le CYP 2C19). Les IPP inhibent tous à des degrés divers le CYP 2C19, ce qui conduit à l'accumulation du promédicament clopidogrel inactif et donc à la perte des propriétés pharmacodynamiques antiagrégantes. On discute largement dans la littérature de la pertinence clinique de cette interaction

<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%202017,%2020%284%29,%202030-43.pdf>.

Une équipe de Pharmacoépidémiologistes londoniens publie les données d'un suivi de cohorte et de séries de cas autocontrôlés effectués dans la base anglaise de prescriptions GPRD. Près de 25 000 patients recevant clopidogrel et aspirine ont été inclus dont plus de 12 000 étaient aussi exposés à un IPP. Le risque d'observer un décès ou un infarctus du myocarde en cas d'utilisation d'IPP était de 0,75 (IC 95% 0,55-1,01). De même, il n'existait pas d'association lors de l'utilisation du clopidogrel avec d'autres médicaments inhibiteurs du CYP 2C19 (paroxétine Deroxat®, fluoxétine Prozac®) (*BMJ* 2012 ; 345 : e4388).

L'absence d'association dans cette étude ainsi que les autres données de la littérature suggèrent que l'association décrite reste de peu d'importance clinique (sauf peut-être, ce qui reste encore à établir, chez les sujets à haut risque cardiovasculaire).

Voriconazole Vfend® : attention aux interactions pharmacocinétiques !

Lucie Cantaloube et Emmanuelle Bondon-Guitton

Le voriconazole Vfend®, antifongique triazolé à large spectre, est métabolisé par le système des cytochromes P450, en particulier les isoenzymes CYP 2C9, 2C19 (voies métaboliques majeures) et 3A4/5. Par ailleurs, il est inhibiteur puissant des CYP 2C9, 2C19, 3A4/5 et une étude *in vitro* suggère qu'il inhiberait aussi l'isoenzyme 2B6 (*Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53:541). Les données concernant l'interaction du voriconazole avec la P-glycoprotéine sont peu nombreuses et controversées.

Il existe un risque d'interaction lorsque l'on associe le voriconazole à :

-Des médicaments substrats des CYP 2C9 (warfarine, glipizide) et 3A4/5 (*ergotés*, amiodarone, dexaméthasone, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, inhibiteurs des tyrosine-kinases, irinotécan, midazolam, quétiapine, solifénacine, venlafaxine, zolpidem, zopiclone...). Le voriconazole peut diminuer le métabolisme de ces médicaments. Cette interaction peut se traduire par une accumulation des médicaments substrats avec survenue d'effets indésirables liés à la dose ou par une perte d'efficacité lorsque le métabolite est actif.

-Des inducteurs enzymatiques (*carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne*, inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir, éfavirenz, névirapine, *rifampicine*, rifabutine, millepertuis). Ils peuvent accélérer le métabolisme du voriconazole, entraînant une diminution de ses concentrations plasmatiques et une perte d'effets de ce dernier.

-Des inhibiteurs enzymatiques puissants des CYP 2C9, 2C19 et 3A4/5. Ils peuvent diminuer le métabolisme du voriconazole et ainsi entraîner un risque de surdosage en voriconazole avec majoration de ses effets indésirables. Cependant, ce risque est décrit uniquement avec d'autres Antifongiques azolés comme l'itraconazole.

Certaines associations sont contre-indiquées : c'est le cas avec les *ergotés, la carbamazépine, le phénobarbital, la primidone ou la rifampicine*.

En pratique, lorsque l'indication le permet, il vaut mieux utiliser d'autres antifongiques azolés. Le fluconazole et le posaconazole sont faiblement métabolisés. Le kétoconazole, l'itraconazole et le posaconazole semblent inhiber seulement le CYP3A4/5.

NB : les médicaments indiqués en italique sont ceux associés au plus fort risque d'interactions.

Valvulopathies : après les amphétamines, les fenfluramines et le Mediator®, l'ecstasy !

Jean-Louis Montastruc

Ces dernières années ont permis de préciser la liste des médicaments à l'origine de valvulopathies. A côté des ergotés (utilisés comme antiparkinsoniens tels le pergolide Celance®, antimigraineux tels methysergide Desernyl® ou « vaso-inactifs » comme la dihydroergocryptine Vasobral®), il s'agit des amphétamines classiques, comme de leurs congénères « cachés », anorexigènes type fenfluramines ou benfluorex Mediator®. Tous ces effets s'expliquent pharmacodynamiquement par l'affinité de ces médicaments pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2B, responsables de la prolifération cellulaire au niveau des valves cardiaques.

Un travail collaboratif des équipes de Cardiologie de la Clinique des Cèdres de Toulouse, de Chirurgie Cardiaque et d'Anatomie Pathologique du CHU de Toulouse, de l'Hôpital parisien Georges Pompidou et de Pharmacologie et de Pharmacovigilance-Addictovigilance de Toulouse permet d'ajouter l'ecstasy à cette liste. Il s'agit d'une observation d'un patient de 33 ans, toxicomane et consommateur régulier d'ecstasy depuis l'âge de 17 ans (plusieurs fois par semaine !), qui a subi une chirurgie mitrale de remplacement après un bilan motivé par l'association dyspnée et douleurs thoraciques avec insuffisance cardiaque. Les aspects macro et microscopiques étaient tout à fait comparables aux lésions typiques vues sous fenfluramines ou benfluorex.

L'imputabilité de cette observation est renforcée par l'affinité bien démontrée de l'ecstasy (qui est un dérivé amphotaminique encore appelé MDMA ou 3,4-méthylènedoxyamphétamine) pour les mêmes récepteurs 5HT2B (*Br J Clin Pharmacol* 2012, 74, 547).

On frémit en pensant aux conséquences de cette observation...

Antimalariques : une nouvelle cause de symptômes extrapyramidaux ?

Jean-Louis Montastruc

Les médicaments responsables de symptômes extrapyramidaux sont bien connus. Il s'agit surtout des neuroleptiques, tant les classiques (butyrophénones, phénothiazines...) que les nouveaux (rispéridone, olanzapine, aripiprazole...), habilement dénommés « antipsychotiques atypiques » (pour justement faire oublier au prescripteur cet effet indésirable), mais aussi des antiémétiques (métoclopramide, flunarizine), véritables « neuroleptiques cachés » surtout aux âges extrêmes de la vie. A cette liste, on doit rajouter la trimétazidine Vastarel^o, dont on se demande bien ce qu'elle fait encore sur le marché...

