

## BIP 2001, 7, 3 7-10 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**Comité de Rédaction : Service de Pharmacologie Clinique**  
Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine,  
37, allées Jules-Guesde, 31073 Toulouse CEDEX

### Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament

Tel : **05 61 25 51 12** - Fax : **05 61 25 51 16**  
E-Mail : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)

### Centre de Pharmacodépendance

Tel : **05 62 26 06 90** - Fax : **05 61 25 51 16**  
E-Mail : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

## ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (Dr V. Bongard)

L'A.S.M.R. apprécie l' " Amélioration du Service Médical Rendu " par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse. L'AFSSAPS évalue l'ASMR en 5 niveaux en terme d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi. On doit distinguer l'A.S.M.R. du S.M.R. (" Service Médical Rendu "). Le SMR, établi par l'AFSSAPS lors de la réévaluation des médicaments déjà commercialisés, évalue le produit sur les critères suivants : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique. Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits mais permet de définir un taux de remboursement. Il s'exprime en différents niveaux : important (taux de remboursement à 65%), modéré (35%), faible (35%) ou absence de SMR.

Voici, pour ce numéro de BIP, une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS. :

- **A.S.M.R. de niveau II (Amélioration importante)**

**FORTOVASE® (saquinavir)** capsules molles à 200 mg.  
Nouvelle forme galénique du saquinavir® qui était commercialisé auparavant sous forme de gélules (Invirase®). Fortovase® partage l'amélioration importante du service médical rendu de l'Invirase® dans la stratégie actuelle de prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1. Par rapport à l'Invirase®, Fortovase® présente une biodisponibilité améliorée et de ce fait un effet plus marqué sur la diminution de la charge virale. Cependant, le schéma posologique peut favoriser une mauvaise observance (18 gélules/j). Les effets indésirables digestifs sont plus fréquents.

- **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration modeste)**

**TRILEPTAL® (oxcarbazépine)** comprimés à 150, 300 et 600 mg.  
Nouvel antiépileptique utilisable en monothérapie ou en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans. ASMR " modeste " par rapport aux antiépileptiques de première intention (carbamazépine) en termes d'effets indésirables et de maniabilité. Absence d'études comparatives par rapport aux antiépileptiques de deuxième intention.

**REGANEX® (bécaplermine)** gel à 0,01 %.  
Facteur de croissance humain recombinant dérivé des plaquettes sanguines. Régranex® est utilisé en association aux soins adaptés de la plaie dans le traitement des ulcères diabétiques chroniques profonds d'origine neuropathique et de surface limitée (stimulation de la granulation et de la cicatrisation). ASMR "modeste" par rapport aux soins locaux utilisés seuls (soins infirmiers et mise en décharge de la plaie).

## **PHARMACOLOGIE DEPENDANCE**

### **ABUS DE MEDICAMENTS ANTICHOLINERGIQUES (I. Lacroix)**

La littérature rapporte plusieurs cas d'abus de médicaments anticholinergiques comme le trihexyphénidyle (Artane®), le bipéridène (Akineton®) ou d'autres dérivés. Ces médicaments peuvent conduire à une pharmacodépendance en raison d'effets stimulants et euphorisants. A fortes doses, ils peuvent générer un état psychotique avec désorientation et hallucinations. On distingue deux types d' "abuseurs" : les patients consommant des doses importantes d'anticholinergique pour palier aux effets indésirables (syndromes extrapyramidaux) des neuroleptiques et les sujets ingérant de fortes doses d'anticholinergiques dans le but d'atteindre un état euphorique. Une revue de la littérature (Dose et Tempel. Pharmacopsychiatry, 2000, 33 : 43-6.) montre que la moitié des cas d'abus (72 sur 141 cas rapportés) concerne des sujets sous neuroleptiques. Les toxicomanes utilisent également les anticholinergiques afin de remplacer leur drogue habituelle plus coûteuse (certains auteurs parlent d' "ecstasy du pauvre"). Il s'agit alors du tiers des cas d'abus publiés. D'après une étude, réalisée entre 1988 et 1994 dans des centres de soins aux toxicomanes, la fréquence d'abus des anticholinergiques apparaît faible (0,25% des substances citées). Toutefois, dans une enquête sur les prescriptions de trihexyphénidyle, réalisée en 1997 par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse auprès des pharmaciens, 6% des ordonnances de trihexyphénidyle ont été considérées comme "suspectes" (rajout de médicaments, posologie inadéquate, écriture différente...). Ces études reflètent une partie du phénomène mais ne permettent pas d'évaluer la consommation abusive réelle de ces médicaments. On doit rappeler le potentiel toxicomanogène non négligeable des médicaments anticholinergiques.

