

Bulletin de Pharmacovigilance de Basse Normandie



Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen

Responsable : Professeur Antoine Coquerel

Service de Pharmacologie, Niveau 3

CHU – Avenue de la Côte de Nacre

14033 CAEN cedex

Téléphone : 02 31 06 46 72

Télécopie : 02 31 06 46 73

Courriel : pharmacovigilance@chu-caen.fr

Médecins : Blandine de la Gastine, Brigitte Mosquet

Pharmaciens : Jacqueline Lacotte, Virginie Philippe, Reynald Le Boisselier

Interne en Pharmacie : Anita Edern

Pharmacovigilance des essais cliniques : Laure Peyro Saint Paul, Pharmacien

Secrétariat : Yann David

Le centre a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments : bon usage, effets indésirables, risques en rapport avec des modifications de posologie ou d'indications, interactions, avec l'usage pendant la grossesse, l'allaitement ou en présence d'autres terrains particuliers.

Les notifications d'effets indésirables médicamenteux y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Sommaire :

- Grippe(s) et CRPV.
- Le retrait programmé du dextropropoxyphène en Europe : une décision controversée.
- Exposition prolongée au MEOPA : des effets indésirables à prendre en compte.
- Quoi de neuf sur le site de l'AFSSAPS ?

Grippe(s) et CRPV

Le CRPV fait appel aux professionnels de santé de Basse-Normandie pour la notification des effets indésirables graves observés avec les médicaments anti-grippaux (vaccins, anti-viraux). De même, la déclaration systématique des femmes enceintes exposées à ces médi-

caments est recommandée, afin de mettre en place un suivi de pharmacovigilance. Pour ce faire, vous pouvez nous contacter comme pour toute autre déclaration par mail, téléphone ou fax (coordonnées ci-dessus). Nous sommes également à votre disposition pour tout renseignement concernant la sécurité de ces produits.

Le retrait programmé du dextropropoxyphène en Europe : une décision controversée.

L'association dextropropoxyphène-paracétamol (DXP/PC) est un médicament antalgique de palier 2 selon la classification thérapeutique de l'OMS (tableau 1), disponible en France depuis 1964 dans une trentaine de spécialités pharmaceutiques (Di-Antalvic® et génériques, Dextroref®, Di Dolko®, Dialgix®, Dioalgo®, Propofan®). Ces médicaments sont les plus consommés des antalgiques de palier 2 en France. Ils sont impliqués notamment dans des effets indésirables hépatiques, neurologiques et des hypoglycémies. Le dextropropoxyphène est un analgésique opioïde « faible » dont la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination plasmatique est longue (15-34h) contrairement à celle du paracétamol (2 h), ce qui augmente le risque d'accumulation chez l'insuffi-

sant rénal et le sujet âgé. Une intoxication par DXP peut conduire à une dépression respiratoire ou à une toxicité cardiaque (bradycardie, dysfonction atrioventriculaire) parfois fatales.

Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a été chargé de réévaluer le rapport bénéfice/risque (B/R) de l'association DXP/PC, à la suite de son retrait par la Suède et le Royaume-Uni. Ce comité a émis en juin 2009 un avis défavorable au maintien sur le marché de ces spécialités, considérant que les preuves d'efficacité thérapeutique sont insuffisantes au regard du risque de décès en cas de surdosage⁽¹⁾.

La Food and Drug Administration (FDA) a

récemment émis son avis aux Etats-Unis, sachant qu'un comité d'experts avait demandé le retrait en janvier 2009^(2,3). La conclusion est le maintien sur le marché américain du dextropropoxyphène, pour lequel la balance B/R est jugée favorable. Des études complémentaires sont cependant demandées aux firmes afin d'améliorer la connaissance du risque.

Tableau 1 - Médicaments antalgiques proposés selon les paliers de la douleur (OMS) :

Niveau 1 : Analgésiques non morphiniques dits « périphériques ». Ils sont représentés par le paracétamol, les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'acide acétyl-salicylique (AAS).

