



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°4 OCTOBRE-NOVEMBRE-DECEMBRE 2018

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV	1
Carbamazépine et troubles de la perception auditive	1
VOS DEMANDES DE RENSEIGNEMENTS	3
Mésusage du DECONTRACTYL	3

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Carbamazépine et troubles de la perception auditive

Le CRPV de Rennes a récemment reçu le cas d'un patient, musicien à l'oreille absolue, qui a développé une modification de la perception de la tonalité des sons, de l'ordre d'un ½ ton plus bas, suite à l'introduction d'un traitement par carbamazépine LP 200 mg, ½ comprimé matin et soir, pour une épilepsie partielle. Dix ans plus tard, l'arrêt du médicament est associé à la disparition de cet effet indésirable.

Ce cas nous donne l'occasion de faire un point sur la modification de la perception des sons sous carbamazépine et autres antiépileptiques.

QUELQUES RAPPELS SUR LA CARBAMAZÉPINE – DONNEES DES MONOGRAPHIES

La carbamazépine (CBZ) est commercialisée en France sous les spécialités TEGRETOL® (libération immédiate ou prolongée) et ses génériques. Ces spécialités sont actuellement **indiquées** en neurologie dans le traitement des **épilepsies partielles ou généralisées**, le traitement des **douleurs neuropathiques** ainsi que des **névralgies du trijumeau et du glossopharyngien**. Dans le domaine de la psychiatrie, la CBZ est indiquée dans le traitement des **états d'excitation maniaque ou hypomaniaque** et dans la prévention des rechutes dans le cadre des **troubles bipolaires**. Elle est largement prescrite à travers le monde.

Comme l'indiquent les monographies, la CBZ est un **dérivé de la dibenzazépine**, agissant principalement sur les **canaux sodiques voltage-dépendants**. Par ailleurs, la **diminution de la libération du glutamate** et la **stabilisation des membranes neuronales** peuvent essentiellement expliquer les effets antiépileptiques. Enfin, les propriétés anti-maniaques de la carbamazépine semblent être dues à **l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline**.

TROUBLES DE LA PERCEPTION AUDITIVE SOUS CBZ – DONNEES DES MONOGRAPHIES

Les monographies des spécialités de CBZ mentionnent, parmi les effets indésirables auditifs, des « **troubles de la perception auditive** », **très rares**, sans plus de précision.

Les modifications de la perception de la hauteur tonale sont **décrites de façon plus détaillée dans la littérature**.

TROUBLES DE LA PERCEPTION AUDITIVE SOUS CBZ – DONNEES DE LA LITTÉRATURE

Présentation clinique

En 2006, Tatenò et al. ont publié une **série de 6 cas** de modification de la perception de la tonalité sous CBZ et **recensé 20 cas précédemment publiés** [1]. Étonnamment, sur l'ensemble de ces cas, **seul un patient n'était pas japonais**. La tranche d'âge rapportée de survenue de cet effet indésirable allait **de 4 à 42 ans (médiane de 14,5 ans)** avec une **prédominance féminine**.

Plus récemment, Gur-Ozmen et al. [2] ont publié un **autre cas** survenu chez une **patiente caucasienne** de 22 ans, épileptique, pianiste à l'oreille absolue, ayant été successivement traitée par CBZ puis oxcarbazépine ; elle signalait rétrospectivement avoir présenté une perception de tonalité d'un demi-ton plus bas suite à une

augmentation de posologie de CBZ et d'un demi-ton plus haut au moment d'une augmentation de dose d'oxcarbazépine ; les troubles avaient à chaque fois régressé spontanément sans modification du traitement antiépileptique ; la patiente était ultérieurement mise sous lacosamide sans récurrence de la symptomatologie.

Les cas rapportés concernent tous des **patients musiciens**, possédant **souvent l'oreille absolue**, qui sont probablement plus à même de remarquer des variations modérées de perception de la tonalité ; **75%** d'entre eux étaient **traités** par carbamazépine **pour une épilepsie**, les autres pour des troubles psychiatriques ou des douleurs neuropathiques [1-2].

Les **anomalies rapportées** sous CBZ par ces patients sont totalement similaires à celles décrites dans le cas clinique qui nous a été signalé, à savoir une **perception de la tonalité plus basse**, dans la grande **majorité** des cas **un demi-ton plus bas**.

La modification de la perception de la hauteur tonale est **apparue très rapidement après l'introduction** du médicament (en quelques heures à deux semaines). La **carbamazépinémie**, lorsqu'elle a été dosée, était généralement **dans la zone thérapeutique**.

