



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

## Recherche de stupéfiant par bandelettes urinaires – suspicion de réaction croisée entre fentanyl et fenspiride

*Search for narcotics by urine drug testing – suspected cross-reaction between fentanyl and fenspiride*

Mathieu Chappuy<sup>a,\*</sup>, Aurélie Berger-Vergiat<sup>a</sup>,  
Sabine Cohen<sup>b</sup>, Delphine Ragonnet<sup>a</sup>,  
Alexandra Boucher<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie groupement hospitalier centre hospices civils de Lyon, 69003 Lyon, France

<sup>b</sup> Laboratoire de toxicologie groupement hospitalier sud, hospices civils de Lyon, 69310 Pierre-Bénite, France

<sup>c</sup> Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, centre d'addictovigilance, hospices civils de Lyon, 69003 Lyon, France

Reçu le 12 juin 2017 ; reçu sous la forme révisée le 2 août 2017 ; accepté le 2 août 2017

### MOTS CLÉS

Fentanyl ;  
Fenspiride ;  
Bandelette urinaire ;  
Réaction croisée

### Résumé

**Introduction.** – Le centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie de l'hôpital Édouard-Herriot (CHU hospices civils de Lyon) suit environ 480 patients ambulatoires dont 150 en délivrance méthadone. Fin 2016, les autorités de santé ont informé les professionnels de la présence de fentanyl dans des poudres vendues comme de la cocaïne ou de l'héroïne avec potentiellement des décès par overdose. Parallèlement et depuis peu, nous disposons en France d'un antidote contre les overdoses aux opiacés sous forme de naloxone intranasale.

**Objectifs.** – Évaluer l'ampleur de cette alerte sur les patients en recherchant le fentanyl dans les urines des patients consommateurs d'opiacés (hors substitution) et/ou de cocaïne.

**Matériels et méthodes.** – Un recours à la toxicologie urinaire par dépistage immunochromatographique sur bandelettes urinaires a eu lieu. Cette technique présente l'avantage d'avoir une réponse en quelques minutes et permet d'adapter la prise en charge si cela est nécessaire.

\* Auteur correspondant. Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie groupement hospitalier centre, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France.

Adresse e-mail : [mathieu.chappuy@chu-lyon.fr](mailto:mathieu.chappuy@chu-lyon.fr) (M. Chappuy).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2017.08.001>

2352-0078/© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Résultats.** – Les recherches sont restées négatives ( $n = 17$ ) à l'exception d'un résultat « douteux » réalisé après un test immunochromatographique urinaire positif à la cocaïne.

**Conclusion.** – Afin de lever le doute, nous avons eu recours à une méthode de criblage par chromatographie liquide, couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LCMS-HR) disponible au laboratoire de toxicologie qui a affirmé l'absence de fentanyl et mis en évidence la présence de fenspiride. Le patient a confirmé par la suite être traité depuis quelques jours par Pneumorel®. Il convient donc de rester vigilant avec les bandelettes urinaires et le risque potentiel de faux positif non documenté.

© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Fentanyl;  
Fenspiride;  
Urine drug testing;  
Cross-reaction

## Summary

**Introduction.** – The Addictology Center of the Edouard Herriot Hospital (Lyon University Hospital) is a center that follows approximately 480 ambulatory patients, 150 of whom are methadone-dispensed. At the end of 2016, Health Authorities informed the healthcare professionals of the presence of fentanyl in powders sold as cocaine or heroin with potentially deaths by overdose. Recently in France, an antidote (naloxone nasal spray) is available.

**Objective.** – In order to assess the magnitude of this alert on patients in care, a search for fentanyl in the urine of opioid (excluding substitution) and/or cocaine patients seems relevant.

**Materials and methods.** – Recourse to urinary toxicology by immunochromatographic rapid test in urine has been performed. This technique allows you to have an answer in a few minutes in order to adapt the treatment if necessary.

**Results.** – Research has remained negative ( $n = 17$ ) with the exception of a questionable result after a positive immunochromatographic rapid test with cocaine.

