



# BIP

## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2004, 10, (4), 12-17

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique  
et du Centre de Pharmacovigilance du CHU de Toulouse,

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse Cedex 7, 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](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)

-Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :

Tél : 05 62 26 06 90; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

-Site Internet : [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr)



### PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

#### Tolérance aux opiacés et PGP (V. Raoul et M.A. Tran)

La glycoprotéine P (Pgp) est une protéine transmembranaire présente au niveau du tractus gastrointestinal, du rein, du foie et de la barrière hématoencéphalique où elle expulse le médicament hors des cellules. Elle limite donc l'absorption intestinale, facilite l'élimination du médicament au niveau rénal et s'oppose à sa pénétration dans le système nerveux central.

Les inhibiteurs et les inducteurs de la Pgp modulent également son activité. Ainsi, le vérapamil, la ciclosporine et les inhibiteurs de la protéase inhibent l'expression de la Pgp. A l'inverse, le millepertuis, la rifampicine, puissants inducteurs, l'activent.

L'induction de la Pgp a également été étudiée chez des rats sous morphine. Les rats traités présentaient une diminution de la réponse antinociceptive à la suite d'une nouvelle dose par rapport aux témoins. L'élévation de la Pgp intracérébrale, via une exposition chronique à la morphine, limiterait la pénétration de celle-ci au niveau du SNC et pourrait donc expliquer le phénomène de tolérance aux opiacés.



### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### Les données manquantes des essais cliniques (E. Guitton et C. Brefel-Courbon)

Dans un essai clinique, une donnée manquante est une valeur n'ayant pu être recueillie soit en raison d'une sortie d'essai [car le patient ne souhaite plus participer à l'essai ou l'investigateur estime que le patient ne doit plus participer à l'essai (ex: mise en jeu du pronostic vital)] soit pour un problème technique (ex: dysfonctionnement de matériel).

Ces données manquantes peuvent entraîner un biais d'analyse lorsqu'elles concernent le critère de jugement principal de l'essai et qu'elles représentent plus de 10% des données recueillies. En effet, si l'on ne tient pas compte de ces données manquantes, l'analyse statistique ne sera pas effectuée à partir du nombre de sujets nécessaires initialement calculé pour l'essai. L'essai manquera alors de *puissance* et on risque de montrer à tort un effet bénéfique ou néfaste du médicament.

Il existe des méthodes prenant en compte les données manquantes. Lorsque les données sont qualitatives ou binaires (ex:  $CD4 > 200/mm^3$  ou  $CD4 < 200/mm^3$ ), on peut considérer les données manquantes comme des échecs ( $CD4 < 200/mm^3$ ) dans le groupe "médicament étudié" et comme des succès ( $CD4 > 200/mm^3$ ) dans le groupe contrôle (médicament de référence ou placebo). Cette méthode, (hypothèse du biais

maximum), est la plus robuste car la moins favorable pour mettre en évidence un effet bénéfique du médicament étudié. L'hypothèse du biais moyen, moins sévère, considère que les données manquantes sont des échecs aussi bien dans le groupe "médicament étudié" que dans le groupe témoin.

Lorsque les données sont quantitatives (ex: nombre de CD4), deux types de méthodes sont proposées pour prendre en compte les données manquantes. Si les données manquantes résultent de décès de patients, la donnée manquante continue peut être transformée en critère binaire ( $CD4 < 200/mm^3$ ) représentant un échec du traitement : on applique alors l'hypothèse du biais moyen. Dans les autres cas, on remplace la donnée quantitative manquante par une autre (dernière donnée recueillie au cours du suivi, valeur tirée au sort dans le groupe, valeur moyenne des mesures disponibles...).

### Intérêt des " vieux " médicaments dans l'insuffisance cardiaque (T.B. NGoondo Mbongue et C. Moro)

Le débat sur la prévention des risques cardiovasculaires et l'apport des nouveaux médicaments dans la prise en charge des maladies coronariennes vient de connaître un nouvel épisode. En effet, deux études récentes sont venues montrer pour l'une, l'intérêt de la pharmacogénétique et pour l'autre, l'intérêt des vieux médicaments, remettant en cause nos pratiques de prescriptions quotidiennes. La première montre que certains vieux médicaments de l'insuffisance cardiaque (IC) sont plus efficace chez les noirs, et la seconde suggère que l'addition d'un IEC à un traitement standard d'une maladie coronarienne stable n'offre pas un bénéfice supplémentaire.