Chez la majorité des patients, **l'effet indésirable a régressé**, également **de façon rapide**, à **l'arrêt** de la CBZ **ou à la diminution de la posologie**. **Quelques patients** ont constaté une **amélioration spontanée malgré la poursuite** du traitement à la même dose.

Physiopathologie

Les **mécanismes impliqués** dans la survenue de ces anomalies de perception tonale sous CBZ ne sont **pas élucidés**. Plusieurs **hypothèses** ont été **évoquées** : soit un **effet direct** de la CBZ sur le SNC, notamment **au niveau du tronc cérébral**, soit une **action locale** sur le système auditif, avec modification des **propriétés mécaniques de l'organe de Corti**, action sur le **muscle stapédien** ou sur la **tension de la membrane tympanique** [1-3].

Prédominance des cas japonais

Les **raisons** de la prédominance apparente des cas japonais ne sont pas identifiées ; il est possible qu'il existe une **prédisposition génétique** dans cette population. Notons par ailleurs que, selon Gur-Ozmen et al. [2], la **prévalence de l'oreille absolue** serait beaucoup **plus importante** chez les **sujets asiatiques** que dans les autres ethnies, les patients ayant l'oreille absolue étant probablement plus **sensibles aux modifications de perception** de la tonalité [2].

Quid des autres antiépileptiques ?

A **l'exception du cas** rapporté avec **l'oxcarbazépine** [2], dont la **structure** est **très proche de la CBZ**, les modifications de la perception de la hauteur tonale ne sont **pas décrites avec les autres antiépileptiques** [2].

TROUBLES DE LA PERCEPTION AUDITIVE SOUS CBZ – DONNEES DES BASES DE PHARMACOVIGILANCE

Dans la **base nationale de pharmacovigilance** (BNPV), en dehors du cas que nous rapportons, un **cas** de trouble de la perception de la hauteur tonale sous CBZ est enregistré. Il concerne un **enfant de 12 ans**, musicien, ayant **l'oreille absolue** ; son origine ethnique n'est pas précisée ; **suite à l'introduction de CBZ**, le patient a constaté une **perte de l'oreille absolue**, avec « l'impression de distorsions tonales et de fausseté des aigus, qui s'améliore dans les graves » ; à la consultation ORL, l'examen a retrouvé une **audiométrie tonale et vocale normales, pas d'hyposcousie ni d'acouphènes** ; les troubles ont **régressé en 2 jours** à **l'arrêt** de la **CBZ**. **Aucun cas de ce type** n'est **enregistré** avec l'oxcarbazépine, ni avec un **autre antiépileptique**.

De **très exceptionnels cas** de trouble de la perception de la hauteur tonale **sous CBZ** sont retrouvés dans la **base mondiale Vigilyze** (gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé). **Hormis le cas que nous rapportons et le cas évoqué ci-dessus issu de la BNPV**, les **cas** sont **très peu détaillés** (antécédents non rapportés hormis une épilepsie ayant motivé l'introduction de CBZ, pas de description des cas cliniques) ; dans **80% des cas, le CBZ est seul suspect** (dans les 20% restants, une ou plusieurs autres molécules sont co-suspectées avec la CBZ (lévétiracétam, lamotrigine, diphényldramine)).

AU TOTAL

- ✓ La modification de la perception de la tonalité des sons constitue un effet indésirable très rare de la CBZ, mais bien décrit dans la littérature par les patients musiciens. Parmi les autres antiépileptiques, seule l'oxcarbazépine pourrait entraîner un effet indésirable de ce type, mais beaucoup moins de cas sont rapportés.
- ✓ Dans tous les cas consultés, l'évolution a été rapidement favorable à l'arrêt du médicament ou à la diminution de la posologie, parfois même alors que le traitement était poursuivi à l'identique, sans séquelle à long terme.
- ✓ Très peu de cas ont été signalés en France, l'effet étant décrit presque exclusivement dans la littérature chez des patients japonais.

1. Tatenno A et al. Carbamazepine-Induced Transient Auditory Pitch-Perception Deficit. *Pediatr Neurol* 2006; 35(2): 131-4.
2. Gur-Ozmen S et al. Change of pitch due to carbamazepine and oxcarbazepine independently. *Seizure* 2013; 22(2): 162-3.
3. Maguire MJ. Music and epilepsy: A critical review. *Music and Epilepsy. Epilepsia* 2012; 53(6): 947-61.

Mésusage du DECONTRACTYL®

Le CRPV a été contacté récemment à 2 reprises au sujet de patients consommant jusqu'à 48 comprimés par jour de DECONTRACTYL® (méphénésine). Les cliniciens souhaitent connaître le risque d'abus et de dépendance avec cette molécule.

