



# BIP



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2005, 12, (4), 18-22

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

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

Nous vous donnons rendez-vous pour les **8èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale, le 22 novembre 2006 à 19 heures**  
au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse (allées Jules-Guesde).

Le Conférencier sera **Juan-Ramon Laporte**, Professeur de Pharmacologie Clinique à l'Université Autonome de Barcelone.



### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### Quels vrais nouveaux médicaments en médecine de ville en 2005?

J. L. Montastruc

L'année 2005 a été, comme les précédentes, riche en *fausses nouveautés* : 7ème sartan anti-hypertenseur *olmesartan* (ALTEIS® OLMETEC®), 11ème anticalcique *manidipine* (IPERTEN®), 15ème bêta-bloquant *nébivolol* (NEBILOX®, TEMERIT®), 6ème collyre anti-histaminique H1 *epinastine* (PURIVIST®), opiacé *oxycodone* (OXYNORM®), antiprotéase *fosamprenavir* (TELZIR®), atropinique *solifénacine* (VESICARE®), neuroleptique *aripiprazole* (ABILIFY®), associations d'hypoglycémifiants *glibenclamide + metformine* (GLUCOVANCE®), *pioglitazone + metformine* (AVANDIA®), *rosiglitazone + metformine* (AVANDAMET®), médicaments de la dermatite séborrhéique (*ciclopirox*, SEBIPROX®, MYCOSTER®, *gluconate de lithium* LITHIODERM®, DAIVOBET® (*bêtaméthasone + calcipotriol*) indiqué dans le psoriasis vulgaire. La *duloxétine* (YENTREVE®) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, antidépresseur "relooké" dans l'incontinence urinaire d'effort, à l'efficacité marginale et temporaire, pour lequel il existe une alerte de pharmacovigilance à type de risque suicidaire. Les inhibiteurs directs de la thrombine (*ximélagatran* EXANTA®, pro-médicament de *mélagatran* MELAGATRAN®) sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure programmée. Ils n'ont pas démontré de supériorité d'efficacité versus les HBPM et font courir le même

risque hémorragique que ces dernières. La Pharmacovigilance a mis en évidence leurs effets indésirables hépatiques, nécessitant un suivi régulier. Leur utilisation s'avère délicate car il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage. Leur ASMR a été évalué V par rapport à l'énoxaparine. Le *strontium*, ion proche du calcium, abandonné dans les années 50 pour la survenue de troubles de la minéralisation osseuse, est revenu dans l'indication "ostéoporose post-ménopausique", sous le nom de PROTELOS®. Son évaluation clinique reste malheureusement insuffisante, avec absence de comparaison versus placebo. De plus, ce médicament détermine des effets indésirables, non seulement centraux (amnésie, convulsions, encéphalopathie) mais également thrombo-emboliques (il majore d'environ 50% le risque thrombo-embolique veineux). La *prégabaline* (LIRICA®), analogue de la gabapentine (NEURONTIN®), a reçu une ASMR V, tant dans l'épilepsie que dans les douleurs neuropathiques. Le *pramipexole* SIFROL® est le 5ème agoniste dopaminergique anti-parkinsonien (ASMR V). **Un certain nombre d'AMM doivent être oubliées.** Il s'agit tout d'abord de celle du *célécoxib*, proposé sous le nom d'ONSENAL®, dans la polyposé adénomateuse familiale. Ce coxib réduit le nombre de polypes, sans, cependant, d'effet démontré sur la réduction du risque de cancer intestinal. L'association de la *lévodopa* à l'*entacapone* (inhibiteur de la COMT), sous le nom de STALEVO®, n'apporte pas d'avantage significatif démontré par rapport à chacune des spécialités utilisées séparément chez le parkinsonien.

**Quelques progrès tout de même mais à petits pas** : le *bosentan* (TRACLEER®) antagoniste des récepteurs à l'endothéline, est un vasodilatateur puissant, indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire où il améliore les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III. Ce médicament (à prescription restreinte) peut être

utilisé avant les prostaglandines. Les vaccins *varicelle* (VARIL RIX®, VARIVAX®) peuvent être préconisés chez les professionnels de santé non immunisés susceptibles de transmettre l'affection, dans l'entourage de l'immunodéprimé ou chez les adultes au contact récent... Ils n'ont cependant pas été évalués correctement chez les immunodéprimés.

Finalement, un bilan qui reste plus que mitigé, avec très peu (si ce n'est aucune) innovation véritable. Le progrès thérapeutique est resté "rare" en 2005 (*résumé de la Conférence au Forum Médical de Ranguel du 20/10/2005*).

