



# Acide valproïque et grossesse

**AP Jonville-Bera**

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Centre Val de Loire

Service de Pharmacologie Clinique

CHRU Tours

Collège de Gynécologie C.V.L.

# Plan

- Quelques rappels sur médicaments et grossesse
- Interprétation des risques : attention aux pièges
- Acide valproïque : historique d'un médicament pas comme les autres
- Risques pour la grossesse : que sait-on en 2017 ?
- Evolution des connaissances et de l'information des prescripteurs
- Les décisions de l'ANSM et de l'EMA, les recommandations HAS

Collège de Gynécologie CVL

# **Quelques rappels sur médicaments et grossesse**

Collège de Gynécologie CVL

# Place des médicaments dans l'incidence des malformations

Issue ou événement lors de la grossesse	Risque de base
Avortement spontané (une fois la grossesse connue)	15-20 %
Perte fœtale (> 20SA)	0,6 %
Anomalie congénitale mineure (répercussion médicale minime, esthétique mineure)	10 - 15 %
Anomalie congénitale majeure (tt médical ou chir, pb esthétique majeur)	2 -3 %
Retard de croissance intra-utérin	7%

## Etiologies des malformations congénitales

- Inconnue : 70%
- Anomalies chromosomiques, génétiques : 10- 20%
- Pathologie maternelle : 1- 3 %
- Infection maternelle : 1 %
- Médicaments, toxiques 4- 5 % ←
- ↳ Mais cause évitable !

# Rôle du terrain, des facteurs environnementaux,..

Consommation alcool

↳ sd d'alcoolisation fœtal

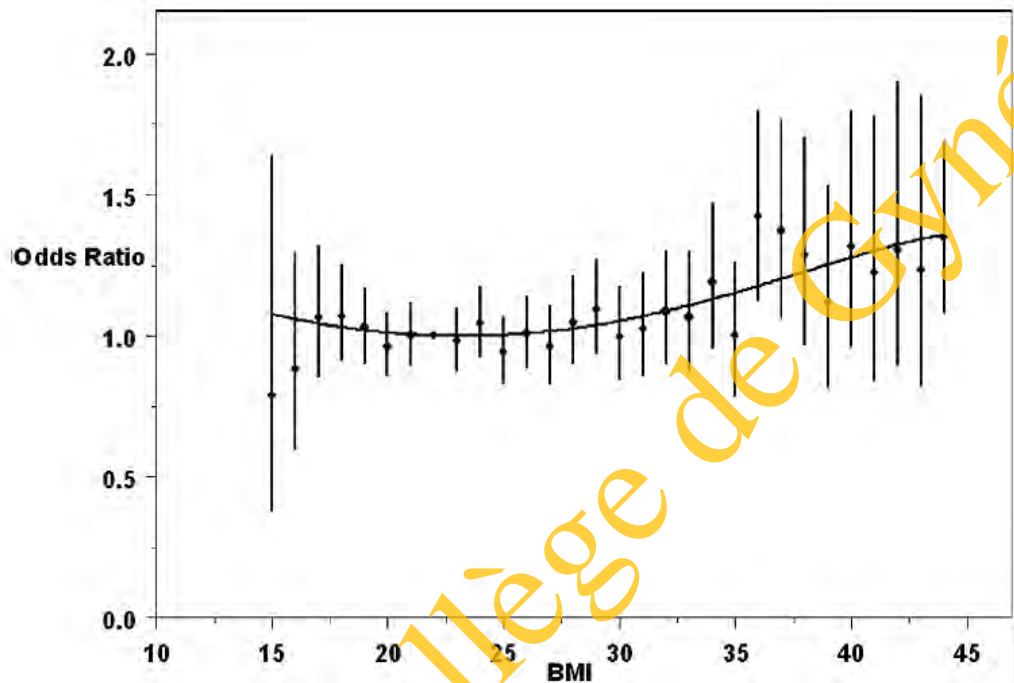


FIGURE 1. Odds ratios for all congenital heart defects by maternal BMI

Obésité maternelle

↳ malformations cardiaques

Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study  
Am J Clin Nutr 2012 JL Mills

# Rôle de la pathologie maternelle dans les malformations

Diabetologia (2012) 55:870–872  
DOI 10.1007/s00125-012-2504-6

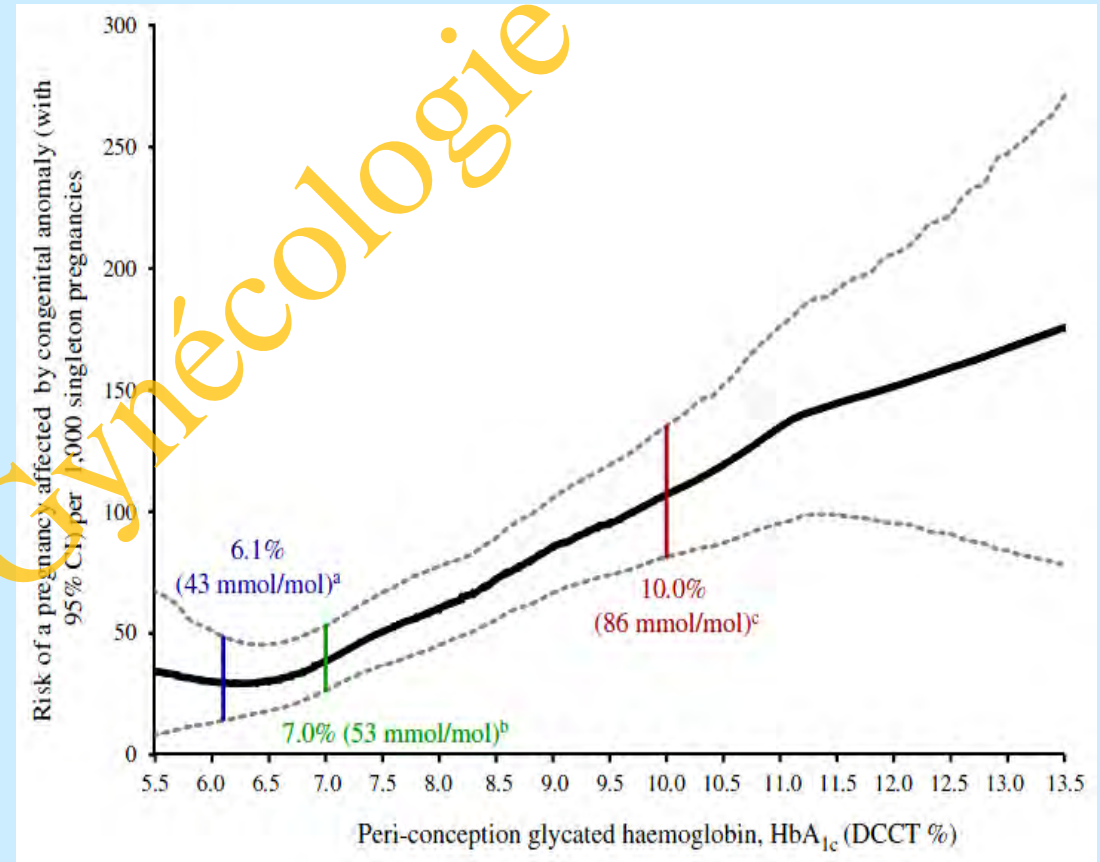
COMMENTARY

## Congenital anomalies in diabetic pregnancy: an important confirmation

D. R. Hadden

Risque de malformation caudale, cardiaque et neurologique en fonction du taux HbA1c au moment de la conception

*Bell - Diabetologia (2012)*



↳ La peur d'un risque pour le fœtus ne doit pas conduire à sous traiter la femme enceinte

# Le placenta n'est pas une barrière !

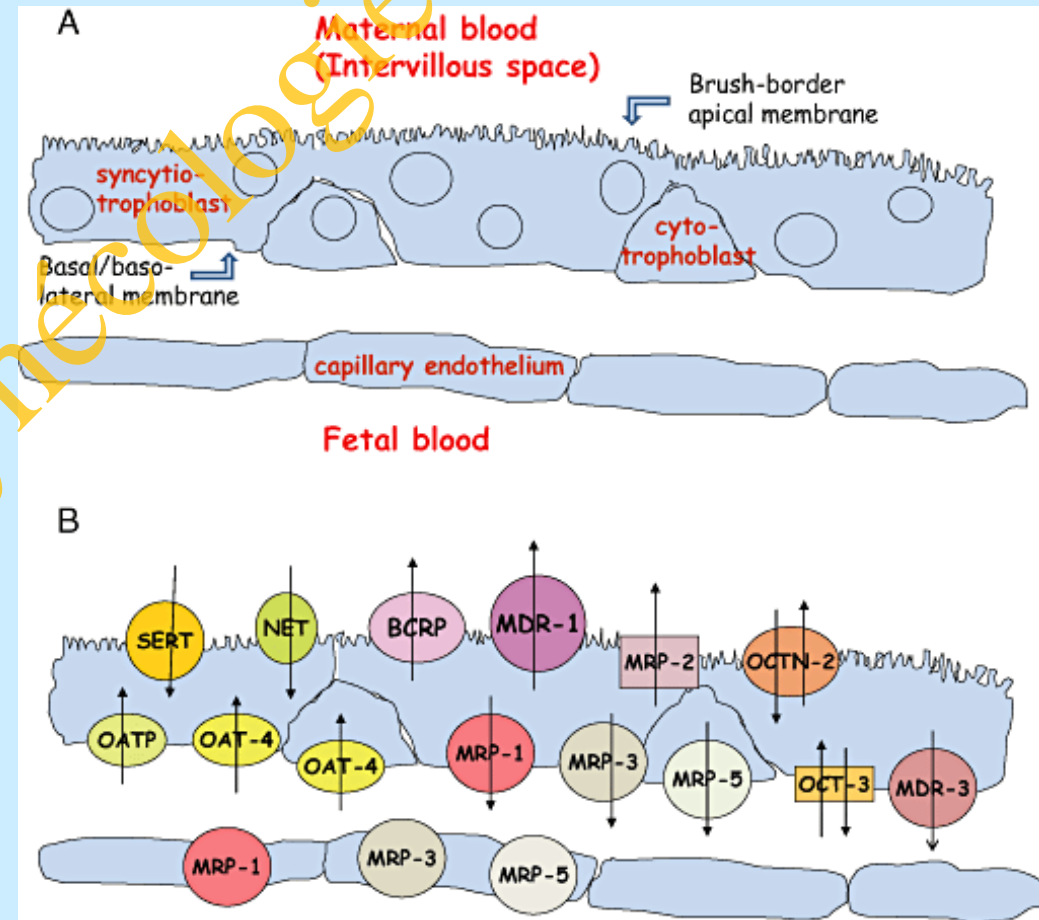
## Les médicaments passent chez le fœtus