Un pharmacologue australien rapporte aujourd'hui une série de 49 cas de réactions extrapyramidales notifiées dans la base OMS de PharmacoVigilance, Vigibase^o, avec l'association d'antimalariques artesunate plus amiodaquine (indiqués dans les crises de paludisme non compliquées à *Plasmodium falciparum*). Chez l'adulte, il s'agit surtout d'akathisies, dystonies voire de dyskinésies. Dans près de 60% des cas, l'effet indésirable est survenu dans les premières 24 heures suivant le début de l'exposition à ces médicaments. Le mécanisme reste inconnu (*Drug Saf* 2012, 35, 667).

A suivre et à notifier à son CRPV.

Ancienneté ne veut pas dire sécurité !

Hélène Chayé

L'étilofixine Stresam[®], commercialisée depuis 1979, est une benzoxazine (structure apparentée à celle des benzodiazépines), dont le mécanisme d'action reste imprécis (facilitation de l'inhibition GABAergique?) et au Service Médical Rendu faible. Sa balance bénéfique / risque est en cours de réévaluation.

Le Comité Technique de PharmacoVigilance de Juin 2012 a fait le point sur ses effets indésirables. Certains figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : effets indésirables neurologiques (sommolence) ou cutanés (urticaires, œdème de Quincke) mais d'autres pas : effets indésirables hépatiques, métrorragies, colites ou encore thrombopénies sévères. Une interaction médicamenteuse avec les AVK et les contraceptifs oraux est suspectée, puisqu'on a rapporté des cas d'inefficacité en cas d'association.

Bien que l'incidence des effets rapportés soit rare (14 à 40 cas par million de traitement) les 33 ans de recul nous permettent d'affirmer que la prescription d'étilofixine n'est pas dénuée de risque.

Méthylphénidate : encore des recommandations !!

Geneviève Durrieu

Dans un précédent BIP (*BIP31.fr* 2009, 16, 1, 2), nous posions la question « méthylphénidate : poison ou remède ? ». Pour rappel, en février 2006, la FDA communique sur la mise en garde concernant les risques d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de mort subite chez des patients (adultes et enfants) traités par méthylphénidate pour un syndrome du trouble déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH). Il s'agit d'effets indésirables (EI) attendus pour ce médicament, rappelons-le, aux propriétés amphotaminiques.

En janvier 2009, la FDA publie une nouvelle alerte sur des EI psychiatriques (dépression, idées suicidaires) associés au méthylphénidate. Ici encore, ces EI s'expliquent par la pharmacodynamie du médicament. A cette date, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) émet à son tour des recommandations sur les risques liés à la prise de méthylphénidate : EI « graves » cardiovasculaires (HTA, troubles du rythme, cardiaque), neurologiques (migraine, AVC), psychiatriques (dépression, idées suicidaires), et aussi retard de croissance.

Plus récemment, en 2011, le bilan du suivi national d'AddictoVigilance met en évidence des cas d'abus et de dépendances avec le méthylphénidate. L'ensemble de ces données conduit à une autre publication de recommandations (Agence française des produits de santé (ANSM) de septembre 2012). Cette « lettre aux professionnels de santé » rappelle les conditions de prescriptions, de délivrance et de surveillance des effets indésirables des spécialités contenant du méthylphénidate. De quoi prescrire en toute sécurité un médicament qui semble plus un poison qu'un remède !

Fièvre d'origine médicamenteuse

Jean-Louis Montastruc

Bien sûr, il s'agit là d'un sujet classique que nous apprenons dès nos premières années à la Faculté de Médecine. Nous nous souvenons des fièvres déterminées par les antibiotiques. Oui, mais lesquels ? Et, après ?

Le CRPV de Paris Georges-Pompidou a revu les données de Base Nationale de PharmacoVigilance de 1986 à 2007. Il a trouvé 165 notifications. En effectuant une analyse cas/non cas, il a pu montrer une association significative entre fièvre et antibactériens (avec, dans un ordre décroissant, amikacine puis oxacilline, cefotaxime, ceftriaxone, rifampicine, vancomycine, ciprofloxacine, izoniazide, pristinamycine et cotrimoxazole), mais aussi les immunoglobulines humaines, le nomegestrol (Lutenyl[®] et autres), l'hydroxycarbamide (Hydrea[®], Siklos[®]), la cytarabine (Aracytine, la methyl dopa (Aldomet[®]) bien sûr ou le bisoprolol (Soprol[®], Cardensiel[®], Detensiel). Le délai moyen d'apparition est de 2 jours après l'introduction du médicament. L'évolution est favorable dans plus de 95% des cas après arrêt du produit suspect (*Drug Saf* 2012, 35, 759).

Une mise au point utile pour la pratique. Déclarez ces fièvres à votre CRPV.

Quelle attitude devant une hypersensibilité retardée aux héparines ?

Pascale Olivier

Par rapport à des effets indésirables plus connus (risque hémorragique, thrombopénie induite par l'héparine [TIH], nécrose cutanée au point d'injection), les hypersensibilités retardées (HSR) aux héparines ont longtemps été sous-estimées alors qu'elles concerneraient 7,5% des patients traités d'après une mise au point récente (*Ann Dermatol Venereol* 2012,13, 363).

L'HSR aux héparines se manifeste, 7 à 10 jours après l'injection, par des réactions aux points d'injections (prurit localisé, érythème voir eczéma), voire des effets généralisés dans 5 à 10% des cas. Les réactions graves sont exceptionnelles (exanthème maculo-papuleux, DRESS ou nécrolyse épidermique toxique). Les facteurs de risque sont le surpoids, le sexe féminin et une longue durée d'exposition.

Devant une réaction cutanée sous héparines, une TIH devra tout d'abord être éliminée, puis l'héparine responsable arrêtée. Si un anticoagulant de substitution est absolument indispensable, le fondaparinux est actuellement l'alternative ayant un risque d'allergie croisée le plus faible (10%, versus 74% pour les HBPM). L'usage de l'héparine non fractionnée, du danaparoiide ou des hirudines ne peut se justifier qu'en cas de récurrence sous fondaparinux. C'est également uniquement chez ces patients que les explorations immuno-allergologiques (intradermoréaction et/ou patch test > 6 semaines après la réaction) seront réalisées afin de déterminer l'origine allergique ou non de la réaction et le profil exact des allergies croisées.