### **Le rimonabant tient-il ses promesses?**

**C. Moro, A Pathak**

L'essai RIO-Lipids (*NEJM 2005 ;353 : 2121-34*) a évalué chez 1036 patients en surpoids ou obèses, dans un essai en double insu, avec tirage au sort, contre placebo, les effets durant 12 semaines de 5 et 20 mg de rimonabant (un antagoniste « sélectif » des récepteurs CB1 aux cannabinoïdes) en sus du régime hypocalorique, sur le profil lipidique et métabolique. Les résultats montrent une amélioration significative du profil lipidique (diminution des taux de triglycérides, augmentation du HDL-cholestérol), métabolique (diminution de l'insulinémie à jeun, amélioration de la tolérance au glucose et augmentation des taux d'adiponectine) et clinique (diminution du tour de taille et de la pression sanguine artérielle) dans le bras 20mg. Ces modifications s'associent également à une diminution des taux de CRP. La proportion de patients ayant des effets indésirables était supérieure dans les groupes traités (entre autres états dépressifs, anxiété, insomnie). Le profil d'effet indésirable suggère une action centrale n'en déplaise à la firme qui insiste sur la sélectivité adipocytaire de ce médicament. Cette publication révèle encore une fois les insuffisances des essais cliniques : extrapolation de données obtenues après un essai trop court (12 semaines), populations de plus en plus sélectionnées (ce que l'on appelle « niche pharmacologique »), utilisation abusive de critères intermédiaires et de concepts erronés de pharmacocinétique. On ne peut que rester sur sa faim..... dans l'attente des études de morbi-mortalité avec ce produit.

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

**J. M. Sénard**

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

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

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

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

### **Quelles informations sur les effets indésirables médicamenteux dans les essais cliniques?**

**J. L. Montastruc**

On considère les essais cliniques comme le "gold standard" de l'évaluation des médicaments. Cette notion, trop largement divulguée ou enseignée, doit être, une nouvelle fois, remise en question à la lumière des résultats d'une étude publiée dans le *JAMA en 2001* (285, 437). Les auteurs, ont analysé les effets indésirables (EI) décrits dans 192 essais cliniques comparatifs avec tirage au sort, la plupart en double insu, concernant au total 130 000 patients et impliquant 7 classes pharmacologiques. Leurs conclusions sont étonnantes. Par exemple, l'espace moyen dédié aux EI dans le texte a été d'1/3 de page, soit autant que l'espace occupé par le nom des auteurs et leurs coordonnées ! Seuls 39% des articles décrivent la sévérité des EI. Le nombre d'arrêts pour EI n'a été précisé que dans 1/4 des essais et la raison précise de ces arrêts donnée dans seulement 1 essai sur 2 (*d'après Rev. Prescrire, 2001, 21, 439*). Ces informations, déjà connues mais

négligées, doivent rendre prudents lors de la présentation d'un "nouveau" médicament juste après l'AMM. Seul un suivi long et complet de phase IV avec une pharmacovigilance sérieuse peut permettre de connaître réellement le rapport bénéfice/risque des médicaments. Une raison de plus pour déclarer régulièrement les effets indésirables aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs)!

### **Disappointing Biotech** **J. L. Montastruc**

C'est sous ce titre que l'équipe du Professeur Garattini (notre conférencier des 5èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale en 2003) présente les résultats d'une étude discutant le progrès thérapeutique apporté par les médicaments issus des biotechniques. Entre 1995 et 2003, 87 médicaments (correspondant à 65 principes actifs, dont 4 à visée diagnostique) issus des biotechniques ont reçu l'aval de l'Agence Européenne du Médicament (EMeA). Parmi les 61 médicaments considérés, seuls 15 ont constitué de véritables innovations thérapeutiques (définies comme soit des médicaments pour des pathologies auparavant sans traitement, soit comme une amélioration de l'efficacité par rapport à des médicaments déjà existants). Vingt deux autres médicaments ont offert un avantage limité : réduction des effets indésirables ou optimisation de la pharmacocinétique. L'évaluation de ces médicaments n'a pas toujours respecté des critères méthodologiques rigoureux (*BMJ*, 2005, 331, 895). Finalement, en matière de médicament, innovation technologique ne signifie pas obligatoirement progrès thérapeutique : les biotechniques ne font pas mieux que les procédés traditionnels de découverte et fabrication des médicaments !



