

VOS CAS

VOUS AVEZ DIT « SULFHÉMOGLOBINÉMIE » ?

Vous nous avez appelés pour une patiente âgée adressée aux urgences pour une **désaturation à 85%**. L'examen clinique ne retrouve ni cause cardiaque ni cause pulmonaire évidente pouvant expliquer l'hypoxie.

Le bilan biologique est normal (NT-pro BNP/ D dimères dans la norme). L'angioscanner thoracique est normal.

Finalement, le gaz du sang réalisé retrouve une **SULFHÉMOGLOBINÉMIE...**

La sulfhémoglobinémie est une cause rare de cyanose dont l'étiologie est principalement médicamenteuse. Elle résulte de la **liaison d'un ion sulfure S^{2-} avec le cation de fer ferreux Fe^{2+} de l'hème.**

L'affinité pour l'oxygène de la sulfhémoglobine est très réduite. L'ion sulfure est solidement lié à l'hème et rien ne peut casser la liaison entre l'ion sulfure et l'hème. Son élimination suit le *turn-over* normal de l'hémoglobine (120 jours). Elle ne nécessite qu'exceptionnellement une transfusion.

Les principaux médicaments responsables de sulfhémoglobinémie sont des médicaments contenant un ion sulfure facilement hydrolysable :

- ❖ les triptans
- ❖ la sulfazalazine
- ❖ la phénazopyridine
- ❖ les antibiotiques sulfamidés
- ❖ la métoclopramide

Cet état peut se voir lors **d'utilisation normale** mais prolongée ou de **mésusage**.



COLITE LYMPHOCYTAIRE SOUS SIMVASTATINE

Vous nous avez déclaré le mois dernier le cas d'un patient de 69 ans qui présentait des symptômes digestifs depuis plusieurs mois et pour lequel la coloscopie et l'exploration microscopique retrouvaient une **colite lymphocytaire**. Ce patient prenait un traitement par **Simvastatine**. Au décours de l'arrêt de ce médicament, les symptômes digestifs **ont totalement régressé**.

Les colites microscopiques associent généralement une **diarrhée hydrique chronique**, sans **anomalie coloscopique**, à **des lésions inflammatoires de la muqueuse colorectale**, détectées par les biopsies endoscopiques. Il en existe deux types histologiques :

- Les colites **lymphocytaires** : hyperlymphocytose épithéliale
- Les colites **collagènes** : épaissement de la bande collagène sous épithéliale



DANS LA LITTÉRATURE :

- ❖ Pour Beaugerie L et col (1) **toute colite microscopique récemment diagnostiquée doit être considérée comme médicamenteuse jusqu'à preuve du contraire**,
- ❖ Beaugerie L et col (2) **ont proposé score d'imputabilité médicamenteuse et classent la simvastatine comme ayant une probabilité intermédiaire d'induire des colites microscopiques**.
- ❖ Bonderup OK et col (3) **confirme l'existence d'un lien entre le diagnostic de colite microscopique et l'exposition à certains médicaments dont les statines**.

DANS LA BNPV :

- 11 cas de colite microscopique aux statines :
 - 3 cas de colite lymphocytaire aux statines :
 - 2 cas avec la rosuvastatine
 - 1 cas avec la fluvastatine

Bien que les effets digestifs à type de diarrhées soient mentionnés dans les RCP des statines, les colites lymphocytaires n'y figurent pas. Il paraît important de rappeler ce risque, potentiellement grave, compte-tenu du volume de prescriptions des statines.

(1) Colites microscopiques : lifting nosologique et pistes de recherche. *Gastroenterol Clin Biol* 2008

(2) Drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005

(3) Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis* 2014

MICONAZOLE MUCOADHESIF ET TACROLIMUS : ATTENTION INTERACTIONS !

LORAMYC® est un comprimé bucco gingival mucoadhésif de miconazole, indiqué dans le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés ; c'est un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP 2C9 et 3A4) et de la glycoprotéine d'efflux P (P-gp). Les immunosuppresseurs inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) sont substrats des CYP 450 3A4.

