

☛ Sommaire

- **Addictovigilance/
Pharmacodépendance**
 - Conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, et en particulier des stupéfiants, au cours des essais cliniques **3**
- **Pharmacovigilance**
 - Furadoïne®, Furadantine® et Microdoïne® (nitrofurantoïne) : risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés **4**
 - Risque de survenue de brûlures lors de l'application du crayon au nitrate d'argent Salva (90 % de nitrate d'argent) sur les bourgeons ombilicaux chez les nouveau-nés **5**
- **Biovigilance**
 - Organisation des transports des cellules souches hématopoïétiques (CSH) **6**
- **Erreurs Médicamenteuses**
 - Attention : les gélules ne sont pas réservées qu'à la voie orale ! **7**
 - Acide folique / Acide folinique : attention à ne pas les confondre ! **8**
- **Cosmétovigilance**
 - Les produits de lissage capillaire **9**
 - Recommandations de bon usage des produits cosmétiques et des teintures capillaires permanentes **10**

☛ Édito

Médicaments sous surveillance

À la suite des questions soulevées sur la surveillance des médicaments par l'affaire Mediator, la presse a publié le 18 janvier 2011 la liste de 59 médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) national et/ou européen, qui figurait depuis 2007 sur le site internet de l'Afssaps.

Un nouveau bilan des médicaments sous surveillance particulière, accessible dès la page d'accueil du site internet (www.afssaps.fr), a été mis en ligne début février 2011 et actualisé plusieurs fois depuis cette date. Il recense actuellement 92 médicaments et 12 classes pharmacologiques, ainsi que des génériques. Dans la volonté de mieux informer, sans alarmer, les professionnels de santé et le public sur des médicaments prescrits et utilisés au quotidien, ce bilan précise en particulier les actions en cours pour ces produits.

Ces listes ont suscité beaucoup d'interrogations chez les professionnels de santé et dans le grand public, et pour y répondre au mieux, l'agence a mis en place différents outils : un courrier explicatif destiné aux médecins généralistes, un point d'information sur les vaccins, une plate-forme de prise en charge des appels téléphoniques des patients et des professionnels, une boîte de messagerie dédiée à ces derniers (professionnelsdesante@afssaps.sante.fr).

Quel que soit l'outil utilisé pour apporter ses réponses, l'Afssaps s'est attachée à rappeler que tous les médicaments font l'objet d'une surveillance de leurs effets indésirables après leur mise sur le marché, car bien que chaque médicament soit étudié et évalué avant son autorisation de mise sur le marché, ce n'est qu'après une utilisation à large échelle que l'on connaît vraiment son profil de tolérance.



Édito suite

L'agence a aussi précisé que, au-delà de la pharmacovigilance qui s'applique à tout médicament, certains d'entre eux font l'objet d'une surveillance plus spécifique, soit parce qu'il s'agit d'une nouvelle substance active ou d'une nouvelle classe pharmacologique, soit en raison de la détection de nouveaux signaux pour un médicament déjà commercialisé qui nécessitent un approfondissement.

Cette surveillance spécifique peut prendre la forme :

- ▶ de PGR, mis en place à partir de 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne. Ils sont déposés avec le dossier d'AMM et s'appliquent notamment à toute nouvelle substance active. Ils permettent de mieux caractériser et quantifier les risques d'un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Ils impliquent, lorsque nécessaire, des investigations complémentaires : un suivi renforcé de pharmacovigilance, des études de sécurité d'emploi, et des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients...);
- ▶ d'enquêtes de pharmacovigilance, le plus souvent mises en place après l'identification d'un signal, parfois au moment de la mise sur le marché d'un médicament qui ne fait pas l'objet d'un PGR.

Enfin, l'Afssaps a rassuré les patients quant à leurs traitements ou ceux de leurs proches en expliquant au cas par cas les raisons pour lesquelles un ou des médicaments faisaient l'objet d'un suivi, et les a incités, si nécessaire, à consulter leur médecin traitant.

Ces listes sont par définition évolutives, et seront très régulièrement mises à jour sur le site Internet pour tenir compte des dernières informations disponibles.

Marianne.deschenes@afssaps.sante.fr
Service de coordination de l'information,
des vigilances, des risques
et des actions de santé publique

▶ Addictovigilance/Pharmacodépendance



Conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives, et en particulier des stupéfiants, au cours des essais cliniques

Des recommandations destinées aux promoteurs d'essais cliniques ont été élaborées par le CEIP-Addictovigilance de Caen en collaboration avec l'Unité des essais cliniques (ESPEC) et le Département stupéfiants et psychotropes (DSP) de l'Afssaps.