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION REDUISENT-ILS LA RESTENOSE APRES STENT CORONAIRE? (J. L. Montastruc)**

Des données de pharmacologie expérimentale suggèrent des propriétés de type antiprolifératif sur le muscle lisse pour les IEC. De plus, le génotype DD de l'enzyme de conversion de l'angiotensine semble un indicateur du risque de resténose après pose de stent coronaire. Ces données ont conduit des médecins lillois à étudier les effets de fortes doses d'IEC dans la prévention du risque de resténose après stent coronaire.

Parmi 91 patients "à risque" porteurs du génotype DD, 46 ont reçu un IEC (quinapril) et 45 du placebo dès les premières 48 heures de l'implantation du stent. Au bout de 6 mois, le contrôle angiographique retrouve des index qualitatifs de resténose significativement plus élevés avec IEC que sous placebo ! (Lancet 2001, 357, 1321).

Contrairement aux résultats attendus, les IEC ne réduisent pas la resténose : ils l'exagèreraient même par rapport au placebo. Cette étude indique une nouvelle fois, la nécessité de toujours vérifier chez l'homme, au cours d'un essai clinique bien conduit, prospectif et comparatif, avec tirage au sort, les données expérimentales ou biologiques. La transférabilité de la cellule à l'homme n'est ni automatique ni obligatoire ! Cette notion, contraire à notre logique intuitive, doit rester à la mémoire de tout prescripteur de médicament.

## **PHARMACOEPIDEMIOLOGIE**

### **EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX ET PRESCRIPTIONS HORS AMM EN PEDIATRIE AMBULATOIRE (B. Horen)**

En Pédiatrie, les médicaments se prescrivent couramment en dehors des données de l'AMM, en milieu hospitalier comme en ambulatoire. Ceci résulte d'un défaut d'évaluation des médicaments chez l'enfant avant leur commercialisation. Nous avons réalisé une étude de prescription concernant 1419

enfants de moins de 16 ans vus par 39 pédiatres libéraux de Haute-Garonne entre octobre 2000 et janvier 2001: ces enfants ont reçu au total 4318 prescriptions. Un cinquième des prescriptions se sont avérées non conformes au Résumé des Caractéristiques du Produit (référence: dictionnaire Vidal®), soit 42% des patients exposés à au moins une prescription hors AMM. Le hors AMM d'indication concernait 27% des patients et 1,7% des patients recevaient une prescription contre-indiquée. L'incidence des effets indésirables s'élevait à 1,41% [IC à 95% : 0,79 - 2,11] des patients. Quarante pour cent des effets indésirables étaient de type attendu, aucun ne s'est révélé " grave ". Le risque d'effet indésirable médicamenteux double chez les patients ayant une prescription hors AMM en général, mais de façon non significative (Risque Relatif = 2,04 [0,84 - 4,96] ). En revanche chez les patients exposés à une prescription contre-indiquée ou à une prescription hors AMM pour l'indication, le risque d'effet indésirable augmente significativement (Risque Relatif = 2,45 [1,14 - 4,50] ). Ainsi, la prescription hors AMM en Pédiatrie ambulatoire accroît le risque d'effet indésirable. Ceci confirme la nécessité d'essais cliniques spécifiques en Pédiatrie, afin que les patients les plus jeunes puissent, comme leurs aînés, bénéficier de médicaments correctement évalués.

