



## SOMMAIRE

### Editorial

COVID 19 et essais cliniques

### Vos questions

Hyper et hypothermies  
iatrogènes

Quels antidépresseurs  
prescrire à un patient  
épileptique ?

### Littérature

Ondansétron et grossesse

### A suivre

Macrolides et grossesse

### Observation

Ofloxaciné , érythromycine et  
acouphènes

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro : J. Béné, S.  
Bergeron, A. Boinet, R. Bordet,  
A-S. Caous, L. Carton, S. Deheul,  
J. Dekemp, L. Gaboriau, S.  
Gautier, AL Lefebvre, C. Potey, J.  
Truong, J. Pamart



# Brèves de PHARMACO-ADDICTOVIGILANCE

Numéro 66 : Janvier 2020 - Avril 2020

## EDITORIAL :

La crise sanitaire que nous traversons actuellement suscite un climat de controverses, particulièrement en ce qui concerne l'essai de certains médicaments pour tenter de prévenir, ralentir ou guérir l'infection par le Covid-19.

**Un essai clinique doit avant tout garantir la sécurité des patients** et sa réalisation est **issue d'une réflexion scientifique approfondie visant à protéger** à la fois les personnes participantes, leurs prélèvements biologiques et bien sûr leurs données personnelles. Ainsi, **les essais cliniques sont encadrés par la loi** et en France, les conditions nécessaires pour débiter un essai sont d'avoir reçu un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (1,2).

La phase 3 (celle qui nous intéresse dans le cadre de l'infection par le Covid-19) vise à **démontrer l'intérêt thérapeutique** d'un nouveau médicament ou d'un médicament connu mais dans une nouvelle indication et chez certains types de patients. Mais, pour pouvoir apporter une réponse valide et fiable :

- les essais doivent être menés sur de larges populations de malades (**plusieurs centaines ou milliers**). C'est la raison pour laquelle ils sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études et hôpitaux).
- l'efficacité d'un traitement dans une population ne peut être démontrée que par rapport à un groupe témoin, comparable, qui diffère seulement par le traitement reçu (traitement de référence de la pathologie en question ou placebo). Généralement, les patients sont tirés au sort pour le groupe et ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des patients (essai dit randomisé en double aveugle) : cela permet d'écartier tout préjugé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables.

Dans le contexte particulier du Covid-19, on peut citer deux essais de grande envergure qui ont ainsi débuté :

- l'essai européen nommé **DISCOVERY**, débuté le 22 mars 2020 : essai multicentrique, coordonné par l'INSERM, qui doit inclure 3200 patients en Europe, dont au moins 800 en France. Cinq modalités de traitement sont étudiées, chaque modalité correspond à ce que l'on nomme un « bras » de l'étude : soins standards; soins standards et remdesivir; soins standards et lopinavir /ritonavir; soins standards et lopinavir / ritonavir et interféron beta; soins standards et hydroxychloroquine.
- l'essai international nommé **SOLIDARITY**, lancé par l'OMS et qui concerne les mêmes molécules. Le 2 avril 2020, le directeur général de l'OMS (3) annonçait que cet essai avait déjà mobilisé 74 pays (qui ont rejoint l'essai ou sont sur le point de le faire) et que plus de 200 patients avaient été répartis de manière aléatoire dans les différents bras de l'étude.

Seules des études de qualité méthodologique reconnue et de grande envergure pourront apporter une réponse à la question de l'efficacité (mais également de la toxicité inhérente) de ces traitements dans la population de patients infectés par le Covid-19. En attendant, et même si cela peut paraître insoutenable pour certains, il est urgent de ne pas se fier à ses intuitions individuelles mais bien de raisonner avec la « médecine fondée sur les preuves ». Cela permet souvent, quoiqu'on en pense, de prescrire au mieux pour les patients !