Selon la première, les patients de race noire traités avec une dose fixe d'isosorbide dinitrate plus hydralazine ont un risque de mortalité 43 % plus faible que les sujets recevant l'isosorbide dinitrate plus placebo (Hazard Ratio 0.57, taux de mortalité 6,2 % vs 10,2 %,  $p=0,02$ ). L'amélioration de la survie s'accompagne d'une diminution du risque relatif de 33 % (16,4 % vs 22,4 % ;  $p=0,001$ ) pour une première admission à l'hôpital lié à une IC. Les auteurs concluent que l'addition d'une dose fixe d'isosorbide dinitrate plus hydralazine à un traitement standard de l'IC incluant des beta-bloquants est efficace et augmente la survie chez les patients noirs ayant une IC avancée.

La seconde étude (en population générale) porte sur les données d'un essai avec tirage au sort, contrôlé, en double insu (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition, PEACE) incluant 8290 patients. Cette étude montre que les patients souffrant d'une maladie coronarienne stable (avec fonction ventriculaire gauche préservée) recevant un traitement standard typique incluant la prise journalière d'aspirine (90 % de patients), de statine (70 %), et un beta-bloquant (60 %) n'ont aucun bénéfice supplémentaire lors de l'ajout d'un IEC. Après une période moyenne de suivi de 4,8 ans, le taux d'incidence des décès liés aux maladies cardiovasculaires est de 21,9 % dans le groupe consommant le trandolapril contre 22,5 % dans le groupe placebo (Hazard Ratio avec le trandolapril, 0,96 ; 95 % IC [0,88 – 1,06] ;  $p=0,43$ ). (*N Eng J Med* 2004 ; 351 : 2049-68).



## PHARMACOVIGILANCE/ PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### Rhumatismes inflammatoires d'origine médicamenteuse (P. Olivier)

Une analyse récente de la littérature aborde les différents tableaux cliniques d'arthrite isolée ou associée à des manifestations systémiques (lupus, vascularite) induits par les médicaments (*Rev Rhum* 2004 ;71 :489-97).

- **Arthrite isolée:** les accès goutteux représentent la 1<sup>ère</sup> cause des rhumatismes inflammatoires d'origine médicamenteuse du sujet âgé (*diurétiques, aspirine à faible dose, certains antimétaboliques, fénofibrate, losartan, éthambutol, pyrazinamide, ciclosporine*). On a rapporté des réactions articulaires après injection intra-articulaire d'*acide hyaluronique* mais aussi des arthralgies, oligo- ou polyarthrites après *vaccination contre l'hépatite B*, des arthralgies et arthrites après administration intravésicale de *BCG* dans le cancer de la vessie, des polyarthrites symétriques sous *interféron alpha* et des arthralgies et hyperostoses vertébrales lors d'utilisations prolongées d'*acitrétine*.
- **Arthrites associées à un lupus :** Certains médicaments (relation causale établie pour acébutolol, carbamazépine, chlorpromazine, étanercept, infliximab, isoniazide, pénicillamine,

- quinidine, sulfasalazine) induisent un lupus, d'autres révèlent des rhumatismes inflammatoires survenant dans le cadre d'un lupus. Les signes articulaires à type d'arthralgies et/ou d'arthrites sont fréquents (80 à 90% des cas). Le diagnostic de lupus induit est très probable s'il y a absence de manifestation clinique de lupus avant la prise et si les symptômes et les anomalies biologiques (anticorps antinucléaires notamment) régressent à l'arrêt du médicament (délai de 3 semaines à 2 ans).