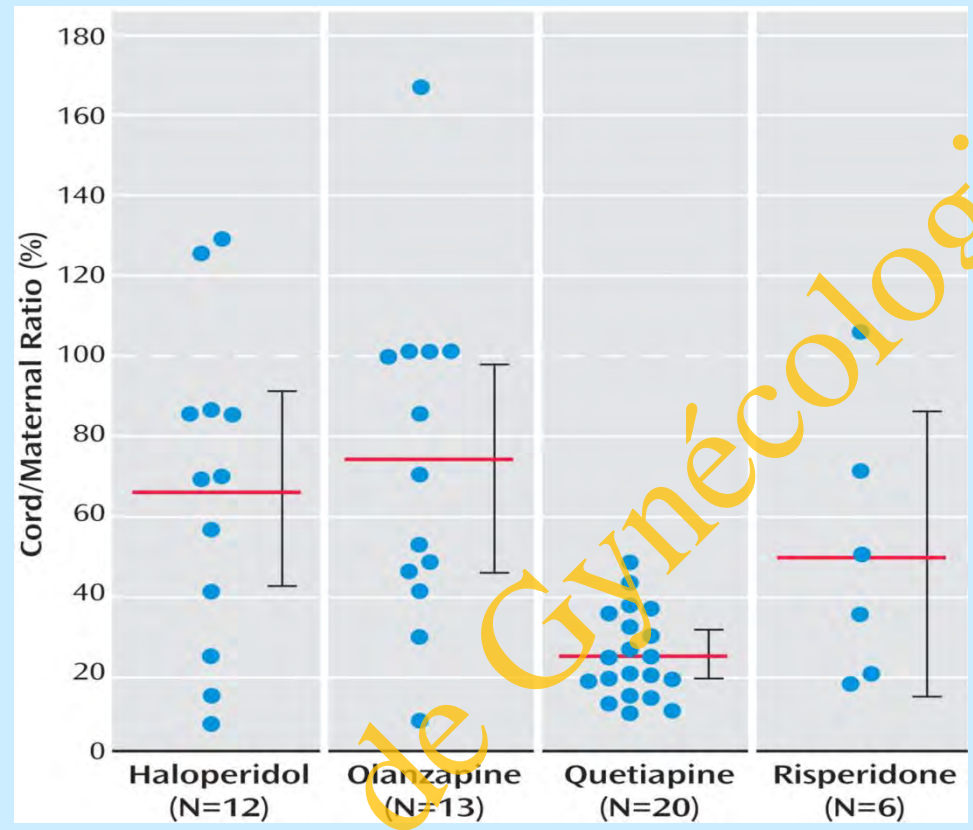
avec conséquences différentes :

- concentration - fœtus < mère
- fœtus = mère
- fœtus > mère

## Modalités :

- **diffusion passive bidirectionnelle** (< 600 DA)  
médicaments de petit PM
- **pinocytose** : les Ig G  
ex : les « mab »
- **transporteurs** (+/- génétiquement déterminés)  
ABC (Pgp,...), SLC (OCT,...),  
ex : saquinavir, paclitaxel, metformine
- **métabolisme placentaire**  
cyp 450, UGT,...  
ex : prednisolone, oxcarbazépine





**Umbilical Cord Plasma to Maternal Plasma Concentration Ratios for Antipsychotics**  
Am J Psychiatry. 2007;164(8):1214-1220

Colleges de Gynécologie CVL

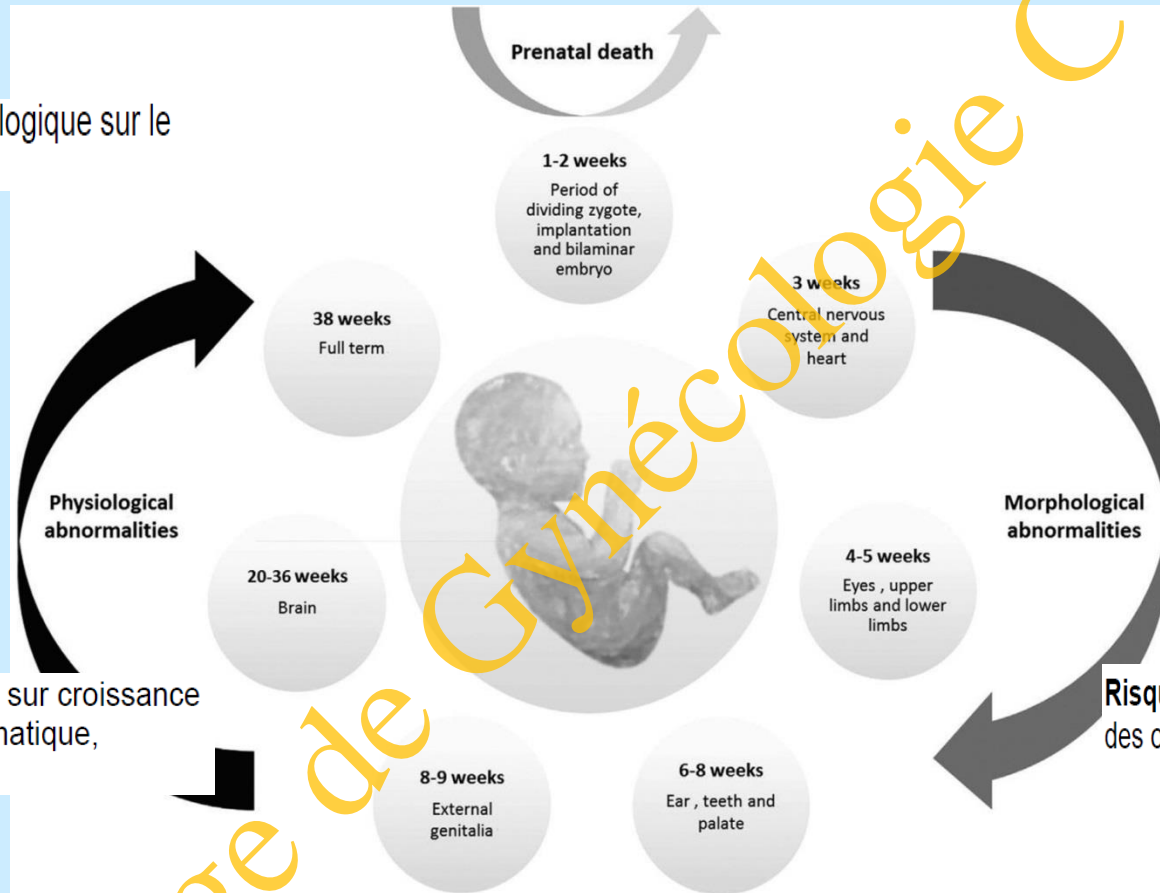


# Le risque tératogène dépend

- **du médicament (mécanisme action, effets directs ou indirects) :**
  - liaison directe à l'ADN: génotoxiques ex : méthotrexate
  - modification voie de signalisation : ligands de récepteurs nucléaires: rétinoïdes,
  - altération de l'épigénome : modifications des histones : acide valproïque
- **de l'affinité préférentielle du médicament pour un organe**
  - ↳ notion de période critique propre à chaque organe
- **de la période d'exposition**
- **de la sensibilité individuelle**
  - effet sur maximum 25 à 30% des fœtus exposés
- **de l'intensité de l'exposition :**
  - effet dose dépendant (VPA, carbamazépine, fluconazole,...)
  - pics de concentrations sont néfastes (ex : VPA)
  - la polymédication peut majorer le risque (ex : antiépileptiques)

**Loi du tout ou rien** : peu d'échanges materno-embryonnaires (tenir compte T ½ élimination du médicament)

**Risque néonatal** : effet pharmacologique sur le nouveau-né



**Risque fœtal (foetotoxique)**: effets sur croissance et la maturation (histologique, enzymatique, fonctionnelle)

**Risque tératogène** : altération de la mise en place des organes

Toute la grossesse

**Risque de fausse couche ou de mort fœtale**  
**Risque à distance** : cancérogenèse, troubles du développement psychomoteur...

## **Quelques pièges sur l'interprétation des risques**

Collège de Gynécologie CVL

# Un médicament peut être tératogène mais ne pas augmenter le taux global de malformations !

ex : misoprostol (Cytotec®), Mifegyne®)

**3 études prospectives (n > 300) : pas d'augmentation du risque de malformations majeures !**

**Etudes cas-témoins où :**

Effet tératogène démontré (membres, face, crâne, SNC, Möbius)

- Möbius (paralysie nerfs crâniens) OR à 25 [11-57]
- malformations des membres OR à 12 [5-29]

**Car les malformations induites ont une incidence spontanée très faible**

Möbius = 1/50 000 naissances ; anomalies membres = 5/10 000 naissances

Risque populationnel

≠

Risque individuel

↑ risque Malformation x 25

≠

si femme exposée à T1, risque absolu # environ 2%

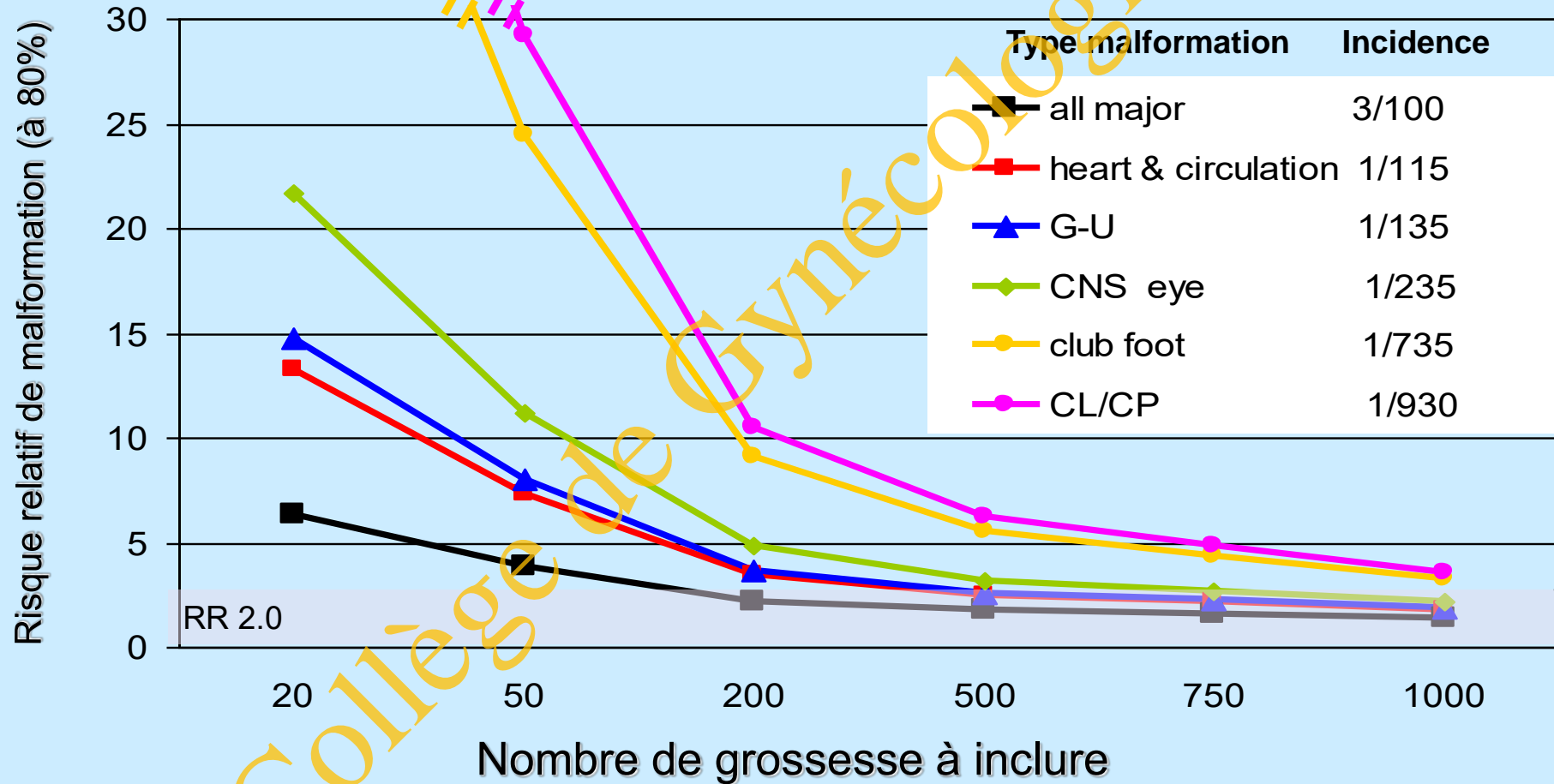
1 cas Möebius pour 2000 femmes exposées

→ Risque augmenté (dans la population) ≠ risque élevé (pour une patiente donnée)