Elles ont pour but de limiter l'abus, l'usage détourné, la pharmacodépendance, les intoxications accidentelles et le mésusage des médicaments psychoactifs suivants :

- ▶ les principes actifs classés stupéfiants ;
- ▶ les médicaments soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants ;
- ▶ et les principes actifs ayant un risque d'abus potentiel mais non (encore) classés comme stupéfiants.

Elles doivent permettre d'une part, de renforcer la sécurité de la personne se prêtant à la recherche biomédicale et d'autre part, d'assurer la traçabilité et la sécurité des médicaments psychoactifs dans le cadre d'essais cliniques.

Si le support et la durée de prescription des médicaments psychoactifs peuvent être adaptés aux essais cliniques, la traçabilité et la sécurité des médicaments psychoactifs doivent faire l'objet d'une attention particulière, avec notamment la mise en place d'un stockage sécurisé, et d'une comptabilité rigoureuse des produits.

La sécurité du participant de l'essai est renforcée par la limitation de la quantité de médicaments dispensée, l'adaptation et la sécurisation du conditionnement.

Ces recommandations insistent aussi sur les différentes informations à fournir aux investigateurs et aux participants sur les risques liés à l'utilisation des médicaments psychoactifs et sur la conduite à tenir en cas de surdosage.

Ces recommandations ont été validées en Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) et par le Comité de pilotage des essais cliniques de médicaments de l'Afssaps. Elles ont été mises en ligne sur le site Internet de l'Afssaps en juillet 2010. ([http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0))
([http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/\(offset\)/8](http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/(offset)/8))

Leur respect est évalué systématiquement par l'Afssaps lors d'une demande d'autorisation d'essai clinique utilisant un médicament de ce type.

Aldine.fabreguettes@afssaps.sante.fr
Département stupéfiants et psychotropes

► Pharmacovigilance

FURADOINE® , FURADANTINE® et MICRODOINE® (nitrofurantoïne) : risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires lors de traitements prolongés

La nitrofurantoïne est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes. FURADOINE®, FURADANTINE® et MICRODOINE® ont déjà fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en 2005 ayant conduit à des modifications des résumés des caractéristiques des produits (RCP) accompagnées d'une communication auprès des professionnels de santé en 2006 sur **le risque de survenue d'effets indésirables graves, principalement pulmonaires (pneumopathies interstitielles, fibrose) et hépatiques (cytolyse, hépatite chronique active, cirrhose), lors de traitements prolongés.**

En raison de nouveaux cas graves d'atteintes hépatiques et pulmonaires rapportés, en particulier lors de traitements prolongés, l'Afssaps a engagé **une nouvelle réévaluation des indications et des conditions de prescription et d'utilisation de la nitrofurantoïne, notamment dans le cadre du traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes.**

Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, il est nécessaire :

- ▶ **de prendre en compte le risque de survenue d'effets indésirables hépatiques et pulmonaires, avant de prescrire un traitement prolongé,**
- ▶ **de respecter les recommandations de surveillance des patients traités, conformément au RCP, notamment la réalisation d'un bilan hépatique avant le début du traitement et tous les 3 mois pendant le traitement,**
- ▶ **d'informer les patients du risque potentiel de survenue de ces effets indésirables, en leur demandant de vous contacter en cas d'apparition de symptômes évocateurs.**

Dans ce contexte, une révision des Recommandations de Bonne Pratique (RBP) relatives à la prise en charge des infections urinaires chez l'adulte et chez l'enfant est également initiée. Dans l'attente de leur finalisation, prévue courant 2011, **l'Afssaps retire de son site internet ces RBP.** (<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-et-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-hepatiques-et-pulmonaires-lors-de-traitements-prolonges-Lettre-aux-professionnels-de-sante>)

Isabelle.robine@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance

► Pharmacovigilance

⚠ Risque de survenue de brûlures lors de l'application du crayon au nitrate d'argent Salva (90 % de nitrate d'argent) sur les bourgeons ombilicaux chez les nouveau-nés

Le crayon de nitrate d'argent Salva contient actuellement 90 % de nitrate d'argent et 10 % de nitrate de potassium. Il est utilisé pour ses propriétés kératolytiques mais s'agissant d'un produit officinal divisé⁽¹⁾, il ne peut pas revendiquer d'indication thérapeutique. Quatre types d'utilisation ont été identifiés: les verrues, les cors, le bourgeonnement cicatriciel chez l'adulte (bourgeons en périphérie d'une cicatrice) et le bourgeonnement suite à la chute du cordon ombilical.