[1.https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante;](https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante)

[2.https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4)

[3.https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19--2-april-2020](https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19--2-april-2020)

## LITTERATURE

Suite à une réévaluation complète des données de la littérature scientifique à propos d'ondansétron et grossesse, l'ANSM a, en décembre 2019, publié une lettre destinée aux professionnels de santé précisant que l'ondansétron ne devait pas, par précaution, être administré au cours du premier trimestre de la grossesse.

C'est en 2012 que, pour la première fois, une étude avait mis en évidence une association entre la prise d'ondansétron et la survenue de malformations congénitales. Il s'agissait d'une étude américaine, cas-témoin (1), rétrospective et multicentrique, effectuée à partir des données d'un registre national des naissances, qui avait pour objectif de montrer si les nausées et vomissements de la femme enceinte ainsi que leur traitement étaient associés à la survenue de malformations. Cette étude avait ainsi révélé un sur-risque de survenue de fente palatine chez les nourrissons de mères exposées à l'ondansétron au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de leur grossesse (OR : 2,37 (IC 95 %, 1,18-4,76)). Le nombre de femmes exposées était cependant faible et les résultats étaient interprétés avec prudence.

En 2018, une étude de cohorte rétrospective (2) a évalué la survenue de malformations cardiaques et buccales chez des nourrissons nés de femmes ayant reçu une prescription d'ondansétron au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de leur grossesse. Dans cette cohorte d'un peu plus de 1,8 million de femmes enceintes, 4,9% avaient été exposées à l'ondansétron. Le risque relatif ajusté (RR) pour les malformations cardiaques était de 0,99 (IC-95 %, 0,93-1,06) et de 1,24 (IC 95 %, 1,03-1,48) pour les fentes orales (labiales et/ou palatines). Les auteurs concluaient à un léger sur-risque des fentes orales lors d'une exposition in utero à l'ondansétron au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

De nombreuses autres études, aux résultats contradictoires, ont été effectuées. Ainsi, une étude, publiée en 2019 (3), à partir de 864 083 paires mère-enfant, rapporte que l'exposition à l'ondansétron au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse est associée à un risque accru de malformations cardiaques (OR : 1,52, IC 95 % 1,35-1,70) mais pas de fentes orofaciales (OR : 1,32, IC 95 % 0,76-2,28).

Devant l'incertitude, le doute doit bénéficier au patient. Ainsi, l'ondansétron ne doit pas être administré pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Dans les situations où les alternatives thérapeutiques sont inefficaces, la prescription pourra néanmoins se faire après avoir exposé les données aux patientes.

Dans le cas particulier des nausées et vomissements incoercibles de la grossesse, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français précise, dans ses brèves n°56 de janvier 2020 (4) que la chlorpromazine, en raison de son action sur les centres du vomissement, peut être utilisée. Par ailleurs, le recours à l'ondansétron peut avoir lieu à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre.

1. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2012;94:22–30. . *JAMA* 2018;320:2429–37

2. *Reprod Toxicol* 2019; 83:14-20

3. <http://www.cngof.fr/accueil-cngof/les-brevs>

## A SUIVRE ....

En février 2020, une nouvelle publication (1) rapportant un risque malformatif des macrolides lors de leur administration au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse est venue s'ajouter à une bibliographie déjà fournie mais contradictoire sur le sujet. Ainsi, pour l'érythromycine, certaines études rapportent la survenue de malformations cardiaques, d'anencéphalie, de sténoses du pylore, de paralysies cérébrales ainsi que la survenue d'épilepsie, alors que d'autres ne rapportent pas d'association entre l'exposition in utero à cette molécule et la survenue de malformations. En ce qui concerne l'azithromycine et la clarithromycine, la littérature dans son ensemble s'accorde sur une insuffisance de données à propos de l'exposition in utero à ces 2 macrolides.