### **Attention aux associations de médicaments hyperkaliémiants !** **J. L. Montastruc**

La lettre récente de l'AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)), sur le danger d'hyperkaliémie sévère lors de la prescription simultanée d'un diurétique distal, antagoniste des récepteurs à l'aldostérone (spironolactone ALDACTONE® mais aussi son nouveau *mee-too* éplérénone INSPRA®) et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), permet de rappeler que ce risque ne se limite pas à ces deux classes pharmacologiques : il concerne aussi d'autres médicaments avec, au premier rang, les autres cardiotropes agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone-bradykinines, les sartans, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). A côté des sels de potassium, les AINS, en inhibant les

prostaglandines (kaliurétiques, inhibitrices de la vasopressine et activatrices de l'activité rénine) élèvent également la kaliémie. Les héparines (non fractionnées comme de bas poids moléculaire) sont aussi hyperkaliémiantes en réduisant la sécrétion d'aldostérone. A cette liste, on doit aussi rajouter le triméthoprime (dans BACTRIM®), la ciclosporine, le macrolide immunosuppresseur tacrolimus (PROGRAF®) et encore les érythropoïétines. L'association de ces médicaments doit rester prudente et nécessite une surveillance régulière de la kaliémie et de ses facteurs de risque : altération de la fonction rénale, acidose métabolique, traumatisme, brûlure, rhabdomyolyse...

### **Risques et bénéfices des hypnotiques dans l'insomnie des sujets âgés** **G. Durrieu**

Une méta-analyse (*BMJ* 2005, 331, 1169) portant sur 24 essais cliniques comparatifs versus placebo, a évalué les bénéfices (qualité du sommeil, durée du sommeil, nombre de réveils par nuit) et les risques (effets indésirables, EIs) d'un traitement de courte durée par hypnotique chez des patients âgés de plus de 60 ans. Une amélioration modeste des paramètres suivants a été observée : qualité du sommeil [effet-traitement : augmentation du score de 0,14 (0,05 – 0,23) p<0,05], durée du sommeil [allongement de 25,2 minutes (12,8 – 37,8) p<0,01] et nombre de réveils [diminution du nombre de 0,63 (- 0,48, - 0,77) p<0,001]. Un risque plus élevé de survenue d'EI a été décrit chez les patients traités : des EI cognitifs (perte de mémoire, confusion, désorientation) [OR = 4,78], psychomoteurs (vertiges, trouble de l'équilibre, chute) [OR = 2,25] et une somnolence résiduelle [OR = 3,82]. L'amélioration des paramètres d'évaluation du sommeil est certes statistiquement significative mais compte tenu de l'amplitude de l'effet du traitement, la pertinence clinique et le bénéfice restent mineurs. Le poids des effets indésirables observés dans cette étude fait pencher la balance bénéfices-risques en défaveur d'une prescription d'hypnotique chez le sujet âgé.



### **Prise en charge de la douleur chez les patients sous médicament de substitution** **M. Desplas, M. Lapeyre-Mestre**

Une enquête sur la prise en charge de la douleur des patients sous méthadone (41 sujets) ou buprénorphine (SUBUTEX®) (160) hospitalisés au CHU de Toulouse de Janvier 2004 à Juin 2005 a inclus 201 sujets. 98 (43%) ont une prise en charge de la douleur. La douleur a été évaluée à l'entrée seulement dans 15% des cas. Le médicament de substitution a été suspendu dans 7% des

cas : l'antalgique le plus utilisé était le paracétamol (43%), puis le chlorhydrate de morphine (29%). Lorsque le médicament de substitution était poursuivi avec modification de la posologie, le paracétamol était toujours le plus utilisé (33%) avec opiacé (dextropropoxyphène, tramadol...) dans 21,5% des cas. Dans la majorité des cas, les prescriptions étaient adaptées. Cependant, dans quelques cas, le recours aux antalgiques n'était pas optimal : apparition de syndrome de sevrage [prescription de nalbuphine ou de buprénorphine (TEMGESIC®) chez des patients sous méthadone], utilisation d'un opiacé mineur (dextropropoxyphène, tramadol, codéine,...). La prise en charge de la douleur chez le patient substitué semble suffisamment importante pour justifier la rédaction de protocoles. Les équipes de liaison en toxicomanie (psychiatres) restent trop peu sollicités (moins de 20% des cas).



## MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

**Des guides enfin mis à disposition des professionnels de santé sur le site de l'AFSSAPS**  
(<http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/indgrmed.htm>)

### C. Damase-Michel

Fruit du travail du groupe « reproduction, grossesse et allaitement », l'AFSSAPS « met en ligne » un guide "Médicaments et Grossesse" ayant pour objectif d'aider la démarche de prescription chez la femme enceinte ou qui souhaite l'être. Ce guide apporte aux professionnels de santé une information validée et comparative pour les aider au choix des médicaments en cas de grossesse. Ce guide comprend plusieurs livrets, correspondant chacun à une classe thérapeutique. Dans chaque livret, l'accès à l'information se fait par principe actif classé par ordre alphabétique. Pour chaque principe actif sont indiqués le niveau de risque d'utilisation chez la femme enceinte et, si besoin, la période de la grossesse pendant laquelle le risque est le plus élevé.

