

SOMMAIRE

Editorial

Cette Médecine traditionnelle
qui n'a jamais quitté notre
pharmacopée ! 1

Littérature

Utilisation des antidépresseurs
à l'approche du terme et risque
d'hémorragie de la délivrance 2

A suivre

Epanchements péricardiques
sous Nouveaux AntiCoagulants
Oraux (NACO) 2

Vos questions

Singulair® et ecchymoses ? 3

Vos observations

Vémurafénib et insuffisance
rénale aiguë 3

Olmotec et entéropathies 4

Compte de Rendu de la
3ème Journée de
Pharmacovigilance 5

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret
M. Bastides
J. Béné
J. Caron
J. Dekemp
S. Gautier
V. Michel
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 42, Octobre - Décembre 2013



Le CRPV de Lille
Vous souhaite une bonne Année 2014

EDITORIAL – Cette médecine traditionnelle qui n'a jamais quitté notre pharmacopée !

Une première mondiale, parue le 6 septembre dernier dans le journal de chimie *Angewandte Chemie* [1], a révélé la découverte par une équipe de chercheurs de la présence à l'état naturel - au sein des racines d'un pêcher d'Afrique subsaharienne (*Nauclea Latifolia*) - d'un composé chimique qui a été synthétisé, dans les années 1970 : le tramadol ! En effet, avec 20 g de racine, utilisée dans la médecine traditionnelle du Cameroun pour traiter la fièvre, le paludisme et l'épilepsie, on obtiendrait un comprimé de tramadol. Cette découverte ouvre des perspectives à la fois pharmacologiques, puisque les scientifiques sont déterminés à chercher d'autres variétés de pêcher africain produisant des molécules avec un effet antalgique plus prononcé, mais aussi ethnologiques, car elle invite à ne pas perdre de vue l'usage des plantes dans les médecines traditionnelles des populations d'autres continents.

Au niveau du CRPV, l'utilisation de plantes issues de la médecine traditionnelle amène régulièrement à des questions de la part de praticiens. Ainsi, nous ont été demandées dernièrement des précisions sur l'intérêt :

- du pois mascate (*Mucuna Pruriens*), plante utilisée dans la médecine traditionnelle indienne et disponible sous la forme de complément alimentaire pour traiter la maladie de Parkinson ;
- d'un complément nutritionnel à base d'ortie blanche (*Lamium Album*), utilisée en médecine ayurvédique, dans les douleurs articulaires ;
- des baies de Goji (*Lycium Barbarum*), antioxydant utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour lutter contre la fatigue et le vieillissement (mais aussi potentiellement inhibiteur du CYP2C9 !).

Pour toutes ces questions nous avons retrouvé des données scientifiques, plus ou moins sérieuses, qui posent la question de l'intérêt de ces plantes dans nos pharmacopées occidentales. Toutefois, nos réponses ont toujours été prudentes en l'absence de validation scientifique. De plus, nous avons tous en mémoire, les « effets bénéfiques » de la germandrée petit chêne utilisée dans des régimes amaigrissants et qui s'est révélée hépatotoxique, de la levure de riz rouge, remède souverain de l'hypercholestérolémie qui s'est révélé contenir de la lovastatine (cf Brèves 36), ou du millepertuis sur l'humeur, mais aussi sur les traitements associés des patients, cette plante se révélant être un puissant inhibiteur des Cytochromes P450. La mise en évidence de tramadol dans le *Nauclea Latifolia* est donc une belle histoire qui ne doit cependant pas nous faire oublier la prudence la plus élémentaire !