Attention aux infections graves sous corticothérapie chez le sujet âgé pour des expositions jugées mineures

Guillaume Moulis

Dans une étude cas-témoin nichée dans la base de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec, 1947 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, âgés d'au moins 65 ans et ayant été hospitalisés pour une infection ont été assortis à 9735 témoins (*Ann Rheum Dis* 2012, 71,1128). L'originalité de cette étude tient dans la mesure de l'exposition aux corticoïdes qui a été modélisée selon la somme des doses reçues avant l'évènement, pondérée par la posologie reçue pendant les périodes de temps. Dans le modèle final le plus performant, le risque d'hospitalisation pour infection existait par rapport aux patients non exposés pour des doses « physiologiques » (i.e. 5 mg de prednisone quotidiens) : le rapport de cotes ajusté sur les divers facteurs de confusion est 1,46 IC95% [1,31-1,65] pour une exposition de 6 mois et 2,00 [1,69-2,26] pour une exposition de 3 ans. Pour une exposition à cette dose pendant 6 mois sevrée depuis 6 mois, le risque disparaît. Le risque dépend également de la dose reçue : pour une exposition d'une semaine seulement à la posologie quotidienne de 30 mg de prednisone, le risque est de 1,18 [1,13-1,86], et augmente à 9,81 [5,13-19,92] pour une exposition de 6 mois. Retenons que le risque d'infection grave existe même pour de « petits assauts » de 0,5 mg/kg pendant une semaine et pour une exposition à dose « physiologique », et ce d'autant plus que la durée d'exposition est prolongée.

Existe-t-il un risque de valvulopathie cardiaque sous antidépresseur sérotoninergique (IRS)?

Jean-Louis Montastruc

Voici un sujet qui inquiétait depuis plusieurs années la communauté pharmacologique. Le premier signal avait été émis par notre regretté collègue le Professeur Edouard Zarifian, voici plus de 15 ans. Ces craintes ont été renforcées par la mise en évidence de la fixation de ces antidépresseurs IRS sur les fameux récepteurs 5HT2B à l'origine de valvulopathie (sous ergotés, benfluorex ou, comme indiqué dans ce BIP31.fr, ecstasy). Sur le plan chimique, la fluoxétine est apparentée aux fenfluramines, elles aussi à l'origine de cet effet grave.

Une étude italienne cas témoin (nichée dans une cohorte) apporte une réponse. Plus de 1600 cas ont été comparés à près de 17 000 témoins. Le rapport de cotes (OR) est de 1.16 (0.96-1.40) chez les utilisateurs actuels et de 1.60 (0.93-1.22) chez les exposés anciens (*Br J Clin Pharmacol* 2012, 74, 536).

Ce travail, bien venu, n'a donc pas pu mettre en évidence d'association entre exposition aux IRS et survenue de valvulopathie cardiaque. Restons cependant « valvulo »vigilants et déclarons au CRPV !

Risque Vasculaire Cérébral et AINS

Jean-Louis Montastruc

Depuis la mise en évidence de l'effet thrombogène de certains AINS (au décours de la commercialisation des coxibs), on s'interroge sur les effets neurologiques de l'exposition à ces médicaments. Une équipe internationale de pharmacoépidémiologistes a effectué une revue systématique des études observationnelles publiées. Sur un total de près de 3200 articles, elle en a retenu 6 et montré un risque majoré avec, bien sûr, le rofécoxib [RR = 1.64 (1.15-2.33) Vioxx®, retiré du marché], mais aussi le diclofénac, dont on connaît bien les propriétés anti COX 2 [RR = 1.27 (1.08-1.48)]. Les auteurs n'ont pas trouvé d'élévation du risque avec le naproxène, l'ibuprofène ou le célécoxib (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011, 20,1225), ce qui est en plein accord avec les connaissances pharmacodynamiques actuelles.

Un nouvel argument de poids pour le choix des divers AINS. Ceci confirme ce qu'on savait depuis longtemps : tous les AINS, à l'évidence, ne sont pas égaux vis-à-vis des risques !

« Médicamentation » de la ménopause en Midi-Pyrénées ?

Christine Damase-Michel

En 2008, nous évoquions dans les colonnes de BIP31.fr (*BIP31.fr* 2008, 15, 21) la consommation importante de médicaments chez les femmes ne prenant pas de Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) en Hollande et nous nous interrogeons sur l'état des lieux en France. Pour tenter de répondre à cette interrogation, nous avons comparé, en Midi-Pyrénées, les prescriptions médicamenteuses de femmes prenant un THM à celles des femmes sans THM (*Thérapie* 2012, 67, 121).

Dans notre région, environ 1 femme ménopausée sur 10 prend un THM. La prescription de progestérone naturelle est majoritaire. Les voies percutanées et transdermiques de l'oestradiol sont les plus prescrites. Les femmes traitées par THM consomment en moyenne 2

médicaments de plus que les femmes n'en prenant pas (en particulier des antidépresseurs, du ginkgo biloba !...).

Les Midi-Pyrénéennes sous THM sont-elles « plus malades », ou ont-elles plus souvent l'occasion de se voir prescrire des médicaments par leur médecin lors des consultations recommandées pour le suivi d'un THM ?

Dans tous les cas, ces femmes constituent une population nécessitant une vigilance particulière, en raison des risques de cancer et d'effets cardiovasculaires évoqués lors des études épidémiologiques évaluant les THM, mais aussi en raison des risques potentiels d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses liés à leur forte consommation de médicament.

Devant toute prescription médicamenteuse : garder l'œil !

Atul Pathak et Fabien Despas

L'œil n'est pas à l'abri des effets indésirables médicamenteux. La symptomatologie rapportée par le patient est rarement corrélée à la sévérité de l'atteinte. Le délai d'apparition des atteintes est court pour les neuropathies optiques toxiques (dues à l'éthambutol), voire de l'ordre de plusieurs années pour certaines maculopathies imputables aux antipaludéens de synthèse. Les grandes atteintes concernent la sécrétion lacrymale, les atteintes des muscles oculaires, les atteintes ou dépôts cornéens, les cataractes, les atteintes infectieuses ou les tableaux de neuropathies (*Int Ophthalmol Clin.* 2012;52:149).