- **Arthrites associées à une vascularite d'hypersensibilité :** même si l'expression clinique est essentiellement cutanée, des signes systémiques, notamment articulaires (arthralgies, mono- ou oligoarthrites) peuvent s'observer. Le délai d'apparition se situe entre 1 à 3 semaines après l'exposition. Les médicaments les plus incriminés sont les antiépileptiques, sulfonamides (sulfasalazine, sulfaméthoxazole, dapson, furosémide), l'allopurinol et les antibiotiques. La guérison complète est habituelle à l'arrêt du médicament.

Savoir évoquer l'origine médicamenteuse d'une arthrite permet souvent de garantir une évolution rapidement favorable après l'arrêt du médicament suspect. A ce jour, en respectant certaines recommandations de prescription (dose inférieure à 1,3 g/j et durée de traitement inférieure à 15 jours), le paracétamol reste le médicament analgésique ou antipyrétique de choix chez le patient sous anticoagulant oral.

### **Hospitalisations dues a un effet indésirable (G. Durrieu)**

Une étude prospective (*BMJ 2004;329:15-9*), menée en Angleterre sur 18820 patients âgés de plus de 16 ans et hospitalisés entre novembre 2001 et avril 2002, a montré que 1225 admissions (6.5%) étaient liées à un effet indésirable médicamenteux. Ces patients étaient en moyenne plus âgés que le reste des malades admis à l'hôpital (76 versus 66 ans) et en majorité des femmes (59%). Dans 28 cas (2,3%), l'évolution de l'effet indésirable (EI) a été fatale. L'aspirine était impliquée dans 18 de ces cas, seule ou en association avec d'autres médicaments. L'EI était « évitable » dans 9 % des admissions, « possiblement évitable » dans 63 % avec un grand nombre d'interaction. Il était « inévitable » dans seulement 25% des admissions. Les médicaments les plus impliqués, par ordre décroissant, étaient représentés par les AINS (30 % dont 18 % pour l'aspirine), les diurétiques (28 %), la warfarine (10 %), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

(8 %), les antidépresseurs (7 %) et les bêta-bloquants (7 %). Les hémorragies gastro-intestinales comptaient parmi les effets indésirables les plus rapportés et les plus graves (15 décès). A partir de ces données, le coût des hospitalisations dues aux effets indésirables pour le système national de santé anglais a été évalué à 706 millions d'€. Pour comparaison, ce système accorderait 13 millions d'€ pour la surveillance post AMM des médicaments.

### **Bilan de l'année 2004 en Pharmacovigilance (J.L. Montastruc)**

#### **1 Les faits médiatisés :**

- *Retrait du rofécoxib Vioxx<sup>o</sup>* : les lecteurs de BIP n'auront pas été surpris. Nous avons largement évoqué les risques cardiovasculaires et digestifs reconnus du rofécoxib, mais aussi de tous les autres coxibs (y compris le célécoxib). En définitive, les coxibs n'apportent pas de bénéfice supplémentaire par rapport aux AINS classiques. Ils font courir des risques supérieurs et leur coût s'avère plus élevé. Ils n'ont donc pas leur place dans nos prescriptions. Il convient d'en rester aux AINS classiques, même chez les personnes à risque. Cet épisode illustre, une fois encore, la nécessité de revenir aux données simples de la pharmacologie en se méfiant des mécanismes d'action théoriques et... des campagnes de presse.

- *Contre-indication des AINS à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse* (BIP, 2004, 10, 5)

- *Les AINS ne sont pas recommandés dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur chez l'enfant atteint de varicelle* (BIP, 2004, 10, 11)

- *Vaccin hépatite B et sclérose en plaques*. La nouvelle étude (*Neurology, 2004, 63, 838-42*), cas-témoin à partir du GPRD, a mis en évidence une association [RC = 3,1 (1,5-6,3)] entre la survenue de sclérose en plaques et la vaccination hépatite B. Ce risque n'a pas été retrouvé pour les autres vaccins (tétanos, grippe...). La Commission Nationale de Pharmacovigilance de septembre 2004 à l'AFSSAPS a conclu : "Cette étude apporte des éléments en faveur d'une association *chez l'adulte*. L'ensemble des données ne permet pas de conclure à l'existence de cette association. Cependant, un risque *faible* ne peut être exclu. Ces données doivent être considérées au regard du *bénéfice* attendu de vaccination contre l'hépatite B".

