



### SOMMAIRE

#### CAS

#### D'ICI ET D'AILLEURS



**Vaccination anti-grippale au sein de la population pédiatrique**

#### LITTÉRATURE



**Hyponatrémie sous antidépresseurs : pas que les IRS !!**

**Ulcérations cutanées et Nicorandil**

**Le valaciclovir : une cause possible de DRESS à ne pas négliger ?**

**Acetazolamide et cristallurie**

#### INFOS DES AUTORITÉS DE SANTÉ



**Acetazolamide contre-indiqué pendant la grossesse**

**Diclofénac et risque cardiovasculaire**

**Valproate et dérivés, contre-indication pour les femmes enceintes et en âge de procréer**

**Théralène® (Alimémazine) : restriction des indications**

**Nouvelle contre-indication des rétinoïdes cutanés**

**Acétate de cyprotérone et risque de méningiome**

**Le syndrome de perfusion au Propofol**





## Vaccination anti-grippale au sein de la population pédiatrique (S. Fatih)

Nous avons été contactés par plusieurs professionnels de santé au sujet d'Influvac tetra et son implication dans la campagne vaccinale.

Il semble judicieux d'attirer l'attention au sujet des vaccins pouvant être délivrés :

Quatre vaccins grippaux sont disponibles pour la campagne de vaccination 2018-2019 :		
Nom du vaccin	Type de vaccin	Population ciblée
<b>Vaxigrip Tetra (Sanofi Pasteur)</b> <b>Fluarix Tetra (GSK)</b>	Tétravalent (2 souches de virus type A et de 2 souches de virus type B)	Enfants à partir de 6 mois et adultes
<b>Influvac Tetra (Mylan)</b>	Tétravalent (2 souches de virus type A et de 2 souches de virus type B)	<b><u>Adultes à partir de 18 ans</u></b>
<b>Influvac (Mylan)</b>	Trivalent (2 souches de virus type A et de 1 souche de virus type B)	Enfants à partir de 6 mois et adultes

Il est à noter qu'**INFLUVAC TETRA n'a pas d'indication en pédiatrie** : il est réservé à l'adulte à partir de 18 ans, à la différence du vaccin trivalent INFLUVAC et des deux autres vaccins tétravalents, FLUARIX TETRA et VAXIGRIP TETRA dont l'indication concerne les adultes et les enfants à partir de 6 mois.

### A noter

Si par erreur, le vaccin Influvac Tetra est administré à un enfant, pas de surveillance médicale particulière. Influvac Tetra devrait disposer d'une AMM chez l'enfant à partir de 3 ans très prochainement.





## Hyponatrémie sous antidépresseurs : pas que les IRS !! (M. Sassier)

L'hyponatrémie sous antidépresseurs est un effet indésirable connu bien que celui-ci ne soit pas toujours rapporté dans les monographies malgré les cas décrits dans la littérature.

On retrouve bien cet effet dans les monographies des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) +/- noradrénaline (IRSNA) et de la mirtazapine (antagoniste  $\alpha_2$  présynaptique), mais pas pour les autres antidépresseurs.

Le mécanisme n'est que partiellement élucidé mais serait probablement lié à une **sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)**.

Une étude de pharmaco-épidémiologie (analyse cas/non cas) a été réalisée à partir des données enregistrées par les centres régionaux de pharmacovigilance dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période de 2004 à 2013 afin de préciser l'augmentation de risque d'hyponatrémie parmi les différents antidépresseurs.

**Dans cette analyse, toutes les classes d'antidépresseurs étaient statistiquement associées à la survenue d'une hyponatrémie.**

**Cette étude incite à rester vigilant aux troubles ioniques sous tous les antidépresseurs, pas seulement sous IRS.**

L'apparition de troubles neurologiques (troubles de la conscience, convulsions...) suite à l'initiation d'un traitement antidépresseur doit faire évoquer une hyponatrémie potentiellement iatrogène.