Niveau 2 : Agonistes morphiniques faibles représentés par dextropropoxyphène, codéine et tramadol (seuls ou en association au paracétamol). Néfopam.

Niveau 3 : Agonistes morphiniques forts (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone) et agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).

Un nombre élevé de décès par intoxication a motivé le retrait de l'association DXP/PC au Royaume-Uni et en Suède.

En Suède, le nombre annuel de décès par intoxication au DXP a été estimé à 200 pour une population de 9 millions et au Royaume-Uni entre 300 et 400 pour 60 millions d'habitants (80% d'intoxications volontaires soit 20% des suicides toxiques). La Suède a considéré le rapport B/R du DXP non associé comme positif, et seule l'association a été retirée du marché en 2005. Au Royaume-Uni, toutes les spécialités contenant du DXP ont été progressivement retirées du marché de 2005 à 2007, mais l'association DXP/PC est restée disponible à titre compassionnel pour certains patients, sous la responsabilité du prescripteur.

Plusieurs études ont été réalisées en France ces dernières années:

Une étude exhaustive des certificats de décès menée en France sur l'année 2006 permettait d'estimer entre 31 et 121 le nombre de décès associés à une intoxication intentionnelle ou accidentelle au DXP, mais la responsabilité de cette molécule n'était pas démontrée par la mise en évidence de taux toxiques chez le patient.

Le réseau national des centres antipoison et de toxicovigilance a analysé les surdosages en DXP:

- En juillet 2005, l'analyse des intoxica-

tions aiguës notifiées à ce réseau n'identifiait pas de risque comparable à celui observé en Suède et au Royaume-Uni, le nombre de décès signalés en France était de 62 entre 1995 et 2003, soit environ 7 décès par an.

- L'ensemble des données recueillies sur 9 ans, de janvier 2000 au 8 novembre 2008 montrait un taux stable de 4,8 par an [2-7] des décès notifiés lors d'intoxications incluant du DXP (43 cas au total). Globalement, 0,71% des intoxications notifiées incluaient du DXP. L'analyse retrouvait une toxicité du tramadol supérieure à celle de l'association DXP/PC et de la codéine, en terme de décès consécutifs à des polyintoxications, comme en terme de convulsions et de complications respiratoires et cardiovasculaires.

- En 2008, l'évaluation des résultats d'analyses autopsiques et toxicologiques de 2998 sujets permettait d'extrapoler à 60 par an le nombre de morts associées à une concentration suspecte de DXP et à 49 par an les décès associés à une concentration suspecte de tramadol.

- L'estimation globale de la mortalité annuelle liée à l'intoxication au DXP, proposée comme étant la plus précise, est four-

des « classes-organes » à l'exception des Els hépatobiliaires significativement plus fréquents sous DXP/PC.

La réévaluation européenne et l'avis divergent de l'Afssaps

La réévaluation européenne du rapport B/R des associations fixes DXP/PC a été conduite de 2007 à 2009, pointant la dysharmonie du statut des médicaments contenant du DXP/PC dans l'Union Européenne, et le nombre annoncé de décès par intoxications dans certains Etats Membres. Bien que des différences soient observées d'un pays à l'autre de l'Union Européenne, et que tous les pays n'aient pas identifié le même risque que celui observé en Suède et au Royaume-Uni, les conclusions européennes sont que le rapport B/R de l'association DXP/PC ainsi que du DXP seul est défavorable au vu du risque de décès encouru en cas de surdosage volontaire ou accidentel, et qu'aucune mesure complémentaire de minimisation du risque ne pourrait être suffisante. L'EMA a recommandé en juin 2009 un retrait du marché progressif de DXP/paracétamol pour permettre aux pays concernés de prendre les dispositions nécessaires à sa mise en œuvre.

La France a exposé ses arguments en faveur d'un rapport B/R demeurant positif :

- la balance B/R du DXP/PC doit être évaluée dans les conditions normales d'utilisation.