Toutes les substances ayant une action atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, antihistaminiques H1...) entraînent une *hyposécrétion de la glande lacrymale*. De même, l'utilisation prolongée de bêta-bloquants, alpha-bloquants, inhibiteurs calciques ou benzodiazépines altère la production lacrymale. Les bêta-bloquants peuvent aussi aggraver les *manifestations myasthéniques oculaires*. En parallèle, les psychotropes et les médicaments anti parkinsoniens peuvent être responsables de crises oculogyres et de blépharospasmes. Les psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs) et les anesthésiques entraînent des troubles orthoptiques par diminution du tonus musculaire extrinsèque. Les variations de l'imprégnation estrogénique de la cornée secondaires à la prescription de contraceptifs oraux peuvent modifier la puissance dioptrique de l'œil. Plus classique, sont les *dépôts cornéens* de l'amiodarone mais aussi de phénothiazine ou de chloroquine. La corticothérapie au long cours peut être responsable d'une cataracte. Chez les patients diabétiques, des *hypermétropisations ou des paralysies transitoires* de l'accommodation peuvent survenir lors de la rééquilibration de la glycémie. Certains anti-infectieux (sidofovir, rifabutine) peuvent parfois induire des hypotonies sévères. Les antiviraux peuvent aussi provoquer des *uvéites* avec hypopion. Par ailleurs, l'interféron et la ribavirine ont été associés à des occlusions artérielles et veineuses rétiniennes chez des patients atteints d'hépatite C. De nombreux médicaments ont été incriminés dans la neuropathie rétrobulbaire dont le disulfirame. Un mécanisme ischémique est à l'origine de la *neuropathie* optique antérieure retrouvée sous interféron ou sildénafil (Viagra®). Des neuropathies optiques toxiques sont aussi rapportées sous anti-tuberculeux (éthambutol, isoniazide) ou anti-cancéreux (5-FU, vincristine, cisplatine).

Enfin ne pas oublier que l'administration locale d'un médicament (ici dans l'œil) peut entraîner des effets

systémiques (bradycardie après administration d'un collyre beta bloquant).

Alors (re)gardez l'œil et le bon !

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).

<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

Pharmacologie Clinique

Les nouveaux anticoagulants oraux chez les patients sous antiagrégants plaquettaire en post Syndrome Coronarien Aigu

Haleh Bagheri

Le taux d'évènements thrombotiques chez les patients en post-Syndrome Coronarien Aigu (SCA) reste élevé malgré l'instauration d'une bithérapie antiagrégants plaquettaire (de l'ordre de 11% à 1 an). Ce risque a motivé la réalisation d'études suggérant l'association d'un anticoagulant (warfarine) aux antiagrégants plaquettaire (*Eur Heart J* 2006, 5, 519), malgré un risque hémorragique élevé.

Récemment, des auteurs ont réalisé une méta-analyse (*Arch Intern Med* 2012, doi :10.1001) pour préciser le bénéfice/risque de nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitant pas un suivi biologique comme les AVK (dabigatran, rivaroxaban,...) dans ce même contexte. Sur une période de 11 ans, 7 essais randomisés versus placebo ont été sélectionnés incluant 31 286 patients. L'association d'un nouveau anticoagulant (dabigatran-Pradaxa®, rivaroxaban-Xarelto®, apixaban-Eliquis®, darexaban, ximelagatran) aux antiagrégants plaquettaire augmente significativement le risque hémorragique (OR=3,03 [2,20-4,16]). Pour le bénéfice, il n'existe pas de différence significative pour la mortalité globale. Une réduction modérée mais significative existe pour les thromboses post-stent et les évènements ischémiques composites.

Les auteurs concluent à l'absence de bénéfice global du rajout des nouveaux anticoagulants aux antiagrégants plaquettaire chez les patients après un SCA. Compte tenu du risque hémorragique majoré, ces données posent la question globale du rapport bénéfice/risque de l'association des anticoagulants, nouveaux comme anciens, à la double anti agrégation plaquettaire en post SCA.

« Médicaments Potentiellement Inappropriés » (MPI) chez le sujet âgé : une étude en pharmacie d'officine en 2011-2012

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà présenté la notion de MPI chez le sujet âgé, et particulièrement la liste française établie par notre collègue Marie-Laure Laroche, Pharmacologue à Limoges

[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20\(1\),%201-8.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20(1),%201-8.pdf).

On peut utiliser cette liste de MPI pour suivre la « qualité pharmacologique » de la prescription chez la personne âgée. Notre équipe toulousaine a récemment effectué un travail à partir des données de 2 officines de notre région. Les résultats sont instructifs.

Pendant la durée de l'étude (3 mois), les 2 pharmacies ont reçu près de 20 000 clients, conduisant à une délivrance de médicaments dans 38% des cas (soit un peu plus de 7600) avec 392 sujets de 75 ans et plus (âge moyen 82,5 ans). Le nombre moyen de médicaments par ordonnance a été de 5,2 avec une prescription inappropriée (MPI) 146 fois, soit dans 37% des ordonnances ! Parmi les MPI les plus souvent retrouvés, nous avons noté les benzodiazépines à demi-vie longue (42%), les « vaso-inactifs » cérébraux (36%) et les atropiniques (14%) (*Eur J Clin Pharmacol* 2012, DOI 10.1007).

Par rapport à une étude faite sur la base de la CNAM en 2007-2008 (*Eur J Clin Pharmacol* 2011, 67, 1291), le pourcentage de MPI est en diminution : 37% vs 54%, mais il reste beaucoup à faire !

La piste des médicaments qui augmentent le HDL Cholestérol ?

Pour l'instant cela ne marche pas !