Des cas de brûlure ont été rapportés chez des nouveau-nés en France lors de l'application du crayon nitrate d'argent Salva sur des bourgeons ombilicaux. Depuis décembre 2010, 6 cas de brûlure, dont 4 graves, ont été rapportés en France chez des nouveau-nés âgés de 8 jours à 2 mois lors de l'application du crayon nitrate d'argent Salva sur des bourgeons ombilicaux. L'évolution a été favorable dans 5 cas.

Le risque de brûlure est lié à la nouvelle concentration en nitrate d'argent de 90 % du crayon nitrate d'argent Salva mis à disposition depuis septembre 2010, en remplacement de l'ancienne formule moins dosée (63,3 %).

- **Dans l'attente de la remise à disposition d'une nouvelle formule dosée à 63,3 %, le crayon nitrate d'argent Salva à 90 % de nitrate d'argent ne doit pas être utilisé sur les bourgeons ombilicaux chez les nouveau-nés après la chute du cordon ombilical.**
- **Quelle que soit l'utilisation du produit, il est indispensable de protéger la peau en périphérie de la zone nitratée, afin d'éviter toutes brûlures accidentelles pouvant être associées à l'effet corrosif du produit.**



Bich-Hang.Pham@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance

(1) Définition d'un « Produit officinal divisé » selon le code de la santé publique: toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre VI du présent titre

▶ Biovigilance

Organisation des transports des cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les non-conformités ou les incidents mettant en cause l'organisation des transports des cellules souches hématopoïétiques (CSH) font régulièrement l'objet de déclaration en biovigilance. Ces événements peuvent aboutir à la perte ou à l'altération de la qualité de produits le plus souvent irremplaçables. Or les investigations à conduire et les mesures correctives à mettre en place sont parfois délicates à établir en raison du nombre d'intervenants et de la multiplicité des scénarios possibles (transport national ou international, cellules issues du prélèvement ou distribuées, transports organisés par le centre greffeur, le centre donneur ou par l'unité de thérapie cellulaire (UTC) de proximité...).

Pour rappel, le transport des greffons de CSH non apparentés fait l'objet d'une organisation coordonnée par le Registre France Greffe de Moelle (RFGM). Ce transport se fait selon des règles françaises qui tiennent compte des bonnes pratiques de prélèvement⁽¹⁾ et des bonnes pratiques relatives à la préparation et à la distribution des préparations de thérapie cellulaire⁽²⁾ mais également des règles internationales comme celle de la World Marrow Donor Association (WMDA). Le transport des greffons prélevés dans le cadre d'un don en situation intrafamiliale est quant à lui entièrement organisé et contrôlé par les UTC participant à la chaîne de greffe.

Aussi, il paraît important de rappeler le rôle de l'UTC dans le choix des modalités de transport des cellules ou des préparations de thérapie cellulaire sur le territoire national et ceci quel que soit le type de greffes envisagées (apparentée ou non-apparentée, autologue ou allogénique). En effet, l'UTC est responsable de la validation finale de la préparation de thérapie cellulaire. Dès lors, elle doit s'assurer de la maîtrise des conditions de transport depuis le prélèvement des cellules jusqu'au site d'administration du produit fini étant donné l'impact de ces étapes sur la qualité du produit thérapeutique même si elle n'est pas le donneur d'ordre, c'est-à-dire, l'organisme finançant le transport.

Cette mise au point a fait l'objet d'une diffusion à l'ensemble des correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement doté d'une unité de thérapie cellulaire ainsi qu'aux directeurs des établissements disposant d'un centre de cytophérèse ou d'un bloc opératoire de prélèvement de moelle osseuse ou d'une unité de greffe en hématologie ou d'une maternité participant aux collectes de sang placentaire.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Cellules-souches-hematopietiques-information-relative-au-transport-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Jacques-olivier.galdbart@afssaps.sante.fr
Cellule de biovigilance

(1) Arrêté du 16 décembre 1998

(2) Décision du Directeur général de l'Afssaps en date du 27 octobre 2010

▶ Erreurs Médicamenteuses

Attention : les gélules ne sont pas réservées qu'à la voie orale !

L'Afssaps souhaite attirer l'attention des professionnels de santé sur un nombre important d'erreurs de voie d'administration consistant en l'ingestion orale de médicaments réservés à la voie vaginale ou la voie inhalée.

Ces erreurs peuvent s'expliquer en partie par la forme galénique de ces médicaments : gélules, capsules, tablettes... très couramment utilisées « per os » mais aussi par un manque d'information lors de la prescription et de la délivrance.

