

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

Edito

#pharmacovigilance#médicament

Le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) a fait son buzz sur la toile en créant son compte twitter « Réseau des CRPV » le 8 décembre 2016. Alors ne ratez rien de l'actualité en pharmacovigilance et suivez-nous @reseau_CRPV.

Dans ce bulletin vous découvrirez une information sur les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique en cancérologie, un article à propos de psoriasis chez des patients traités par antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (sartans) et un cas clinique de rhabdomyolyse imputable à Curacné® (Isotrétinoïne), sans oublier notre petit tour d'horizon sur les alertes récentes.

La pharmacovigilance est l'affaire de tous (professionnels de santé mais aussi usagers). En France, elle repose sur un réseau de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), répartis sur tout l'hexagone et piloté par l'ANSM. Les CRPV assurent une mission de recueil, d'analyse et d'évaluation des notifications d'événements indésirables. Ils apportent une aide au diagnostic d'effet indésirable et répondent aux questions portant sur l'utilisation des médicaments dans des situations à risque dans un but de prévention. Alors n'hésitez pas, contactez-nous ! Sachez que vos patients peuvent également nous contacter directement.

CRPV de Strasbourg

DANS CE NUMÉRO :

Alertes	2-3
Psoriasis sous antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.	3-4
Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique en cancérologie :	4-5
« Vous nous avez rapporté »: Rhabdomyolyse et CURACNE®	6



Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés au CRPV de votre région.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



Alertes des Autorités de Santé

Suite au décès d'un nouveau-né fin 2016, survenu après la prise d'**Uvestérol D®**, l'ANSM, par mesure de précaution, a **suspendu sa commercialisation le 6 janvier 2017**. Pour rappel, les enfants qui ont reçu de l'Uvestérol D® ne courent aucun danger. Le risque de malaise ou de fausse route est présent seulement au moment de l'administration de l'Uvestérol D®. L'ANSM a mis en place, dès 2006, des mesures de réduction de ce risque (pipette spécifique mieux adaptée pour le petit enfant mise à disposition dans la boîte d'Uvestérol D®, changements concernant le produit en lui-même (modification de la composition, diminution du volume administré ...). En dépit de ces mesures, il s'avère que l'Uvestérol D® nécessite des précautions d'utilisation qui ne sont pas suffisamment appliquées.

La spécialité Uvestérol VITAMINE A.D.E.C®, qui utilise le même procédé d'administration mais dont l'usage est réservé à des situations pathologiques particulières pour lesquelles il n'existe pas d'alternative est, quant à elle, réservée à l'usage hospitalier. Cette spécialité est désormais inscrite sur la liste I des substances vénéneuses et peut donc être prescrite et administrée à l'hôpital chez le nouveau-né prématuré et le nourrisson présentant un risque de carence ou de malabsorption en vitamine A, D, E et C. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) a été mise en place pour permettre de sécuriser l'accès en ambulatoire.

A partir du 10 avril 2017, les spécialités contenant du **zolpidem** devront être prescrites sur **ordonnance sécurisée**. Cette mesure est prise pour limiter le risque d'abus et de détournement, très important avec ce médicament, et favoriser son bon usage. Le zolpidem reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription est toujours limitée à 28 jours.

A partir du 1^{er} mars 2017, un **pictogramme** alertant sur les dangers de la prise de médicaments contenant du **valproate** ou un de ses dérivés pendant la grossesse (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote® ...) sera apposé sur les conditionnements extérieurs.



Une **modification de la formule de Levothyrox®** sera mise à disposition dans les pharmacies à la fin du mois de **mars 2017**. Cette modification est vouée à garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active et ne changent ni l'efficacité ni le profil de tolérance du médicament. Par mesure de précaution, l'ANSM préconise, pour certains patients, de réaliser un dosage de TSH quelques semaines après le début de la prise de la nouvelle formule. Par ailleurs, les couleurs des boîtes et des blisters sont modifiées : attention au risque d'erreurs.

L'ANSM a décidé de restreindre les indications des spécialités à base de **fluor** aux enfants de plus de six mois (Zymaduo®, Fluorex® et Fluostérol®) à partir du **7 février 2017**. En effet, les recommandations de la HAS en matière de prévention des caries dentaires ne prévoient pas la supplémentation en fluor par voie orale (comprimés, gouttes) chez les enfants de moins de 6 mois, âge habituel de la poussée dentaire.