**Conclusion.** – In order to remove the doubt, we used a method by liquid chromatography with mass spectrometry high-resolution detection (LCMS-HR) available in the laboratory of toxicology which affirmed the absence of fentanyl and showed the presence of fenspiride. The patient subsequently confirmed being treated for a few days by Pneumorel®. It is therefore advisable to remain vigilant with the urine drug testing and the potential risk false positive undocumented.

© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction : l'origine des bandelettes

Le centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) de l'hôpital Édouard-Herriot (CHU hospices civils de Lyon) suit environ 480 patients ambulatoires dont 150 en délivrance méthadone. Il s'agit d'un ancien centre spécialisé de soins aux toxicomanes (CSST) où il est proposé une substitution aux opiacés et/ou une prise en charge pluridisciplinaire de l'addiction. Afin d'évaluer les consommations des patients, que ce soit avant l'initiation d'un traitement substitutif aux opiacés ou après instauration, une toxicologie urinaire est régulièrement pratiquée.

Jusqu'à fin 2015, nos recherches urinaires de stupéfiants étaient faites par le laboratoire de toxicologie du centre hospitalo-universitaire par technique immunoenzymatique (EMIT) sur un Architect C8000 (Abbott). Le principal inconvénient du recours au laboratoire est le délai d'obtention des résultats, difficilement compatible avec la médecine ambulatoire où le patient ne reste que le temps d'une consultation. Début 2016, pour améliorer et faciliter la prise en charge des patients, le CSAPA s'est tourné vers le

dépistage immunochromatographique sur bandelettes urinaires. Ainsi, nous disposons de bandelettes permettant de rechercher les opioïdes (héroïne/morphine/codéine, buprénorphine, méthadone, tramadol, fentanyl), la cocaïne, l'amphétamine, la méthamphétamine, l'ecstasy (3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine), les benzodiazépines et le cannabis. Le principal avantage est la quasi-immédiateté des résultats nous permettant de prendre sans délai des décisions thérapeutiques. L'une des limites de ces bandelettes est, malgré une spécificité annoncée à 99 %, la possibilité de réactions croisées avec différentes molécules médicamenteuses ou non.

Fin 2016, nous sommes informés par notre agence régionale de santé de la possible présence de fentanyl dans des poudres vendues comme de l'héroïne et/ou de la cocaïne, avec un risque d'overdose accru. Quelques jours plus tard, une note de la direction générale de la santé [1] élargit notamment à tous les CSAPA – y compris non hospitaliers – la mise à disposition de la naloxone intranasale (Nalscue®), disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation. Les professionnels sont incités à

**Tableau 1** Spécificité des bandelettes « opiacées » (donnée du fabricant).

Substances détectées	Concentration (ng/mL)
Morphine	300
Codéine	300
Diacétylmorphine (héroïne)	300
Éthylmorphine	300
Hydromorphone	1500
Hydrocodone	1500
Mépidine	> 100 000
6-monoacétylmorphine	300
Morphine-3-β-d-glucuronide	6000
Oxycodone	> 20 000
Oxymorphone	> 20 000
Prométhazine	> 250 000
Rifampicine	25 000
Thébaïne	2500
Trimipramine	> 20 000

La bandelette « opiacée » se positive si la substance (colonne de gauche) est détectée à une concentration supérieure ou égale au seuil présent dans la colonne de droite.

proposer cet antidote qui, s'il ne se substitue pas à une prise en charge médicale par une structure d'urgence, constitue néanmoins une première réponse face à cette problématique. Suite à l'alerte, nous informons immédiatement par voie d'affichage nos usagers de la possible adulation de poudres d'héroïne ou de cocaïne par du fentanyl.

Afin d'évaluer l'ampleur de la circulation de ces poudres adultérées dans la région, nous décidons de tester (avec leur consentement) les urines de nos patients positifs aux opiacés et/ou à la cocaïne afin d'y détecter l'éventuelle présence de fentanyl.

## Matériels et méthodes

Nous utilisons les bandelettes réactives Drug Screen® de la société Nal Von Minden GmbH (Carl-Zeiss-Str. 12 47445 Moers, Allemagne) ainsi que le scanner adapté (Scanner RSS II, logiciel B4C) qui standardise les résultats (photo couleur du test et interprétation automatique) et permet d'éditer un rapport que l'on peut exporter dans le dossier médical du patient.