## **PHARMACOLOGIE SOCIALE**

### **L'ALICAMENT, A LA FRONTIERE DE L'ALIMENT ET DU MEDICAMENT (M.A. Oscar)**

On définit un **alicament** comme un aliment porteur d'une allégation santé. Les allégations relatives à la santé indiquent, suggèrent ou impliquent une relation entre un aliment ou un nutriment et un état lié à la santé (par exemple, "la margarine enrichie en stérols végétaux réduit le taux de cholestérol "). Cependant, les allégations concernant le traitement ou la guérison de maladies sont interdites en Europe. Le Parlement Européen autorise uniquement les allégations mentionnant la réduction d'un risque de maladie.

Tout effet allégué doit être argumenté par des preuves scientifiques fiables, chez l'homme et chez un nombre suffisant de sujets. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), en charge de cette évaluation, définit plusieurs niveaux de proportionnalité entre la preuve exigible et la force de l'effet allégué : le niveau 0 présente des arguments biochimiques ou expérimentaux chez l'animal, alors qu'à l'autre extrémité, le niveau 3 apporte des arguments cliniques tirés d'études de haute qualité méthodologique documentant l'effet sur des indicateurs biologiques, physiologiques, cliniques ou épidémiologiques.

**Exemple** : margarine "PROACTIV", allégation santé : les stérols végétaux réduisent le mauvais cholestérol (LDL-cholestérol). En pratique, la méthodologie des différentes études avancées par l'industriel pour démontrer l'action de la margarine enrichie en stérols végétaux manque assurément de rigueur et de pertinence. Pourtant, ce produit est en vente libre dans nos grandes surfaces ! Cet exemple soulève le problème du cadre réglementaire, encore inexistant, pour faciliter les tâches de contrôle et sanctionner l'utilisation abusive des arguments santé, notamment en matière de communication.

**A** l'heure de la réévaluation des médicaments, l'**alicament** pourrait bien devenir un enjeu industriel et commercial considérable. Attention de ne pas disqualifier l'alimentation traditionnelle au profit de l'aliment santé. Il faut assurer une évaluation nutritionnelle globale du consommateur et se garder vis à vis de messages publicitaires trompeurs.

## **NOUVELLE RUBRIQUE : PHARMACOLOGIE TERMINOLOGIQUE !**

**Avec ce numéro**, nous inaugurons une nouvelle rubrique du BIP où souhaitons de rappeler la définition des termes en pharmacologie.

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT OU RCP (Summary of Product Characteristics ou SPC en anglais)**

Texte rédigé par l'AFSSAPS lors de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une spécialité pharmaceutique et comportant les renseignements de base la concernant. Le texte du RCP (ou annexe I de l'AMM) est généralement repris dans son intégralité dans l'édition correspondante du Dictionnaire Vidal des spécialités pharmaceutiques pour constituer la monographie de la spécialité. Il comporte obligatoirement les :

- \* Données Cliniques : Indications, posologie et mode d'administration, contre-indications, mise en garde et précaution d'emploi, interactions (médicamenteuses, nutritionnel ou avec les examens paracliniques), grossesse et allaitement, conduite et utilisation des machines, effets indésirables et surdosages,
- \* Données pharmacologiques : pharmacodynamie, pharmacocinétique, sécurité préclinique,
- \* Données pharmaceutiques : incompatibilités, conditions particulières de conservation, modalités de manipulation,
- \* Renseignements administratifs : conditions de délivrance (Liste par exemple), présentation et n° d'identification administrative avec date d'approbation/révision (AMM), titulaire de l'AMM et nom et adresse du laboratoire.