Les préparations injectables de **kétamine** sont inscrites sur la **liste des stupéfiants** et devront suivre la réglementation applicable aux stupéfiants à compter du **24 avril 2017**. Ceci fait suite à une augmentation de son usage à des fins récréatives et du nombre de cas d'abus. Les signalements de trafic de kétamine sont également en hausse.

Le 17/02/2017, l'ANSM en lien avec l'Institut National du Cancer (INCa) a recommandé à titre de précaution, après consultation de professionnels de santé, d'éviter temporairement l'utilisation du **docétaxel** dans les cancers du sein localisés, opérables. Elle fait suite à la déclaration, depuis août 2016, de 5 cas d'issue fatale d'entérocolite sur terrain neutropénique sous traitement par docétaxel dans le cadre du traitement du cancer du sein. La qualité des lots a été immédiatement contrôlée et elle s'est révélée conforme aux spécifications de l'AMM. Une enquête de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités à base de docétaxel a été demandée le 13 septembre 2016 et les résultats ont été présentés le 28 mars 2017 (cf <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Docetaxel-information-suite-au-Comite-technique-de-pharmacovigilance-CTPV-du-28-mars-2017-Communique>). La recommandation de non utilisation du docétaxel dans les cancers du sein localisés opérables a été maintenue. Concernant l'utilisation du docétaxel dans les autres indications et au vu du délai court de survenue de ces effets indésirables, une surveillance (clinique et biologique) étroite, systématique et surtout précoce des patients est demandée. Une prescription systématique de facteurs de croissance est par ailleurs préconisée.

Pour rappel, la neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel (nadir 7 jours après le traitement). L'incidence des neutropénies fébriles avec ou sans sepsis peut être augmentée lors de l'association du docétaxel avec le trastuzumab. Une surveillance fréquente de la numération formule sanguine doit être effectuée chez tous les patients traités par le docétaxel avec adaptation de la dose en cas de survenue d'une neutropénie fébrile et/ou une infection neutropénique. Le docétaxel est contre-indiqué pour les patients dont le nombre initial de neutrophiles est $< 1500/\text{mm}^3$.

Psoriasis et traitement par antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.



Le psoriasis est une dermatose érythroscameuse chronique qui atteint 2% de la population(1). Il est caractérisé par un trouble de l'homéostasie épidermique (renouvellement accéléré) et un remaniement vasculaire aboutissant à une infiltration de cellules inflammatoires avec production de cytokines pro-inflammatoires. La forme clinique commune est le « psoriasis en plaques ». Les formes cliniques les plus graves correspondent au « psoriasis érythrodermique », au « psoriasis pustuleux » et au « rhumatisme psoriasique ».

Les lésions psoriasiques surviennent sur un terrain génétique particulier et certains facteurs peuvent induire ou aggraver un psoriasis (facteurs psychologiques, facteurs infectieux, obésité, alcool, tabac...). Cette affection peut également être d'origine iatrogène (2-4).

Plusieurs tableaux cliniques de psoriasis iatrogènes ont été décrits (3-5) :

- Aggravation d'un psoriasis préexistant,
- Apparition de plaques dans des zones antérieurement non atteintes,
- Survenue de la maladie de novo chez une personne jusque-là non atteinte.

Dans le cas du psoriasis iatrogène, les lésions cutanées sont parfois atypiques et sont dites « psoriasiformes »(5,6).

Les médicaments incriminés peuvent être classés comme suit (3):

Médicaments fortement associés au psoriasis : bêtabloquants, lithium, antipaludéens de synthèse.

Médicaments possiblement associés au psoriasis : anti-TNF α , inhibiteurs de l'enzyme de conversion, interférons, corticoïdes par voie systémique, tétracyclines, antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ou sartans.