→ Parler en « incidence » et pas en « risque » car représentation plus négative si incidence faible

# Plus la malformation est rare, plus elle est difficile à détecter

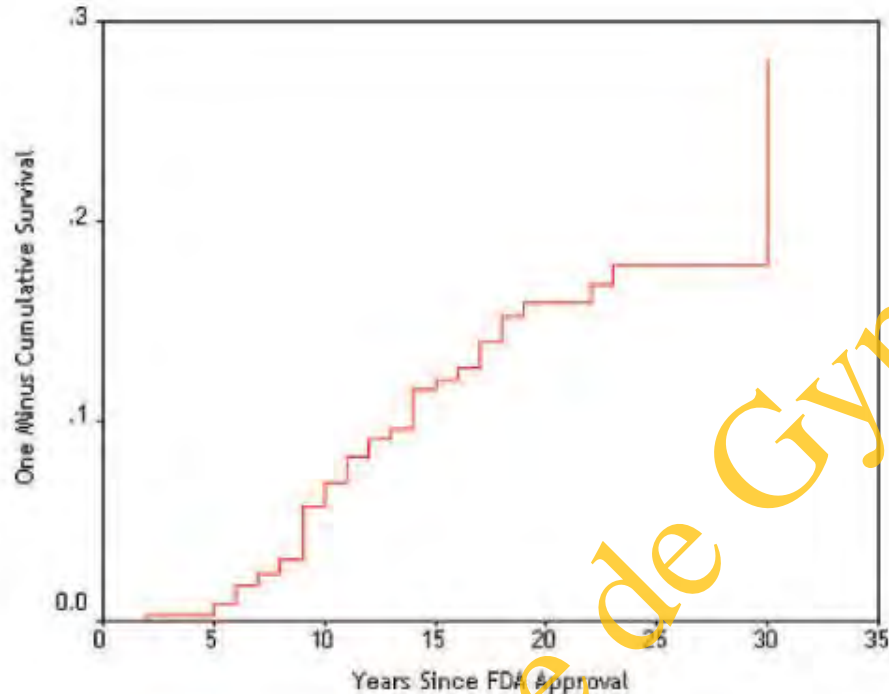
## Les études doivent avoir une taille suffisante



# Temps mis pour estimer les conséquences pour la grossesse d'un médicament donné

## Evolving Knowledge of the Teratogenicity of Medications in Human Pregnancy

MARGARET P. ADAM,\* JANINE E. POLIFKA, AND J.M. FRIEDMAN



**Figure 1.** Kaplan–Meier analysis of time between FDA approval and assignment of a TERIS risk rating other than “undetermined” for 403 treatments approved by the FDA since 1980 and originally rated as having an “undetermined” teratogenic risk.

*We estimate the mean time necessary to assign a more precise risk to treatments initially judged to have an “undetermined” risk to be 27 years*

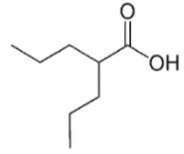
**L'acide valproïque, un médicament pas comme les autres !**

Collège de Gynécologie CVL



# L'Histoire de l'acide valproïque

## Un exemple de sérendipité



**1882** : synthèse par Burton (chimiste) de l'acide n dipropylacétique liquide inerte

**1962** : Eymard ( France ! ) synthèse du valproate (ac valérique) utilisation comme solvant organique de médicaments (bismuth) dont une nouvelle molécule qui pourrait avoir un effet AE le solvant se révèle plus efficace que le futur médicament !

**1964** : 1<sup>er</sup> essais clinique chez Homme

**1967** : AMM de Dépakine en France

**1973** en GB, 1978 aux USA .... Commercialisé dans 100 pays

Nombreux développements dans d'autres pathologies

TABLE 1: Ongoing clinical studies implicating valproic acid in monotherapies.

### Dependences

- Alcohol abuse or dependence
- Alcoholism
- Cocaine dependence
- Marijuana abuse
- Substance abuse or dependence
- Substance withdrawal syndrome

### Cancer

- Autoimmune lymphoproliferative syndrome
- Brain and central nervous system tumor
- Breast cancer
- CLL
- HTLV-I associated myelopathy
- MDS risk; AML
- Nasopharyngeal carcinoma
- Prostate cancer
- Sarcoma

### Neurological disorders

- Alzheimer disease
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Attention deficit hyperactivity disorder
- Autism
- Bipolar disorder
- Borderline personality disorder
- Cluster headache
- Dementia
- Depression
- Disruptive behavior
- Epilepsy
- Mania
- Migraine
- Mood disorder
- Neuralgia
- Phosphosensitive epilepsy
- Post traumatic stress disorder
- Progressive supranuclear palsy
- Resistant bipolar depression
- Schizophrenia
- Spinal muscular atrophy type 1

### Others

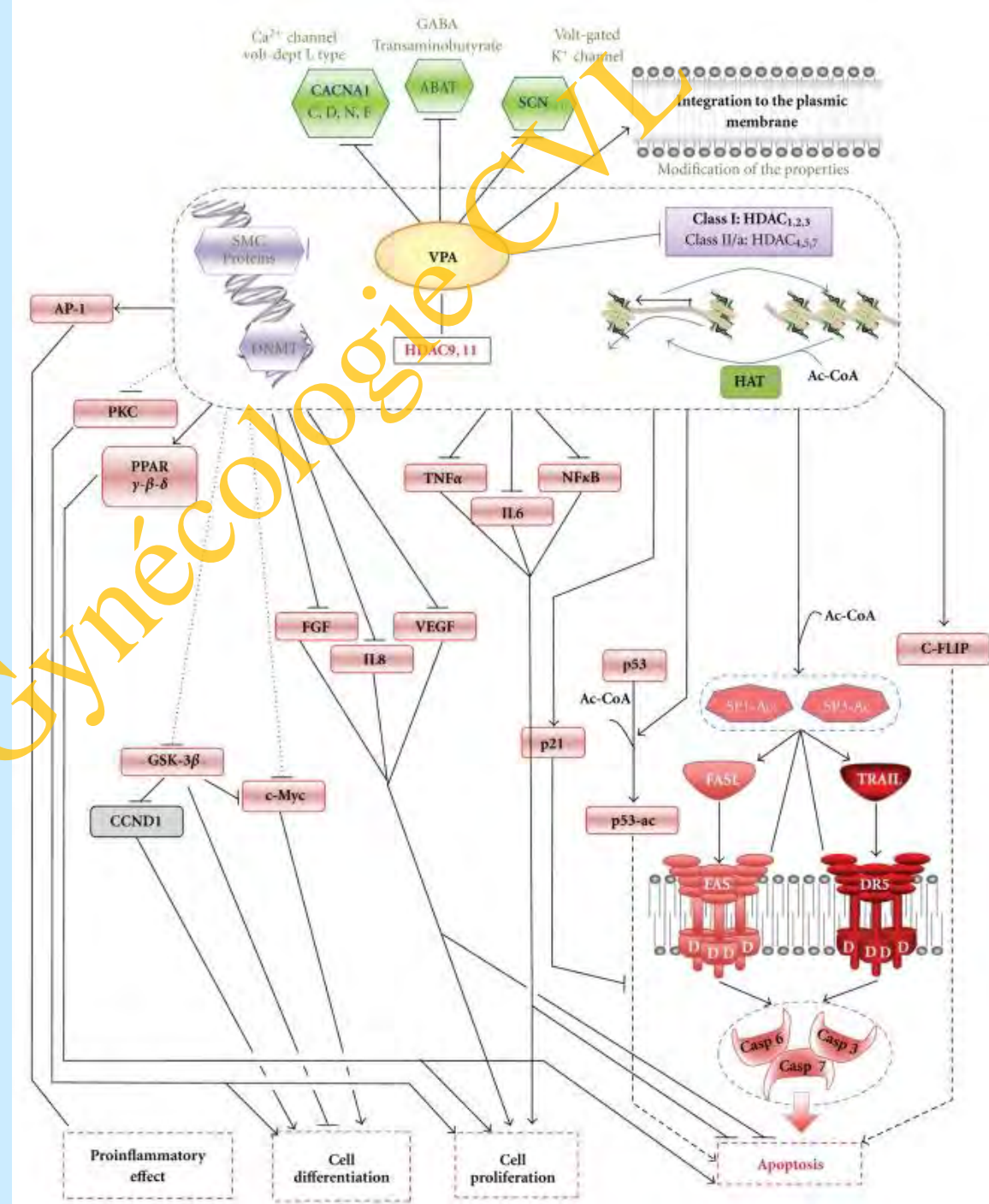
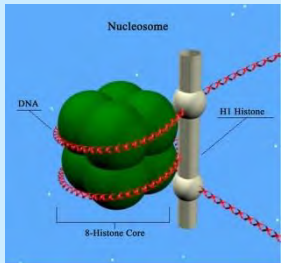
- Asthma
- Hypersplenism; lymphadenopathy
- Hypoalbumemia
- Insulin resistance