## 2 Les autres faits importants :

- *Effets indésirables des neuroleptiques* : l'olanzapine Zyprexa<sup>o</sup> multiplie par 3 le risque d'AVC et par 2 celui de décès chez les sujets âgés déments. Les facteurs de risque correspondent à un âge supérieur à 65 ans, l'existence d'une sédation, d'une dysphagie, d'une malnutrition, d'une déshydratation ou de traitement concomitant par les benzodiazépines. Ce risque a été également décrit avec la rispéridone Risperdal<sup>o</sup>. Ces neuroleptiques ne doivent être prescrits chez les sujets déments que sur des courtes durées (après échec des anticholinestérasiques, des antidépresseurs sérotoninergiques et des stabilisants de l'humeur). Par ailleurs, le risque diabétogène, bien identifié avec les neuroleptiques "classiques", s'avère vrai avec tous les neuroleptiques (y compris les "atypiques").

*Attention aux associations médicamenteuses dangereuses* : Les AINS antagonisent les effets des IEC (ou des diurétiques) chez l'hypertendu ou l'insuffisant cardiaque (BIP, 2004, 10, 5). L'OMS a rappelé que l'association AINS + diurétiques multiplie par 2 le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (par rapport aux diurétiques seuls). Les IEC, AINS ou diurétiques sont responsables de plus de 50 % des insuffisances rénales d'origine médicamenteuse en Australie. Dans cette liste, on doit aussi inclure les coxibs et les sartans. Les facteurs favorisant de cet effet indésirable correspondent à l'âge, la présence de diarrhée ou déshydratation.

- *Pas de démonstration de l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques chez le sujet de moins de 18 ans* : le risque suicidaire est majoré.

- *Risque d'insuffisance rénale, hyperkaliémie sous spironolactone dans l'insuffisance cardiaque* : les risques réels s'avèrent plus élevés que ceux décrits lors des essais cliniques (en particulier l'essai RALES).

- *Risque infectieux sous anti-TNF alpha*, avec en particulier description de tuberculoses résistantes sous infliximab Remicade<sup>o</sup>

- *Valvulopathies cardiaques graves sous le pergolide Celance<sup>o</sup>, agoniste dopaminergique ergoté prescrit comme antiparkinsonien* (BIP, 2004, 10, 9).

- *Encore et toujours de nombreuses observations de photosensibilisation graves sous kétoprofène Ketum<sup>o</sup> et autres.*

- *La rosuvastatine Crestor<sup>o</sup> détermine des effets indésirables musculaires graves avec rhabdomyolyse* : les facteurs de risque correspondent

à une posologie supérieure à 20 mg, l'association au fibraté et l'existence d'insuffisance rénale ou d'hypothyroïdie.

**En conclusion**, ce bref survol rappelle l'obligatoire insuffisance de la connaissance des effets des médicaments lors de l'AMM. Ne nous précipitons pas pour prescrire les derniers médicaments nés, toujours mal évalués et mal connus. Restons vigilants vis-à-vis des anciens produits et utilisons le Centre Régional de Pharmacovigilance comme source d'informations validées et indépendantes sur le Médicament.



## PHARMACOLOGIE SOCIALE

### Homéopathie Suite : les médicaments homéopathiques peuvent être évalués scientifiquement (J.M. Senard)

Dans un précédent numéro, nous évoquions le remboursement des médicaments homéopathiques et la nécessité de leur évaluation rigoureuse. Impossible répondent souvent les fabricants ou les tenants de la médecine homéopathique, car le principe même de l'homéopathie ne permet pas d'appliquer les règles de l'évaluation scientifique des effets des médicaments chez l'homme.

Un article récent (*Br J Clin Pharmacol* 2004 ; 56 : 562-568) démontre le contraire. Cet essai avait pour but d'étudier les effets chez le volontaire sain d'un médicament homéopathique (belladone 30 CH). L'étude a été conduite en double insu contre placebo avec tirage au sort de l'attribution des traitements. Le nombre de sujets nécessaires pour une puissance statistique suffisante (10% de différence entre *verum* et *placebo*) a été calculé au préalable. Un critère principal d'évaluation a été défini et des outils d'évaluation validés employés. L'analyse statistique a été conduite en intention de traiter. Enfin, le *placebo* a subi le même processus de fabrication que le *verum*.