[1] Boumendjel A, et al. Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2013

Littérature :

Utilisation des antidépresseurs à l'approche du terme et risque d'hémorragie de la délivrance

Deux études américaines avaient déjà évoqué, avec des chiffres à la limite de la significativité, un risque d'hémorragie du post partum (HPP) lors de la prise d'un traitement par antidépresseurs pendant la grossesse (1,2). Les résultats d'une étude récente, publiée en août 2013 (3), portant sur une cohorte de 106 000 femmes présentant des troubles de l'humeur ou des troubles anxieux et ayant accouché entre 2000 et 2007, semblent corroborer les données précédentes. Dans cette étude, les femmes ont été divisées en quatre groupes, un groupe de 69 044 femmes non traitées et un groupe de femmes traitées en monothérapie par un antidépresseur. Les antidépresseurs ont été classés selon leur degré d'affinité pour le transporteur de la sérotonine en inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), associant inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline, et en non inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (non-IRS). Parmi les femmes traitées, trois groupes ont été différenciés en fonction du moment de l'exposition par rapport à la date d'accouchement :

- 12 710 femmes traitées le jour de l'accouchement par un IRS et 1495 par un non-IRS ;
- 6 096 femmes traitées par un IRS dans le mois précédent l'accouchement et 829 par un non-IRS ;
- 10 416 femmes traitées par un IRS entre 1 et 5 mois avant l'accouchement et 2132 par un non-IRS).

Les résultats, après ajustement sur les facteurs de risque d'HPP (prééclampsie, déclenchement artificiel du travail, utilisation de forceps...) montre un risque relatif d'HPP pour les femmes traitées par un antidépresseur au moment de l'accouchement de 1,44 (IC95% : 1,32-1,58), avec dans les détails, un risque de 1,47 (IC95% : 1,33-1,62) pour les femmes exposées à un IRS et de 1,39 (IC95% : 1,07-1,81) pour celles qui sont exposées à un non-IRS. Pour les femmes dont l'exposition se situe dans le mois précédant l'accouchement, le risque est plus faible : de 1,19 (IC95% : 1,03-1,38) pour les IRS et 1,17 (IC95% : 0,80-1,70) pour les non-IRS. Enfin, pour les femmes exposées 1 à 5 mois avant le terme, le risque n'est pas augmenté pour les IRS et très légèrement augmenté mais non significativement pour les non-IRS.

Parmi les antidépresseurs, le risque le plus élevé apparaît avec la venlafaxine utilisée au moment de l'accouchement.

D'un point de vue physiopathologique, le risque de saignements avec les IRS est connu pour les saignements gastro-intestinaux et les saignements péri-opératoires, mais n'a jamais été formellement

démonstré à ce jour lors de la délivrance. Les mécanismes physiopathologiques d'une éventuelle augmentation du risque d'HPP résideraient dans le fait que, chez les patientes traitées, l'agrégation plaquettaire serait altérée en raison d'une déplétion plaquettaire en sérotonine liée à une inhibition de sa recapture par les plaquettes.

Cette hypothèse n'explique cependant pas le résultat retrouvé avec les traitements non-IRS, qui néanmoins peuvent pour certains d'entre-eux interférer avec la sérotonine (telle la trazodone, antagoniste 5-HT_{2a}).

Cette nouvelle étude est comme les deux précédentes, issue de données rétrospectives et nécessite à notre avis d'être reconfirmée. Même si ces études ne changent pas le rapport bénéfice/risque d'un traitement antidépresseur pendant la grossesse, elles méritent vraisemblablement d'être prises en compte chez des patientes déjà à risque d'HPP (pré-éclampsie, césarienne, grossesse multiple, ...) et traitées par ces produits.

(1) *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:230-4; (2) *Psychol Med* 2010;40:1723-33; (3) *BMJ* 2013 Aug21;347:4877

A suivre ...

Epanchements péricardiques sous Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO)

L'incidence de survenue d'un hémopéricarde chez un patient recevant une anticoagulation est très souvent sous-estimée, puisque pouvant être comprise entre 2,5 et 11%¹. En 2013, 3 cas d'épanchements péricardiques sous NACO, de découverte fortuite (dans un contexte de sepsis pour l'un, et de dyspnée sans signe d'insuffisance cardiaque associé pour les deux autres) nous ont été rapportés (2 cas avec dabigatran-Pradaxa®, et un cas avec rivaroxaban-Xarelto®). Les 3 patientes, âgées de 59, 79 et 87 ans, étaient traitées à une posologie adaptée selon l'indication, l'âge et la fonction rénale. L'épanchement a nécessité un drainage dans les 3 cas et a ramené 400 mL de liquide séro-hématique dans un cas, et du liquide hémorragique dans les deux autres cas, dont l'un d'issue fatale (2 litres de sang drainés).