Les sartans sont largement utilisés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Il existe très peu de cas de psoriasis secondaire à la prise de sartans rapportés dans la littérature(6). Les délais de survenue vont de 3 jours à 9 mois. L'évolution est favorable après l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. L'hypothèse mécanistique la plus citée est une augmentation de la prolifération kératinocytaire qui serait corrélée à celle de la concentration plasmatique de l'angiotensine II via une voie non AT1 non AT2 dépendante(7).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance française, environ 90 cas de psoriasis imputable à un traitement par sartan ont été notifiés, dont 40% correspondent à des cas d'aggravation de psoriasis préexistant.

Tous les sartans commercialisés en France sont concernés. Environ 40% des cas sont responsables d'hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation.

Il n'y pas de cas de décès. La majorité des cas correspond à des cas de psoriasis typique et la forme clinique commune est plus fréquente que les formes cliniques sévères. Le délai de survenue est le plus souvent inférieur à un an. L'évolution est favorable après l'arrêt de traitement dans environ 70% des cas.

Dans plus de la moitié des cas, les sartans ne sont pas les seuls médicaments suspectés. Les classes thérapeutiques les plus fréquemment associées sont les diurétiques, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques. En effet, la prise en charge de l'hypertension artérielle, peut nécessiter une bithérapie voire une trithérapie antihypertensive en fonction du niveau tensionnel du patient et des facteurs de risque cardiovasculaire associés. Ainsi, les sartans peuvent être associés à l'hydrochlorothiazide ou à l'amlodipine au sein d'une même forme pharmaceutique. Pensez-y !

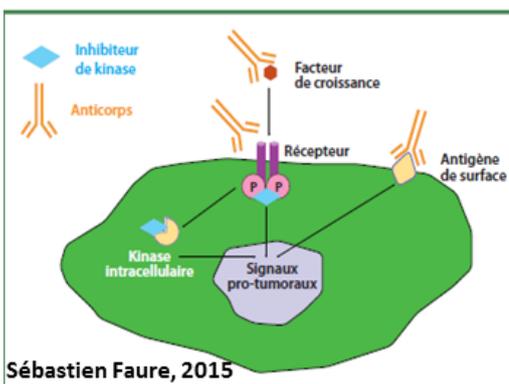
En résumé :

Le psoriasis lors d'un traitement par sartan, effet indésirable inattendu et méconnu, est un effet de classe pouvant être grave. Le délai de survenue est inférieur à un an. Un arrêt du traitement permet, généralement, une nette amélioration du psoriasis. Une étiologie médicamenteuse est à évoquer devant la survenue ou l'aggravation d'une pathologie préexistante.

CRPV de Reims

1. WHO (World Health Organisation). Global Report on Psoriasis [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.searo.who.int/publications/bookstore/documents/9241565187/en/>
2. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. [Psoriasis: physiopathology and immunogenetics]. *Pathol Biol (Paris)*. févr 2014;62(1):10-23.
3. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl*. août 2009;83:59-61.
4. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. juin 2000;1(3):159-65.
5. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthetic Dermatol*. janv 2010;3(1):32-8.
6. Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, Shah D, Lal S, Vinnakota R, et al. Psoriasis induced by losartan therapy: a case report and review of the literature. *Am J Ther*. mai 2011;18(3):e78-80.
7. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Lipsker D, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol*. sept 2002;147(3):617-8.

Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique en cancérologie : de quoi parle-t-on ?



Les thérapies ciblées et l'immunothérapie en cancérologie sont la base de la médecine personnalisée qui vise à proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur, en complément des traitements conventionnels¹. Compte-tenu d'un risque de confusion entre ces deux concepts, il convient de faire le point notamment sur leur mécanisme d'action et leur toxicité.

LES THÉRAPIES CIBLÉES

Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, les thérapies ciblées sont dirigées contre des molécules jouant un rôle dans les processus de tumorigénèse² (gènes, récepteurs, protéines effectrices).

Elles peuvent agir dans la cellule cancéreuse (petites molécules chimiques, identifiables au suffixe « -nib ») ou à sa surface (anticorps monoclonaux, suffixe « -mab » et protéines de fusion, suffixe « -cept »). Ces thérapies, dont l'objectif est d'inhiber la transduction des signaux intracellulaires de tumorigénèse, sont classées selon leur cible moléculaire, par exemple les protéines kinases, l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) ou encore le *vascular endothelial growth factor* (VEGF)^{2,3}.