Aucune surveillance du ionogramme n'est précisée dans les monographies, cependant **certains auteurs préconisent de vérifier la natrémie avant l'introduction du médicament et à quelques semaines notamment pour les patients à risque (âge > 65 ans, sexe féminin, IMC bas, association avec des diurétiques thiazidiques...).**





## Ulcérations cutanées et Nicorandil (C. Boulay)

Bien que le risque d'ulcérations cutanées au Nicorandil soit maintenant bien connu des prescripteurs, il existe encore des retards de diagnostic en raison du délai de survenue plutôt long et de localisations atypiques.

Le CRPV de Lille a publié très récemment une étude visant à rappeler aux cliniciens cet effet, en mettant en évidence le risque d'erreur de diagnostic. 33 cas d'ulcérations cutanées imputées au Nicorandil, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance entre 1994 et 2017 ont été retenus pour l'étude.

**Le délai d'apparition** entre l'introduction du Nicorandil et les ulcérations cutanées est **généralement long, plus d'un an**.

**Le délai de diagnostic** est **variable**, avec un diagnostic immédiat dans 7 cas (1/4 des cas), et un retard de diagnostic de 12 ans dans un cas. Le délai dépassait 4 mois dans les 3/4 des cas.

**Les localisations** préférentielles sont les membres inférieurs, le thorax et le visage. Les ulcérations peuvent être localisées sur des cicatrices de chirurgie ou de traumatisme.

**Des facteurs de risque** d'ulcérations cutanées, telles que maladies veineuses ou artérielles ou des cicatrices, une chirurgie, ont été observés dans la moitié des cas.

**Conduite à tenir** La survenue d'ulcérations sous nicorandil, quelle que soit la localisation, doit conduire à l'arrêt définitif du traitement pour éviter la survenue de complications et favoriser la guérison.

**L'évolution à l'arrêt** du Nicorandil est généralement rapidement observée.

**NB : Des ulcérations des muqueuses peuvent également être observées avec le Nicorandil !**

## Mécanisme

Des équipes ont émis des hypothèses pour expliquer cet effet. Celui-ci pourrait être lié au métabolisme du Nicorandil qui engendre deux molécules : acide nicotinique et nicotinamide qui, si elles s'accumulent (après augmentation de posologie par exemple ou posologie trop importante depuis plusieurs mois), se distribuent à l'ensemble de l'organisme.

L'acide nicotinique en excès pénétrerait dans des lésions pré-existantes, provoquant une ulcération et le nicotinamide favoriserait, par une augmentation du flux sanguin dans les tissus en bordure de cicatrice, la prolifération épithéliale des zones lésées.

Cette hypothèse, selon les auteurs, corrobore les caractéristiques des lésions dues au Nicorandil : **profondes, à bord net et fond propre, sans œdème, douloureuses, persistantes, s'aggravant progressivement, conduisant parfois à la formation de fistules**.



## Le valaciclovir : une cause possible de DRESS à ne pas négliger ? (N. Massy)

C'est ce que suggèrent dans le British Journal of Dermatology de septembre dernier Ingen-Housz-Oro et AL.(1) qui rapportent trois cas de drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) liées à ce traitement avec positivité des patch tests pour ce médicament alors qu'ils sont négatifs pour les produits pris de façon concomitante.

Jusqu'à présent, en dehors de réactions bénignes et de dermatites de contact causées par l'aciclovir topique, seul un cas de réaction indésirable cutanée grave, un cas de syndrome de Stevens-Johnson lié à l'aciclovir, avait été publié (2) et si 30 cas de DRESS mettant en cause le valaciclovir étaient rapportés aux autorités françaises de pharmacovigilance, seuls deux avaient une suspicion forte et aucun n'avait bénéficié d'exploration allergologique.

Le valaciclovir, largement utilisé pour le traitement et la prévention des infections à Herpesvirus, en particulier après greffes, est généralement considéré comme ayant un très bon rapport bénéfice/risque. Compte-tenu de sa faible notoriété et de son association fréquente à des médicaments plus à risque de DRESS, tels que l'allopurinol ou le cotrimoxazole, en particulier dans les maladies hématologiques, son implication dans les réactions cutanées peut être négligée.