Le risque d'utilisation d'un principe actif chez la femme enceinte est gradué en 5 niveaux :

- **Contre-indiquée** : L'utilisation du médicament est formellement proscrite pendant la grossesse en raison d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus prouvé dans l'espèce humaine.

- **Déconseillée** en raison d'une suspicion d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus, mais pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique le justifie.

- **A éviter par prudence** car les données disponibles sont rassurantes, mais encore parcellaires.

- **Envisageable** car les données disponibles sont également rassurantes et plus nombreuses, mais doivent être enrichies.

- **Possible** : car l'ensemble des données cliniques disponibles est rassurant.

Les premiers livrets du cahier "Médicaments et grossesse" concernent les **anxiolytiques**, les **hypnotiques** et la plupart des **antibiotiques**. Le guide devrait s'enrichir rapidement de livrets sur les normothymiques, neuroleptiques, les correcteurs de troubles associés aux neuroleptiques et les antidépresseurs.



### 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 de la Haute Autorité de Santé (HAS) 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. On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site de l'HAS. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par l'HAS :

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

**MIMPARA®** (comprimé pelliculé de chlorhydrate de cinacalcet) indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde en cas d'échec ou de contre-indication à la parathyroïdectomie.

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

**MIMPARA®** (comprimé pelliculé de chlorhydrate de cinacalcet) indiqué dans l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale.

**XÉNAZINE®** (comprimé de tetrabénazine), indiqué dans la prise en charge des mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington.

- ✘ **A.S.M.R. de niveau V ("Absence d'amélioration")**

**ZOFENIL®, COTEOULA®** (comprimé de zofenopril et hydrochlorothiazide) indiqué dans la l'hypertension artérielle.

**ARIXTRA®** (solution injectable en seringue pré-remplie) dans la prévention des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires.

**COTRIATEC®** (comprimé de ramipril et hydrochlorothiazide) indiqué dans l'hypertension artérielle.

**PRIDAX®** (comprimé de dexibuprofène) indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs musculaires, menstruelles, dentaires, liées à l'arthrose et à l'inflammation.

**INEGY®** (association fixe d'ézétimibe et de simvastatine) indiqué dans les hypercholestérolémies lorsque les statines sont inefficaces ou en adjuvant dans les formes familiales.

**FLIXONASE®** (suspension pour instillation nasale de fluticasone indiqué dans les polyposes nasosinusiennes).



## BREVES DE L'AFSSAPS

[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

### J.L. Montastruc

✘ Deux études concernant la **galantamine REMINYL®** chez des patients non déments présentant des troubles cognitifs légers (*MCI= Mild Cognitive Impairment*) ont mis en évidence un taux de mortalité significativement plus élevé sous galantamine (1,4%) que sous placebo (0,3%) pour une absence de bénéfice sur le déclin cognitif (ou le délai d'apparition de la démence). Cet anticholinestérasique ne doit donc pas être prescrit en dehors de son AMM (« *formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer* »).

✘ Aux Etats-Unis d'Amérique, 4 cas mortels de septicémie sont survenus dans le cadre de l'utilisation *hors AMM* de la **mifépristone MIFEGINE®** (200mg per os avec 800 µg de misoprostol par voie vaginale). Aucun cas similaire n'a été rapporté en France. Le communiqué rappelle les conditions de prescription de cet antagoniste des récepteurs à la progestérone dans l'IVG.

✘ L'**ézétimibe EZETROL®**, hypolipémiante inhibant l'absorption intestinale du cholestérol, détermine les mêmes effets indésirables (EI) musculaires que les autres hypolipémiants au mécanisme d'action pourtant différent (fibrates, statines): myalgies, élévations des CPK voire rhabdomyolyses. Ces dernières restent exceptionnelles, aucun cas n'ayant été

signalé en France à ce jour. Ces EI surviennent le plus souvent (mais pas toujours) chez des patients ayant déjà souffert de ces symptômes sous statines. L'ézétimibe peut par ailleurs entraîner douleurs abdominales, diarrhées, prurit ou urticaire.

✘ **Arrêt de commercialisation de clorazépam TRANXENE® 50 mg** en raison d'un rapport bénéfice risque jugé défavorable avec, notamment, des cas avérés d'abus et de pharmacodépendance. Les formes à 5, 10 et 20 mg restent disponibles.

*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 !*

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

1. 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...).
2. Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.
3. 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).**

**IMPORTANT : Nous ne pouvons plus vous adresser le BIP par courrier papier. Ce bulletin sera donc désormais diffusé uniquement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [emmanuelle.rousseau@cict.fr](mailto:emmanuelle.rousseau@cict.fr)**

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet ([www.pharmacovigilance-toulouse.com](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com)), 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.