# Un mécanisme d'action pas aussi simple...

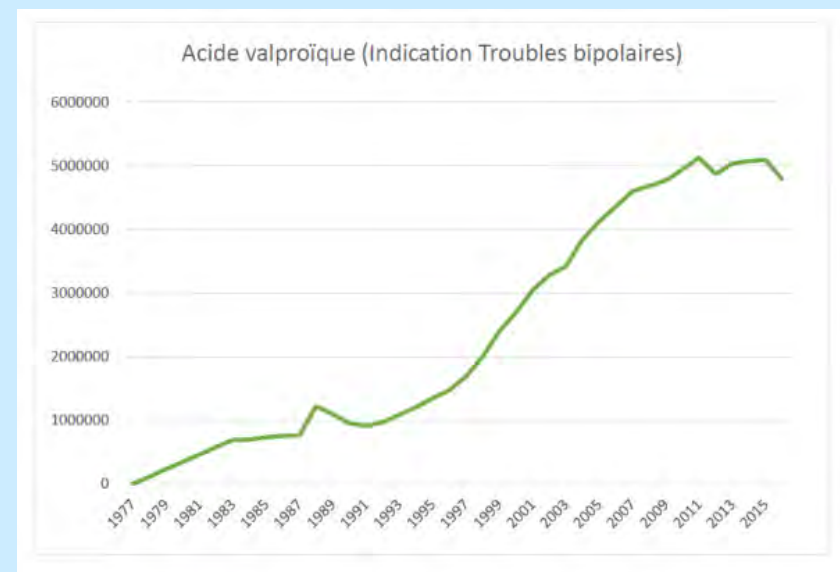
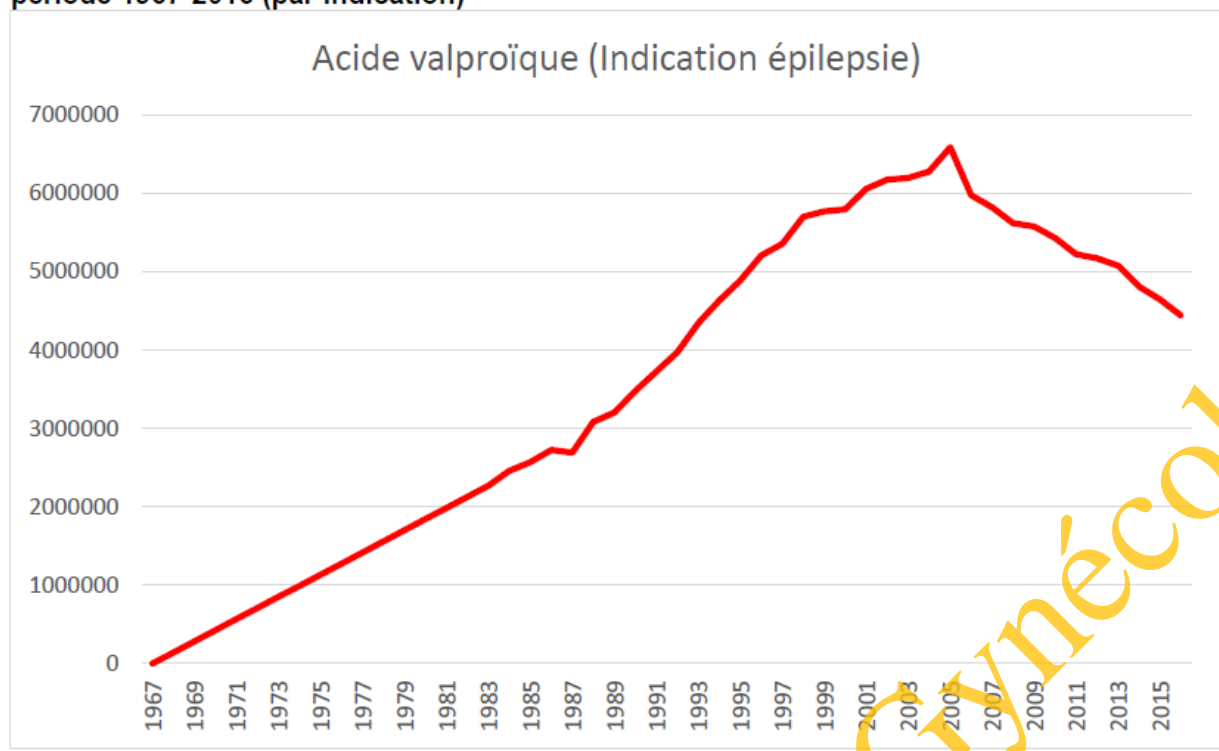
Effet GABAergique (+s mécanismes)  
Mais aussi....

- Inhibition canaux sodique Vd
- Inhibition canaux potassiques
- Effet anti NMDA
- Inhibition de l'histone déacétylase = effets épigénétiques
- .....



Collège de Gynécologie

Annexe 4 : Evolution du nombre de boîtes vendues d'acide valproïque et ses dérivés sur la période 1967-2016 (par indication)



# Des caractéristiques cinétiques défavorables pour la grossesse

## **Passage transplacentaire important**

diffusion passive (lipophilie, gradient de pH)

## **Concentrations foetales et néonatales élevées**

[C] néonatale = 1.4 à 2.4 [C] maternelle

## **Longue demi-vie d'élimination**

adulte: 15 à 24 h

nouveau-né:  $47 \pm 15$  h

Donc imprégnation importante et prolongée du fœtus

Collège de Gynécologie CVM

**Risques pour la grossesse : que sait-on en 2017 ?**

Collège de Gynécologie CVL

# Acide valproïque et grossesse

## Majoration du risque de :

- malformations majeures
- dysmorphie faciale
- pathologie somatique
- troubles de l'apprentissage
- troubles du spectre de l'autisme et du comportement

Effet dose et effet pic

Effet additif si autre AE associé

Risque de récurrence si fratrie atteinte

Effet préventif de l'acide folique controversé

Collège de Gynécologie CVL

# Evolution des connaissances (1)

**Commercialisation 1967 : 13 ans après → 1<sup>er</sup> publication de malformation**

1980 : Dallens (Journal of Pediatrics) 1<sup>er</sup> cas dysmorphie faciale chez BB de femme traitée

1981 : Gomez: 1<sup>er</sup> cas AFTN et Clay : 1 cas dysmorphie et malformations

1982 : Robert (Lancet) : registre lyonnais série de 72 AFTN dt 9 après VPA (12,5%)  
posologie > 1g/j chez 7/9

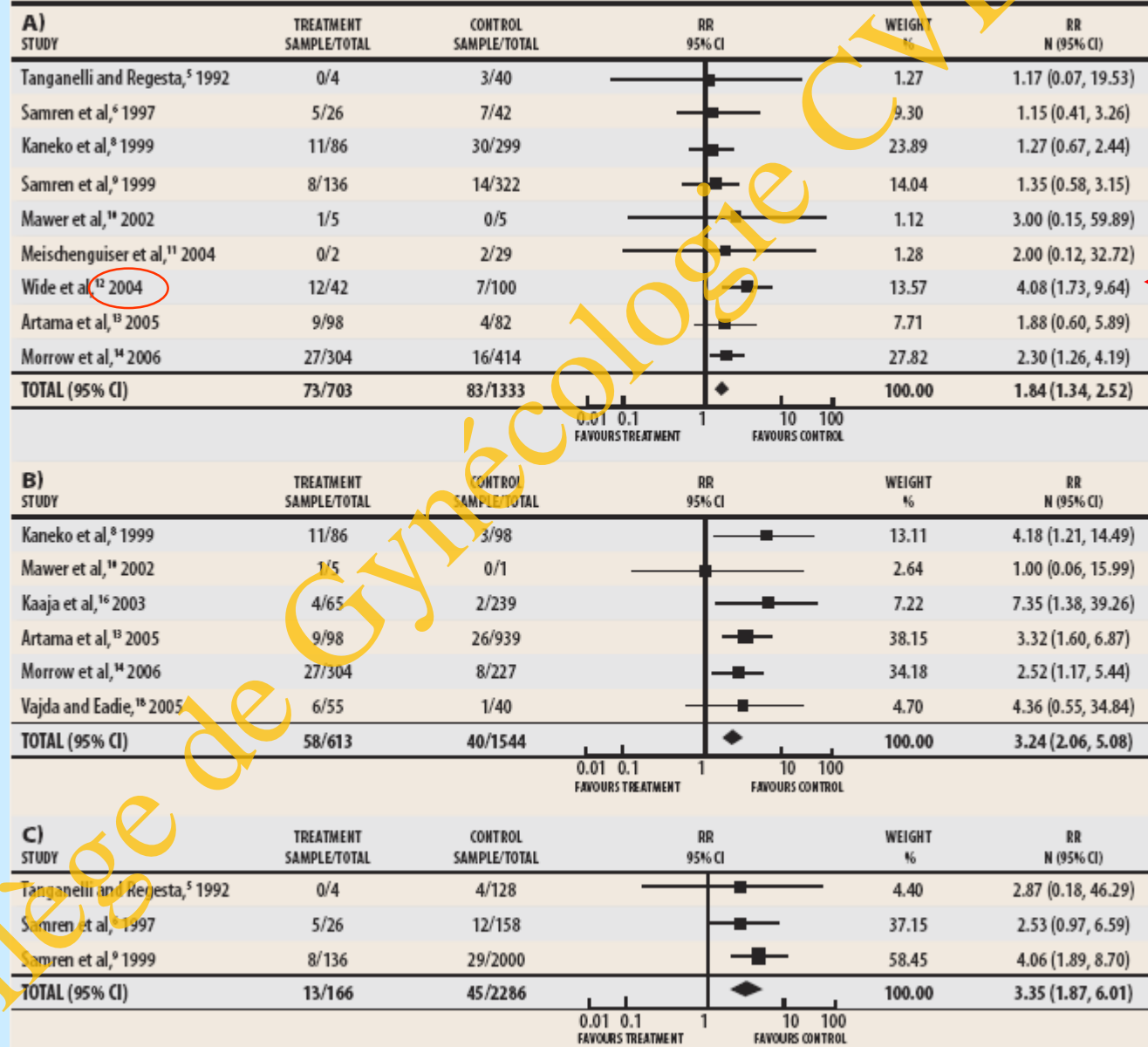
1984 : Diliberti (Med Genet) : description du « fetal valproate syndrome »

..... Nombreuses études sur risque malformatif des AE

Collège de Gynécologie CVL

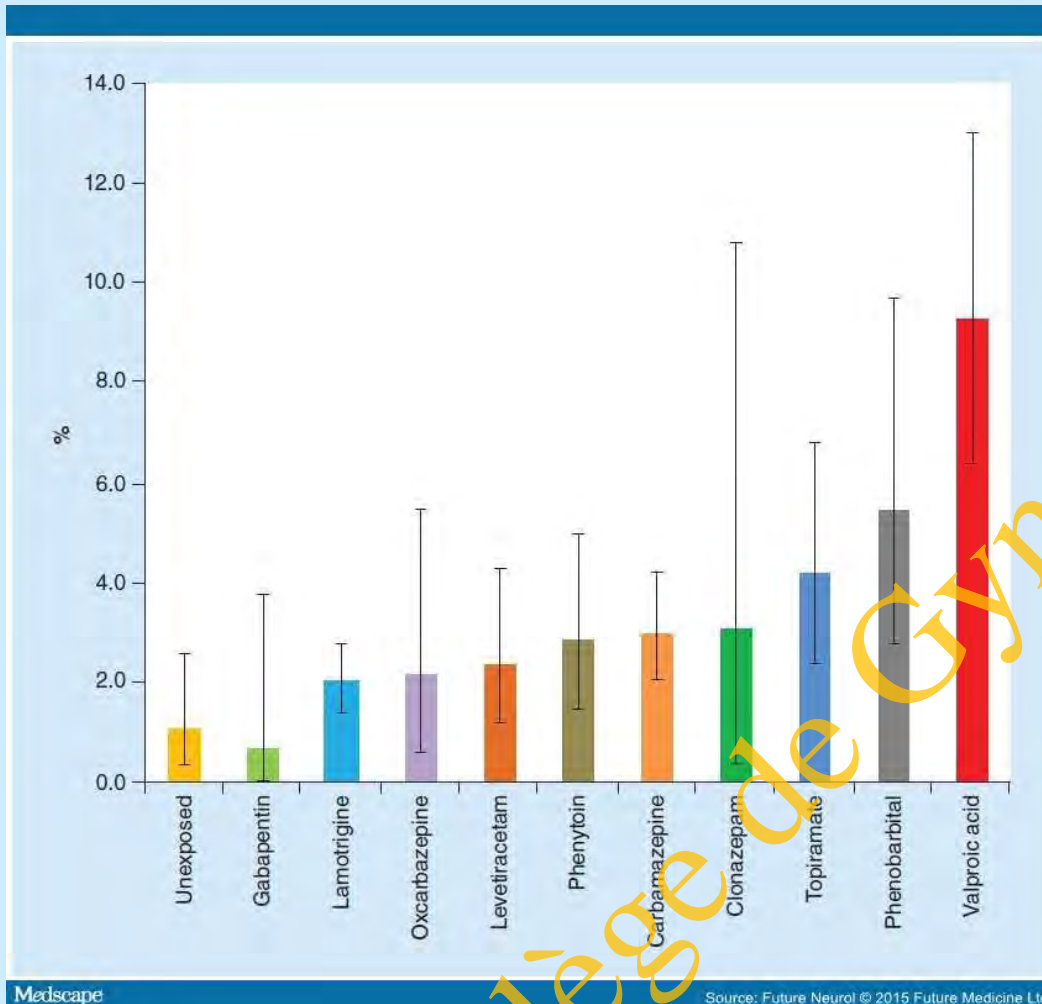
Ac valproïque

**Figure 2. Meta-analysis of major congenital malformations among women treated during pregnancy with valproic acid polytherapy: Rates are compared with those of A) women treated with other polytherapies, B) untreated epileptic women, and C) healthy control subjects.**