Cette nouvelle étude a été effectuée au Royaume Uni à partir d'une base de données de médecine générale (Clinical Practice Research Datalink). Tous les enfants nés entre 1996 et 2016 pour lesquels un traitement en monothérapie par macrolides ou pénicillines avait été prescrit à la maman entre la 4<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et l'accouchement ont été inclus. L'étude comportait 2 groupes témoins, un groupe de femmes ayant reçu une prescription de macrolides ou pénicillines en monothérapie 50 à 10 semaines avant la date des dernières règles et un groupe constitué par la fratrie des enfants inclus. Les enfants étaient suivis jusqu'à un âge médian de 5,8 ans. En tout, 8 632 enfants exposés in utero à un macrolide et 95 973 exposés in utero à une pénicilline ont été inclus. Les résultats ont montré que :

- le taux de malformations chez les enfants exposés in utero à un macrolide au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse était plus élevé (2,77 %) que ceux exposés à une pénicilline (1,95 % (OR : 1,55, IC 95 % 1,19-2,03)).

- le taux de malformations cardiovasculaires chez les enfants exposés in utero à un macrolide au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse était plus élevé (10,6 %) que ceux exposés à une pénicilline (6,6 %) (OR : 1,62 IC 95 % 1,05-2,51) ;

- le taux de malformations génitales (principalement les hypospadias) était plus élevé chez les enfants exposés in utero à un macrolide quel que soit le trimestre d'exposition (OR : 1,58 IC 95 % 1,14-2,19) ;

- lors d'exposition in utero au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, il était noté une tendance (non significative) à la survenue d'anomalies gastro-intestinales (OR : 1,89 IC 95 % 1,00-3,58) ;

- aucune anomalie du développement neuro-développemental n'était mise en évidence chez les enfants exposés aux macrolides par rapport à ceux du groupe témoin.

L'analyse de ces résultats par type de macrolides a montré que la prise d'érythromycine au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse augmentait le risque malformatif (tous types de malformations confondus), mais que les données ne sont pas interprétables pour la clarithromycine (intervalles de confiance observés très larges) et pour l'azithromycine (données trop peu nombreuses).

Actuellement, les monographies des macrolides recommandent la prudence dans la prescription en cours de grossesse, en particulier au 1<sup>er</sup> trimestre. Cette étude confirme que la prescription des macrolides en cours de grossesse, ne doit pas être systématisée et doit être réalisée au bénéfices/risques, et en l'absence d'alternatives.

1. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m331

## Vos nombreuses questions à propos des hyper et hypothermies iatrogènes !

D'un point de vue général (1), le diagnostic d'une **hyperthermie médicamenteuse** ou fièvre médicamenteuse (FM) est toujours difficile à établir et se fait souvent *a posteriori* lorsque la fièvre a disparu à l'arrêt d'un médicament. Il s'agit en général d'une fièvre élevée, mais très bien tolérée, qui se présente sous différents aspects: continue, rémittente (température variable mais constamment supérieure à la normale), intermittente (pics fébriles alors que la température peut être normale à d'autres moments de la journée) ou hectique (combinaison d'une fièvre intermittente et rémittente). Elle survient dans un délai de 10 jours après l'initiation du traitement (extrêmes de quelques heures à un mois) et disparaît rapidement à son arrêt (médiane de 1 jour). Elle peut être accompagnée de signes généraux aspécifiques (myalgies et céphalées) et leur association à des frissons peut mimer un sepsis. C'est un effet indésirable qui peut être grave mais dont le pronostic est généralement favorable. Les prélèvements bactériologiques sont toujours négatifs et de manière inconstante, une hyperleucocytose, une éosinophilie, une augmentation des taux de transaminases (toujours inférieures à deux fois la normale), de la vitesse de sédimentation ou de la CRP peuvent être observées. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié. Les diagnostics différentiels sont peu nombreux et comprennent le syndrome malin des neuroleptiques, la maladie sérique, le syndrome sérotoninergique, l'hyperthermie maligne et les syndromes de sevrage notamment aux psychotropes. Bien que dominés par les antibiotiques (béta lactamines, aminosides, fluoroquinolones ...) et les immunosuppresseurs (situation particulièrement délicate avec ces molécules en termes de diagnostic et de conduite à tenir), les médicaments ou classes thérapeutiques incriminés dans la survenue de FM (liste dans l'article (1)) sont très nombreux. Le mécanisme est inconnu.