Le RCP précise que « bien que l'absorption systémique de LORAMYC ait été insuffisamment évaluée, l'administration de médicaments à marge thérapeutique étroite et qui sont métabolisés par le CYP2C9 et le CYP3A4 est contre-indiquée du fait d'une exposition accrue »

Lepelley M. et al rapportent deux cas d'interaction LORAMYC et tacrolimus

Cas A : Femme de 61 ans transplantée hépatique
 Traitement immunosuppresseur : tacrolimus (PROGRAF®)
 4mg/j
 Résiduels de tacrolimus équilibrés depuis la greffe

- LORAMYC® 50mg/j est introduit
- A J4 du LORAMYC® : concentration résiduelle sanguine de tacrolimus à 16ng/mL.
- Malgré la diminution du tacrolimus à 3mg/j, les résiduelles restent élevées
- Arrêt du LORAMYC® après 40 jours de traitement
- A J20 de l'arrêt du LORAMYC®, augmentation des doses de Tacrolimus à 6mg/j pour obtenir une résiduelle dans les normes.

Norme de la résiduelle
 de tacrolimus
 10-15ng/mL Jo-J42 de greffe
 Puis 5-10ng/mL

Cas B : Homme de 65 ans, transplanté pulmonaire
 Traitement immunosuppresseur : tacrolimus (Prograf®) 6mg/j

- LORAMYC® 50mg/j est introduit
- Taux résiduels de tacrolimus non contrôlés durant le traitement (résiduelle jusqu'à 19,7ng/mL)
- Diminution de la posologie de tacrolimus à 4mg/j, résiduelle à 14,6ng/mL

Les cas rapportés confirment le passage systémique du gel buccal de miconazole et ses répercussions sur l'inhibition enzymatique. Les auteurs citent plusieurs études montrant une élévation de l'aire sous la courbe (ASC), de la demi-vie plasmatique ou des concentrations maximales de plusieurs médicaments, en dose unique et par voie orale, administrés juste après un traitement de 3 ou 4 jours de gel buccal miconazole.

NÉCROSES CUTANÉES ET AVK

Ce mois-ci, la revue de médecine interne publie le cas d'une patiente traitée par PREVISCAN fluindione ayant présenté des nécroses cutanées. **L'occasion de refaire un point sur les nécroses aux anti-vitamines K (AVK).**

CAS : Patiente de 18 ans, obèse, deux grossesses à terme.

- En post-partum, instauration d'un traitement par **héparine et fluindione** du fait d'une **thrombose veineuse profonde**.
 - **A J5**, apparition d'une **fièvre**, de **plaques ecchymotiques et nécrotiques** d'un orteil, rapidement extensives, puis des deux seins.
- Diagnostic retenu : nécroses cutanées aux AVK.
- Evolution favorable après arrêt de la fluindione, introduction d'héparine et de vitamine K. Amputation d'un orteil.
 - Réintroduction progressive 15 jours après de la fluindione jusqu'à 20 mg par jour.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hématome /surdosage en AVK • CIVD • Syndrome catastrophique des anti-phospholipides • Purpura fulminans | <ul style="list-style-type: none"> • Fasciite nécrosante • Calciphylaxie • Thrombopénie induite à l'héparine |
|--|---|



Les nécroses cutanées aux AVK sont rares, stéréotypées et peuvent être gravissimes. Elles touchent plus volontiers **les femmes, d'âge moyen (50–60 ans), obèses, souvent dans les 10 1^o jours de traitement**. Des **antécédents personnels ou familiaux thromboemboliques** sont souvent retrouvés. **Dans 25 % des cas, une infection est associée**. Elles sont dues à un état transitoire d'hypercoagulabilité à l'initiation de l'AVK par déséquilibre entre les facteurs pro- et anticoagulants. Elles sont favorisées par un déficit en protéine C ou une résistance à la protéine C activée et **peuvent survenir à l'initiation, lors de la reprise, ou au cours d'un traitement AVK pendant une période inflammatoire**. **La majorité des cas survient en l'absence de traitement initial concomitant par héparine**.

TABLEAU CLINIQUE

- **DÉBUT** : douleurs, paresthésies, œdème, érythème associé
 - **EVOLUTION** : pétéchies ou ecchymoses qui deviennent hémorragiques, bulleuses et nécrotiques.
 - **ZONES ATTEINTES** : **zones riches en adipocytes** (seins, cuisses, fesses, abdomen), moins bien vascularisées.
- Les atteintes des extrémités, ou des organes génitaux sont plus rares.

TRAITEMENT

- Arrêt immédiat de l'AVK
 - Administration de vitamine K
 - Anticoagulation curative par héparine
- => Les AVK peuvent être repris si nécessaire à distance, sous couvert d'héparine, en débutant par des petites doses progressivement croissantes, après contrôle du syndrome inflammatoire.