Atul Pathak et Fabien Despas

Après le LDL-Cholestérol, c'est au tour du HDL Cholestérol d'être la cible des nouvelles stratégies pharmacologiques. Après l'échec du torcetrapib dont BIP faisait état (*BIP31.fr* 2009, 16, suppl. 1, 1-11), c'est au tour du dalcetrapib. Cette molécule, possède le profil du médicament hypolipémiant idéal. En inhibant l'enzyme CETP, elle augmente significativement les taux d'HDL-Cholestérol et réduit également le LDL-Cholestérol. Mais une étude de mortalité dite « DAL-Outcome » vient de s'arrêter prématurément. Cet essai clinique devait évaluer la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez 16500 patients coronariens exposés au dalcetrapib comparativement à un groupe contrôle placebo. Le comité de sécurité et de pilotage indépendant de l'essai a conseillé d'arrêter l'étude pour absence de démonstration d'efficacité (c'est ce que l'on appelle aussi « pour cause de futilité »). La décision n'était pas due comme avec le torcetrapib à un signal. Pour mémoire le torcetrapib entraînait, au-delà des effets lipidiques, un effet latéral sous la forme d'une activation du système rénine angiotensine avec comme conséquence une augmentation de la pression sanguine et la survenue d'AVC.

Après la méta-analyse du BMJ (*BMJ*. 2009 Feb 16;338:b92) rappelant qu'à ce jour aucune intervention pharmacologique capable d'augmenter le HDL-Cholestérol n'a été associée à une réduction de la mortalité cardiovasculaire ou totale, après les essais négatifs avec les fibrates (lire BIP sur l'essai ACCORD et FIELD), nouvel échec donc pour ces médicaments du HDL.

A l'avenir, retenez bien ce suffixe « trapib » qui permet de reconnaître les inhibiteurs de la CEPT car deux autres molécules rêvent de devenir médicament : l'anacetrapib et l'evacetrapib. Premiers résultats des essais cliniques attendus en 2013-2014, affaire à suivre....

A l'automne les AVK tombent !

Atul Pathak et Fabien Despas

Ces dernières semaines ont vu arriver de nouveaux anticoagulants oraux que vous reconnaîtrez à leurs suffixes -xaban ou -gatan. Quelques réflexions pharmacologiques pour en faciliter le bon usage.

Il s'agit d'anticoagulant donc de médicament à risque hémorragique chez des patients à risque (sujets âgés, insuffisant rénaux, insuffisants hépatique, en cas de chutes, etc.). L'absence de contrôle de l'INR ne veut pas dire absence d'identification des populations à risque avant la prescription ou lors du suivi. Comme pour les AVK, le risque d'interaction existe. Ainsi le dabigatran est un substrat de la p-glycoprotéine (PGP). Les inhibiteurs de la PGP sont par exemple l'amiodarone, le verapamil ou la quinidine, médicaments souvent associés à des anticoagulants. Le rivaroxaban est en partie métabolisé par le CYP P450 3A4 : donc attention à l'association avec les inhibiteurs ou les inducteurs enzymatiques. Ces notions sont importantes car à la différence des AVK, la détection d'un sur ou sous dosage ne pourra se faire à l'aide d'un indicateur biologique comme l'INR.

Pour nos patients et notre pratique rappelons-nous que ces médicaments font saigner, qu'ils sont à risque d'interactions, que praticité d'usage ne veut pas dire absence d'éducation thérapeutique. Pour que le printemps succède à l'automne, essayons de promouvoir le bon usage en respectant les posologies et indication et luttons contre le mésusage.

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse

Courriel : gorsse@cict.fr

Pharmacologie Sociale

Génériques : toujours d'actualité !

Haleh Bagheri

Les discussions sur les génériques alimentent de nouveau les médias scientifiques et non scientifiques suite au rapport de l'Académie Nationale de Médecine émettant quelques réserves sur la qualité des médicaments génériques. Un rapport IGAS, demandé par la Ministre de la Santé est attendu sur les médicaments génériques.

Le CISS (Collectif Interasociatif dur la Santé) a adressé une lettre (datée de 10/9/2012) pour attirer l'attention de la Ministre sur les doutes existant sur les études de bioéquivalence. Il demande de revoir les conditions de réalisation des études de bioéquivalence et la publication transparente du rapport de l'IGAS sur les génériques. En effet, le résultat d'une étude parue en 2011 (*PLoS ONE* 6, e23611) analysant les critères de qualité des études publiées sur la bioéquivalence des génériques, souligne l'absence de données sur les critères exigés par les autorités de régulation (FDA ou EMA).

En dehors des polémiques alimentées par les leaders d'opinion sur l'inefficacité des génériques et pour éviter un échec de la politique des génériques (à l'origine d'économies en matière de santé), il s'avère indispensable

et urgent de dresser un bilan transparent pour les professionnels de santé et les patients sur les médicaments génériques (études réalisées, lieux de fabrication,...). En effet, l'exigence d'une traçabilité pour les génériques avec mention du lieu de fabrication sur le conditionnement, pourrait apaiser les doutes parfois non fondés sur l'origine du médicament.

AddictoVigilance

Impact favorable des traitements de substitution de la dépendance aux opiacés sur la transmission de l'infection à VIH : des données factuelles sur la réduction du risque

Maryse Lapeyre-Mestre

Le British Medical Journal (2012, 345:e5945) vient de publier une revue systématique de la littérature dont l'objectif était de quantifier l'effet du traitement de substitution aux opiacés sur la transmission du VIH chez les usagers de drogue par injection. Les auteurs de cette méta-analyse ont identifié toutes les études, publiées ou non publiées, ayant directement évalué l'impact des traitements de substitution sur l'incidence du VIH ou bien les études ayant évalué l'incidence du VIH dans les populations d'usagers de drogue et ayant collecté des données sur les traitements de substitution aux opiacés.

Au total, 15 études de cohorte (dont 12 publiées) ont été incluses (couvrant la période 1985-2011) : elles concernaient toutes la méthadone. Les résultats de la méta-analyse montrent que la substitution par la méthadone a été associée à une réduction de 54% du risque d'infection à VIH chez les injecteurs (risque relatif : 0,46, IC 95% [0,32 à 0,67], P <0,001). Cet effet apparaissait hétérogène selon les études, en fonction de la zone géographique, du site de recrutement des sujets, et de l'association du traitement médicamenteux à des incitations financières. Par ailleurs, une plus longue durée d'exposition à la méthadone semblait avoir un effet plus favorable

Jusqu'à présent, la plupart des données suggérant un effet favorable des traitements de substitution sur la réduction du risque d'infection par le VIH concernaient des mesures indirectes (diminution de l'injection ou du partage de seringue) dont on extrapolait que cela diminuait la transmission virale. Cette méta-analyse suggère une réduction du risque de moitié, même si cet effet apparaît très hétérogène selon les politiques de substitution et les populations (recrutement de rue ou dans centres spécialisés, incitations...). Cet effet positif ne peut également pas être dissocié de celui des autres interventions (échanges de seringues, prise en charge psychosociale ...) qui accompagnent une substitution bien conduite.