Une hyperthermie iatrogène doit donc être évoquée devant toute fièvre inexpliquée et les diagnostics différentiels (sepsis en particulier) doivent en priorité être éliminés. L'arrêt des médicaments devra toujours se faire avec beaucoup de prudence, tout particulièrement dans un contexte d'antibiothérapie préalable ou d'immunodépression.

Moins fréquente que l'hyperthermie, l'**hypothermie** est un effet indésirable qui peut être fatal, particulièrement en cas de présence d'autres facteurs prédisposants tels qu'un âge avancé, un accident vasculaire cérébral, une hypothyroïdie, un sepsis, l'administration concomitante de plusieurs médicaments susceptibles d'induire une hypothermie, une intoxication alcoolique, une insuffisance rénale ou hépatique. Bien que l'on ne puisse, comme précédemment, établir ici la liste exhaustive des molécules susceptibles d'induire des hypothermies, celles qui sont le plus souvent rapportées sont les antipsychotiques, les benzodiazépines, les antiépileptiques et les opioïdes (2):-

- les neuroleptiques auraient un effet sur la thermorégulation à la fois par un mécanisme périphérique et central. D'après une revue de la littérature publiée en 2017 (3), la survenue d'hypothermie se produit majoritairement dans les 7 premiers jours qui suivent l'initiation du traitement ou son augmentation de posologie. Bien que cet effet indésirable puisse concerner tous les neuroleptiques, les neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération, particulièrement l'olanzapine et la rispéridone, sont les molécules les plus incriminées dans la survenue de cet effet indésirable. On retrouve cependant des cas avec la quétiapine et l'aripiprazole.

- les benzodiazépines et leurs apparentés sont également connus pour induire des hypothermies, par une action à la fois centrale et périphérique. Au niveau central, les effets sont liés à un renforcement des effets du GABA, ce neurotransmetteur étant impliqué dans la thermorégulation centrale (4).

- parmi les antiépileptiques, c'est l'acide valproïque et ses dérivés qui sont le plus souvent incriminés. Comme pour les benzodiazépines, leur effet sur la régulation thermique est lié à leur action centrale renforçant les effets du GABA (5).

- les opioïdes (morphine, tramadol etc...) sont également impliqués, par une action sur les récepteurs aux opiacées et un effet sur le système gabaergique (6).

Nous ne retrouvons pas dans la littérature médicale à notre disposition de recommandations générales sur la conduite à tenir devant une suspicion d'hypothermie iatrogène. Cependant, d'après les recommandations émises par certains auteurs lors de survenue d'une hypothermie en relation avec un traitement antipsychotique(2), la conduite à tenir dépend des autres facteurs de risque du patient. Ainsi, lors de la survenue d'une hypothermie au cours d'un traitement antipsychotique (2), il faut :

- en l'absence de facteur de risque additionnel, interrompre le traitement suspecté tout le temps du réchauffement du patient,

- s'il existe un facteur de risque ou que le traitement ne peut absolument pas être interrompu, assurer un contrôle très strict de la température et des autres fonctions vitales du patient. Il est aussi possible d'opter pour une diminution de posologie.

Après normalisation de la température, l'administration du même traitement antipsychotique ou le retour à sa posologie initiale ne sont pas contre indiqués. En revanche, la prudence s'impose et la surveillance très stricte du patient devra être poursuivie.