JAMAIS D'AINS À PARTIR DU DÉBUT DU 6ÈME MOIS DE GROSSESSE !

Un nombre important de femmes enceintes restent exposées à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée).

L'ANSM rappelle donc que tous les AINS y compris l'acide acétylsalicylique (si posologie >100mg/j), sont contre-indiqués à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse, quelle que soit la durée du traitement et la voie d'administration (voie orale, injectable, cutanée...).

Ces médicaments peuvent en effet être toxiques pour le fœtus, même après une seule prise, avec un risque d'atteintes rénale et cardio-pulmonaire pouvant entraîner une mort fœtale in utero ou néonatale.

Cas particulier : Le célécoxib (CELEBREX®) et l'étoricoxib (ARCOXIA®) sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse.

Jusqu'au 5^{ème} mois de grossesse, les AINS ne doivent être utilisés que lorsqu'ils sont indispensables, à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte.



Comment conseiller les patientes :

- En leur rappelant ce **que signifie AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien
- En leur rappelant leurs **indications** : douleur, fièvre, inflammation
- En leur rappelant les **différentes voies d'administration possibles** : orale (comprimés, gélules...), cutanée (gel, crème, pommade, emplâtre...), rectale (suppositoires), ophtalmique (collyres), injectable
- En leur donnant des **exemples de molécules et de noms** : Ibuprofène (Advil®, Spedifen®...), Kétoprofène (Ketum®, Profenid®...), Diclofénac (Voltarène®, Flector®...) ...
- En leur conseillant de **toujours prendre avis auprès d'un médecin ou d'un pharmacien** avant de prendre un médicament

Professionnelles de santé enceintes : y penser également

Par voie cutanée, le passage des AINS n'est pas négligeable. Il convient donc d'en tenir compte en **usage professionnel**, par exemple si des applications sont réalisées par des kinésithérapeutes ou des IDE enceintes : **le port de gants est recommandé**.

ENTÉROCOLITES D'ÉVOLUTION FATALE SOUS DOCETAXEL

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) nous rapporte la survenue de 6 cas d'entérocolites dont 5 d'évolution fatale chez des femmes entre 46 et 73 ans, traitées par docetaxel en monothérapie ou en association, en situation adjuvante ou néo adjuvante d'un cancer du sein. Tous les cas sont survenus dans un contexte de neutropénie.

Le docetaxel est un cytotoxique de type poison du fuseau, qui occupe une place très importante en oncologie. Il en est un des principaux représentants avec le paclitaxel. Les indications sont extrêmement variées, en particulier dans le cancer du sein avec une AMM en situation adjuvante, en association avec la doxorubicine et au cyclophosphamide. Le Docétaxel a également l'AMM dans le cancer du poumon ou le cancer ovarien. A titre de précaution, l'institut national du Cancer (INCa), en lien avec l'ANSM recommande la **suspension temporaire d'utilisation de docetaxel dans les cancers du sein localisés opérables**. Le paclitaxel peut constituer une alternative au docetaxel dans certaines situations. **Le signalement a été soulevé pour toutes les spécialités** (princeps ou génériques).

⇒ **Une enquête de pharmacovigilance, ouverte en septembre dernier, est en cours de finalisation. Elle sera présentée au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 mars 2017.**

[En savoir plus...](#)

REACTIONS ALLERGIQUES ET CHLORHEXIDINE

La FDA alerte sur l'augmentation du nombre de réactions allergiques systémiques rapportées, dont certaines graves (2 cas de décès), suite à l'utilisation massive d'antiseptiques cutanés contenant du gluconate de Chlorhexidine.

Bien que rares, le nombre de cas rapportés à ces produits a augmenté pendant les dernières années. En conséquence, il a été demandé aux fabricants d'ajouter une alerte sur la possibilité de réactions allergiques systémiques.

Le gluconate de Chlorhexidine est un antiseptique disponible sans ordonnance, pour laver et préparer la peau, dans le but de réduire la colonisation bactérienne cutanée et le risque d'infection avant chirurgie ou injection. Les produits sans ordonnance sont disponibles en solutions topiques, éponges, écouvillons et également en bains de bouche ou en pastilles orales (pour les parodontopathies).

Au total, la FDA a identifié 52 cas mondiaux d'anaphylaxie avec l'utilisation des produits à base de Chlorhexidine appliqués sur la peau. **Plus de la moitié des cas a été rapportée après 2010.**

Ce chiffre n'inclut que les cas rapportés à la FDA, l'incidence est très probablement sous estimée.

LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ

VALPROATE ET DÉRIVÉS : MISE À DISPOSITION D'UNE CARTE PATIENTE

En raison de leur potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*, **les spécialités à base de valproate et dérivés** (valproate de sodium, acide valproïque, divalproate de sodium, valpromide) **ne doivent plus être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses**. Les patientes en âge de procréer doivent alors utiliser une contraception efficace durant toute la durée du traitement.

Chez ces patientes, de nouvelles conditions de prescription et délivrance sont entrées en vigueur en mai 2015 :

- ❖ Prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie
- ❖ Information des patientes et/ou de leur représentant et le recueil d'un accord de soins
- ❖ Renouvellement par tout médecin, dans la limite d'un an
- ❖ Réévaluation annuelle par le spécialiste.

Depuis janvier 2017, le dispositif se complète d'une carte patiente, à remettre en complément de la brochure d'information et du formulaire d'accord de soins. Elle a pour objectif de rappeler à la patiente :

- ❖ les risques encourus chez l'enfant à naître en cas d'exposition *in utero*
- ❖ la nécessité d'un moyen de contraception efficace

[En savoir plus...](#)

Valproate et grossesse - Éléments essentiels à retenir

Nom: Date:

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.

Ce que vous devez faire

- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.
- Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.

Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour toujours savoir quoi faire

UVESTEROL VITAMINE ADEC : RTU A PARTIR DU 3 FÉVRIER 2017

L'ANSM a publié une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) encadrant l'utilisation d'UVESTEROL VITAMINE ADEC chez l'enfant à partir de l'âge d'un mois non hospitalisé présentant un syndrome de malabsorption. Cette RTU est effective à compter du 3 février 2017. Dans le cadre de cette RTU, la spécialité UVESTEROL VITAMINE ADEC est soumise à la prescription hospitalière et est inscrite sur la liste de rétrocession qui permet aux pharmacies hospitalières de la délivrer au public. Depuis l'incident de début janvier, cette spécialité était réservée à l'usage hospitalier.

Seuls les médecins exerçant dans les établissements de santé publics ou privés peuvent le prescrire et il pourra être délivré en ambulatoire au public concerné par les pharmaciens hospitaliers autorisés à rétrocéder.

Son administration doit s'effectuer en respectant scrupuleusement le mode d'administration du produit tel que détaillé au sein de cette RTU. **Chez l'enfant de moins de 6 mois, la pipette doseuse ne doit pas être utilisée pour une administration directe. La pipette ne doit être utilisée que pour prélever le volume d'une dose et cette dose doit être diluée avec 2 ml d'eau ou de lait dans une tétine adaptée à l'enfant.** [Lien vers la RTU...](#)

La commercialisation d'UVESTEROL D reste suspendue depuis le 6 janvier 2017, suite au décès d'un nouveau-né fin 2016.

ZYMADUO, FLUOREX ET FLUOSTÉROL: RESTRICTION AUX PLUS DE 6 MOIS

L'ANSM a décidé de restreindre les indications des spécialités à base de fluor AUX ENFANTS DE PLUS DE 6 MOIS. Cette restriction d'indication a pris effet le 7 février 2017.



- ❖ **ZYMADUO** 150 et 300 UI (solution buvable) est indiqué dans la **prévention de la carie dentaire et du rachitisme chez le NOURRISSON DE 6 À 18 MOIS.**
- ❖ **FLUOREX** 1 mg/1 ml (solution buvable) est indiqué dans la **prévention de la carie dentaire chez L'ENFANT DE 6 MOIS À 12 ANS**, après avoir réalisé un bilan des apports en fluor.
- ❖ **FLUOSTÉROL** 0,25 mg/800 U.I./dose, est indiqué chez le **NOURRISSON DE 6 À 18 MOIS**, pour les enfants exposés au risque de caries dentaires, et en état de carence en vitamine D, alors même qu'ils utilisent un lait supplémenté en vitamine D.

=> Cette modification figurera prochainement dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage de ces trois spécialités.

MÉTHYLPREDNISOLONE INJECTABLE ET ALLERGIE AUX PROTÉINES DE LAIT DE VACHE

L'Agence européenne des médicaments (EMA) réévalue les médicaments à base de méthylprednisolone administrés en injection dans le traitement des réactions allergiques sévères.