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

Médicaments & Grossesse

Clarithromycine et risque de fausse couche?

Lucie Cantaloube et Christine Damase-Michel

La clarithromycine, antibiotique de la famille des macrolides, a été associée chez l'animal à des pertes fœtales

et en 1998 une étude canadienne portant sur 157 femmes a montré une augmentation du risque de fausse couche spontanée.

Afin de réévaluer ce risque chez l'homme, une équipe Danoise a mené une étude de cohorte incluant toutes les femmes enceintes recensées entre 1997 et 2006 au Danemark (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012, 21(suppl.3), 13). Le nombre de fausses couches a été comparé chez les femmes exposées à la clarithromycine au premier trimestre par rapport aux femmes non exposées.

Dans la période considérée, 934 840 grossesses ont été recensées dont 705 837 ont abouti à des naissances vivantes, 80 889 à des fausses couches et 148 114 à des avortements. 4001 femmes ont reçu une prescription de clarithromycine durant le premier trimestre de grossesse. Parmi elles, 10 % (N=40) ont fait une fausse couche. Le risque ajusté (Hazard Ratio) de fausse couche après exposition à la clarithromycine au premier trimestre comparé aux grossesses non exposées était de 1,56 (IC 95% : 1,14-2,13). Afin d'éliminer le biais d'indication la même analyse a été menée avec la pénicilline, l'érythromycine et l'amoxicilline et n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de fausse couche lors d'une exposition au premier trimestre.

Cette étude suggère un risque augmenté de fausse couche lors d'une exposition à la clarithromycine au premier trimestre de grossesse et renforce les hypothèses préexistantes.

En pratique, la clarithromycine n'est pas le macrolide de choix pendant la grossesse. Si l'indication le permet, l'érythromycine mieux connue, doit être préférée.

Attention aux compléments alimentaires chez les femmes enceintes

Isabelle Lacroix et Lucie Cantaloube

Les femmes ont souvent recours à des compléments alimentaires pendant leur grossesse. Il s'agit notamment de complexes de vitamines et minéraux, en vente libre.

Récemment, 4 cas d'hypercalcémie chez des nouveau-nés de mère prenant ce type de produits ont été rapportés par des professionnels de santé au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance. Dans tous les cas, il y a eu une exposition pendant la grossesse à des compléments alimentaires contenant de la vitamine D. Il s'agit de cas graves avec hospitalisation des nouveau-nés mais avec évolution favorable. Un cas d'hyperthyroïdie chez un enfant dont la mère prenait un complément alimentaire contenant de l'iode a également été enregistré dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance.

Il n'y a pas lieu de supplémenter les femmes enceintes avec des complexes contenant divers minéraux et vitamines. Les recommandations proposent la seule supplémentation systématique des femmes enceintes en acide folique (avant et 2 mois après la conception) et vitamine D (en fin de grossesse).

Il faut donc s'assurer lors de la prescription de suppléments vitaminiques à une femme enceinte que celle-ci ne prenne pas déjà des produits en vente libre, afin d'éviter un surdosage. Informez ces patientes sur les risques de l'automédication avec des produits en vente libre, non dénués de risques, tels les compléments alimentaires.

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 !

Dopage

Une classification des produits dopants

Jean-Louis Montastruc

L'Académie Nationale de Médecine a publié en 2012 sous la plume des Professeurs Michel Rieu et Patrice Queneau un rapport intitulé « La Lutte contre le Dopage : un enjeu de Santé Publique ». Dans ce document fort riche, les auteurs présentent une classification originale des produits et médicaments dopants en 3 catégories <http://www.academie-medecine.fr/Upload/SportDopage1.pdf> :

1. *Ceux qui augmentent la charge de travail supportable en masquant les signaux physiologiques d'alerte (fatigue, douleurs, ...)* : amphétamines et dérivés, « narcotiques » (morphiniques, cocaïne, cannabis), glucocorticoïdes.
2. *Ceux qui stimulent les capacités aérobies* : érythropoïétine (EPO) ou transfusions sanguines, utilisés notamment dans les sports d'endurance.
3. *Ceux qui majorent la masse musculaire* : hormone de croissance, androgènes, agonistes beta 2-adrenergiques retrouvés dans les sports où la force explosive est primordiale (sprint, haltérophilie, ...).

Les associations de produits dopants entre eux sont très et trop fréquentes conduisant notamment à une addition voire à une potentialisation des risques.

Les Médicaments de BIP31.fr à éviter Le Guide du Médecin « Dé-prescripteur »

BIP31.fr propose à chaque numéro une liste de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive). Le lien permet de retrouver dans BIP31.fr l'article princeps. Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients ! Ce mois-ci, nous ne présentons que les ajouts par rapport au BIP31.fr précédent. La liste complète est à retrouver sur les numéros précédents de BIP31.fr.

1 AINS et Coxibs

- *Indométacine Indocid® Chrono-Indocid®* chez le sujet de 75 ans et plus en raison d'effets indésirables neuropsychiques
- *Phenylbutazone Butazolidine®* pour ses effets indésirables hématologiques graves

2 Neuro-Psychotropes

- *Le baclofène Lioresal®* prescrit comme myorelaxant chez le sujet de 75 ans et plus, à l'origine de chûtes, somnolence voire des troubles mnésiques
- **Les benzodiazépines** et apparentées à demi-vie longue (≥ 20 h) chez le sujet de plus de 75 ans

- *Le méprobamate*, encore présent bien caché dans Precyclan^o et Kaologeais. BIP31.fr avait pourtant entendu parler du retrait du méprobamate !
- *La tolcapone Tasmar®*, inhibiteur de la COMT (ICOMT) utilisé dans la maladie de Parkinson, en raison d'un risque d'hépatite sans sa supériorité démontrée sur l'autre ICOMT, l'entacapone Comtan® ou avec la levodopa Stalevo®