- les mesures de minimisation du risque d'intoxication (indication restreinte le plus souvent en seconde ligne, liste I, conditionnement sous blister, limitation de la dose maximale par boîte à 600 mg de DXP et 8 g de paracétamol) ont prouvé leur efficacité en France, puisque le nombre estimé de décès attribuables au DXP est moins élevé que dans certains autres pays alors que l'exposition au DXP est la plus élevée d'Europe avec plus de 70 millions de boîtes vendues par an.

- les alternatives antalgiques de palier 2 ne répondraient pas toujours au besoin clinique des patients (patients non répondeurs, intolérants ou présentant une contre-indication)

La décision de l'EMA, si elle est confirmée par la Commission européenne, sera contraignante pour la France. L'Afssaps envisage que ce retrait définitif intervienne dans moins d'un an. Dans cette optique, elle recommande de ne plus prescrire de médicaments contenant du DXP à de nouveaux patients ni chez les patients ayant des conduites addictives ou suicidaires.

L'Académie Nationale de Médecine a réagi à l'annonce de cette demande de retrait programmé en mettant en garde



nie en additionnant les 2 taux précédents, soit 65 décès par intoxication au DXP par an en France pour une population de 65 millions.

Parallèlement, les taux d'effets indésirables (Eis) rapportés au réseau national de pharmacovigilance de janvier 1987 à décembre 2006, avec les différents analgésiques de palier 2 (DXP, tramadol et codéine) associés au paracétamol, ont été étudiés⁽⁴⁾. Durant cette période, 4418 Eis ont été notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance dont 3353 sous DXP/PC, 292 sous tramadol/PC et 573 sous codéine/PC. Pour l'ensemble des Eis, les taux calculés (exprimés pour 100 000 personnes-années) étaient de 24,9 avec DXP/PC, 44,5 avec tramadol/PC et 12,5 avec codéine/PC. Le taux et la gravité des réactions étaient significativement plus élevés sous tramadol/PC que sous DXP/PC, et sous DXP/PC que sous codéine/PC. Cependant les taux de décès ne différaient pas significativement entre ces 3 groupes. La comparaison de la nature des Eis montrait les taux les plus élevés sous tramadol/PC pour la plupart

notamment vis à vis d'une décision hâtive en l'absence d'évaluation du risque lié aux reports de prescriptions sur d'autres molécules⁽⁵⁾.



En l'absence de dextropropoxyphène, de quelles alternatives médicamenteuses disposerait-on pour traiter des douleurs du palier 2 de l'OMS ?

La codéine et le tramadol sont les deux autres médicaments agonistes morphiniques faibles utilisables en palier 2. Cependant, leur efficacité dépend d'une enzyme hépatique, le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui transforme en partie la codéine en morphine (qui sous-tend l'efficacité antalgique)⁽⁶⁾ et le tramadol en O-déméthyl tramadol dont la puissance antalgique est 2 à 4 fois supérieure au tramadol. Or 5 à 10% de la population caucasienne a un profil métaboliseur lent pour le CYP2D6, c'est à dire que cette enzyme n'est pas fonctionnelle. La moindre efficacité du tramadol dans cette population a été démontrée⁽⁶⁾. De plus, il existe de nombreux médicaments inhibiteurs puissants du CYP2D6 (tableau 2) dont l'association a pour conséquence de

diminuer l'efficacité antalgique de la codéine et du tramadol. Chez ces patients, le seul recours antalgique de palier 2 serait le néfopam (Acupan®), qui à ce jour n'existe pas par voie orale en France.

Références :

- 1- Fin de réévaluation européenne. Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène /paracétamol. Communiqué Afssaps du 25/06/2009.
- 2- Revue prescrire 2009 ; 29 (3065) : 265
- 3-<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm170769.htm>
- 4- Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Montastruc JL and the French Association of Regional Pharmacovigilance Centers.

Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with the three step 2 analgesic drugs : dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in association with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol* 2009 ; 68(3) :422-6

5- Queneau P, Tillement JP, au nom de la commission II de l'Académie Nationale de médecine. A propos de l'annonce du retrait du Di-Antalvic®. Communiqué du 2 juillet 2009.