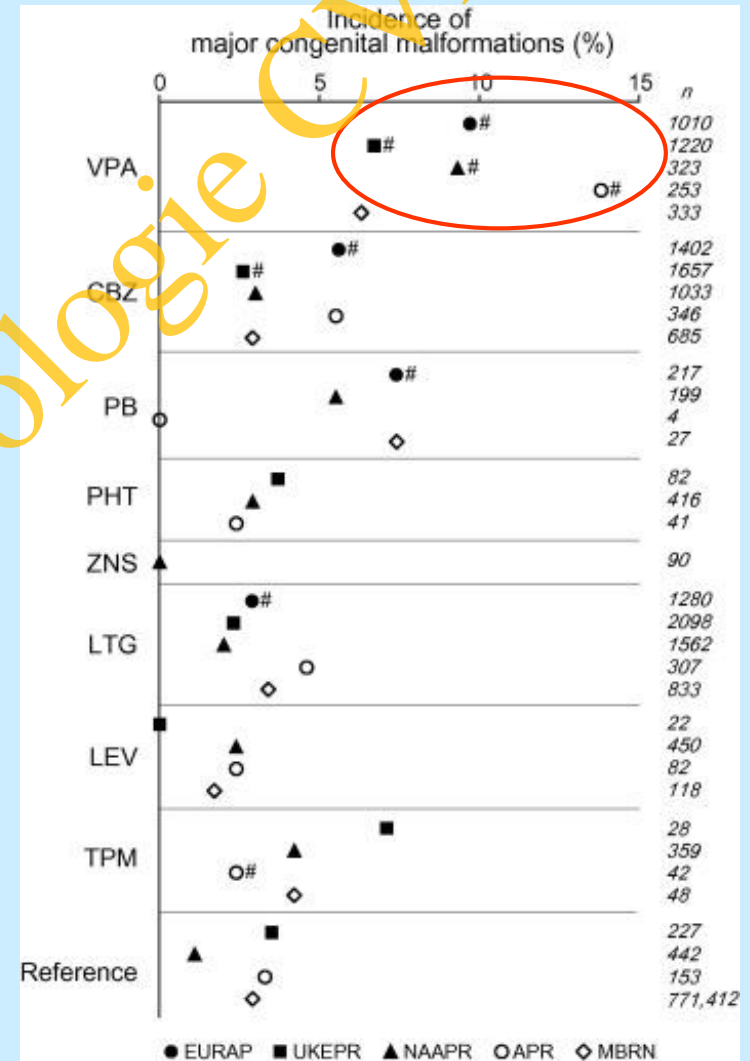
RR—relative risk (random).

# Risque malformatif



% (95% Cis) of major congenital malformations identified among infants exposed to a specific AED in monotherapy during the first trimester and among the internal comparison group of unexposed infants:

North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry 1997–2011.



Incidence of major congenital malformations after prenatal exposure to valproic acid (VPA), carbamazepine (CBZ), phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), zonisamide (ZNS), lamotrigine (LTG), levetiracetam (LEV), topiramate (TPM), and reference. 24



# Relation dose / effet et risque malformatif

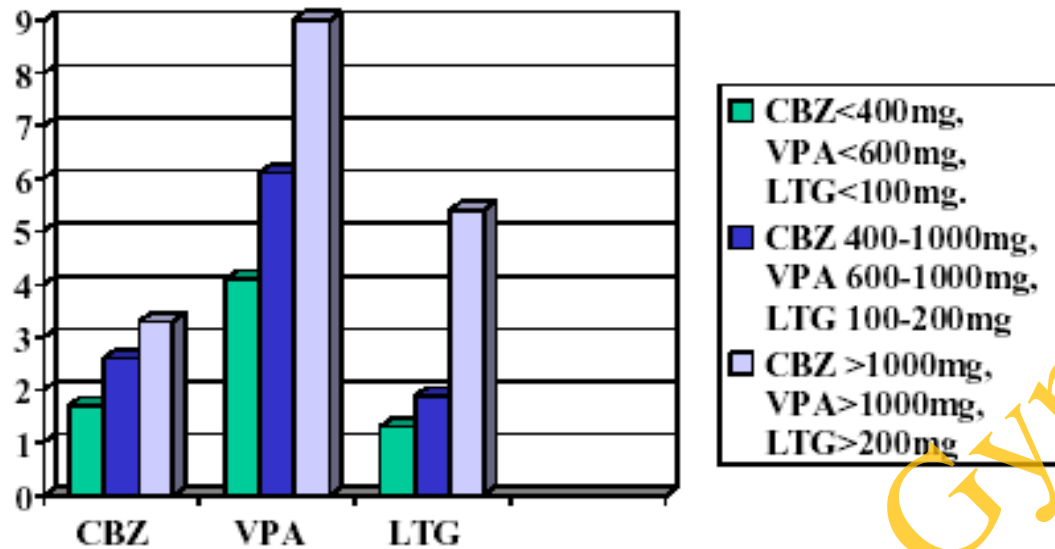


Figure 2 Major congenital malformation rate (%) by drug dose. CBZ, carbamazepine; LTG, lamotrigine; VPA, valproate.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;

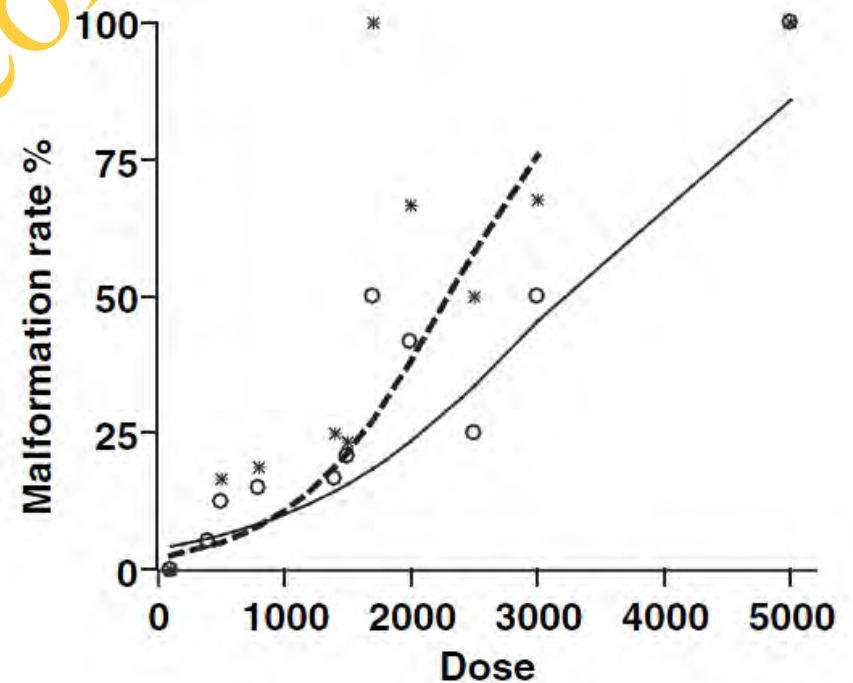
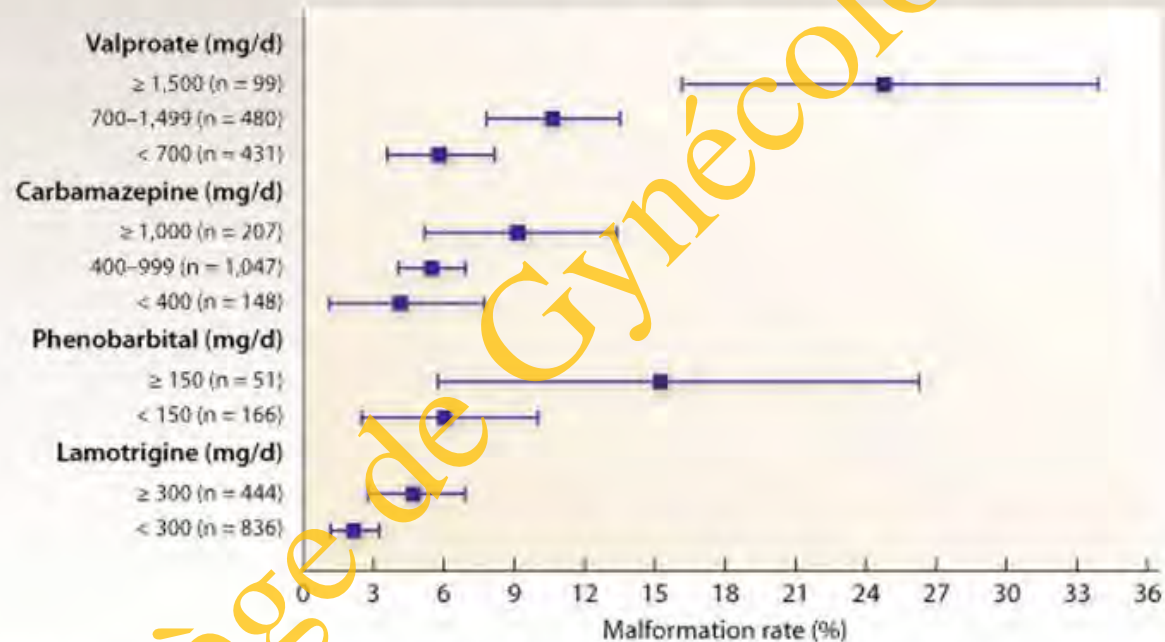


Figure 1. Logistic regressions for foetal malformation rate at particular daily maternal valproate doses on dose of sodium valproate for foetuses exposed to the drug in monotherapy.

Acta Neurol Scand 2005

# Epilepsy in Women: Risk of Congenital Malformations

Rates of major congenital malformations at one year after birth in relation to exposure to AED monotherapy



Tomson T, Battino D. *Lancet Neurol.* 2012;11:803; Tomson T et al. *Lancet Neurol.* 2011;10:609

# Tableau malformatif

**Incidence des malformations : études prospectives**

- **9 à 15%** de malformations en monothérapie (vs. **2%** population contrôle)

- **Effet dose :**

Risque majoré si posologie > **1 g/j** (30% dans certaines études)  
moindre si posologie < 1 g/j (6%)

- **Récurrence si autre enfant atteint** (risque majeur de récurrence) malf = 15 à 57%

**Types :**

**Spina bifida** (**2 à 3%** vs. 0,05% pop générale) OR x 12,7[7,7-20,7]

**Cardiopathies**

**Fentes labiales et/ou palatines :** OR x 5,2[2,8-9,9]

**Craniosténose** OR x 6,8[1,8-18,8]

**Malformations rénales, urogénitales (hypospadias x 4,8[2,9-8,1] )**

**Anomalies membres:** réductionnelles, pré-axiales, arachnodactylie...  
polydactylie OR x 2,2 [1-4,5]

**Dysmorphie faciale caractéristique**



## Evolution des connaissances (2)

20 ans après 1<sup>er</sup> cas de malf → 1<sup>er</sup> cas de retard du neurodéveloppement, tr autistiques