Ainsi, parmi les spécialités faisant fréquemment l'objet d'erreurs, on retrouve Trophigil®, Foradil®, Florgynal®, Spiriva®... L'étiquetage de ces spécialités a déjà été optimisé ou sera optimisé afin de mettre d'avantage en exergue la voie d'administration et la mention « ne pas avaler ».

L'Afssaps invite donc les professionnels de santé et notamment les prescripteurs et pharmaciens à insister sur le mode d'administration des spécialités pour lesquelles une erreur de voie est possible.



Dorothee Durand, Candice Hanoun Garrigos
erreur.medicamenteuse@afssaps.sante.fr
Cellule Erreurs Médicamenteuses

► Erreurs Médicamenteuses



Acide folique / Acide folinique : attention à ne pas les confondre !

Le Guichet Erreurs Médicamenteuses a été informé de 3 erreurs de délivrance en officine par confusion entre l'acide folique et l'acide folinique, alors que ces deux principes actifs sont utilisés pour des indications bien différentes (cf. encadré).

Ainsi, une patiente traitée par Méthotrexate devait recevoir la spécialité Folinoral® (acide folinique), non substituable, afin de limiter la toxicité de ce traitement. Or, c'est une spécialité générique contenant de l'acide folique qui lui a été délivrée, conduisant à une intolérance au traitement.

L'Afssaps souhaite donc attirer l'attention des professionnels de santé sur ce risque de confusion entre acide folique et acide folinique et recommande la plus grande vigilance lors de la délivrance de ces médicaments.

L'Afssaps rappelle également la nécessité de consulter le Répertoire des Médicaments Génériques afin de savoir si une spécialité est substituable. Ce répertoire est disponible sur le site internet de l'Afssaps ([http://www.afssaps.fr/Afssaps-medical/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Afssaps-medical/Publications/Listes-et-repertoires-Repertoire-des-medicaments-generiques/(language)/fre-FR)) et est régulièrement actualisé ; il permet de connaître les groupes génériques associés aux dénominations communes.

Angélique Arnoux, Candice Hanoun Garrigos (interne)
erreur.medicamenteuse@afssaps.sante.fr
Cellule Erreurs Médicamenteuses

Pour rappel :**1- Spécialités à base d'acide folinique**

LEDERFOLINE® 5, 15 et 25 mg, comprimé

FOLINORAL® 25 mg et 50 mg, gélule

Indications : prévention et correction de l'hématoxicité ou des accidents toxiques induits par un traitement par triméthoprim, salazopyrine, pyriméthamine, méthotrexate, trimétrexate.

2- Spécialités à base d'acide folique (= vitamine B9) :

ACIDE FOLIQUE CCD® 0,4 mg et 5 mg, comprimé

SPECIAFOLDINE® 0,4 mg et 5 mg, comprimé

Indications :

Présentations à 0,4 mg : Désir de grossesse : prévention primaire des risques d'Anomalies embryonnaires de Fermeture du Tube Neural (AFTN : spina bifida...) chez toutes les femmes à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familial) d'AFTN ou traitées par certains anti-épileptiques pour lesquelles un autre dosage est recommandé.

Présentations à 5 mg : Anémies macrocytaires par carence en acide folique.

Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.

Carences d'apport : malnutrition, éthyliste.

Grossesse, en cas de carence prouvée.

▶ Cosmétovigilance



Les produits de lissage capillaire

Les produits de lissage capillaires sont des produits cosmétiques essentiellement destinés à être utilisés par les professionnels de la coiffure.

Toutefois, ils sont également vendus sur Internet, le plus souvent importés des États-Unis ou du Brésil, et appliqués par le consommateur lui-même ou par des professionnels de la coiffure se déplaçant à domicile. L'utilisation de ces produits prévoit en général des techniques à chaud réalisées à l'aide de plaques en céramique chauffées à des températures très élevées. Or, ces techniques peuvent entraîner la présence dans l'air ambiant de formaldéhyde en quantité d'autant plus importante que le nombre de lissages est élevé et que l'aération est insuffisante.

Par voie respiratoire après exposition chronique chez l'homme, le formaldéhyde est cancérigène au niveau du nasopharynx. Il est également suspecté dans la survenue de leucémies, de cancers des sinus et de la cavité nasale. Par ailleurs, il peut induire des irritations oculaires et respiratoires ou provoquer des eczéma de contact ([http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Produits-de-lissage-capillaire-Communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Produits-de-lissage-capillaire-Communique/(language)/fre-FR)).