**N.B.** : le symbole®, suivant la dénomination, signifie que l'information est récente ou a été révisée ou validée. Elle est complétée, en fin de monographie, par la date de l'AMM suivie éventuellement de celle de la dernière révision ou validation. Ce texte n'est pas définitif après AMM et sera susceptible d'être modifié en fonction des extensions d'AMM ou des données nouvelles de pharmacovigilance.

## **MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

**(C. Damase Michel)**



**Bilan du suivi des questions “ médicaments et grossesse ” au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et d'Informations sur le médicament.**

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament reçoit régulièrement des appels sur les risques liés à la prise de médicaments pendant la grossesse (environ ¼ des demandes de renseignements en 2000). Pour chaque patiente exposée, un suivi systématique auprès de nos correspondants permet d'obtenir des informations sur le déroulement et l'issue de la grossesse. Nous présentons ici un aperçu de cette activité.

L'analyse de 283 suivis de grossesse effectuée au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance concerne 544 médicaments, 17 solvants et 12 drogues illicites. 74.2% des grossesses ont donné lieu à un accouchement, 14.8% à une IVG, 8.5% à une fausse couche, 1.8% à une interruption thérapeutique de grossesse. Nous comptabilisons 11 malformations dont deux majeures et 18 pathologies néonatales. Nous observons une augmentation du risque de pathologie néonatale chez les femmes exposées aux drogues illicites durant le troisième trimestre (RC = 14.28 [1.19-747.40] p=0.0155) et les femmes tabagiques (RC=19.11 [2.11-445.00] p=0.0011) ainsi qu'une augmentation du risque malformatif associée à l'exposition au premier trimestre aux médicaments de “neurologie” (RC =14.28 [2.08-100.00] p=0.006). La population de cette étude est plus souvent exposée à un médicament à risque que la population générale. Elle présente néanmoins des taux de complications obstétricales et néonatales comparables d'après Lemoine et al, *Thérapie*, 2001, 56 287-293.

## PHARMACOVIGILANCE

### ANGIO-OEDEMES, OEDEMES ANGIO-NEUROTIQUES SOUS SARTANS (J.L. Montastruc)

On connaît bien la possibilité de survenue d'angio-œdèmes (ou œdèmes de Quincke) sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). On situe leur incidence entre 1 et 7 pour 1000 patients traités par les IEC. L'observation de cet effet indésirable chez un patient traité par IEC contre-indique secondairement formellement tous les IEC. Le mécanisme de cet effet indésirable grave reste discuté : phénomène immunoallergique, accumulation de kinines...

Cette complication s'observe également avec les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, les "sartans" (chef de file losartan Cozaar®). Si on additionne les déclarations enregistrées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et les cas publiés dans la littérature, on retrouve près de 40 observations : celles-ci peuvent correspondre soit à des œdèmes angio-neurotiques simples, soit à des formes frustes (œdème facial, périorbitaire ou lingual, gêne pharyngée, douleurs abdominales avec diarrhées témoins d'un œdème viscéral...). Ces œdèmes peuvent aussi parfois s'associer à une atteinte cutanée ou des troubles respiratoires (sensation d'oppression thoracique, dyspnée...). La plupart des cas surviennent dans les 7 semaines suivant le début du traitement. On a aussi observé ces angio-œdèmes après plusieurs années de traitement par les sartans. Dans certains cas, un patient ayant présenté un angio-œdème sous IEC a pu souffrir de cet effet indésirable secondairement sous sartan.

### HYPERSIALORRHEE SOUS CLOZAPINE (LEPONEX®) (H. Bagheri)

Les systèmes sympathique et parasympathique contrôlent conjointement la sécrétion salivaire. La présence de récepteurs muscariniques et adrénergiques au niveau des glandes salivaires explique l'effet stimulant ou inhibiteur de différents médicaments sur la sécrétion salivaire. La stimulation sympathique reste essentiellement à l'origine de la formation d'une salive fluide, réflexe et d'une vasodilatation. La stimulation sympathique, synergique à l'activité parasympathique, modifie la composition salivaire (salive riche en mucus et épaisse), augmente l'exocytose à partir des cellules glandulaires et entraîne une vasoconstriction.