La responsabilité des NACO dans nos 3 dossiers est plausible, même si elle n'est pas formellement établie, mais devant l'augmentation croissante de l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants oraux, il nous semble important de rappeler que les complications hémorragiques graves de ces produits sont extrêmement variées, ne se limitent pas aux complications hémorragiques classiques digestives, urinaires ou cérébrales, et que bien d'autres tableaux cliniques doivent amener à évoquer une complication hémorragique en présence de ces produits.

¹ *Ann. Pharmacother* 2012;46:e18

Vos Questions : Singulair® et ecchymoses ?

Nos confrères du Centre Hospitalier de Valenciennes, à l'occasion d'une déclaration d'effet indésirable, nous ont récemment interrogés sur le cas d'une jeune fille de 13 ans ayant présenté des ecchymoses spontanées sur les jambes alors qu'elle était traitée depuis peu par Singulair® (montélukast) et Aérius® (desloratadine) pour un asthme sévère. Le Singulair® était alors arrêté et l'effet, initialement persistant, régressait (sans aggravation de l'asthme). Le bilan biologique de la patiente était normal.

Les monographies françaises du montélukast mentionnent effectivement un risque d'ecchymose. Dans la littérature, un article récent¹ relate un cas [1], qui concerne une femme de 31 ans, asthmatique, présentant des ecchymoses au niveau des jambes alors qu'elle était traitée par voie orale depuis un mois par montélukast (10 mg/j) et depuis plus longtemps par budésonide par voie inhalée. La patiente ne rapportait pas de traumatisme. Le montélukast était alors arrêté. Les symptômes ont régressé dans les deux semaines suivant cet arrêt. Deux jours après avoir repris le montélukast, les ecchymoses sont réapparues entraînant l'arrêt définitif du produit, sans réapparition des symptômes. Il semblerait que ce cas d'ecchymose sous montélukast soit le premier et le seul cas décrit dans la littérature. Le mécanisme d'action impliqué dans cet effet indésirable passerait par une inhibition de l'agrégation plaquettaire. On peut par ailleurs noter que l'un des effets indésirables connus du montélukast est la possibilité de syndrome de Churg et Strauss, une vascularite dont l'un des symptômes se caractérise par des lésions hémorragiques (pétéchies, ecchymoses).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance nous retrouvons actuellement un cas d'ecchymose dans lequel le montélukast est le seul médicament considéré comme suspect. Ce cas concerne un enfant de 6 ans traité depuis 21 jours par montélukast et ayant présenté des ecchymoses sur les jambes (sans traumatisme déclenchant selon les parents) ; Les ecchymoses ont disparu dix jours après l'arrêt du traitement.

Ces observations et cet effet indésirable méritent d'être gardés en mémoire et doivent nous faire réagir lorsque des ecchymoses apparaissent spontanément peu de temps après l'introduction de ce traitement.

¹Aypak C, et al. RespirCare. 2013;58:e104-6.

Vos Observations : Vémurafénib et insuffisance rénale aiguë

Trois observations d'insuffisance rénale aiguë sous vémurafénib (Zelboraf®) nous ont été rapportées récemment. Les 3 patients âgés de 68, 81 et 82 ans étaient traités par vémurafénib, 960 mg deux fois par jour, pour un mélanome. Ces insuffisances rénales aiguës sont survenues dans des délais allant de 2 semaines à 3 mois après l'introduction du vémurafénib. Le traitement est alors soit arrêté momentanément, le temps que la fonction rénale s'améliore (1 cas), soit diminué à la posologie de 480 mg deux fois par jour (2 cas). Lorsque la fonction rénale se normalise, le vémurafénib est réintroduit chez deux patients mais dans les deux cas, l'insuffisance rénale est réapparue.