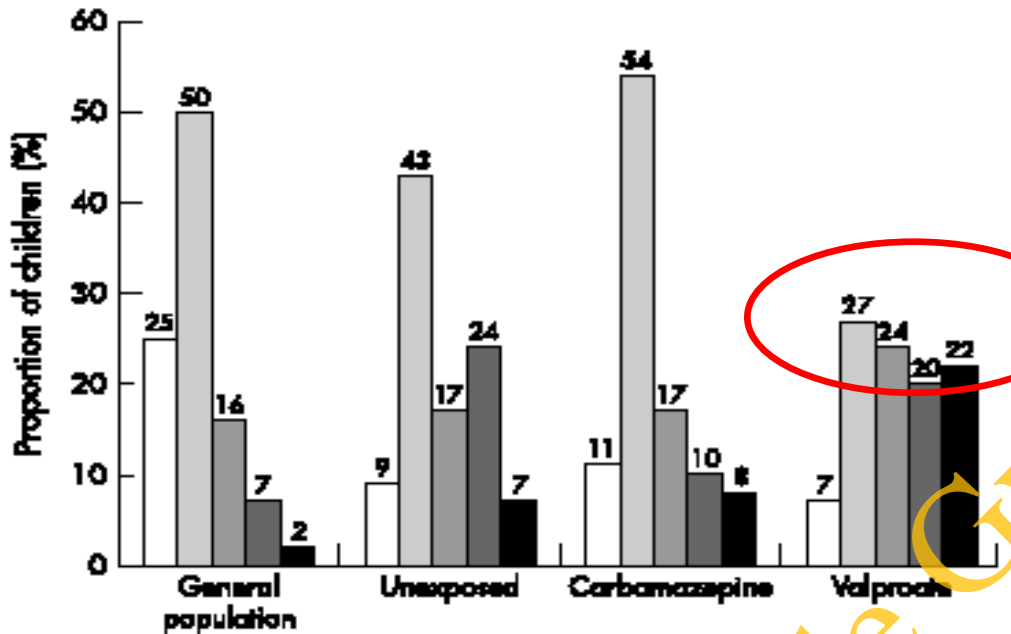
2001.... : cas de troubles du neurodéveloppement, troubles envahissants du développement

2002 .... 2009 : études de cohorte confirment le risque de retard du ND

2009...2011 : études confirment effet dose sur tr du ND

Collège de Gynécologie CVL

# Effets sur le QI verbal



Distribution of verbal IQ

- Above average (110 and above)
- ▒ Average (90-109)
- ▓ Low average (80-89)
- Low (70-79)
- Exceptionally low (69 and below)

QI à 3 ans des enfants exposés in utero

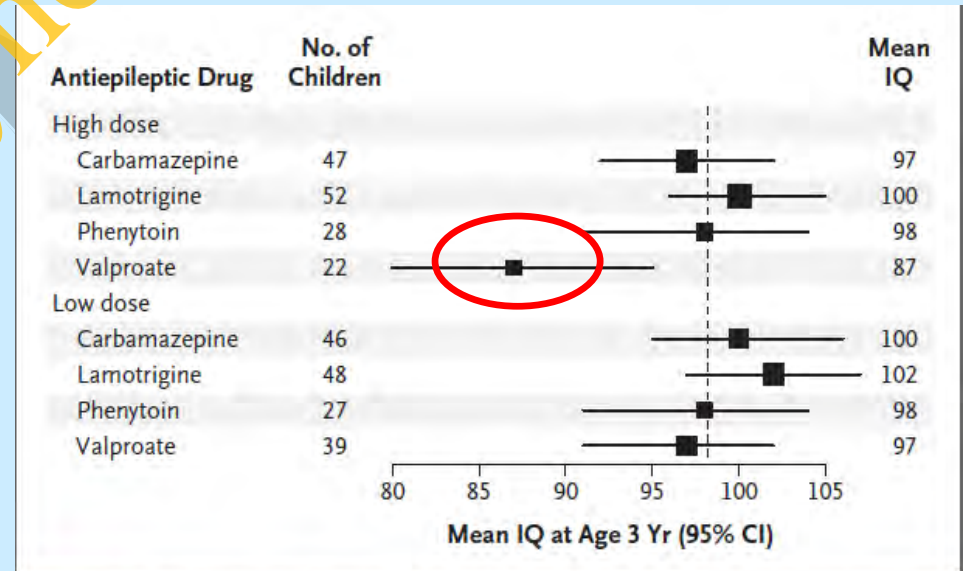
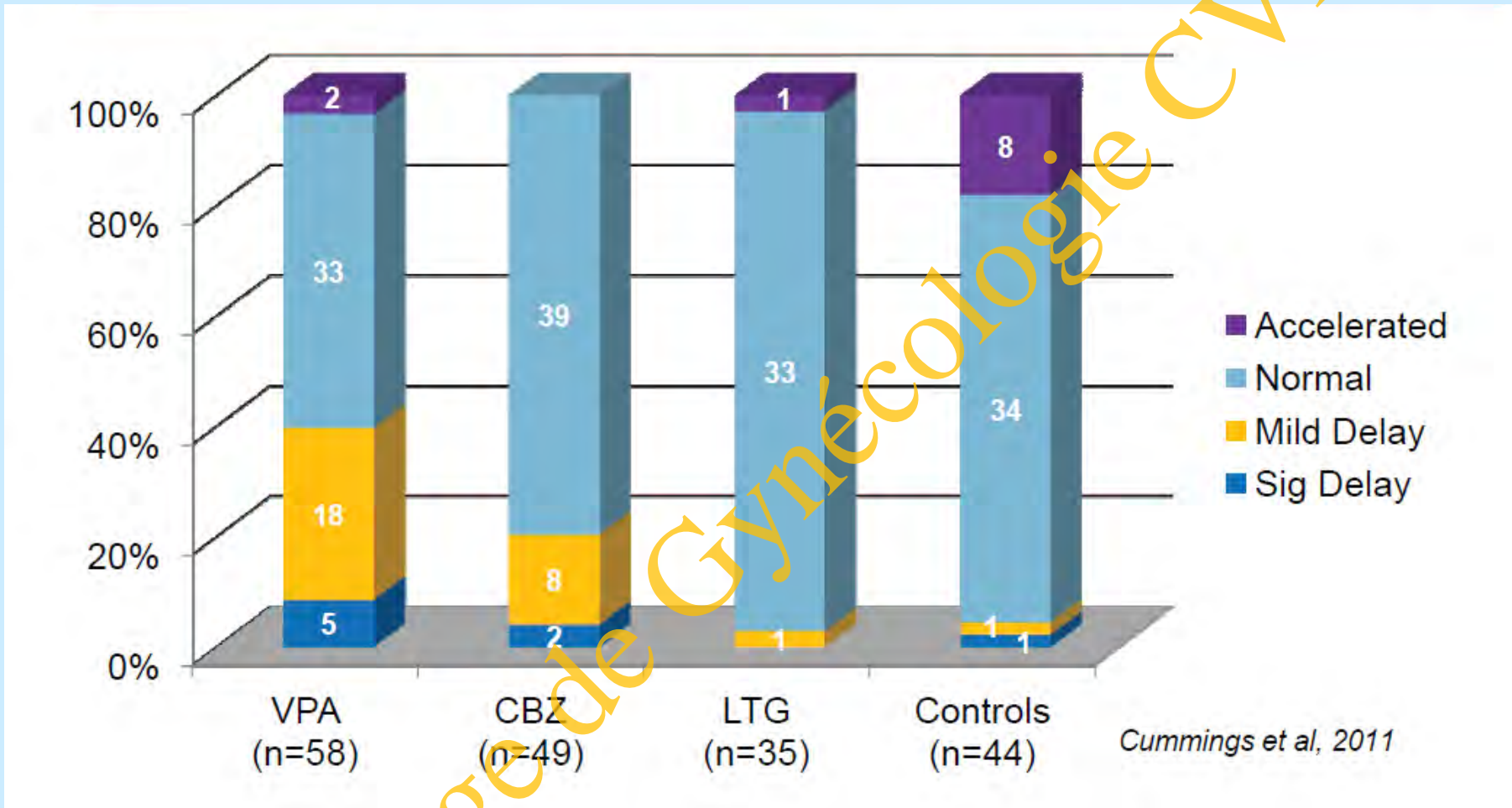


Figure 1. IQ Scores of Children Who Were Exposed to Antiepileptic Drugs

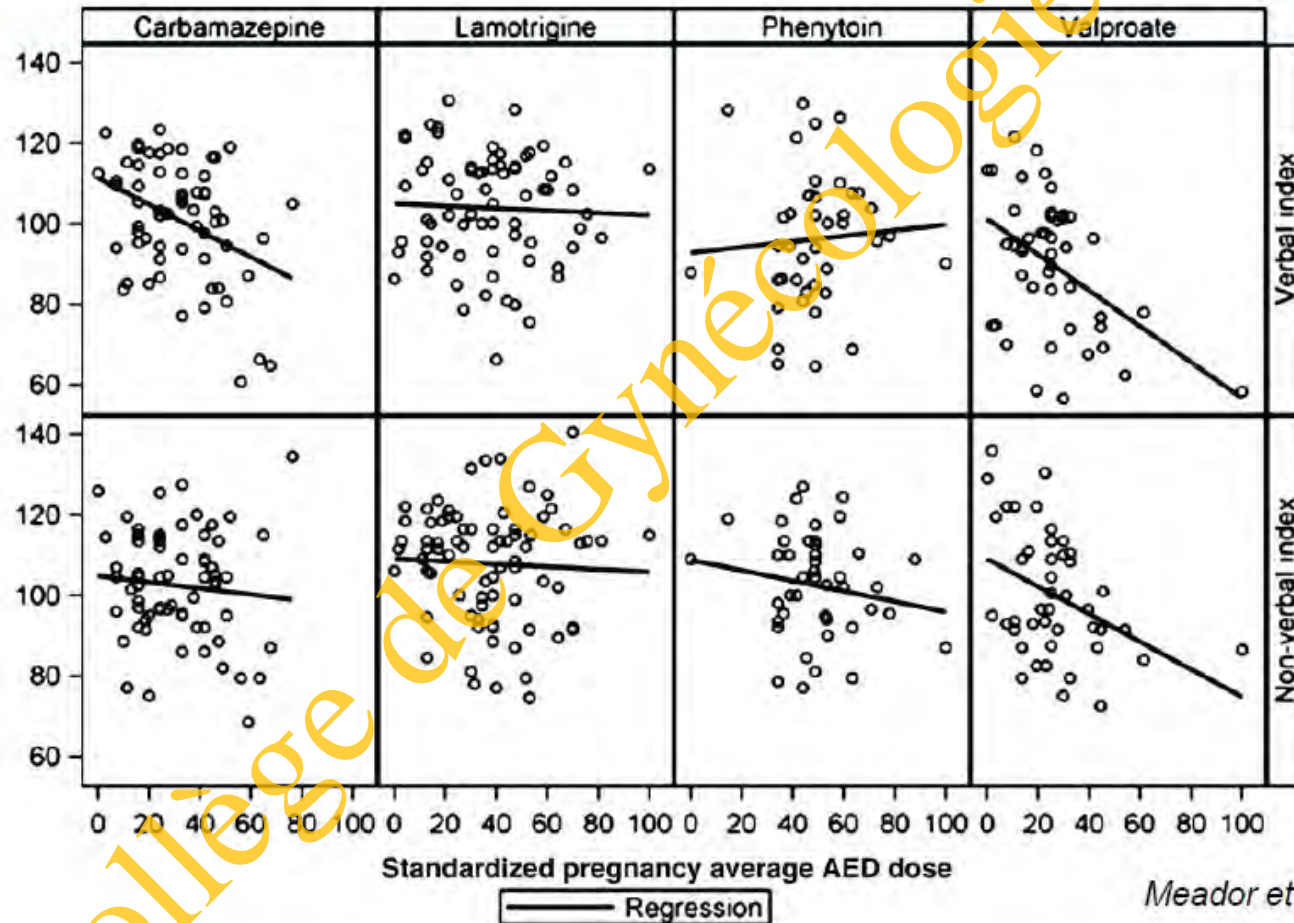


Neurodéveloppement à 36 mois après exposition in utero à une monothérapie



www.lecrat.org

# Scatter plots of verbal index and non-verbal index versus standardized dose for each antiepileptic drug during pregnancy.