L'ensemble de l'étude a été conduite sous la supervision d'un médecin homéopathe expérimenté. Plusieurs biais ont été pris en compte : avis du sujet participant sur l'homéopathie, rôle de la saison...

Les résultats montrent qu'il n'existe aucune différence entre principe actif et *placebo*. Autrement dit, le principe de base de la médecine homéopathique, la Belladone 30 CH n'a aucun effet vérifiable ! Soulignons cependant une

faiblesse méthodologique de cet essai : le nombre de sujets inclus est un peu inférieur à celui calculé comme nécessaire. On ne pourra donc pas tirer de conclusion définitive de cet essai qui reste sans doute l'essai contrôlé de meilleure qualité jamais réalisé dans ce domaine.

Malgré les doutes, cette étude amène deux conclusions. Tout d'abord, les médicaments homéopathiques peuvent s'évaluer selon les méthodes en vigueur : il suffit de le vouloir. Ensuite, cet essai semble infirmer une des hypothèses de base de la médecine homéopathique. Comment penser qu'un médicament de cette nature dont les effets ne peuvent être distingués du placebo ait un effet sur le patient ?

### **Le retrait du Vioxx<sup>o</sup> : la fin d'une époque pour l'industrie du médicament ? (J.M. Senard)**

Le retrait volontaire par Merck du rofécoxib du marché mondial, fin septembre 2004 va sans doute avoir des conséquences encore difficilement évaluables pour l'Industrie Pharmaceutique. Le retrait du rofécoxib, après celui de la cétrivastatine (un produit Bayer), jette le trouble au sein de la FDA dont les autorités américaines remettent en question l'indépendance et surtout l'efficacité en termes d'évaluation et de surveillance des effets indésirables des médicaments. Du coup, les investisseurs boursiers doutent et la capitalisation des valeurs pharmaceutiques, souvent considérées comme des valeurs refuges, donne des signes inquiétants de faiblesse. Si on comprend que Merck (-40% depuis le retrait du rofécoxib) soit devenu une proie pour ses concurrents, les inquiétudes sur d'autres produits phares comme la paroxétine (Astra-Zeneca : -6%), le salmétérol (GSK : -5%), le valdecoxib (Pfizer : -10%) semblent donner raison à tous ceux (consommateurs, grandes revues internationales...) qui réclament plus de transparence dans la présentation et la mise à disposition des données issues des essais cliniques qu'ils s'avèrent positifs ou négatifs. Pour l'industrie, cela va aussi influencer sur les choix stratégiques et faire revoir le bien fondé du principe des "blockbusters", ces médicaments qui à eux seuls assurent l'essentiel des revenus et de la croissance des grands laboratoires pharmaceutiques. Certains analystes estiment ainsi que nous devrions maintenant rentrer dans l'ère de la multiplication des médicaments ciblés sur des populations spécifiques et non plus destinés au plus grand nombre comme nous en connaissons déjà un certains (trastuzumab, imatinib...). Voir à ce sujet la lecture du Figaro Economique du 20-21 Novembre 2004.



## **MEDICAMENTS et GROSSESSE**

### **Diminuer les doses de méthadone en fin de grossesse n'atténue pas la gravité du syndrome de sevrage du nouveau-né (C. Damase-Michel)**