1. La Revue de Médecine Interne, 2014. 35(3), 183-188; 2. La Revue de médecine interne 2015.36 124-126; 3. [Front Psychiatry](#). 2017. Sep 7;8:165

4. *Neuroscience & Medicine* 2014 "Profound hypothermia secondary to clobazam use in epilepsy: a novel association." ; 5. *Neurology*. 2000 12;55:150-1

6. *Annales francaises d'anesthesie et de réanimation* (Vol. 32, No. 1, p. 53).

## Vos questions : quels antidépresseurs prescrire à un patient épileptique ?

Plusieurs pharmaciens nous ont récemment interrogés à propos des antidépresseurs à privilégier chez le patient épileptique, compte tenu du risque d'interactions pharmacodynamiques (abaissement du seuil épiléptogène par les antidépresseurs) et pharmacocinétiques.

En ce qui concerne l'abaissement du seuil épiléptogène, seuls, quatre antidépresseurs auraient un effet proconvulsivant prononcé (1-4). Il s'agit de la clomipramine, de l'amoxapine, de la maprotiline et du bupropion (utilisé dans le sevrage tabagique en France). Pour ces molécules, le risque de survenue de convulsions pour des posologies inférieures à 300 mg/j est compris entre 1 et 2 % et le délai de survenue varie de 3 jours à 12 mois après l'initiation du traitement. Leur utilisation n'est donc pas recommandée chez l'épileptique.

Les autres antidépresseurs sont considérés comme sûrs aux doses thérapeutiques (1). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et ceux de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS et IRSNA) présentent notamment un meilleur profil de sécurité que les antidépresseurs tricycliques. Bien que d'un point de vue théorique, les ISRS et les IRSNA peuvent tous être responsables de survenue de convulsions à doses élevées, le risque reste en réalité faible. Dans une synthèse des essais cliniques de phase 2 et 3 (comparant les patients traités par antidépresseurs à un groupe placebo) revue par la FDA, l'incidence de survenue des crises convulsives était même plus faible (1,3) dans le groupe de patients traités par ISRS et mirtazapine que dans le groupe placebo. En ce qui concerne les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), le risque est également faible à dose thérapeutique comme à dose toxique.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique entre les antiépileptiques et les antidépresseurs pourraient avoir pour conséquence une élévation ou une diminution des concentrations plasmatiques en antidépresseurs ou en antiépileptiques. Même si une élévation théorique de la concentration plasmatique de certains antidépresseurs est attendue (cf. tableau ci-dessous), aucune conséquence clinique significative n'a, à ce jour, été mise en évidence. Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (mise à jour septembre 2019) ne rapporte pas d'interaction entre les ISRS et IRSNA et les antiépileptiques.

### Élévation théorique des concentrations plasmatiques en antidépresseurs avec certains AE (3,4):

antiépileptique	Antidépresseurs dont les concentrations sont augmentées
Valproate	↑ amitriptyline, doxépine ↑clomipramine, ↑desméthylvenlafaxine
Topiramate	↑ amitriptyline
Clobazam	↑ amitriptyline
Oxcarbazépine, eslicarbazépine	↑ citalopram et escitalopram
Lacosamide felbamate topiramate	↑ citalopram
lamotrigine	↑ citalopram
Lamotrigine oxcarbazépine	↑ escitalopram

Les ISRS et IRSNA sont les molécules de choix du traitement de la dépression chez les patients épileptiques et il n'y a pas de recommandation particulière sur les molécules à privilégier dans cette classe thérapeutique. Notons cependant que la fluoxétine, en inhibant le métabolisme de la phénytoïne, peut être responsable d'une augmentation des concentrations de cette dernière avec surdosage possible en antiépileptique. En revanche, la phénytoïne peut être responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques en sertraline et donc d'une moindre efficacité de son action antidépressive.

(1) *Epilepsy Behav.* 2016 Aug;61:282-286.; (2) *Epilepsy Behav.* 2016 Aug;61:287-291. ; (3) *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Aug;16(8):71; (4) *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2014. 10(11), 1457-1489.