Tous les tests de dépistage urinaire de stupéfiants de ce fournisseur fonctionnent selon le même principe. Leur mécanisme est dit immunochromatographique et repose sur la compétition entre la molécule présente dans l'échantillon d'urine et l'antigène immobilisé au niveau de la zone de lecture de la bandelette vis-à-vis de l'anticorps marqué utilisé dans le test considéré. L'apparition d'une bande colorée au niveau de la zone de lecture signe l'absence de substances dans les urines ou une présence en quantité inférieure au seuil de détection du test considéré. À l'inverse, l'absence de bande colorée signe la présence urinaire de la substance recherchée en concentration supérieure au seuil de détection fixé pour le test considéré.

Le fabricant Nal Von Minden nous a fourni la spécificité de chaque bandelette [2] : les bandelettes « opiacées » (Tableau 1) ne permettent pas de détecter le fentanyl.

S'agissant des réactions croisées [3], la notice réglementaire d'utilisation précise que le bupropion, la fluoxétine et la pipampérone peuvent faussement positiver la bandelette fentanyl ; à l'inverse l'alfentanil, le carfentanil, le rémifentanil et le sufentanil ne réagissent pas avec cette bandelette. En revanche, nous ne disposons pas d'information quant à la réactivité croisée de ces bandelettes avec des molécules voisines telles que l'ocfentanil, l'acétylfentanyl ou le butyrfentanyl, désormais disponibles sur le marché des substances récréatives et impliquées dans des cas d'intoxication [4,5].

La notice d'utilisation précise enfin qu'au seuil de détection de la bandelette (10 ng/mL) [6], « une consommation de fentanyl datant de 1 à 2 jours peut être mise en évidence. Ce délai peut être influencé par plusieurs facteurs tels que la fréquence de consommation, la quantité de substance consommée, le métabolisme du patient, la densité et le pH des urines » [7].

Les bandelettes utilisées ne permettent pas de mettre en évidence une falsification par dilution des urines mais la recherche de méthadone se réalise également avec l'aide de son métabolite, l'2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine (EDDP) [8]. Le patient n'est pas prévenu à l'avance de la réalisation d'une recherche de stupéfiants. Il est seul dans les toilettes donnant dans le local de consultation, ce qui exclue toute intervention extérieure. Une dilution avec le point d'eau disponible reste possible tout comme l'apport d'urine extérieure cachée par anticipation.

Le laboratoire de toxicologie du CHU dispose d'une méthode analytique permettant de réaliser un criblage par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse haute résolution (LC-MS-HR). Cette méthode utilise un Orbitrap QExactive Focus® avec extraction Turboflow® (ThermoFisher Scientific) [9,10].

Les échantillons sont préparés par précipitation avec de l'acétonitrile contenant 6 étalons internes deutérés. L'extraction se fait grâce à deux colonnes Turboflow en série, une Cyclone 50 × 0,5 mm et une Phenyl 50 × 0,5 mm. La séparation est réalisée sur une colonne Accucore Phenyl-hexyl 100 × 2,1 mm, 2,6 μm. Après 17 min d'analyse, l'exploitation des données est réalisée en automatique par le logiciel TraceFinder®. L'identification des composés est basée sur la masse de l'ion parent (précision de 6 ppm) et sur le temps de rétention (± 0,5 minutes) avec une confirmation par trois critères : le profil isotopique, la présence d'au moins deux fragments avec une précision en masse de 2 mmu et la comparaison du spectre de masse à celui de la base de données selon un algorithme dont le score doit être supérieur à 50 %. La base de données dont dispose le laboratoire comporte environ 900 spectres de composés médicamenteux et toxiques (métabolites inclus). Cette technique permet de retrouver le fentanyl avec une limite de détection 10 fois plus faible (1 ng/mL) que la méthode immunochromatographique sur bandelettes. Ce criblage a été validé dans le sérum et les urines. Contrairement au sérum, l'analyse des urines n'est que qualitative.