3 Cardioangiotropes

- *Certaines statines (atorvastatine Tahor®, fluvastatine Fractal® Lescol®, rosuvastatine Crestor®)* en raison d'une moins bonne démonstration de leur efficacité en terme de mortalité que les 2 statines de référence à privilégier : pravastatine Elisor® Vasten®, simvastatine Zocor® Lodalès® <http://www.bip31.fr/bip/Bipjuillet2005.pdf>
- *La réserpine dans Tensionorme®* qui n'a plus sa place comme antihypertenseur à ce jour
- *Le disopyramide Rythmodan® Isorhythm®* chez le sujet de plus de 75 ans par ses effets atropiniques et son risque d'induction d'insuffisance cardiaque
- *La ticlopidine Ticlid®* à cause de ses effets hématologiques et hépatiques graves
- *Le dipyridamole Persantine®, Asasantine®, Cléridium®* à l'efficacité moins évaluée que l'aspirine et à l'origine de chûtes en raison d'un effet latéral vasodilatateur, surtout chez le sujet de 75 ans et plus
- *Les antihypertenseurs centraux clonidine Catapressan®, alpha-méthyl-dopa Aldomet®, moxonidine Physiotens®, rilménidine Hyperium®, guanfancine Estulic®* chez le sujet de plus de 75 ans en raison du risque de sédation, hypotension orthostatique, syncope avec chute
- *Associations à doses fixes perindopril + indapamide Preterax®, Bipreterax®, Paraterax®, Preterval®* pour un risque de confusion en raison de doses variables de principes actifs selon les présentations
- *Cafédrine + théodrénaline Praxinor®* à l'action jamais établie dans l'hypotension orthostatique pour plusieurs risques « graves » bien identifiés : abus, dépendance mais aussi AVC et HTA (car lae principal métabolite est la phénylpropanolamine, alias noréphédrine)
- *L'association furosémide + spironolactone sous le nom d'Aldalix®* (et uniquement cette spécialité commercialisée dans l'insuffisance cardiaque) pour un rapport bénéfice/risque défavorable établi par la Commission Nationale de Pharmacovigilance de l'ANSM : le rapport des doses expose au risque d'hyperkaliémies graves avec une association prescrite 9 fois sur 10 hors AMM et notamment dans l'HTA sans évidence clinique. Risque de confusion également avec l'association antihypertensive altizide +

spironolactone Aldactazine®, à l'efficacité bien démontrée

4 Pneumotropes

5 Rhumatotropes

- **Fébuxostat Adenuric®**, inhibiteur non purinique de la xanthine oxidase, antigoutteux pour un risque de réactions d'hypersensibilité graves incluant syndromes de Stevens-Johnson et chocs anaphylactiques aigus. Rappelons que ce médicament n'a pas d'efficacité supérieure à la référence, l'allopurinol.

6 Anti-Infectieux et Antiseptiques

- **Péflacine Péflacine monodose®**, dans les infections urinaires, en accord avec la commission de la Transparence, en raison de l'augmentation de la résistance du gonocoque, d'une résistance croisée avec les autres fluoroquinolones et d'un plus grand risque de ruptures tendineuses que les autres fluoroquinolones
- **La nitrofurantoïne Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®** à réserver en dernière intention à cause de ses effets indésirables : résistances, pneumopathies...

7 Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- **Metformine + Glibenclamide Glucovance®**, en accord avec la Commission de la transparence puisque l'intérêt clinique de cette association (dont le rapport des doses n'est pas approprié) n'est pas démontré (avec peut-être un risque de majoration de la mortalité).
- **Les sulfamides hypoglycémiant à longue demi-vie comme le glipizide Glibinèse® Osidia®** chez le sujet de 75 ans et plus pour le danger d'hypoglycémies prolongées.

8 Gastro-entérologie

- **Les laxatifs stimulants à base de bisacodyl Dulcolax®, de picosulfate Fructines® ou dans Citrafleet® ou Picoprep®, ou anthracéniques à base de cascara, séné, aloès Agiolax®, Rex®, Grains de Vals®, Herbesan®, Modane®, Mucinum®, Peristaltine®, Pursennide®, Senokot®** chez le sujet de plus de 75 ans qui, au contraire, exacerbent l'irritation colique.

9 Divers

- **Gel de dexaméthasone + salicylamide + salicylate d'hydroxyéthyle Percutalgine®**, en accord avec la Commission de la Transparence, association AINS + AIS mal évaluée et faisant courir le risque d'association des 2 types d'effets indésirables.

ET AUSSI,

- **Les associations** dans une même présentation de deux (ou plus) principes actifs. Voir <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%202019,%2020282%29,%2018-30.pdf>
- **Les médicaments aux propriétés atropiniques** principales ou latérales (antidépresseurs

imipraminiques, antispasmodiques digestifs ou urinaires, antiparkinsoniens atropiniques, neuroleptiques phénothiazines, antihistaminiques H1 de première génération...) chez le sujet de plus de 75 ans.

IMPORTANT : Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à gorsse@cict.fr en indiquant votre spécialité. Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Brèves de l'ANSM

A retrouver sur BIP31.fr

<http://www.bip31.fr/alertespharmacovigilance.php>

L'indication des formes injectables de calcitonine utilisées dans la maladie de Paget sera restreinte

Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH) a recommandé que l'utilisation des médicaments à base de calcitonine soit limitée aux traitements de courte durée, car il a été mis en évidence un risque accru de cancer lors de leur utilisation à long terme.

La calcitonine, disponible uniquement sous forme de solution pour injection ou perfusion, ne devra être utilisée que dans les indications suivantes :

- Prévention de la perte osseuse aigue liée à une immobilisation soudaine, avec une durée de traitement recommandée de deux semaines et de quatre semaines au maximum ;
- Maladie de Paget, chez des patients ne répondant pas aux autres traitements ou pour lesquels ces traitements ne sont pas adaptés et pour une durée de traitement normalement limitée à trois mois ;
- Hypercalcémie d'origine maligne.

Un traitement par la calcitonine devra désormais être limité à la durée la plus courte possible, avec la dose efficace la plus faible possible.

L'analyse de tous les essais cliniques disponibles a montré un risque accru de cancer. Lors des études menées sur le long terme, le risque de survenue dans un cancer était multiplié par 0,7 % à 2,4 % pour les patients ayant reçu des médicaments à base de calcitonine par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo, l'augmentation du risque étant la plus élevée chez les patients ayant été traités par voie nasale (forme non autorisée en France).