Ce récent papier nous rappelle que **la chronologie est essentielle** dans l'évaluation de la causalité et que le valaciclovir mérite d'être inclus dans les explorations allergologiques des patients.

1. Valaciclovir: a culprit drug for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms not to be neglected. Three cases. Ingen-Housz-Oro et AL. Br J Dermatol. 2018 Sep 17
2. Stevens-Johnson syndrome induced by treatment with acyclovir. Fazal BA et AL Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1995;21:1038-1039

## Acétazolamide et cristallurie (B. Chretien)

L'acétazolamide, inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique présent surtout en France (spécialité DIAMOX®) est indiqué notamment dans l'alcalose métabolique au cours de décompensation d'insuffisance respiratoire chronique, dans l'hypertonie et dans le mal des montagnes.

LIU et al. rapportent le cas d'un patient de 55 ans qui a développé une insuffisance rénale aigue anurique sur une période de 12 heures, après 10 jours de traitement par Acétazolamide à 375 mg/jour<sup>1</sup>. Cette atteinte rénale était liée à la **formation de cristaux d'Acétazolamide au niveau des tubules rénaux**. En effet l'Acétazolamide n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par le rein. Si l'urine est acide l'Acétazolamide est alors sous forme insoluble et des cristaux peuvent se former<sup>1</sup>.

On retrouve dans la littérature d'autres cas d'atteintes rénales aiguës survenant **entre 2 jours et 3 semaines après la mise sous traitement** et nécessitant hémodialyse et/ou intervention urologique.

Les cliniciens doivent connaître ce risque et sensibiliser leurs patients utilisant ce médicament en haute altitude.

**Le conseil** de maintenir une **bonne hydratation** lors d'un traitement par Acétazolamide est très important dans la prévention de cristallurie aigue sous Acétazolamide, qui bien que rare peut compromettre le pronostic vital.

Anuric acute kidney injury due to low dose oral acetazolamide with hypercrystalluria. LIU, Xiaoxuan et AL Clinical & experimental ophthalmology, 2017, vol. 45.





## Acétazolamide contre-indiqué pendant la grossesse (C. Boulay)

En raison du risque de tératogénéicité et de foetotoxicité de l'acétazolamide, l'ANSM contre-indique l'utilisation des médicaments Diamox et Défiltran chez la femme enceinte.

L'Acétazolamide est tératogène dans plusieurs espèces animales et des cas de malformations ont été rapportés chez l'homme.

La concordance entre les cas de malformations observés chez l'animal et ceux observés chez le fœtus (malformations affectant le système oculaire, la face et le squelette) lors d'une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, ainsi que la concordance avec le mécanisme d'action de la molécule soutiennent ce signal.

Défiltran est utilisé pour le traitement local des œdèmes post traumatiques ou post opératoires.

Diamox est utilisé dans le traitement du glaucome, de certains troubles métaboliques (alcaloses), en particulier chez des patients ayant une insuffisance respiratoire ou encore le mal des montagnes.

En effet, en raison de son mécanisme d'action, le risque pour le fœtus ne concerne pas uniquement le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

Des anomalies métaboliques (acidose métabolique, hypocalcémie et hypomagnésémie, déshydratation et hypophosphatémie), des anomalies du volume amniotique et des retards de croissance ont été rapportés chez le nouveau-né exposé pendant la grossesse.

La spécialité Défiltran est dorénavant contre-indiquée tout au long de la grossesse ;

Les spécialités Diamox :

- sont contre-indiquées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, des alternatives plus sûres pour l'enfant à naître étant disponibles à cette période de la grossesse ;
- ne doivent pas être prescrites aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. En effet, en raison de leur utilisation en urgence dans le traitement du glaucome, des conséquences graves pour la mère en absence de prise en charge (cécité et lésion irréversible de la rétine), et d'absence d'alternative plus sûre durant cette période, l'utilisation de Diamox au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres est réservée aux situations d'absolue nécessité.