Sur les trois premiers mois de l'année et en lien avec le contexte régional, tout usager du CSAPA ayant bénéficié d'une analyse urinaire s'est vu proposer une recherche de fentanyl par bandelette urinaire dès lors que son test s'était révélé positif aux opiacées (hors traitement de substitution)

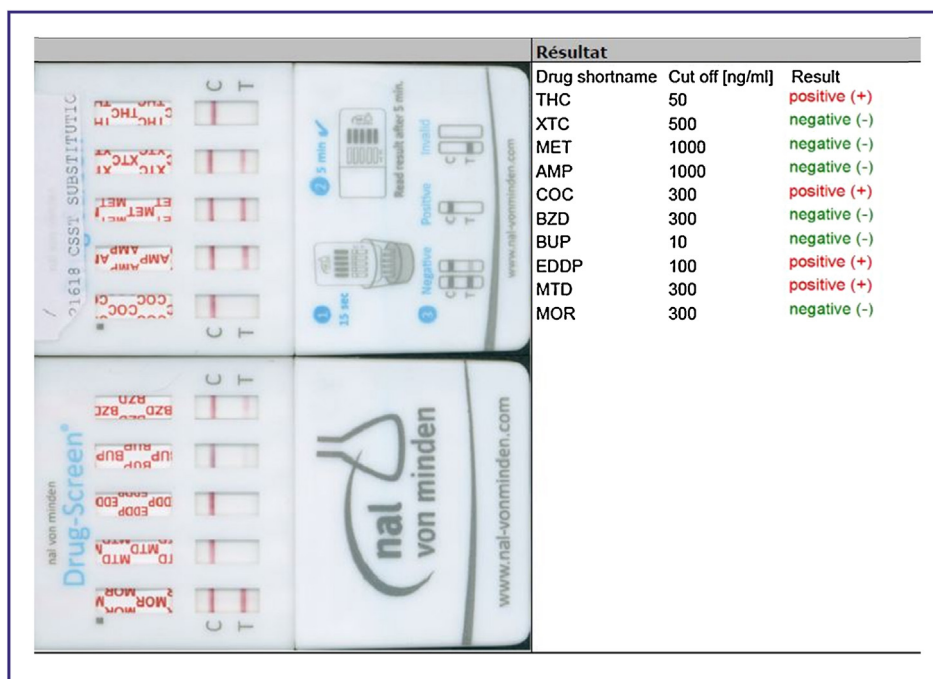


Figure 1. Extrait du rapport d'analyse (logiciel B4C®) du patient.

et/ou à la cocaïne. Le consentement à la recherche de fentanyl était oral et dans les suites de la recherche initiale. La recherche s'est effectuée sur le même échantillon d'urine.

En cas de doute ou d'incohérence entre les propos du patient et les résultats retrouvés à l'aide des bandelettes, il est prévu dans notre procédure que le même échantillon soit envoyé au laboratoire de toxicologie pour confirmation par technique séparative.

## Résultats

Sur la période de surveillance, 17 patients ont nécessité la recherche de fentanyl. Pour 16 d'entre eux, l'interprétation « négative » de la bandelette urinaire avec apparition d'une bande colorée marquée a été évidente. Un cas (homme de 33 ans, consommations multiples, sous méthadone sirop, suivi au CSAPA depuis 2005) a attiré notre attention. Après le dépistage urinaire (Fig. 1) de suivi qui revient positif pour la méthadone, l'EDDP (métabolite de la méthadone), le cannabis et la cocaïne, nous l'interrogeons sur ses consommations. Le patient nous confirme avoir pris environ 60 heures auparavant de la cocaïne. Nous lui proposons de rechercher le fentanyl, ce qu'il accepte. Le résultat du test est le suivant : apparition d'une bande colorée très pâle (difficilement visible) au niveau de la zone de lecture contrairement aux autres tests négatifs ou la coloration est franche (Fig. 2). Le scanner détectant une bande rend un résultat négatif. Compte tenu du délai entre la consommation annoncée et l'analyse, nous formulons l'hypothèse d'un dépistage fentanyl à la limite du *cut-off* (seuil de détection à 10 ng/mL). Nous l'informons de la possible présence de fentanyl dans la cocaïne consommée et lui proposons une inclusion dans l'ATU Nalscuc® (naloxone intranasale) qu'il refuse.