La xérostomie d'origine médicamenteuse s'observe fréquemment et peut survenir avec tous les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques (comme les antidépresseurs imipraminiques),...A l'opposé, certains produits comme les cholinomimétiques (pilocarpine, anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer,...) peuvent augmenter le flux salivaire. Parmi les médicaments sialogènes, citons aussi un neuroleptique atypique, la clozapine (Leponex®). La fréquence de cet effet indésirable avec ce médicament s'estime à 30%. Bien que non grave, cet effet indésirable peut affecter la qualité de vie du patient ( et parfois à l'origine d'un défaut d'observance voire d'arrêt du traitement) et s'avérer gênant notamment durant le sommeil. Des cas de pneumopathies d'inhalation ont ainsi été observés.

Cet effet paradoxal de la clozapine (puisque ce médicament est doué d'effet anticholinergique comme tout neuroleptique) s'explique par son affinité pour les récepteurs  $\alpha$  adrénergiques et certains sous-types de récepteurs muscariniques. En effet, le blocage des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques par la clozapine explique en partie son effet sialogène. D'autres antagonistes des récepteurs  $\alpha_2$  (comme la yohimbine) entraînent le même effet alors que l'administration d'agoniste  $\alpha_2$  (tels que la clonidine, Catapressan®) engendre un tarissement de la sécrétion salivaire. Le second mécanisme expliquant cet effet résulte de l'effet agoniste de la clozapine sur les sous-types de récepteurs muscariniques M4 (démonstré in vitro) : en effet la stimulation M4 entraîne une augmentation de la sécrétion salivaire. A l'appui de cette hypothèse, on peut indiquer l'effet bénéfique de la pirenzépine (autrefois commercialisé en France comme anti-ulcéreux sous le nom de Gastrozépine®), un antagoniste des récepteurs muscariniques M1 et M4, pour pallier à l'hypersialorrhée due à la clozapine. Bien qu'il n'existe pas d'étude comparative versus placebo, l'effet bénéfique de la pirenzépine a été observé chez 120 malades souffrant d'une hypersialorrhée engendrée par la clozapine.

Les autres neuroleptiques atypiques seraient moins susceptibles d'engendrer un tel effet sialogène. La littérature décrit néanmoins un cas avec l'olanzapine (Zyprexa®).

## **BREVES DE PHARMACOVIGILANCE**

### **DECISIONS CONCERNANT LES SPECIALITES CONTENANT DE LA PHENYLPROPANOLAMINE (H. Bagheri)**

La phénylpropanolamine (PPA) est un sympathomimétique vasoconstricteur indiqué en France pour ses propriétés "décongestionnantes" des voies aériennes supérieures. Elle est présente dans une quinzaine de spécialités pharmaceutiques. En novembre 2000, la Food and Drug Administration a retiré du marché américain l'ensemble des médicaments contenant de la PPA, après les résultats d'une étude de type cas/témoins suggérant que la PPA pouvait être à l'origine d'une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale. Aux Etats-Unis, ces médicaments étaient prescrits dans l'indication décongestionnant nasal mais aussi comme coupe-faim.

En novembre 2000, l'AFSSAPS a diffusé un communiqué rappelant la nécessité de respecter les posologies recommandées, la durée de traitement de 5 jours et les contre-indications des spécialités à base de PPA, et informant du lancement d'une réévaluation de l'ensemble des données disponibles. Par ailleurs, en février 2001, en raison d'un rapport bénéfice risque négatif de la PPA dans l'indication anorexigène, l'AFSSAPS a interdit la préparation, l'importation, l'exportation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de la PPA, habituellement utilisées comme coupe-faim. A l'issue de la réévaluation dans l'indication décongestionnant nasal, la Commission Nationale de Pharmacovigilance et la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché ont considéré un bénéfice de la PPA mineur par rapport au risque très faible mais grave d'accident vasculaire cérébral hémorragique.