Le vémurafénib est un antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase, indiqué dans le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Le mécanisme de la toxicité rénale du vémurafénib est pour l'instant inconnu. Des auteurs suggèrent une origine immunoallergique¹, en particulier lorsque l'atteinte rénale est associée à une atteinte cutanée ce qui n'est pas le cas dans nos 3 observations. Cette hypothèse est cependant peu compatible avec le fait que la toxicité rénale semble être dose-dépendante, la posologie à demi dose apparaissant mieux tolérée sur le plan rénal que la pleine dose. Une autre cause possible d'insuffisance rénale serait la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë (NTA)¹, sans néanmoins d'argument clinique soutenant cette hypothèse, notamment en terme de délai de régression de l'insuffisance rénale, rapide avec le vémurafénib, et en général de 2 à 3 semaines en cas de NTA. Enfin, une dernière hypothèse concerne la voie de signalisation du VEGF², le vémurafénib pouvait entraîner une interférence avec cette voie de signalisation. D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont connus pour leur néphrotoxicité liée à leur action sur le VEGF. Cette toxicité serait expliquée par l'inhibition de l'expression du VEGF à l'intérieur même des glomérules¹.

Une étude observationnelle est actuellement en cours en France afin de déterminer l'incidence de survenue des atteintes rénales sous vémurafénib et d'en comprendre les mécanismes.

¹BJD 2013;169:934-938

²Ann. Dermato. Vénéreol 2012;139:97

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

N'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

✉ : 03-20-44-56-87

Vos Observations : Une patiente de 76 ans est hospitalisée pour une déshydratation (diarrhées, vomissements), compliquée d'insuffisance rénale aiguë en juin 2013. Son traitement chronique comporte Cordarone® (amiodarone), Prévistan® (fluindione), Lévothyrox® (lévothyroxine sodique) et Olmetec® (olmésartan). Peu après sa sortie d'hospitalisation, elle présente à nouveau des diarrhées avec vomissements et une hyperthermie qui la conduisent aux urgences où le scanner abdominal ne retrouve rien d'anormal. Elle est néanmoins adressée dans le service de gastro-entérologie pour un bilan étiologique de diarrhées chroniques. La patiente décrit des douleurs abdominales et l'examen clinique retrouve une perte de 4 kg par rapport à son poids habituel. Au niveau biologique, est retrouvée une acidose métabolique à trou anionique conservé sur perte de bicarbonates liée aux diarrhées. La fibroscopie et la coloscopie se révèlent normales, mais au niveau des biopsies duodénales est retrouvée une atrophie villositaire sub-totale, alors que les biopsies coliques mettent en évidence une colite sub-aiguë aspécifique sans colite ischémique. Le test à l'Entocort® (budésonide) est négatif. Son traitement antihypertenseur est modifié et l'Olmetec® est remplacé par Aprovel®. Les diarrhées s'améliorent alors en 48h avec la reprise d'un transit normal. Un mois après l'arrêt de l'Olmetec®, l'évolution symptomatique est favorable, avec disparition de la diarrhée, absence de douleurs abdominales et poids stabilisé.

L'olmésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, commercialisé dans les spécialités Altéis®, Altéisduo®, Axeler®, Olmetec®, Coolmetec® et Sevikar®. L'ANSM a relayé en juillet 2013 une information de la FDA signalant des cas graves d'entéropathies associés à un traitement par olmésartan ayant conduit, en conséquence, à la modification des résumés des caractéristiques des produits contenant de l'olmésartan¹. Ces entéropathies graves se traduisent par une diarrhée chronique, sévère, avec perte de poids et d'autres symptômes peuvent être associés comme des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie voire une acidose métabolique. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années, après le début du traitement. Dans certains cas, les biopsies duodénales montrent une atrophie villositaire simulant une maladie caeliaque.