Les **inhibiteurs de protéines kinases**, très nombreux, empêchent la phosphorylation de protéines cytosoliques ou de récepteurs transmembranaires à activité kinase. Ainsi, le récepteur *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) est la cible du crizotinib et du céritinib dont la toxicité est principalement digestive (dans les 2 à 4 jours suivant le début du traitement), mais aussi oculaire (dans les 15 jours suivant le début du traitement) et cardiovasculaire. Le récepteur *Janus kinase* (JAK) est ciblé par le ruxolitinib, la *Bruton tyrosine kinase* (BTK) par l'ibrutinib et la protéine *Break point Cluster Region - Abelson* (BCR-ABL) est par l'imatinib, le bosutinib et le ponatinib.

Ces 3 types d'inhibiteurs sont pourvoyeurs de cytopénies, d'hémorragies, d'ischémies et de réactivation du virus de l'hépatite B^{4,5}. Enfin, le vémurafénib et le dabrafénib ciblent la sérine-thréonine kinase BRAF et présentent un profil de sécurité principalement marqué par une toxicité cutanée quasi systématique survenant dans les jours suivant le début du traitement, ainsi que par une carcinogénèse paradoxale^{6,7}.

Les **inhibiteurs de l'EGFR** ont deux mécanismes d'action possibles : inhibition de la phosphorylation du domaine kinase du récepteur (lapatinib, erlotinib, géfitinib) ou de la liaison de ses ligands endogènes (trastuzumab, cétuximab). Ces molécules présentent une cardiotoxicité marquée par la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pouvant être majorée en cas de chimiothérapie associée, en particulier avec des anthracyclines². Elles présentent également une toxicité cutanée très fréquente² : folliculites dose-dépendantes (50 à 80%), syndrome mains-pieds (15 à 60%), xérose, eczéma...

Enfin, les **inhibiteurs du VEGF** empêchent la néovascularisation de la tumeur soit en ciblant spécifiquement le VEGF (bévacizumab) ou son récepteur (ramucirumab), soit en agissant comme un récepteur « leurre » (aflibercept). Certains d'entre eux ciblent également d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase (sunitinib, sorafénib).

Les principales toxicités des inhibiteurs du VEGF sont de type cardiovasculaire (hypertension artérielle : 20 à 60% des cas, insuffisance cardiaque : 0,6 à 3,8% des cas), rénal (protéinurie > 3 g/24 h), hémorragique (hémoptysies, épistaxis) ou encore thromboembolique².

L'IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE

Les traitements d'immunothérapie spécifique visent à restaurer l'efficacité du système immunitaire antitumoral en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement¹, par exemple *Programmed cell death-1* (PD-1) et *Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4* (CTLA-4). En condition pathologique, l'interaction de PD-1 et de CTLA-4 avec leurs ligands endogènes engendre des signaux inhibiteurs sur les lymphocytes T cytotoxiques à qui, par conséquent, les cellules tumorales échappent, permettant ainsi le développement de la tumeur⁸. Les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et l'anti-CTLA-4 (ipilimumab) présentent un profil de sécurité principalement axé sur des effets indésirables immunologiques dont la gravité serait corrélée à l'efficacité du traitement⁹. De nombreux organes et systèmes peuvent être concernés, notamment la peau (exanthème, vitiligo), le tube digestif (gastrite, diarrhée, colite), le foie (hépatite, insuffisance hépatique), les poumons (pneumopathie inflammatoire), les reins (néphrite tubulo-interstitielle) et le système endocrinien (hypophysite, thyroïdite, diabète). Les cinétiques de survenue et de régression de ces toxicités sont variables selon leur nature. Ainsi, classiquement, les atteintes cutanées sont observées en 2 à 4 semaines et régressent en 6 semaines, les colites surviennent en 5 semaines pour régresser en autant de temps, tandis que les atteintes hépatiques et endocriniennes se produisent en 7 semaines et persistent plusieurs mois, pouvant parfois être irréversibles⁸.