6- Lötsch J, et al. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther* 2009 July 15 ; doi:10.1016/j.pharmthera.2009.06.010

7- Stamer UM, Lehnen K, Hthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoefft A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105 :231-8.

Tableau 2 : Médicaments inhibiteurs puissants du CYP2D6

| | |
|-------------------------------|--|
| Anti-arythmiques | Amiodarone (Cordarone®) Flécaïnide (Flécaïne®, flécaïnide génériques) Propafénone (Rythmol®) |
| Médicaments à visée digestive | Cimétidine (Tagamet®, Stomédine®, cimétidine génériques) Métoclopramide (Primpéran®, Prokinyl®, Migpriv®, métoclopramide génériques) |
| Anti-psychotiques | Chlorpromazine (Largactil®) Lévomépromazine (Nozinan®) Halopéridol (Haldol®, halopéridol génériques) Rispéridone (Risperdal®, rispéridone génériques) |
| Anti-dépresseurs | Clomipramine (Anafranil®, clomipramine génériques) Fluoxétine (Prozac®, fluoxétine génériques) Paroxétine (Déroxat®, Divarius®, paroxétine génériques) Moclobémide (Moclamine®) |
| Anti-paludéens | Chloroquine (Nivaquine®, Savarine®, Plaquenil®) Halofantrine (Halfan®) Quinidine (Quinimax®) |
| Anti-cancéreux | Imatinib (Glivec®) |
| Anti-histaminique 1 | Prométhazine (Phénergan®, Fluisédal®, Algotropy®, Tussisédal®) |
| Anti-fongique | Terbinafine (Lamisil®, Fungster®, terbinafine génériques) |

Exposition prolongée au MEOPA : des effets indésirables à prendre en compte.

Historique, indications, contre-indications :

Les vertus analgésiques du protoxyde d'azote sont connues depuis la fin du XVIIIème siècle, mais sa commercialisation sous la forme d'un mélange équimolaire avec de l'oxygène (MEOPA) n'est apparue qu'à la fin du XXème siècle.

Le MEOPA (Mélange Equimolaire Oxygène-Protoxyde d'Azote) est un gaz sédatif, anxiolytique, euphorisant et antalgique qui entraîne une sédation consciente avec maintien des réflexes laryngés. Administré facilement par inhalation, la rapidité d'apparition et de réversibilité de ses effets cliniques en font un produit de choix dans la prise en charge de la douleur.

En France, le MEOPA fut d'abord utilisé dans le transport médicalisé et dans les

salles d'accouchement à partir des années 1980, puis en pédiatrie dans les années 1990. Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte a été délivrée en mars 1998, puis une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en novembre 2001. Aujourd'hui, 4 spécialités sont disponibles sur le marché : Kalinox®, Entonox®, Antasol® et Oxynox®. Le MEOPA, comme tous les gaz médicaux, est un médicament. Sa prescription est médicale et son administration peut être faite par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé. Tout acte diagnostique ou thérapeutique douloureux qui nécessite une analgésie de courte durée chez l'enfant et chez l'adulte est une indication potentielle pour l'utilisation du MEOPA. De ce fait, depuis la prise en compte prioritaire de la douleur provoquée par les soins, le MEOPA connaît un

réel regain d'intérêt. Actuellement, il est indiqué dans le cadre de l'aide médicale d'urgence, les actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant, les soins dentaires en milieu hospitalier exclusivement, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés et en obstétrique, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas d'impossibilité de la réaliser.

Le protoxyde d'azote (N2O) diffuse rapidement dans les tissus, notamment dans les cavités aériennes closes, où il rentre plus vite que l'azote n'en sort. Ainsi il augmente le volume des structures aux parois distensibles ou la pression intracavitaire des structures aux parois rigides. Ceci explique donc qu'il soit contre-indiqué dans les situations suivantes : hypertension intracrânienne, pneumothorax, bulles d'emphysème, embolie gazeuse, accident de plongée et distension

gazeuse abdominale. Il est aussi contre-indiqué chez les patients nécessitant une ventilation en oxygène pur, en cas d'altération de l'état de conscience empêchant la coopération du patient et en cas de traumatisme facial intéressant la région d'application du masque.