## Diclofénac et risque cardiovasculaire (G. Bertoliatti)

Une étude publiée le 04/09/2018 dans le British Medical Journal par Schmidt M and al revient sur le risque de survenue d'effets indésirables graves cardiovasculaires associés à la prise de Diclofenac. Cette étude est basée sur un registre qui consigne l'ensemble des prescriptions pour toute la population danoise.

Les auteurs se sont basés sur le taux d'effets cardiovasculaires graves, **fibrillation auriculaire, AVC ischémique, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque**, survenus dans les 30 jours après l'initiation du Diclofenac pour établir cette comparaison.

Cette nouvelle étude suggère un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires du Diclofenac **même à faible dose et pour des durées d'utilisation courtes (30 jours)** comparé à d'autres traitements (paracétamol, ibuprofène, naproxène).

**Les auteurs recommandent de ne pas utiliser le Diclofénac en automédication et de réserver cette molécule à un traitement en seconde intention.**

En France, toutes les spécialités à base de Diclofénac destinées à la voie orale sont listées et ne sont donc pas disponibles sans ordonnance.

Au vu de cette étude et dans l'attente d'une réévaluation l'année prochaine, l'ANSM rappelle les règles de bon usage concernant le Diclofénac:

- **instauration du traitement précédée d'une évaluation attentive prenant en compte les risques cardiovasculaires du patient,**
- **utilisation de la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes.**

*Morten Schmidt et al Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies, BMJ 2018;362*

*Rappel du bon usage du diclofenac après la publication d'une nouvelle étude relative au risque cardiovasculaire. ANSM. 26/09/2018*

## Valproate et dérivés, contre-indication pour les femmes enceintes et en âge de procréer (S. Fedrizzi)

Depuis juin 2018, le valproate est **contre-indiqué au cours de la grossesse (contre-indication absolue) que ce soit dans les troubles bipolaires ou dans l'épilepsie.**

De même, il est **contre-indiqué chez les filles et femmes en âge de procréer** sauf circonstances exceptionnelles (épilepsies résistantes aux autres traitements) et en prenant toutes les mesures nécessaires pour éviter la survenue d'une grossesse. Ces situations doivent faire l'objet d'une évaluation au cas par cas et d'une réévaluation annuelle.

Les conditions du programme de prévention des grossesses sont reprises dans un guide détaillé qui vient d'être mis à la disposition des professionnels de santé concernés. Une brochure est disponible à destination des patientes traitées actuellement.





## Théralène® (Alimémazine) : restriction des indications (B. Chretien)

L'alimémazine est un dérivé de la phénothiazine possédant des propriétés antihistaminiques H<sub>1</sub> de première génération avec une activité sédatrice très importante, ainsi qu'une activité neuroleptique, anti-dopaminergique, adrénolytique, et anticholinergique périphérique, commercialisée sous forme de **Théralène® 5 mg cp secable**, **Théralène® 4% sol. buvable en gouttes** (ces deux formes étant de liste II) et **Théralène® 0,05% sirop** (qui jusqu'à maintenant pouvait être délivré sans prescription médicale).

Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité avec prise en compte des effets indésirables notifiés en pharmacovigilance (sommolence et sédation, troubles parkinsoniens, syndromes malins des neuroleptiques, confusions, hallucinations, complications ischémiques digestives sévères, hypotensions orthostatiques dues à un effet  $\alpha$ -bloquant) et les alternatives thérapeutiques existantes mieux tolérées

- **l'indication est maintenant restreinte au seul traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires de l'adulte<sup>1</sup>,**
- **toutes les formes de Théralène® sont maintenant à prescription obligatoire<sup>2</sup>** de liste I avec une utilisation possible à partir de 3 ans pour la forme sirop, de 6 ans pour la forme de comprimés et plus de 20 kg de poids corporel pour la forme de gouttes, en 2<sup>ème</sup> intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (liées à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales.