Pour faire suite à des alertes émanant d'autorités sanitaires européennes et américaines, l'Afssaps et la DGCCRF ont donc réalisé une enquête auprès des professionnels de la coiffure et des vendeurs de ces produits. Cette enquête a permis de détecter en France huit produits de lissage capillaire contenant du formaldéhyde à des concentrations comprises entre 0,61 % et 5,87 %, supérieures à la limite réglementaire (0,2 %). Afin de protéger la santé des consommateurs et des professionnels de la coiffure, la DGCCRF a procédé à la saisie de ces produits.

En conséquence, l'Afssaps et la DGCCRF recommandent aux consommateurs et aux professionnels de la coiffure :

- ▶ de ne pas acheter et de ne pas utiliser les produits figurant sur la liste consultable sur le site de l'Afssaps (lien), qui inclut à la fois des produits de lissage capillaire incriminés en France et dans d'autres pays ;
- ▶ de consulter un médecin en cas de survenue de manifestations cliniques telles que des irritations oculaires, respiratoires ou cutanées, réactions allergiques, ...pendant ou à la suite de la réalisation d'un lissage capillaire.

En outre, l'Afssaps et la DGCCRF rappellent que :

- ▶ les professionnels de la coiffure doivent veiller au respect des valeurs limites d'exposition professionnelle par une ventilation adaptée et un renouvellement de l'air régulier ;
- ▶ les responsables de la mise sur le marché et importateurs de produits cosmétiques doivent s'assurer du respect de la concentration maximale de 0,2 % en formaldéhyde libre dans ces produits dès lors qu'ils contiennent du formaldéhyde, des libérateurs de formaldéhyde et/ou du méthylène glycol. Ils doivent par ailleurs vérifier que l'étiquetage des produits contenant une concentration en formaldéhyde comprise entre 0,05 % et 0,2 % comporte la mention « contient du formaldéhyde » ;
- ▶ les professionnels de santé doivent déclarer à l'Afssaps tout effet indésirable grave survenu après l'application d'un produit de lissage capillaire.

Enfin, il est rappelé que l'étiquetage des produits cosmétiques commercialisés en France, même s'il s'agit de produits importés, doit être libellé en français.

► Cosmétovigilance

Recommandations de bon usage des produits cosmétiques et des teintures capillaires permanentes

Chaque jour, les produits cosmétiques sont largement utilisés par l'ensemble de la population. Cependant, comme tout produit, ils doivent être bien utilisés afin de limiter la survenue d'effets indésirables plus ou moins graves liés à un mauvais usage du produit.

La cosmétovigilance, système de surveillance des effets indésirables graves et du risque d'effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques, a été mis en place en France en 2004. Depuis, l'Afssaps a reçu un nombre croissant de déclarations d'effets indésirables, parfois graves, dont un nombre significatif est lié à un mauvais usage des produits cosmétiques ou consécutifs à la réalisation de teintures capillaires permanentes.

Dans ce contexte, le groupe de travail « Sécurité d'emploi des produits cosmétiques (SEPC) » de l'Afssaps, rattaché à la Commission de cosmétologie, a élaboré deux documents rappelant les recommandations de bon usage ([http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Recommandations-Produits-cosmetiques/\(langue\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Recommandations-Produits-cosmetiques/(langue)/fre-FR)). L'un est consacré aux produits cosmétiques en général, l'autre traite plus particulièrement des teintures capillaires permanentes, réalisées à domicile et en salon de coiffure.

À partir de ces recommandations, des supports didactiques à destination du grand public et des professionnels de la coiffure ont été déclinés. Il s'agit d'un dépliant sur le bon usage des produits cosmétiques et une affichette sur la bonne utilisation des teintures capillaires permanente. L'ensemble de ces documents est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Bulletins-depliants-Depliants>

L'Agence rappelle que tout effet indésirable grave secondaire à l'utilisation d'un produit cosmétique doit être déclaré à l'Afssaps.

Nedjwa.abbadi@afssaps.sante.fr
Unité des produits cosmétiques



Directeur de la publication : Dominique Maraninchi - Rédacteur en chef : Florence Lepagnol - Secrétariat de rédaction : Isabelle Vernhes - Comité de relecture : Nedjwa Hanène Abbadi, Irène Bidault, Pascale Maisonneuve, Nathalie Richard, Anne-Charlotte Saily
Ont collaboré à ce bulletin : Nedjwa Abbadi - Angélique Arnoux - Marianne Deschenes - Dorothee Durand - Aldine Fabreguettes - Jacques-Olivier Galdbart - Candice Hanoun Garrigos - Bich-Hang Pham - Isabelle Robine.

Afssaps :
143-147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis cedex
www.afssaps.fr
ISSN 1629-3533