Meador et al, 2011

Collège de Gynécologie

# Manifestations à distance de l'accouchement

## Troubles de l'apprentissage et du spectre de l'autisme

### Retard psycho-moteur (études prospectives comparatives ou observationnelles)

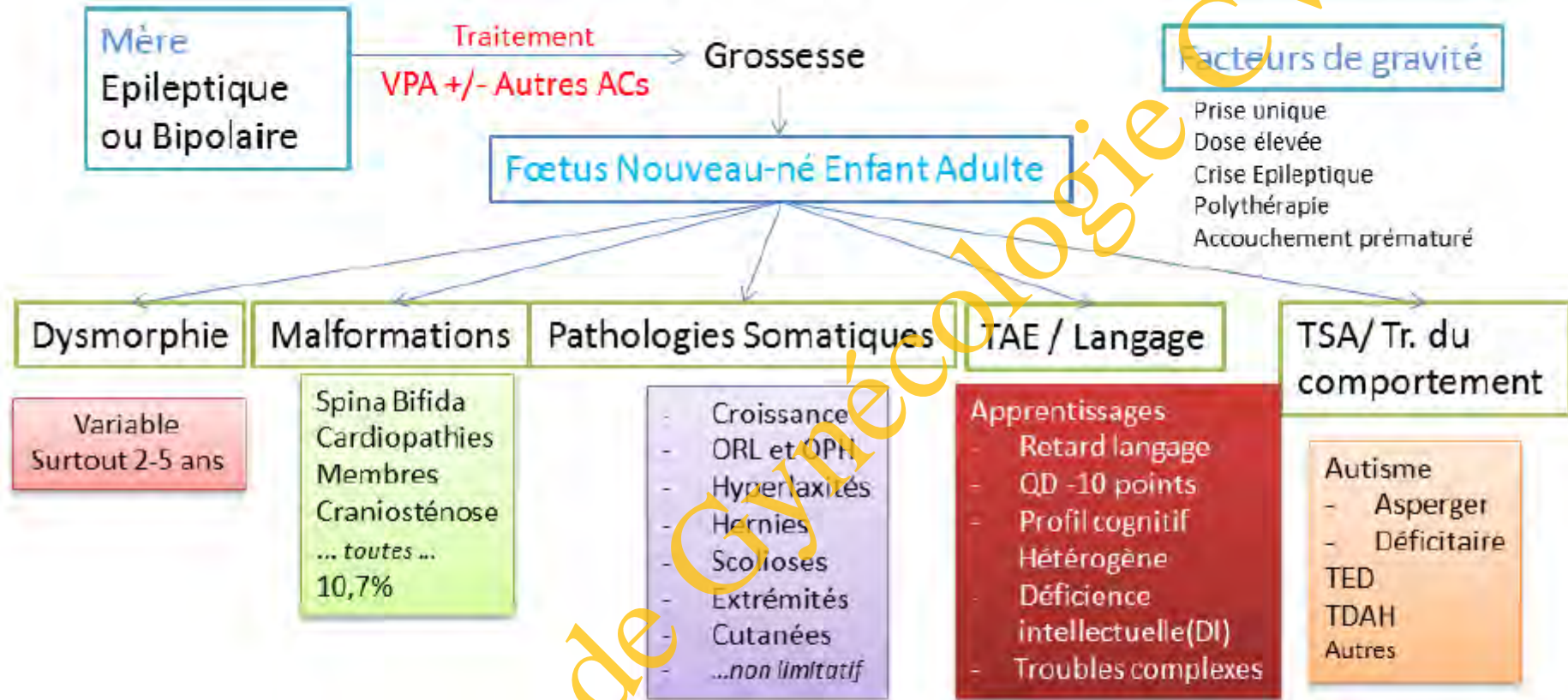
- **QI global diminué** d'environ 10 points (dès l'âge de 2-3 ans)
- **QI verbal diminué** d'environ 10 points (enfants suivis jusqu'à ~10 ans)  
**20 à 40% avec QI verbal < 80** (vs. Pas de tt, cbz ou lmt)
- **Recours à soutien scolaire et aides x 2 à 6** à partir de 4 ans
- **50%** des enfants ont besoin **d'orthophonie** (14% dans les autres groupes)
- **Retard dans l'acquisition de la marche**
- **Effet dose dépendant** (aussi pour cbz)  
Risque +++ si dose > **1g/j**,  
mais risque non nul si < 1g/j ...

### Troubles envahissants du développement :

- **6 à 9%** de troubles envahissants du développement  
si monothérapie (n=100) vs. **< 0.5%** pop de référence
- **risque accru d'autisme infantile (x 5) et de pathologies du spectre de l'autisme, Asperger (x 3),**  
trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)
- Avec malformations mineures associées



# Le Diagnostic des Embryo-foetopathies au Valproate est Clinique



## Diagnostic Posé sur :

Prise de VPA

+

- 1 seul critère caractéristique (dysmorphie, malformations)
- > =2 critères aspécifiques

## Génétique moléculaire si :

- DI ou TSA
- Pathologies/ malformations multiples
- Suspicion syndromique

AEs = Anti-épileptiques

TAE = Troubles de apprentissages de l'enfant

TSA: troubles du spectre autistique

# Dépamide<sup>®</sup> et Dépakote<sup>®</sup>

Dépamide<sup>®</sup> (valpromide)

= métabolisé en acide valproïque presque totalement

Dépakote<sup>®</sup> (divalproate de sodium)

= 1 mol de valproate de sodium + 1 mol acide valproïque

Données épidémiologiques rares car AMM plus tardive

Étude France SNIRAM :

risque global de malformation majeure x 2 (vs 4 dans épilepsie)

pas de relation dose-effet

- Mais
- posologie plus faible
  - interruption de tt plus précoce (1<sup>er</sup> trimestre)
  - observance probablement plus faible

# Evolution de l'information des prescripteurs

## Commercialisation 1967 :

1980 : 1<sup>er</sup> publication de malformation

1982 : étude confirmant le risque d'AFTN

1986 → RCP Dépakine : Mention du risque d'AFTN si exposition pdt la grossesse

..... Nombreuses études sur AE et grossesse

1997 → RCP Dépakine : Mention de cas de polymalformations, de dysmorphies  
+ Privilégier la monothérapie à dose minimale

2001.... : troubles du neurodéveloppement, troubles envahissants du développement

2006 → RCP Dépakine : Mention du risque de retard du ND, cas d'autisme  
Déconseillé pendant la grossesse sauf si avis contraire

2012 : plainte déposée par les familles pour non signalement du risque

2014 : → réévaluation du bénéfice-risque

# Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés

**Décembre 2014** : Information des professionnels sur les risques

- + contre indiqué : filles, adolescentes, femmes en âge de procréer, ou enceintes sauf si Ø alternative
- + tt initié par médecin spécialiste de l'épilepsie ou du tr bipolaire
- + évaluer et suivre le rapport B/R (si puberté, désir de grossesse) au moins 1/an
- + s'assurer que la patiente est informée du risque tératogène et contraception

**Mai 2015** : **Epilepsie : si femmes = prescription si inefficacité ou intolérance aux alternatives**

- prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie,
- + accord de soins après information de la patiente (renouvellement possible par tout médecin 1 an)
- + réévaluation rapport B/R par le spécialiste à 1 an, et en urgence en cas de grossesse
- + délivrance sur présentation de prescription annuelle par spécialiste + accord de soins signé

**Février 2017** : carte patiente

**Mars 2017** : lettre personnalisée de CNAMTS aux prescripteurs et aux patientes (si >1 prescription 2016)

+ Mise en place du pictogramme

**Juillet 2017** : Dépakote et Dépanide contre-indiqués :

chez femme en âge de procréer sans contraception efficace ou enceinte

+ information + accord de soins

+ consultation pré-conceptionnelle pour alternative si grossesse envisagée

## Valproate et grossesse - Eléments essentiels à retenir

Nom:  Date:

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) pour les modalités de déclaration.

## France bans sodium valproate use in case of pregnancy

France has imposed a partial ban on prescribing sodium valproate for women and girls, claiming to be the first country in Europe to take such a step. Barbara Casassus reports.

www.thelancet.com Vol 390 July 15, 2017



## Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug

Torbjörn Tomson, Dina Battino, Emilio Perucca

Lancet Neurol 2016; 15: 210-18

L'acide valproïque ou valproate (Dépakine®, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide® et génériques) est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles du développement psychomoteur et/ou des troubles du spectre autistique chez les enfants exposés *in utero*.

**Compte tenu de ces risques, ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.**

Chez les patientes pour lesquelles ces spécialités sont la seule option thérapeutique (les alternatives médicamenteuses existantes sont inefficaces ou mal tolérées) :

- la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
- le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite de un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse.

Collège de Gynécologie CVL

## Fiche mémo

Alternatives à l'acide valproïque  
chez les filles, adolescentes, femmes en âge  
de procréer et femmes enceintes ayant  
un trouble bipolaire ou une épilepsie

Novembre 2015

Mise à jour décembre 2016

## Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

### Embryo-Fœtopathie au Valproate

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs  
de l'Ouest  
Coordonnateur : Pr Sylvie ODENT

Coordination de la rédaction : Dr Hubert JOURNEL  
Filières ANDDI-Rares et DéfiScience

Mai 2017

Collège de Gynécologie CVL

# Nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2007-2015)

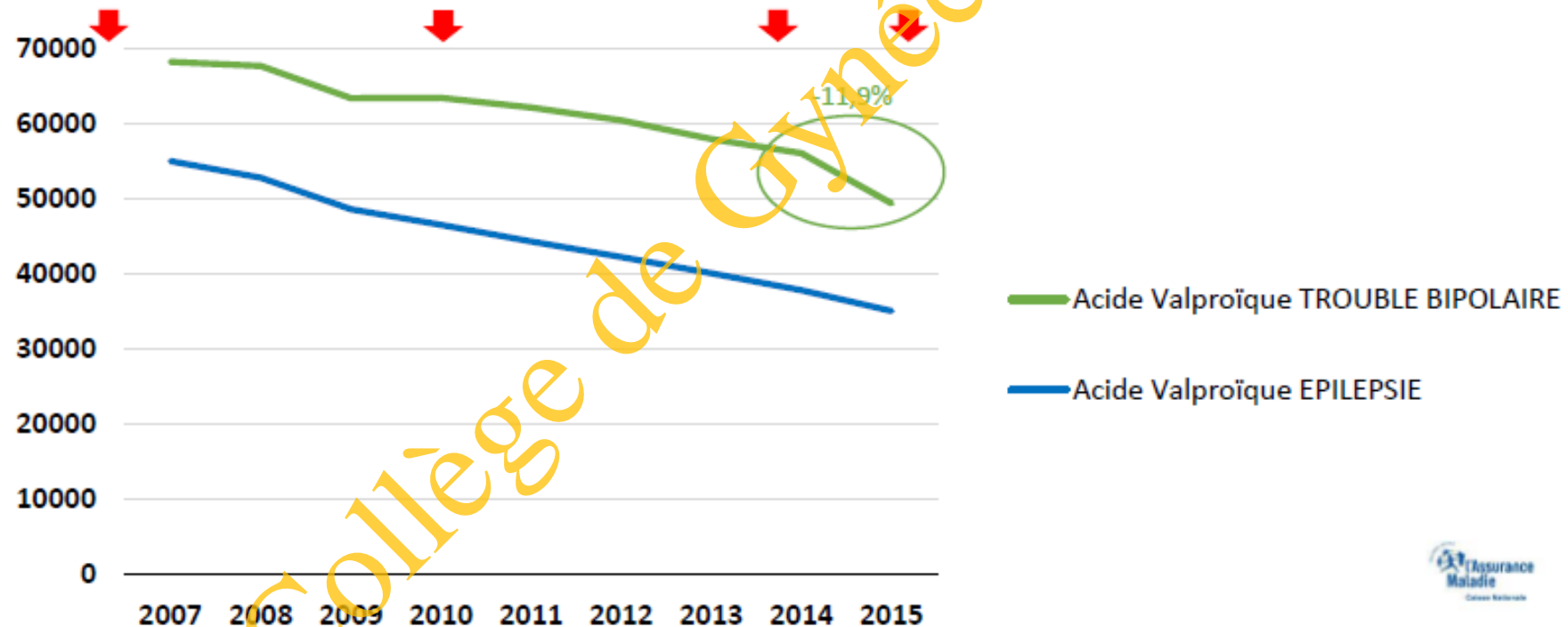
- 41% épilepsie / 59% troubles bipolaires
- Epilepsie : -36%, diminution régulière
- Troubles bipolaires : -28%, accentuation de la baisse en 2015