En conséquence, la délivrance de spécialités à base de phénylpropanolamine disponibles en France sera dorénavant soumise à prescription obligatoire et non renouvelable (liste I). Ces produits étaient, jusqu'alors, disponibles en pharmacie sans prescription médicale. Cette nouvelle mesure est entrée en vigueur en juillet. Actuellement, l'enquête se poursuit avec les autres spécialités à visée décongestionnante et contenant un vasoconstricteur afin d'évaluer leur rapport bénéfice/risque.

### **RETRAIT DE LA CERIVASTATINE : QUELQUES REFLEXIONS APRES LES EMOTIONS! (J.L. Montastruc)**

Le retrait de l'inhibiteur de l'HMG CoA-réductase, cérvastatine (Cholstat®, Staltor®) à la suite d'observations de plusieurs cas de rhabdomyolyse rappelle tout d'abord le fait que le rapport bénéfice/risque d'un médicament ne peut s'évaluer que plusieurs années après sa commercialisation (ce qui justifie une pharmacovigilance active).

Surtout, il permet de discuter la notion d'effet de classe pharmacologique. En effet, si tous les médicaments d'une même classe pharmacologique (ici les statines) possèdent globalement les mêmes propriétés pharmacologiques de base (ici l'inhibition de l'HMG CoA-réductase), il n'en n'est pas de même forcément de leur efficacité clinique. Dans le cas des statines, si l'effet de la simvastatine (Lodales®, Zocor®) ou de la pravastatine (Elisor®, Vasten®) a bien été démontré en terme de morbi-mortalité, il n'en n'est pas de même aujourd'hui des autres statines (atorvastatine Tahor®, cérvastatine ou fluvastatine Fractal®, Lescol®). Ainsi, on ne peut que s'étonner de voir le nombre considérable (500.000) de patients qui auraient été traités en France par cette cérvastatine en l'absence de démonstration réelle de son intérêt clinique. Il faut rappeler que la prescription d'un médicament doit se faire non pas en fonction de son action sur des critères intermédiaires (c'est à dire radiologiques ou biologiques, ici le cholestérol) mais sur des critères cliniques pertinents (ici la réduction de la morbi-mortalité). Il faut aussi redire que, contrairement à notre logique intuitive, l'effet d'un médicament sur ces deux types de critères n'est pas forcément relié (on peut diminuer un paramètre biologique intermédiaire, comme le cholestérol, sans modifier la morbi-mortalité !).

Ainsi, si les règles de bon usage des statines avaient été respectées, le retrait de la cérvastatine n'aurait dû concerner qu'un tout petit nombre de sujets (ceux, rarissimes, intolérants à la simvastatine ou à la pravastatine). L'inquiétude et l'agitation médiatique auraient été beaucoup moindres...

Sélectionnons nos prescriptions en fonction des études de pharmacoépidémiologie en nous fondant sur les vraies données, c'est à dire celles évaluant les effets cliniques concrets, tangibles et médicalement signifiants des médicaments!

**Nous vous rappelons l'obligation légale (décrets de 1984 et 1995) de signalement de *tout effet indésirable grave* (c'est-à-dire entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou *inattendu* (c'est-à-dire non signalé dans le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance.**

***Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique, merci de le signaler à [bagheri@cict.fr](mailto:bagheri@cict.fr)***

**3<sup>e</sup> Réunion de Pharmacologie Sociale : La Mondialisation du Médicament,  
Pr. Joan Ramon Laporte, Pharmacologue, Université de Barcelone.  
Toulouse, 5 Décembre 2001-20 h - Grand Amphi-théâtre,  
Faculté de Médecine, 37 Allées Jules-Guesde  
CONFERENCE EN FRANÇAIS !**