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, on retrouve une quarantaine de déclarations de troubles gastro-intestinaux avec diarrhées sous olmésartan, dont une trentaine de cas où l'olmésartan est la seule molécule suspecte. Les délais d'apparition varient de 1 mois à 3 ans après l'introduction de l'olmésartan. Ces troubles gastro-intestinaux s'accompagnent souvent d'un amaigrissement et d'une atrophie de la muqueuse intestinale. La réintroduction de l'olmésartan s'accompagne toujours de la réapparition des symptômes. Le mécanisme responsable de ces troubles n'est pas connu : néanmoins, une des hypothèses serait une réponse immunitaire à médiation cellulaire retardée ou une inhibition par l'olmésartan de la production du TGF- β (Transforming Growth Factor), impliqué dans la régulation de l'immunité et de l'inflammation au niveau intestinal².

A notre connaissance de tels troubles n'ont pour le moment pas été décrits avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

¹ ANSM Cas graves d'entéropathies associés avec l'olmésartan médoxomil - Point d'information (12/07/2013) ;

² Dreifuss SE et al. Case Rep Gastrointest Med. 2013 ;618071

Compte Rendu de la 3^{ème} Journée de Pharmacovigilance :

Vous étiez nombreux à assister à notre 3^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance consacrée cette année aux effets indésirables en cardiologie, et l'amphithéâtre prévu à cet effet était comble... Après avoir introduit cette journée, Jacques Caron, directeur du Centre Régional Nord – Pas de Calais, a laissé la parole aux différents intervenants pharmaciens, cardiologues, gériatres et gynécologues qui ont donc abordé, en fonction de leur spécialité, des sujets de cardiologie variés rencontrés dans leur pratique quotidienne.

L'actualité en pharmacovigilance est en général source de polémique et fait souvent la une des médias. Ainsi, la fin d'année 2012 a été marquée par la polémique sur les risques cardiovasculaires en rapport avec l'utilisation des contraceptifs oraux combinés de 3^{ème} et 4^{ème} génération, bien sûr de DIANE 35®, médicament indiqué dans l'acné et prescrit hors AMM. Ces risques (à la fois thromboembolique veineux [TEV] lié à l'association de l'éthinyl-oestradiol à un progestatif, et artériel lié à l'éthinyl-oestradiol) étaient pourtant décrits et présents dans l'information de ces médicaments depuis 1995 ! Comme conséquence de cette actualité, a été observée une modification des pratiques médicales et notamment un report des prescriptions vers les spécialités associant éthinyl-oestradiol et progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel et norgestrel). De plus, la décision, à l'échelle européenne, d'harmoniser l'information sur le risque TEV de ces produits, a été actée en novembre 2013.

D'autres molécules voient actuellement leur rapport bénéfice/risque réévalué et les décisions prises mènent parfois à des incohérences. Ainsi, le salbutamol dans l'indication « menace d'accouchement prématuré » fait l'objet d'un retrait de cette indication pour les formes orales, devant un bénéfice/risque jugé défavorable (risque d'oedème pulmonaire, d'arythmie cardiaque, et d'infarctus du myocarde...). La disparition de la forme orale de cette spécialité va conduire à la prescription hors AMM, déjà bien répandue, des antagonistes du calcium, dont le bénéfice est certes démontré dans cette indication, mais qui ne sont pas dénués non plus de risque cardiovasculaire...

Trois interventions étaient consacrées aux NACO, sur les versants de leurs mécanismes et de leurs bénéfices et risques. L'utilisation des NACO peut, dans un premier temps, sembler plus aisée que celles des AVK, en raison d'un mécanisme d'action direct sur les facteurs IIa et Xa, d'un délai d'action court, d'un index thérapeutique large (?) et d'une efficacité comparable à celles des AVK, démontrée par des essais méthodologiquement bien menés. En fait, leur prescription reste délicate pour les raisons suivantes :

- schémas de posologie et rythmes d'administration différents d'une molécule à l'autre et selon les indications ;
- absence de suivi biologique et de dosage plasmatique de routine, permettant d'évaluer l'effet anticoagulant chez le patient ;
- absence d'antidote en cas d'hémorragie ;
- existence de facteurs de variabilité inter et intra individuels liés à la physiologie du patient (faible poids corporel, âge, fonction rénale altérée, ...).