Janv 2006 : Renfo. RCP  
(grossesse déconseillée et  
ajout des risques neuro-dev)

2010 : Renforcement RCP/notice  
et harmonisation toutes  
indications

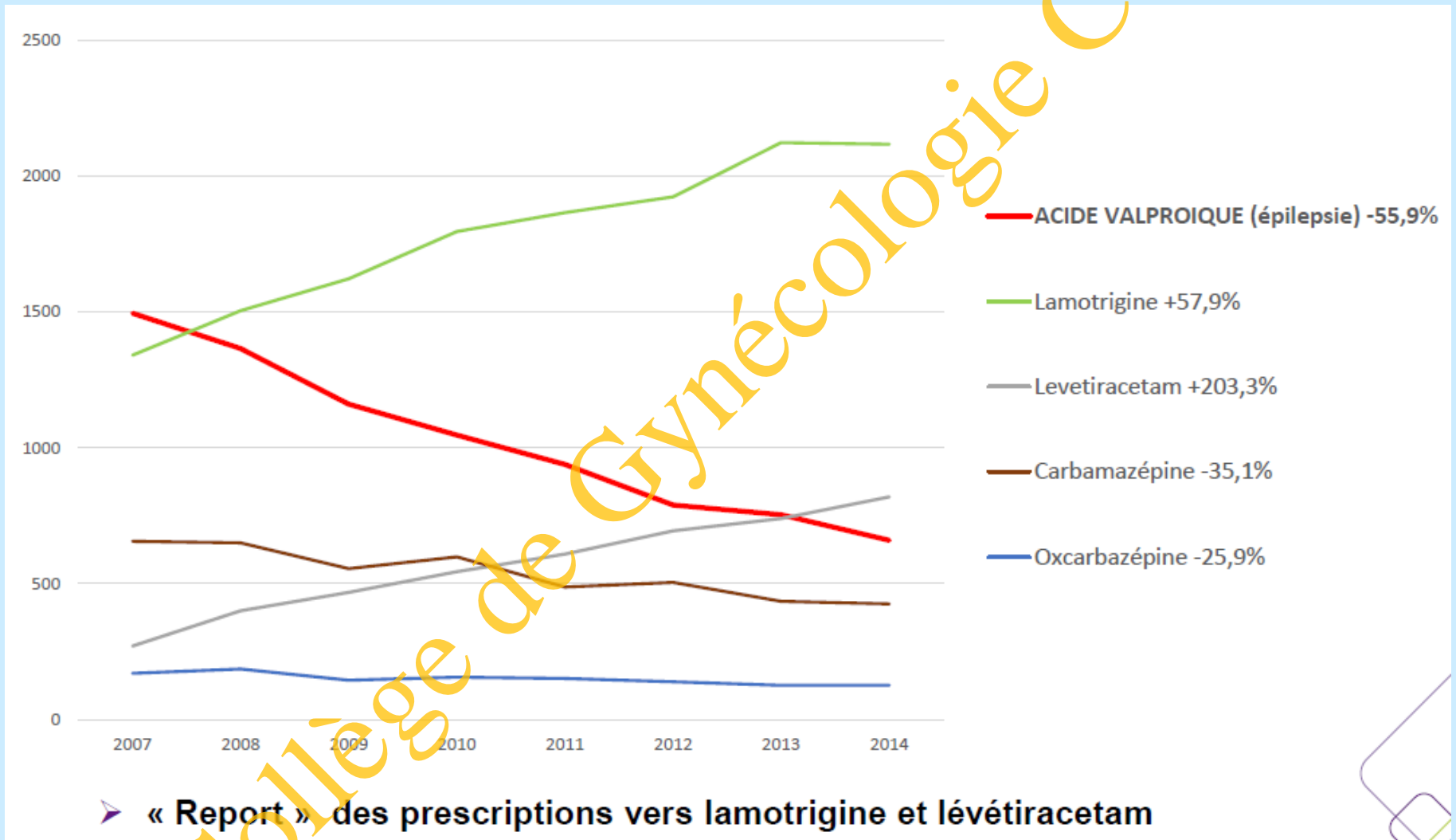
Déc 2014  
Lettre prof.  
de santé

Mai 2015  
Renforcement  
RCP, notice, CPD

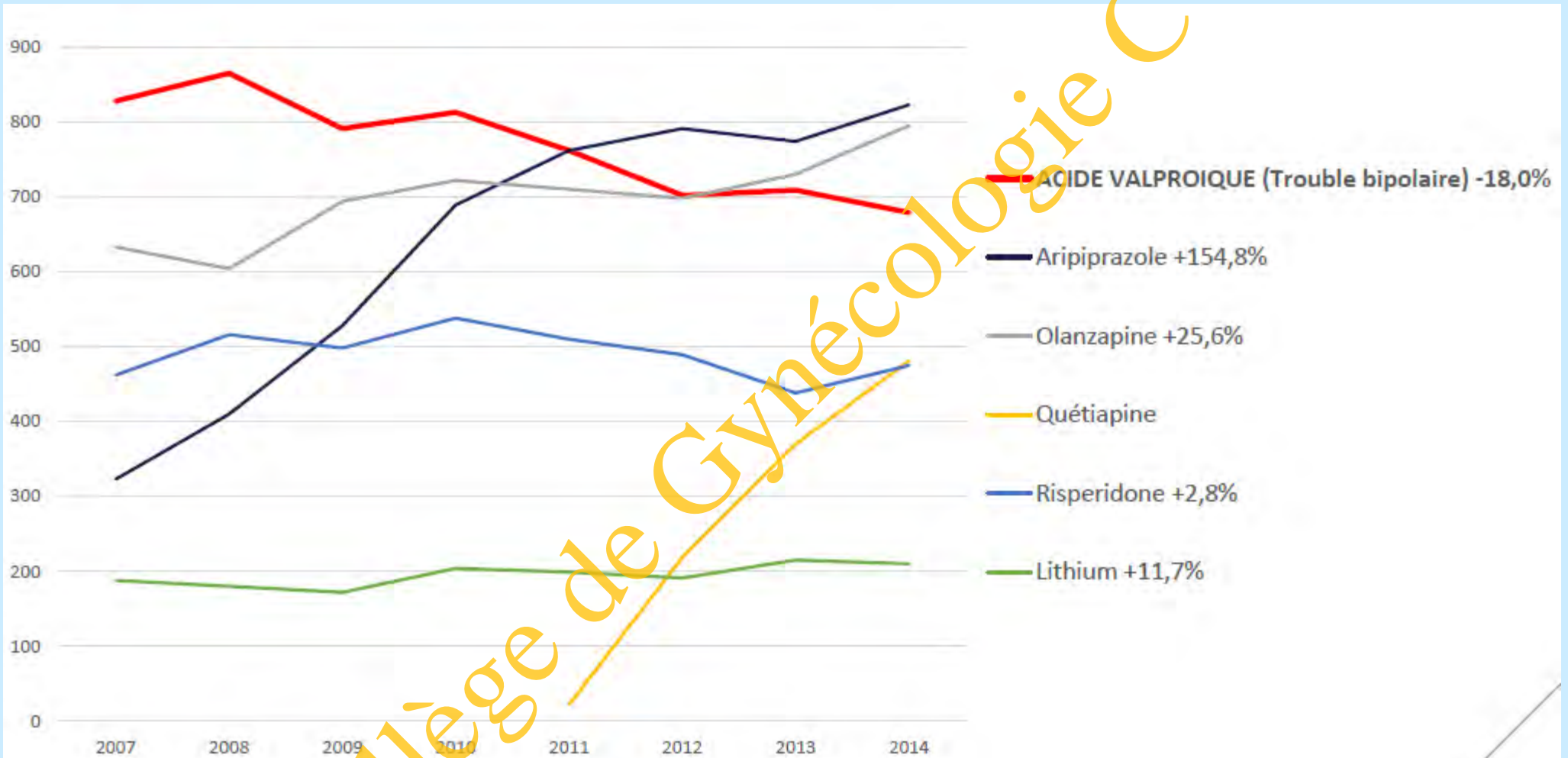




# Evolution des données de remboursement des anti-épileptiques en France (ANSM - CNAMTS)



# Evolution des données de remboursement des anti-psychotiques en France (ANSM - CNAMTS)



➤ « Report » des prescriptions vers les antipsychotiques atypiques

# Le centre régional de pharmacovigilance un recours pour l'évaluation du risque et l'aide à la prescription pendant la grossesse

## Le CRPV offre :

- Une consultation pharmacothérapeutique personnalisée
- ➔ évaluation actualisée des risques avec une réponse écrite
  - ➔ aide au choix du médicament
  - ➔ conseils pour le suivi, la prise en charge à la naissance et l'allaitement

## Rôles du CRPV :

- ➔ Enregistrement des cas de malformation, de foetotoxicité pour alerte ANSM
- ➔ Enregistrement des grossesses exposées, puis suivi à la naissance (même sans question) pour études épidémiologiques

travail en réseau avec autres CRPV : base nationale Térappeel ➔ base européenne ENTIS



Médicaments et grossesse :  
quels risques ?



Des professionnels pour vous conseiller

## Les attentes du CRPV ... en retour = une collaboration bilatérale

- Des données précises pour toute patiente pour
  - La qualité de la réponse et de la prise en charge
  - Assurer un suivi individualisé
- La possibilité de pouvoir suivre les demandes
  - Constitution d'un registre d'exposition
  - Mise à disposition ultérieure des données

Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern

Neurology 86 June 14, 2016

Collège de Gynécologie CVL

L'affaire Dépakine® (qui n'en est pas vraiment une) invite plus que jamais à mesurer

**les risques potentiels**

*(en l'absence de donnée rassurante)*


**et les bénéfices attendus**

d'un traitement destiné à être donné à une femme enceinte, qui envisage une grossesse ou qui est en âge de procréer.




**Merci de votre attention**

 Centre de Pharmacovigilance Centre Val de Loire  
CHRU de Tours

 02 47 47 37 37

 02 47 47 38 26

 crpv@chu-tours.fr

Site internet <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

Collegium de Gynécologie CVL