Les bouteilles de MEOPA doivent être conservées à une température comprise entre 0 et 50°C, et à l'abri du gel. Le mélange est instable en dessous de - 5°C : à cette température le protoxyde d'azote se liquéfie et tombe au fond de la bouteille. Le mélange inhalé n'est plus équimolaire, mais d'abord hyperoxique puis hypoxique au fil de la consommation.

Effets indésirables à court terme :

Les effets indésirables du MEOPA lors d'une administration unique sont rares et réversibles à l'arrêt de l'inhalation. Les principaux effets rapportés sont les suivants : euphorie, rêves, paresthésies, approfondissement de la sédation, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, modification des perceptions sensorielles, angoisse, agitation.

Effets indésirables lors d'exposition prolongée :

Ces effets justifient une restriction de 1 heure maximum par séance sans dépasser 15 jours de prescription. Ces durées ne sont pas respectées lors de la prise en charge de soins concernant des plaies chroniques (escarres, ulcères cutanés, brûlures profondes), certains patients sont donc exposés de façon prolongée au MEOPA, à dose thérapeutique.

Comme toutes les spécialités à base de N₂O, le MEOPA présente un risque d'abus et de mésusage. L'arrêté du 21 décembre 2001 rend obligatoire la déclaration des vols aux autorités de police, à l'inspection régionale des pharmacies et à l'Afssaps.

L'exposition chronique au protoxyde d'azote concerne également le personnel soignant formé pour son administration aux patients, à des doses minimales mais

très prolongées dans le temps.

Les principales fonctions touchées sont l'hématopoïèse, le système nerveux et la reproduction (fertilité, avortement) avec des effets doses-dépendants et temps dépendants¹.

Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 ce qui provoque un dérèglement du métabolisme de la méthionine et du cycle des folates², et donc une perturbation de la synthèse d'ADN et de myéline. Ainsi, en cas d'administrations prolongées ou



répétées, des anémies mégaloblastiques avec leucopénie ont été observées³. Par son action indirecte sur la myéline, le protoxyde d'azote induit des troubles neurologiques de type myélonuropathie (fourmillement dans les mains ou les jambes, trouble de l'équilibre, paresthésie). Ces troubles ont été observés chez des chirurgiens dentistes exposés à de fortes concentrations de N₂O, ils étaient réversibles à l'arrêt de l'exposition⁴.

Un effet tératogène du protoxyde d'azote a été observé chez le rat, mais n'a encore jamais été retrouvé chez l'homme. Par principe, le protoxyde d'azote est contre-indiqué chez la femme enceinte pendant la période d'organogenèse. Il faut néanmoins savoir qu'un taux accru d'avortements spontanés^{5,6} et une réduction de la fertilité⁷ ont été constatés chez les assistantes dentaires exposées à des concentrations élevées de N₂O du fait de la ventilation insuffisante du local.

Les locaux dans lesquels sont administrés le MEOPA doivent donc disposer

d'une aération correcte ou d'un système de ventilation avec évacuation des gaz résiduels et renouvellement suffisant de l'air. En France, la réglementation fixe la valeur moyenne d'exposition à 25 ppm de protoxyde d'azote sur 8 heures d'exposition dans les lieux d'administration du gaz. Actuellement, le MEOPA n'est disponible qu'en milieu hospitalier. La sortie de la réserve hospitalière étant proche, la conformité des locaux par rapport aux normes de sécurité sera plus difficile à contrôler.

Le protoxyde d'azote présente aussi des effets néfastes sur l'atmosphère et l'environnement. En effet, il contribue, d'une part à la destruction de la couche d'ozone et, d'autre part il est avec le CO₂ à l'origine de l'effet de serre³. Le protoxyde d'azote médical contribuerait à hauteur d'environ 10% à cette pollution.

Ainsi, le MEOPA n'est pas un médicament dénué de risque, il est nécessaire de l'utiliser à bon escient.