Compte tenu de l'efficacité limitée de la calcitonine dans le traitement d'une ostéoporose post-ménopausique ayant pour objectif de réduire le risque de fractures vertébrales, le CMUH a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de calcitonine n'était plus positif dans cette indication. Les formes injectables ne sont pas autorisées en France dans l'indication « ostéoporose post-ménopausique ». Le spray nasal à base de calcitonine (forme non autorisée en France) n'étant utilisé que dans cette indication, le CMUH a recommandé le retrait de cette forme en Europe.

Pour toutes les autres indications autorisées, le CMUH a considéré que la balance bénéfice/risque demeurait positive, mais a recommandé que la durée de traitement soit la plus courte possible. Pour les patients atteints de la

maladie de Paget, le CMUH a également recommandé de restreindre l'utilisation de la calcitonine au traitement de seconde intention chez des patients qui ne répondent pas aux autres traitements ou pour lesquels ces traitements ne sont pas adaptés. Dans cette indication, le traitement est normalement limité à une durée de trois mois, mais peut être prolongé jusqu'à six mois, dans des cas exceptionnels, et même répété de manière intermittente si on considère que les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus.

Ces recommandations du CMUH seront soumises à la Commission Européenne pour adoption et décision.

Autres alertes

- Risque accru de cancers sous **calcitonine** au long cours et nouvelles conditions d'utilisation
- **Ondansétron (Zophren® et génériques)** et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Nouvelle restriction posologique concernant l'utilisation intraveineuse (IV)
- **Tianeptine Stablon®** : modification des conditions de prescription et de délivrance à partir du 3 septembre 2012
- Contre-indication concernant l'utilisation de **l'ambrisetan VOLIBRIS®**, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline dans l'HTAP
- Modifications de l'Autorisation de Mise sur le Marché des spécialités de **pristinamycine Pyostacine® 250 mg et 500 mg**
- Effets indésirables du **panitumumab Vectibix®**, AC monoclonal anticancéreux
- Restriction d'utilisation de la **minocycline** en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes.

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site www.bip31.fr rassemble des informations validées et indépendantes sur le médicament (et notamment le bulletin BIP31.fr et les principales alertes de PharmacoVigilance ou d'Addicto Vigilance). Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

La procédure est simple. Après vous être connecté sur www.bip31.fr :

1. cliquer page de garde du site sur «*Recherche par mots clés*» et inscrire dans la case «*Google*» le sujet recherché : nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...
2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr).
3. Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case «*Rechercher*» (située juste au-dessus du titre «*BIP31.fr*»). Cliquer et l'article s'affiche.

Nous espérons que cette nouveauté vous permettra une utilisation facile et pratique du bulletin BIP31.fr et du site www.bip31.fr.

ASMR des nouveaux médicaments

Fabien Despas



Nous avons fait le choix de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du service médical rendu importante, nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.

ASMR III Amélioration "modérée" du service médical rendu :

- **BOTOX® (toxine botulinique de type A)**, poudre pour solution injectable, dans l'extension d'indication : «*Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel*».
- **REVLIMID® (lénalidomide)** «*Association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur*».

ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu

- **BUCCOLAM® (midazolam)**, 2,5 mg – 5 mg – 7,5 mg, solution buccale, dans l'indication : «*Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans)*».
- **ESMYA® (ulipristal acétate)**, 5 mg, comprimé, dans l'indication : «*L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois*».
- **SIGNIFOR® (pasiréotide)**, 0,3 mg - 0,6 mg – 0,9 mg solution injectable, dans l'indication : «*Traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie*».
- **TARCEVA® (erlotinib)**, 25 mg – 100 mg – 150 mg, comprimés pelliculés dans l'extension d'indication : «*Traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR*».

ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu.

- **CINRYZE® (inhibiteur de la C1 estérase humaine)**, 2100 UI, poudre et solvant pour solution injectable dans l'indication : « Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-oedème chez les adultes et adolescents présentant un angio-oedème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angio-oedème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée ».
- **FLUENZ® (virus grippal réassorti, vivant atténué)**, suspension pour pulvérisation nasale dans l'indication : « Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans ».
- **REVATIO® (sildénafil)**, 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable dans l'indication :
 - « Adultes : Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort.
 - Population pédiatrique : Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans ».
- **TRAJENTA® (linagliptine)**, 5 mg, comprimés pelliculés dans les indications : « Traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes.
En monothérapie :
 - chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.En association :
 - à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
 - à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat ».

Ce bulletin est diffusé par courriel à 5 281 destinataires.

Votre avis nous intéresse !

Agnès Sommet

Nous vous rappelons que nous menons actuellement une enquête de satisfaction concernant BIP31.fr. Pour ceux qui ne l'ont encore pas fait (et uniquement ceux-là afin d'éviter les doublons), n'oubliez d'aller répondre en ligne sur : <https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dHZVbzU3aHVQc3NMWUJBB0hUQ01pS3c6MQ>.

Vos réponses à ce questionnaire court (temps moyen pour répondre à l'ensemble des questions inférieur à 10 minutes) représentent pour nous la

meilleure façon d'améliorer l'information que nous vous apportons.

Nous ne nous permettons pas aujourd'hui de vous part des premiers résultats : quelle que soit l'étude, les analyses intermédiaires posent un certain nombre de problèmes méthodologiques (inflation du risque de première espèce par multiplication des analyses) et d'interprétation (pas de conclusion en dehors de l'analyse finale). Sachez juste qu'à ce jour, environ 300 lecteurs ont répondu. Nous attendons avec impatience l'opinion des autres.



XIV^{es} RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

Organisées par :

- Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMIP),
- Le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique de Toulouse,
- Avec le soutien de La Revue Prescrire, du Pôle "Santé Société" du CHU et de l'UMR INSERM 1027

Autour de Martine RUGGLI,
Pharmacienne d'Officine PFPH
Chef du Département
« Collaboration interdisciplinaire »
PharmaSuisse



Grand Amphithéâtre
de la Faculté de Médecine
37 allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

**Mercredi 28 novembre 2012
à 19 heures**

Programme

19h00 Introduction : Pr Jean-Louis MONTASTRUC
19h15 Conférence de Mme Martine Ruggli
« Recherche sur les médicaments financée indépendamment des firmes : utopie ou nécessité sanitaire ? »
21h00 Conclusion : Pr Jean-Pierre VINEL (Doyen de la Faculté de Médecine)
Et rencontre avec la conférencière

Parking assuré à l'intérieur de la Faculté