A noter que l'aspect et les couleurs des **conditionnements extérieurs** de THERALENE 0,05 % sirop et de THERALENE 4% suspension buvable **ont été modifiés** afin d'éviter le risque de confusion entre les 2 formes.

1. *Théralène® : restriction des indications et actualisations des informations relatives au profil de sécurité. Médicaments désormais soumis à prescription médicale obligatoire. ANSM. 24/09/2018*
2. *Arrêté du 04/09/2018 modifiant les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses et portant classement sur les listes des substances vénéneuses–Alimémazine (JO 07/09/2018)*

## Nouvelle contre-indication des rétinoïdes cutanés (S. Fatih)

Nous savions déjà que les rétinoïdes utilisés par voie orale étaient contre-indiqués chez la femme enceinte et en âge de procréer sans contraception efficace dû à leur effet tératogène.

Suite à un rapport commandé par l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) en juin 2018, dans un but d'harmonisation sur la prévention des risques encourus par l'utilisation de ces thérapeutiques, **les rétinoïdes cutanés (trétinoïne, isotrétinoïne, adapalène, tazarotène) sont désormais contre indiqués chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse.**

Après réévaluation de la balance bénéfice/risque, **la fraction de rétinoïdes appliquée par voie cutanée atteignant la circulation générale ne peut pas être considéré comme nulle** même si celle-ci reste infime.

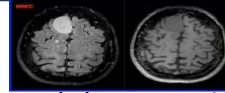
Un courrier informera les professionnels de santé en début d'année 2019.







## Acétate de cyprotérone et risque de méningiome (E. Terro)



Méningiome para-sagittal | IMAGING CONSULT

L'acétate de cyprotérone (Androcur et dérivés) est un dérivé de la progestérone ayant des propriétés anti-androgéniques, utilisé pour traiter des pathologies hormonales comme l'hirsutisme (chez la femme), certains cancers de la prostate et des paraphilies (avec psychothérapie associée). Le risque de méningiome (tumeur bénigne des méninges) sous acétate de cyprotérone était déjà stipulé dans le RCP du médicament depuis 2011 (signal européen lancé par la France en 2009).

Selon les premiers résultats d'une étude pharmaco épidémiologique menée par l'ANSM sur 250 000 femmes traitées par cyprotérone, il existe une **augmentation du risque de méningiome avec la durée d'utilisation, la posologie et l'âge des patients exposés à l'acétate de cyprotérone** (une dose élevée d'acétate de cyprotérone augmente de 7 fois le risque de méningiome par comparaison aux femmes faiblement exposées ou qui ont stoppé le traitement et de 20 fois pour une dose cumulée de 60g). Après publication des résultats de l'étude, une réévaluation du bénéfice/risque de l'acétate de cyprotérone sera effectuée au niveau européen.

**Les recommandations de l'ANSM** font suite à l'avis du comité pluridisciplinaire d'experts indépendants (CSST) réuni le 1er octobre 2018 :

### ... concernant les indications ...

- Maintien pour le traitement des hirsutismes féminins majeurs (si retentissement grave sur la vie psychoaffective et sociale) avec renforcement de l'encadrement et du suivi.
- Indications hors-AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré à proscrire
- Utilisation non recommandée chez l'enfant et la femme ménopausée

### ... en pratique ...

- **Réévaluation annuelle de la prescription** (indication et posologie) en fonction du rapport bénéfice/risque et de l'évolution des symptômes
- **Utilisation de la posologie minimale** efficace et proscription des utilisations prolongées et à fortes doses
- **Surveillance radiologique** avec réalisation d'une IRM cérébrale en début de traitement pour tous les patients, à 5 ans puis tous les 2 ans (si IRM à 5 ans normale). Les médecins doivent contacter leurs patients traités par Androcur et génériques pour réévaluation de la poursuite du traitement et envisager un contrôle par IRM (si traitement poursuivi). Pas de nécessité d'imagerie cérébrale si traitement arrêté ou si pas de signe clinique.
- **Si découverte de méningiome : arrêt définitif du traitement** avec avis neurochirurgical recommandé (il y a régression ou stabilisation des méningiomes sous acétate de cyprotérone régressant après arrêt du médicament).