Références :

- 1- Noirrit-Esclassan E, Vaysse F, Terrie B. Toxicité du protoxyde d'azote et risque professionnel lors d'actes dentaires sous sédation consciente. *Revue francophone d'odontologie pédiatrique*, 2007 ; 2 : 111-23.
- 2- Badner NH et al. Preoperative oral B vitamins prevent nitrous oxide-induced postoperative plasma homocysteine increases. *Anesthesia and Analgesia*, 2001 ; 93 : 1507-10.
- 3- Otteni JC, Collin F, Fournier S. Protoxyde d'azote ? Conférences d'actualisation, Elsevier, Paris et SFAR, 1997 ; 289-301.
- 4- Laysner RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet*, 1978 ; 9 : 1227-30.
- 5- Cohen EN et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc*, 1980 ; 101 : 21-31.
- 6- Rowland AS et al. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol*, 1995 ; 141 : 531-8.
- 7- Rowland AS et al. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med*, 1992 ; 327 : 993-7.

Quoi de neuf sur le site de l'Afssaps ?

Rubrique sécurité sanitaire et vigilances

Retraits de produits :

24/08/2009 - [MED 09/B17 - PROPACETAMOL MYLAN® 1g et 2g, poudre pour solution pour perfusion - MYLAN](#)

Autres mesures de sécurité :

28/08/2009 - [MED09/B18 - Rappel destiné à prévenir le risque de surdosage lors du relais des spécialités de PROPACETAMOL MYLAN® par les spécialités de paracétamol injectable](#)

Lettres au professionnels de santé :

04/09/2009 - [Informations importantes concernant le Refacto AF \(Facteur VIII recombinant\) et le Standard Refacto AF \(calibrant\) de la société WYETH](#)

29/07/2009 - [Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions](#)

29/07/2009 - [EQUANIL® 250 mg comprimé enrobé, EQUANIL® 400 mg, comprimé enrobé sécable : modifications importantes de l'autorisation de mise sur le marché](#)

Communiqués de presse :

24/09/2009 - [Mise en garde sur la consommation de GBL \(gamma-butyrolactone\) - communiqué](#)

18/09/2009 - [professionnels industriels médicament répertoire essais cliniques - L'Afssaps met en ligne un répertoire des essais cliniques - communiqué](#)

11/08/2009 - [Grippe A \(H1N1\) : Mise au point sur l'utilisation du Tamiflu® chez l'enfant](#)

24/07/2009 - [Médicaments dits de médication officinale L'Afssaps diffuse de nouvelles brochures pour informer les patients .](#)

23/07/2009 - [Actualisation d'évaluation - Risque potentiel de cancer associé à la prise de Lantus/Optisulin \(insuline glargine\) - Communiqué](#)

10/07/2009 - [Rappel des sirops sans sucre pour enfants Rhinathiol®, Bronkirex® et Carbocistéine Winthrop® 2%](#)

25/06/2009 - [Fin de réévaluation européenne - Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène / paracétamol - Communiqué](#)

Information produit / information traitement /recommandations de bonne pratique :

15/09/2009 - [Traitements médicamenteux de la spasticité](#)

14/09/2009 - [Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant](#)

09/09/2009 - [Recommandations sur l'utilisation de Tamiflu® \(oseltamivir\) chez les nourrissons de moins de 1 an et pour la préparation extemporanée d'une solution buvable](#)

04/08/2009 - [Harmonisation de l'étiquetage des ampoules de solution injectables de médicaments](#)

Points d'information / points d'étape :

10/09/2009 - [Utilisation hors AMM d'Avastin® - Point d'information](#)

29/07/2009 - [Troubles du comportement observés avec des médicaments dopaminergiques indiqués essentiellement dans la maladie de Parkinson ou le syndrome des jambes sans repos](#)

Lien vers le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)
<http://afssaps.sante.fr>



Déclarez-nous vos effets indésirables !

Téléchargement de la fiche CERFA 10011

Via le site Internet de l'Afssaps : [fiche de signalement pharmacovigilance](#)

Retrouvez les informations et tous les bulletins de pharmacovigilance

Via le site Internet du CHU de Caen : <http://www.chu-caen.fr/service-37.html>