UTILISATION THERAPEUTIQUE DE LA MEPHENESINE

La méphénésine est un myorelaxant d'action centrale, disponible sur **prescription médicale facultative** et utilisé depuis plus de 70 ans dans le **traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses chez les patients âgés de plus de 15 ans**.

Actuellement, la méphénésine est disponible sous **forme de comprimés** (DECONTRACTYL® 500mg, comprimé ; AMM en France en 1998) et sous **forme topique** (DECONTRACTYL BAUME® contenant aussi du nicotinate de méthyle ; AMM en France en 1996).

La **posologie par voie orale** est de 1 à 2 comprimés, 3 fois par jour (soit **1,5 à 3 grammes par jour**).

La **durée d'action** de la méphénésine est **brève** (de l'ordre de 60 à 90 min après ingestion).

Sa **demi-vie** d'élimination est **courte** (T1/2 entre 0,5 et 1h).

PHARMACOLOGIE DE LA MEPHENESINE

Chef de file des myorelaxants d'action centrale, elle est dotée à **doses thérapeutiques** d'une **action dépressive de l'arc réflexe polysynaptique** (inhibition de l'interneurone), au niveau de la moelle épinière. A **doses plus élevées**, elle déprime **également l'arc réflexe monosynaptique** et **agit au niveau supraspinal** (tronc cérébral, noyaux de la base, thalamus). Un effet **stabilisant de membrane des motoneurones** participe à son action sur les réflexes médullaires. Elle est en outre dotée d'une **action anesthésique locale** proche de celle de la procaine. D'autres études suggèrent une **action sur la jonction neuromusculaire** (*curare-like action*) à doses élevées ; il est en effet observé un allongement de la période réfractaire du muscle strié *in vitro* et *in vivo*, sans blocage de la transmission neuromusculaire ; le mécanisme en est encore mal élucidé [1].

Globalement, les **données** sur ce médicament sont assez **anciennes et limitées** et montrent que **les chercheurs ne se sont intéressés qu'à son action myorelaxante**. **Aucune étude pharmacologique** n'a été conduite dans le but d'**explorer d'éventuelles autres propriétés** de la méphénésine [2].

Cependant, certaines publications ont noté des **effets sédatifs**, comparables à ceux des barbituriques, et qui avaient pu être **exploités à des fins de sevrage alcoolique** (ce qui laisse penser à une action sur le système GABA) [2]. Une série de publications des années 1950 a décrit par ailleurs des **effets** en lien avec la prise de méphénésine tels une **euphorie**, un **sentiment de bien-être**, une **relaxation**, une **anxiolyse** (diminution des besoins en sédatifs barbituriques), une **sociabilité accrue**, et une **diminution de la consommation d'alcool** [3]. Dans

ces publications, certaines personnes consommant de la méphénésine **recherchaient sciemment l'apparition de ce genre d'effets** ; ainsi en Grande Bretagne, alors que la méphénésine était disponible comme médicament sans ordonnance contre les troubles du sommeil, des publications mentionnaient la survenue d'effets sédatifs légers, parfois recherchés, avec crainte d'abus à visée sédatrice, en quantités supérieures à celles préconisées ; citons aussi un mésusage avéré de la méphénésine, là encore à visée sédatrice et probablement anxiolytique, à la place de l'alcool lourdement taxé [4].

En **France, depuis quelques années**, des **cas d'abus** et de **dépendance** à la méphénésine ont été observés chez des **sujets** présentant souvent un **profil addictif connu** et ayant bénéficié **initialement** d'un **traitement par cette molécule** (DECONTRACTYL® comprimé).

RESULTATS DE L'ENQUETE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE SUR LA MEPHENESINE

A la suite de ces signalements, l'ANSM a **diligenté** l'ouverture d'une **enquête officielle d'addictovigilance** concernant les médicaments contenant ce principe actif. Cette enquête a été confiée au **Centre d'Evaluation et d'Information sur le Pharmacodépendance (CEIP) de Lyon**. Les **résultats** ont été présentés à la **Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en avril 2012** [4].

Potentiel de dépendance : données animales

Peu de données sont disponibles. En 1983, une étude sur des rats rendus dépendants au phénobarbital a évalué la dépendance croisée avec plusieurs psychotropes dont la méphénésine [4, 5].