La prise chronique, pendant la grossesse, de médicaments entraînant des pharmacodépendances conduit fréquemment à l'apparition d'un syndrome de sevrage du nouveau-né qui survient d'autant plus tardivement que la demi-vie du produit consommé par la mère est longue. Des auteurs de Philadelphie ont réalisé une étude rétrospective incluant 100 femmes exposées à la méthadone pour traiter leur pharmacodépendance aux opiacés pendant leur grossesse et leurs enfants : la moitié des mères ont reçu pendant les 12 dernières semaines de grossesse une dose quotidienne moyenne de méthadone inférieure à 80mg, l'autre moitié des patientes des doses supérieures à 80mg/jour (*Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189 : 312-17). Un syndrome de sevrage est survenu chez 68 et 66% des nouveau-nés respectivement. Il n'existe pas de différence en terme de sévérité et de durée du syndrome de sevrage entre les deux groupes. Les femmes enceintes recevant les plus petites doses de méthadone ont tendance à consommer plus de drogues illicites avant l'accouchement. Par ailleurs, la prise maternelle de benzodiazépines augmente significativement la durée du syndrome de sevrage néonatal. La crainte d'un syndrome de sevrage sévère ne doit donc pas conduire à diminuer intempestivement les doses de méthadone en fin de grossesse.



## **PHARMACODEPENDANCE**

### **Altération des fonctions cognitives chez les utilisateurs festifs de Kétamine (kéta, spé, spécial K, kit kat, vitamine K...) (M. Lapeyre-Mestre)**

La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est un anesthésique général provoquant chez l'homme des manifestations psychopathologiques mimant la symptomatologie

schizophrénique. L'usage festif de ce médicament (détourné à partir de son usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien fabriqué dans des laboratoires de fortune) a augmenté en France au cours des 5 dernières années. Différentes études sur les effets aigus de l'administration de Kétamine chez l'homme, ont montré, outre une analgésie et une sédation attendues, des symptômes de type schizophrénique, concernant à la fois le versant négatif et le versant positif, mais réversibles et de courte durée. Une étude récente a comparé, au moment de la prise (au cours d'une soirée) et 3 jours plus tard, 20 sujets utilisateurs exclusifs de Ketamine, et 20 sujets témoins consommateurs d'autres substances : au moment de la prise, les sujets sous Kétamine présentaient significativement plus de déficit de la mémoire épisodique et plus de symptômes schizophréniques et de dissociation. Ces altérations persistaient 3 jours après, avec une intensité corrélée à celle des symptômes schizophréniques initiaux (*Drug & Alcohol Dependence* 2004, 75, 201-8). Ces résultats suggèrent que l'usage répété de Ketamine pourrait conduire à des altérations prolongées de la mémoire épisodique.

#### **A.S.M.R. DE NOUVEAUX MEDICAMENTS** (A. Pathak)

L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. La Commission de Transparence évalue l'A.S.M.R. en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. *L'A.S.M.R. est à distinguer du S.M.R. (service médical rendu) qui évalue un médicament (efficacité, profil d'effets indésirables, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection traitée et intérêt pour la santé publique) sans apprécier cependant l'amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles.* On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssaps.sante.fr>. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R :

- **A.S.M.R. de niveau II (Amélioration importante) : HUMIRA°** (solution pour injection d'adalimumab, anti-corps monoclonal anti

TNF- $\alpha$  totalement humain) indiqué en association avec le méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

- **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration modeste) : SEROPLEX°** (comprimés d'escitalopram) indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

- **A.S.M.R. de niveau V (Absence d'amélioration) INEXIUM°** (poudre pour solution injectable ou perfusion d'esoméprazole) indiqué dans le reflux gastro-oesophagien chez les patients ayant une oesophagite et/ou des symptômes sévères de reflux comme alternative à la voie orale

**VACCIN BCG SSI°** (poudre et solvant pour suspension injectable de Bacilles de Calmette-Guérin ), indiqué dans l'immunisation active contre la tuberculose.

## **BREVES**

(H. Bagheri)

Le détail des informations peut être consulté sur le site de l'AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) :

- Réévaluation des « vasodilatateurs » par la Commission de Transparence.
- Vaccination Hépatite B et Sclérose en Plaques : rapport et mise à jour des données.
- Olanzapine Zyprexa° intramusculaire : rappel du bon usage à la suite de notifications d'effets indésirables graves.
- Xylocaïne° 2 % gel urétral : rappel sur le mésusage en ophtalmologie

**IMPORTANT :** *A terme, nous souhaitons privilégier l'envoi de BIP par courrier électronique en supprimant les envois papier. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [bontemps@cict.fr](mailto:bontemps@cict.fr).*

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr), site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament animé et rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.