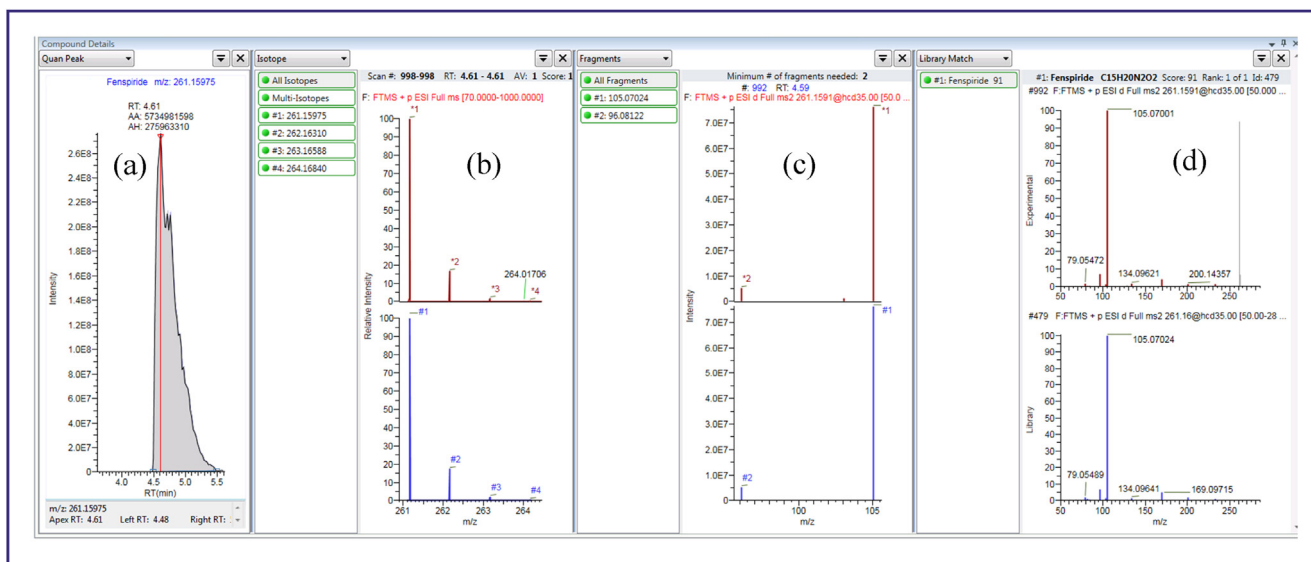


Figure 2. Test fentanyl négatif (gauche), test fentanyl du patient (droite).

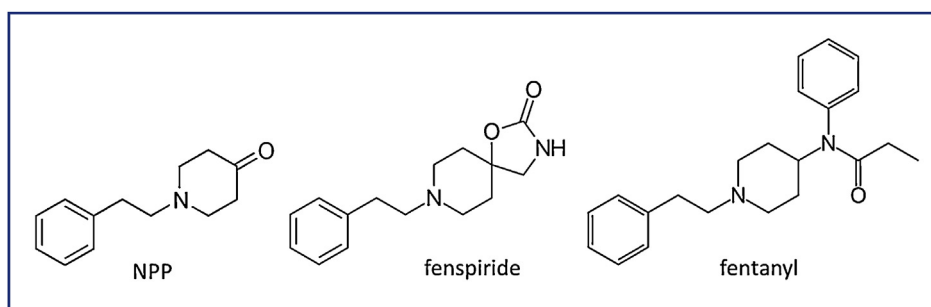
Pour avoir confirmation de la présence de fentanyl dans l'urine du patient, nous envoyons l'échantillon au laboratoire du CHU. Celui-ci retrouve la cocaïne et ses métabolites mais n'identifie pas de fentanyl. En revanche, il révèle la présence de fenspiride (Pneumorel®) (Fig. 3).