## Vos observations :

Un patient âgé de 48 ans, hospitalisé pour une diverticulite, a présenté, 5 jours après l'initiation d'un traitement per os par ofloxacine (400 mg par jour) et métronidazole (1500 mg par jour), des acouphènes unilatéraux (du côté droit). Les acouphènes ont disparu 24 heures après l'arrêt de l'ofloxacine. De l'érythromycine a alors été introduite (posologie prévue 3 g par jour). Après 2 prises, le patient a présenté de nouveau des acouphènes. L'érythromycine a été arrêtée, le métronidazole a été poursuivi seul et les acouphènes ont disparu.

*Les monographies française de l'ofloxacine et de l'érythromycine mentionnent la survenue d'acouphènes parmi leurs effets indésirables ; de manière très rare pour l'ofloxacine et de fréquence indéterminée pour l'érythromycine.*

*Nous retrouvons dans la littérature médicale à notre disposition une étude cas/non cas (1) effectuée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2017 à partir de la Base Nationale Italienne de déclaration des effets indésirables. En tout, 325 980 cas ont été inclus dans cette étude dont 652 qui rapportent une ototoxicité. L'analyse des données révèle que les acouphènes constituent plus de 50% des effets ototoxiques rapportés et que les macrolides et les fluoroquinolones sont les molécules les plus fréquemment impliquées dans ce type d'effet. Les mécanismes physiopathologiques ne sont cependant pas élucidés à ce jour mais l'hypothèse principale met en cause une suractivation des synapses glutamatergiques entre les cellules ciliées et le nerf auditif (2).*

*La survenue d'acouphènes avec les fluoroquinolones concernerait moins de 1% des patients traités (3). Les délais de survenue sont courts. Ainsi, dans deux cas de survenue d'acouphènes chez des patients traités par moxifloxacine pour l'un et ciprofloxacine pour l'autre, ils étaient respectivement de 30 mn et 3 heures après la prise et leur durée était de quelques heures. Ils disparaissaient en 8heures environ après la dernière prise pour les 2 cas. La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte 8 cas de survenue d'acouphènes chez des patients pour lesquels le traitement par ofloxacine per os est le seul médicament suspecté. Les acouphènes survenaient le jour même ou le lendemain de la première prise pour 7 des cas (6 jours pour le 8<sup>ème</sup> cas). Concernant l'évolution des acouphènes à l'arrêt du médicament, la disparition est très rapide pour tous les cas sauf pour un dont les troubles ont mis plusieurs semaines à disparaître.*

*En ce qui concerne les macrolides, les données de la littérature (4,5) rapportent des délais de survenue de l'ordre de quelques jours (2 à 9) après l'initiation du traitement. La Base Nationale de Pharmacovigilance comporte une quarantaine de cas de survenue d'acouphènes chez des patients pour lesquels les traitements par érythromycine, clarithromycine ou azithromycine sont les seuls médicaments suspectés. Les délais de survenue sont compris entre 1 et 9 jours et la régression des symptômes est observée, pour la plupart des cas, en 3 à 4 jours à l'arrêt du traitement.*

*Cette observation nous a semblé intéressante car la survenue d'acouphènes avec les fluoroquinolones et les macrolides est peu fréquente et donc peu rapportée. Elle mérite pourtant d'être connue afin d'envisager l'interruption, ou la substitution, du traitement avant d'effectuer un bilan auditif complet.*

(1) *Frontiers in pharmacology*, 2019, vol. 10, p. 1161.

(2) *Actualités Pharmaceutiques*, 54(550), 46-52.

(3) *Therapeutic advances in drug safety*. 2018 9(4), 219-221.

(4) *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2000 53(2).

(5) *The Journal of Laryngology & Otology*.2003 117(12), 1006-1007.

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

✉ : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)



@crpv\_lille