Certaines spécialités contenant de la méthylprednisolone comme principe actif et du lactose comme ingrédient supplémentaire (traces de protéines de lait de vache potentielles) pourraient affecter le traitement des patients allergiques hautement sensibles à ces protéines.

L'allergie aux protéines de lait de vache affecte un petit pourcentage de la population (de 2 à 50 personnes sur 1000) et ne devrait pas être confondue avec l'intolérance au lactose.

Des médicaments injectables à base de méthylprednisolone auraient provoqué une réaction allergique chez des patients allergiques vrais aux protéines de lait de vache.

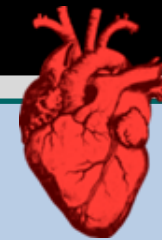
Dans certains cas, la réaction allergique au produit a été prise pour une détérioration de l'état clinique initial et a conduit à l'instauration de doses supplémentaires du médicament injecté.

L'EMA évaluera les données disponibles sur le risque d'une réaction allergique au médicament lui-même et considérera si des mesures doivent être prises pour réduire au minimum le risque.

Ces médicaments ont été autorisés selon des procédures nationales pour une utilisation en injection en intraveineuse ou en intramusculaire et sont disponibles depuis de nombreuses années dans l'UE sous une variété de marques.

Des spécialités sans lactose de lait de vache sont également disponibles.





MESURES DE PRECAUTION CONCERNANT LE SELEXIPAG (UPTRAVI®)

Suite à un signal de pharmacovigilance, l'ANSM demande aux prescripteurs de ne pas initier de nouveaux traitements par UPTRAVI® (selexipag) dans l'attente d'investigations complémentaires

Le selexipag, agoniste des récepteurs de la prostacycline, dispose d'une AMM européenne sous la dénomination de UPTRAVI® et est indiqué dans le traitement par voie orale de certaines formes d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Commercialisé dans plusieurs pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis, UPTRAVI® est disponible en France depuis mai 2016.

Des cas de décès survenus au cours de la phase d'initiation de traitement par UPTRAVI® ont été déclarés en France. A ce jour, l'imputabilité du selexipag (UPTRAVI®) dans la survenue de ces décès n'est pas établie et fait l'objet d'investigations approfondies. En parallèle, l'ANSM a saisi le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin qu'une évaluation de ce signal soit réalisée de façon coordonnée.

Dans l'attente de ces résultats et à titre de précaution, en concertation avec le centre national de référence du réseau national de prise en charge de l'HTAP, **l'ANSM demande aux prescripteurs :**

- De **ne pas initier de nouveaux traitements par selexipag**
- De **réévaluer le bien fondé de la poursuite et la tolérance des traitements en cours** et d'apprécier la nécessité d'un éventuel suivi rapproché des patients traités
- De **respecter les contre-indications** et mises en garde mentionnées dans l'autorisation de mise sur le marché

POUR MEMOIRE, LES CONTRE-INDICATIONS ACTUELLES D'UPTRAVI® SONT :

- ❖ **Coronaropathie** sévère ou angor instable
- ❖ **Infarctus du myocarde** survenu au cours des 6 derniers mois
- ❖ **Insuffisance cardiaque décompensée** non contrôlée médicalement
- ❖ **Arythmie sévère**
- ❖ **Troubles vasculaires cérébraux** (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) survenus au cours des trois derniers mois
- ❖ **Anomalies valvulaires congénitales ou acquises** avec un retentissement cardiaque cliniquement significatif et non lié à l'hypertension pulmonaire

POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Vous pouvez vous inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance grâce au formulaire disponible sur le [site internet du CRPV de Haute-Normandie](#) ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.



Le CRPV de Rouen-Normandie lance son compte twitter # [CRPV Rouen](#) !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



**N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions
pour les prochains numéros**

Comment poser une question ou déclarer un effet indésirable ?

Sur papier libre, via le [formulaire Cerfa](#)* ou en adressant une copie de compte-rendu d'hospitalisation/consultation aux adresses ci-dessous.

Vous pouvez également nous appeler ou nous rendre visite !

Ont participé à l'élaboration de ce bulletin :

Marion Colnot, Marine Sery, Emilie Terro, Sorina Mihailescu,

Marine Aroux-Pavard, Marie-Hortense Commin et Nathalie Massy



Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie

Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

Téléphone : 02 32 88 90 79

Fax : 02 32 88 90 49

Mel : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/