Le psychotrope testé était administré à H+17 après l'arrêt du phénobarbital (apparition des 1^{ers} signes de sevrage au phénobarbital) et jusqu'à H+48. La sévérité des signes de sevrage au phénobarbital (SSP) était évaluée. L'administration de méphénésine à dose élevée (200 à 300 mg/kg/6h) aboutissait à une suppression des SSP sévères, en particulier les convulsions. La nécessité de doses importantes de méphénésine était relevée par les auteurs. Ces données suggéraient une possible dépendance croisée, à doses élevées, avec les barbituriques.

Potentiel de dépendance : données humaines

Aucune étude évaluant ce potentiel dans l'espèce humaine n'a été retrouvée dans la littérature. **Cependant**, plusieurs publications font état d'**effets subjectifs** chez les patients traités pouvant faire **évoquer l'existence d'un potentiel d'abus** chez l'Homme.

Enfin, une **publication récente** [3] fait état d'une **série de 5 patients dépendants** à la méphénésine, avec **installation d'une tolérance et de signes de sevrage à l'arrêt** (tremblements et irritabilité) avérés chez l'un d'entre eux (non renseigné chez les 4 autres).

Notifications d'abus/dépendance

Une **vingtaine d'observations d'abus et de pharmacodépendance collectées par les réseaux d'addictovigilance et de pharmacovigilance** a été identifiée dont 18 après 2006.

Le faible nombre de cas analysés ne permet pas de faire une analyse statistique. Toutefois, il est à noter une **plus grande proportion de femmes** (n=13) ; la **moyenne d'âge est de 40 ans** pour les femmes et de 39 ans pour les hommes avec une dispersion des extrêmes d'âge peu importante [29 ans - 52 ans].

Lorsque l'item a été renseigné, les sujets présentant une dépendance à la méphénésine ont eu dans la **majorité des cas des antécédents d'abus ou de dépendance** : tabac, alcool, substances illicites et/ou médicaments (benzodiazépines ou apparentés, codéine + paracétamol, kétamine).

La **consommation journalière** de méphénésine était en général d'une **boîte soit 12 grammes**, en une ou deux prises. Chez **un patient**, la consommation était de **2 à 7 boîtes par jour**. Lorsque la **durée de consommation** était renseignée, elle était systématiquement de **plus de 6 mois et pouvait être de plusieurs années** (jusqu'à 10 ans).

Les effets recherchés sont, dans la plupart des cas, des effets sédatifs, anxiolytiques et une euphorie.

Avis de la Commission

La Commission **s'est positionnée comme favorable**:

- à la **modification** du résumé des caractéristiques du produit (**RCP**) et de la notice pour signaler le risque d'abus et de dépendance (RCP non implémenté à ce jour) ;
- à l'**information des médecins et pharmaciens** après cette modification ;
- au **maintien de la surveillance** par le réseau d'addictovigilance.

REEVALUATION NATIONALE DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE DES SPECIALITES A BASE DE MEPHENESINE (DECONTRACTYL® 500 MG, COMPRIME ENROBE ET DECONTRACTYL BAUME®, POMMADE)

En **octobre 2017**, la **Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques** des produits de santé de l'ANSM a rendu son avis sur la **réévaluation du rapport bénéfice/risque (B/R) des spécialités de méphénésine** [1].

Contexte

La réévaluation de la spécialité DECONTRACTYL® 500 mg comprimé s'inscrivait dans le **contexte des signalements d'abus et de dépendance** identifiés dans l'enquête officielle d'addictovigilance évoquée ci-dessus **ainsi que de la déclaration par les CRPV** (centres régionaux de pharmacovigilance) **de plusieurs cas marquants graves** auprès de l'ANSM.

Efficacité/Positionnement

Le compte-rendu de cette réévaluation indique que les **données d'efficacité** disponibles montrent un **niveau de preuve faible** pour les 2 formes pharmaceutiques de la méphénésine. Le bénéfice attendu est essentiellement basé sur la pharmacologie et le mécanisme d'action.

En outre, il ne s'agit pas de traitements de première intention.

Profil de sécurité

Données du laboratoire jusqu'en décembre 2015

- Pour la **voie orale**, le laboratoire a recueilli **225 cas d'effets indésirables (EI)**, dont **36 % graves**. Les SOC (System Organ Class) les plus fréquents étaient des **affections psychiatriques**, des **lésions et intoxications**, ou encore des **troubles du système nerveux**. Les EI les plus fréquemment retrouvés étaient des **abus de drogues et de médicaments**, des cas de **pharmacodépendance**, des **surdosages volontaires**, des **malaises**, ou des **sensations vertigineuses**. Le laboratoire a également recensé **des cas d'hypersensibilité** ainsi que **78 cas d'addiction**, dont 32 transmis par l'ANSM.