Les observations d'évènements indésirables rapportées à ce jour auprès de notre CRPV ne mettent pas en évidence de signal particulier pour ces molécules, mais la prescription de ces nouvelles molécules se doit d'être pesée, en particulier si une substitution aux AVK est envisagée alors que le patient est bien équilibré avec ces derniers, et doit tenir compte des nombreux paramètres cliniques qui imposent des posologies spécifiques.

De nombreuses molécules peuvent être à l'origine de complications cardiaques à type d'augmentation du QT ou de torsades de pointes (antiarythmiques Ia et III (quinidiniques, disopyramide, amiodarone), bépridil, sotalol, certains antibiotiques (certains macrolides, certaines fluoroquinolones) certains anti-H1 à l'origine d'un allongement acquis de l'espace QT, méthadone... D'autres molécules (anthracyclines, trastuzumab, sunitimib) peuvent être responsables de **cardiomyopathies**.

Les cardiologues ayant traité ces sujets ont souligné qu'il était primordial :

- d'identifier (et de corriger quand cela s'avère possible), les facteurs de risque de survenue d'un effet indésirable cardiaque (hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, cardiopathie sous-jacente, hépatopathies graves, âge, posologie etc...);
- de réaliser une évaluation cardiovasculaire initiale rigoureuse avant de débiter un traitement connu pour sa cardiotoxicité et d'assurer un suivi cardiologique régulier en cours de traitement ;
- d'avoir à l'esprit que toute symptomatologie ou pathologie cardiaque doit faire évoquer l'éventuelle responsabilité d'un médicament.

La prescription des médicaments à visée cardiovasculaire doit toujours faire l'objet d'une évaluation très précise du rapport bénéfice/risque en tenant compte des **particularités de certaines populations**. Ainsi, **les sujets âgés**, ont très souvent des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaire dont il faudra tenir compte lors de la prescription, et présentent par ailleurs une sensibilité particulière aux médicaments cardiovasculaires qui dépend de leur profil gériatrique (le profil gériatrique est évalué en fonction de nombreux facteurs comme l'âge physiologique (différent de l'âge réel), de l'état du patient (classé en robuste, fragile ou dépendant), de l'état des fonctions cognitives, des facteurs de comorbidités, etc...). Cette sensibilité particulière peut mener à des phénomènes de décompensation avec réactions en cascade pouvant être fatales et ce d'autant plus que les patients âgés sont polymédiqués et à risque majeur d'interactions médicamenteuses. La prise en charge de ces patients doit donc être à la fois multidisciplinaire et adaptée au cas par cas.

En ce qui concerne la **femme enceinte**, la prescription de médicaments en général nécessite une bonne connaissance du calendrier du développement embryonnaire, de la pharmacologie de chaque produit et des modifications physiologiques liées à la grossesse. Le choix des traitements doit se faire en faveur des molécules les mieux connues et en privilégiant la monothérapie. Il ne faut jamais sous-traiter une femme enceinte, mais il convient, lorsque cela s'avère possible, d'effectuer les modifications thérapeutiques avant la grossesse. Même s'il existe en réalité peu de médicaments tératogènes et que l'on peut, dans la plupart des cas, rassurer les femmes exposées, plusieurs médicaments à visée cardiovasculaire sont cependant tératogènes et /ou foetotoxiques. C'est le cas des antivitaminiques K contre indiqués au 1^{er} trimestre en raison de leur effet malformatif, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes de l'angiotensine II, contre indiqués dès la fin du 1^{er} trimestre en raison d'un effet foetotoxique de conséquence souvent fatal lié au mode d'action de ces molécules.

Dans ce compte rendu, nous n'avons volontairement pas abordé les sujets d'addictovigilance ayant été traités lors de cette journée. Nos collègues du CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) le feront dans leur prochain AVIS (Addicto Vigilance Infos). Si vous souhaitez également recevoir régulièrement et gratuitement AVIS, vous pouvez adresser un courriel à pharmacodependance@chru-lille.fr.

Nous vous donnons rendez-vous pour la prochaine journée de pharmacovigilance en octobre 2014, dans un amphithéâtre nous l'espérons. un peu plus grand !