Dessin : Ciclo et hirsutisme... | Bouzou's Weblog - WordPress.com

Un document d'information pour les patients sera réalisé. L'ANSM a mis en place un numéro vert pour répondre aux questions des patients ou de leur entourage : **0.805.04.01.10** . Les patients doivent revoir leur médecin, sans urgence, pour évaluation de la poursuite de l'acétate de cyprotérone et effectuer des examens complémentaires.

Acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) et risque de méningiome : recommandations de l'ANSM pour la prise en charge des patients - Lettre aux professionnels de santé ANSM. 08/10/20





## Le syndrome de perfusion au Propofol (s. Fatih)

Les Centres Régionaux de PharmacoVigilance ont récemment eu connaissance de deux cas de syndrome de perfusion au Propofol, entraînant le décès des patients.

Le Propofol est un des agents anesthésiques les plus couramment utilisés en soins intensifs, de par son action sédatrice et hypnotique, le plaçant comme une alternative intéressante aux benzodiazépines.

Aux côtés de ses nombreux avantages, on retrouve bien évidemment des effets indésirables pouvant être réversibles (nausées, vomissements, hypotension...), mais aussi un ensemble de défaillances organiques pouvant aboutir au décès du patient : **le syndrome de perfusion au Propofol (SPP ou PRIS (Propofol related infusion syndrom))**.

La mise en évidence d'un syndrome de perfusion au Propofol peut être parfois difficile à diagnostiquer : Ils peuvent se manifester par l'apparition de signes cliniques non spécifiques : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, défaillance cardiaque...

### Plusieurs facteurs de risque ont pu être identifiés :

- Patients de moins de 16 ans pour la sédation continue
- Modification du métabolisme concernant les carbohydrates en acide gras
- Co-administration de Metformine
- Diminution de l'apport tissulaire en oxygène
- Lésion neurologique grave et/ou sepsis...

Dans l'hypothèse d'un SPP, il convient d'arrêter immédiatement le Propofol et d'utiliser un autre agent anesthésique. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable.

**Pour conclure**, il semble judicieux d'orienter notre action vers une démarche préventive, il convient d'être attentif chez les patients à risque, d'entreprendre un bilan cardiaque, de porter attention aux forts dosages de longue durée sur un terrain sujet à des problèmes neurologiques et/ou des maladies inflammatoires.

*Daniel Milhomme, professeur en soins critiques à l'université de Québec, nous renseigne au sujet des paramètres pouvant influencer l'apparition d'un SPP, sous forme d'un schéma :*



## 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 !**

## Comment s'inscrire à la liste de diffusion des informations de Pharmacovigilance ?



- ❖ En nous envoyant un e-mail précisant votre profession et votre adresse professionnelle.
- ❖ Vos coordonnées et votre adresse mail resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

Testez vos connaissances sur Twitter  
avec le PharmacoQuiz du réseau CRPV !



La Pharmacovigilance en chantant

[Take&Tell](#)



## Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Normandie



### Rouen

Institut de Biologie Clinique 2ème étage  
Hôpital Charles Nicolle  
1 rue de Germont  
76031 Rouen Cedex  
Tél : 02 32 88 90 79  
Fax : 02 32 88 90 49  
Mel : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)  
Site : <https://www.chu-rouen.fr/service/pharmacovigilance/>



### Caen

Tour Côte de Nacre – Niveau 3  
Service de Pharmacologie – CHU de Caen  
Avenue de la Côte de Nacre – CS 30001  
14033 Caen Cedex 9  
Tél : 02 31 06 46 72  
Fax : 02 31 06 46 73  
Mel : [pharmacovigilance@chu-caen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-caen.fr)  
Site : <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>