- Pour la **voie topique**, **418 cas d'EI** ont été déclarés, dont **5 % graves**. Les SOC les plus fréquents étaient les **anomalies au site d'application**, ou encore les **affections de la peau**. Bien que ce médicament soit réservé à l'adulte, **9% des cas** sont survenus chez des **enfants**.

Données des CRPV jusqu'au 31 juillet 2016

Pour la voie orale, **116 cas d'EI**, dont **46,5 % graves**, ont été recueillis. La méphénésine était le **seul médicament suspect** dans **71 % des cas**. Les **SOC** les plus fréquents étaient les **affections du système nerveux**, de la **peau**, ainsi que des **troubles généraux**. Le **nombre de cas a fortement augmenté depuis 2010**. Le **retrait du marché en 2013** d'un myorelaxant plus puissant, le **tétrazépam** (en raison de réactions cutanées graves) et la vente libre de la méphénésine favoriseraient l'utilisation de ce médicament.

Pour la **forme topique**, **139 cas** ont été recueillis. Ils concernaient majoritairement des **femmes**. **Vingt-quatre cas** concernant des **enfants** ont cependant été répertoriés. DECONTRACTYL® BAUME était le **seul médicament suspect dans plus de 90 % des cas**, avec une **imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable** dans la grande majorité des cas.

Données des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A) jusqu'au 31 juillet 2016

Jusqu'en 2012, 20 cas avaient été enregistrés (date du rapport de l'enquête d'addictovigilance), et **39 nouveaux cas ont été signalés depuis 2012**. Ils concernent **essentiellement des femmes**, âgées en **moyenne de 38,2 ans**, ayant des niveaux de **consommation pouvant atteindre 144 g/j**. Parmi les autres sources dont disposent les centres d'addictovigilance, on retrouve :

- 14 « divers autres signaux » (DivAS) : il s'agit essentiellement de signalements par des pharmaciens de demandes fréquentes ou anormales ;
- 3 décès dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) ;
- 1 cas dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) en 2015 ;
- 2 cas dans l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) en 2014.

Données de la littérature

S'agissant de la **forme orale**, la Commission de suivi du rapport B/R évoquait **1 cas de choc anaphylactique, 2 cas d'addiction avec décès** et une **série de 6 cas français de dépendance** [3].

La forme **topique** a été associée à **2 cas d'érythème polymorphe, 1 cas de dermatite de contact, et 2 cas de PEAG** (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées, considérant les cas graves d'hypersensibilité, de réactions locales et de malaises, considérant les signalements d'abus et de dépendance identifiés avec DECONTRACTYL® 500 mg comprimé, qui s'amplifient depuis 2012, la Commission a estimé, par 14 voix pour et 1 abstention, que le **rapport B/R de la spécialité DECONTRACTYL® 500 mg comprimé était défavorable** dans l'indication de l'AMM chez l'adulte « traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses ».

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité présentées, considérant les réactions au site d'administration (principalement des érythèmes, prurit) et les sensations de brûlures rapportées, concernant notamment des enfants par transfert passif après application chez la mère, la Commission a estimé, à l'unanimité, que le **rapport B/R de la spécialité DECONTRACTYL BAUME® était défavorable** dans l'indication de l'AMM « traitement local d'appoint des douleurs d'origine musculaire de l'adulte ».

A ce jour, suite à cette réévaluation, l'ANSM n'a pas encore statué sur le maintien sur le marché des spécialités de méphénésine.

1. Réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de méphénésine (DECONTRACTYL® 500 mg, comprimé enrobé et DECONTRACTYL BAUME®, pommade). Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM. 03 octobre 2017. Compte-rendu. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7ca9b3fe58e79b9741030035a0b969bb.pdf
2. El Balkhi Set al. Abus et intoxication mortelle à la méphénésine. *Toxicologie Analytique & Clinique* 2016; 28: 85-89.
3. Djezzar S et al. Mephenesin Dependence. A Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2012; 32(5): 736-738.
4. Enquête officielle d'addictovigilance sur la méphénésine. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de l'ANSM. 19 avril 2012. Compte-rendu. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/292257b175710ab7c96020e1c019477d.pdf
5. Tagashira E et al. Cross-physical dependence liability of psychotropicdrugs in rats dependent on barbiturates. *Japan J Pharmacol* 1983; 33: 659-669.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-
épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information
sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU La Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Loyal EL ARIDI, Marion GIRARD, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Brendan LE DARE, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal janvier 2019.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau_crpv