Pour conclure, thérapies ciblées et immunothérapie spécifique sont deux approches différentes dont le mécanisme d'action permet d'en comprendre la toxicité. Plusieurs de ces molécules font l'objet d'une **surveillance renforcée**^{*10}, dispositif permettant une identification rapide de nouvelles informations de sécurité. Ainsi, déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable susceptible d'être lié à ces thérapies, concourt à une plus grande connaissance de leur profil de sécurité pour une meilleure prise en charge des patients. Alors, pensez-y !

CRPV de Nancy

1. Site de l'INCA, consulté le 01/03/2017 : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
2. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? *Pathol Biol.* août 2012;60(4):234-8.
3. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actual Pharm.* mai 2015;54(546):57-61.
4. Gençler B, Gönül M. Cutaneous Side Effects of BRAF Inhibitors in Advanced Melanoma: Review of the Literature. *Dermatol Res Pract.* 2016;2016:5361569.
5. Communiqué ANSM : [file:///C:/Users/u996640/Downloads/DHPC_tyrosine_avril2016%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/u996640/Downloads/DHPC_tyrosine_avril2016%20(1).pdf)
6. Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D. BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management. *Chin Clin Oncol.* sept 2014;3(3):29.
7. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol.* oct 2015;151(10):1103.
8. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2012;30(21):2691-7.
9. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, Loqui C, Mössner R, Ugurel S, et al. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* juill 2016;14(7):662-81.
10. Site de l'ANSM, consulté le 08/03/2017 : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/\(offset\)/](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/)

* dispositif promu par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé



Vous nous avez rapporté...

Rhabdomyolyse et Curacne® (isotrétinoïne)

Il s'agit d'un adolescent âgé de 15 ans sans antécédent particulier hormis une acné sévère depuis 2 ans, pour laquelle un traitement par Curacne® (isotrétinoïne) est initié pendant l'été 2016 par un dermatologue à raison de 10 mg par jour.

Un mois plus tard, il bénéficie d'une consultation de suivi sans particularité, avec un bilan biologique normal. La posologie est augmentée à 20 mg/jour.

Un nouveau suivi biologique est réalisé 3 mois après l'instauration du traitement. Le bilan hépatique est normal excepté pour les ASAT, dosées à 3N (145 UI/L). Il n'y a pas de notion de prise d'alcool. Dans ce contexte, le traitement par Curacne® est arrêté.

Quelques jours plus tard, l'analyse du prélèvement sanguin de contrôle révèle une concentration de créatine phosphokinase à 13038 UI/L (N : 29-168 UI/L), ce qui signe une rhabdomyolyse, la fonction rénale restant normale par ailleurs. Les autres valeurs biologiques sont évaluées à 598 UI/L pour les ASAT (N<31 UI/L), à 188 UI/L pour les ALAT (N<35 UI/L), TP à 71%, LDH à 620 UI/L (N<295 UI/L). Les sérologies virales (VHA, VHB, VHC, VIH, EBV, CMV, VHE) sont négatives.

Le patient est immédiatement hospitalisé et hydraté par voie intra veineuse (2L/24h). A l'interrogatoire, le patient mentionne que quelques jours auparavant, il a fait deux heures de pompes.

L'évolution va être rapidement favorable dans les jours suivants, avec un retour à des valeurs d'ALAT, ASAT et CPK normales ou subnormales.

L'isotrétinoïne possède une toxicité musculosquelettique à type d'arthralgie, de myalgie avec la possibilité de survenue de rhabdomyolyse, particulièrement lors d'efforts physiques. Il est difficile dans ce cas particulier d'établir la partie attribuable au traitement et à l'effort physique, les deux étant probablement corrélés. Cet effet indésirable est mentionné dans le Résumé Caractéristiques du Produit des médicaments à base d'isotrétinoïne mais peut-être méconnu par les cliniciens, d'autant qu'il n'y a pas de recommandations de suivi biologique durant le traitement. A contrôler lors de douleurs musculosquelettiques inattendues.

CRPV de Besançon

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon

Tél. : 03-81-21-83-99

Fax : 03-81-21-83-98

Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr

Site internet : <http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

Dijon

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy

Tél. : 03-83-85-27-60

Fax : 03-83-32-33-44

Mail : crpv@chru-nancy.fr

Site internet : <http://crpv.chu-nancy.fr>

Reims

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr

Site internet : <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Strasbourg

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

Mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