## Discussion

Le test urinaire de dépistage immunochromatographique du fentanyl repose sur la détection de la molécule-mère



**Figure 3.** Analyse LC-MS-HR de l'échantillon urinaire du patient : identification du fenspiride (a : pic chromatographique) avec confirmation par le profil isotopique (b) avec une précision de 6 ppm, la présence de deux fragments théoriques (c) avec une précision de 2 mmu et la comparaison du spectre de masse (d) à celui de la bibliothèque avec un score supérieur à 50 (en bleu : critères base de données, en rouge : critères patient).



**Figure 4.** Structures de la N-phénéthyl-4-pipéridinone (NPP), du fenspiride et du fentanyl.

dans les urines. Cependant, les anticorps utilisés peuvent manquer de spécificité et réagir avec des molécules de structure chimique plus ou moins éloignée de celle du fentanyl puisqu'une réaction croisée avec le bupropion, la fluoxétine et la pipampérona a été mise en évidence par le laboratoire Nal Von Minden [3]. En revanche, nous ne disposons pas d'information relative à une éventuelle réaction croisée avec le fenspiride.

Ce dernier, doté de propriétés bronchodilatatrices et anti-inflammatoires, est utilisé dans le traitement des signes fonctionnels des bronchopneumopathies. Son analogie structurale avec le fentanyl (Fig. 4) laisse penser qu'une réaction croisée est possible. Ces molécules ont d'ailleurs un précurseur structural commun [11] : la N-phénéthyl-4-pipéridinone ou NPP. Si aucun cas de faux positif n'est, à notre connaissance, décrit dans la littérature, un test de dépistage immunochimique dédié au fenspiride (fenspiride test laboratoire Neogen® technique Elisa) [12] fait état d'une réactivité croisée vis-à-vis du fentanyl, voire de certains de ses dérivés.

Dans l'attente de pouvoir questionner le patient, nous avons émis diverses hypothèses quant à la présence de fenspiride dans ses urines.

### Adultérant de la cocaïne utilisée ?

Selon la base de données « Système de traitement uniformisé des produits stupéfiants » (STUPS®) de la police et de la gendarmerie, les principaux adultérants de la cocaïne saisie en France [13,14] sont désormais, la caféine et la lidocaïne, mais également des composés médicamenteux comme le lévamisole et la phénacétine. Le fenspiride quant à lui n'est pas connu pour être utilisé comme produit de coupe.

Néanmoins si tel était le cas ici, cela voudrait dire que la réactivité croisée du test utilisé avec le fenspiride est potentiellement élevée. En effet, compte tenu du délai entre la prise et l'analyse (60 heures soit 5 demi-vies de la molécule), il ne devrait rester que des traces de fenspiride dans l'organisme.

### Médicament détourné de son utilisation à visée récréative ?

S'agissant d'un éventuel usage détourné du fenspiride, la littérature médicale ne recense pas de cas d'abus ou de dépendance ni encore de mésusage avec le fenspiride. L'addictovigilance n'a pas non plus de signal à ce sujet.

## Traitement médical suivi par le patient ?

Finalement, nous arrivons à joindre le patient qui nous confirme bien que son médecin traitant lui a récemment prescrit un traitement par Pneumorel<sup>®</sup> au décours d'une affection respiratoire et qu'il en a pris le matin même de l'analyse.

Divers points restent toutefois en suspens : interférence analytique avec le fenspiride ou l'un de ses métabolites ? Si cette interférence analytique venait à être confirmée, quelle quantité ingérée de fenspiride – y compris dans le cadre d'un mésusage médicamenteux ou simplement du fait de l'imprécision d'une posologie en cuillère à soupe [15,16] – pourrait complètement positiver le test de dépistage « fentanyl » ? Le fabricant du test – informé de cette suspicion de réaction croisée – ne disposait pas, à la date de survenue de ce cas rapporté, de réponse à ces questions.

## Conclusion

Ce cas rapporté confirme la nécessité de bien questionner les patients sur l'ensemble des produits consommés, y compris médicamenteux (que les traitements soient prescrits ou non), afin d'interpréter correctement les résultats d'un dépistage urinaire de substances ou de médicaments. Les tests de dépistages immunochromatographiques apportent un avantage pratique, surtout en termes de rapidité de résultat et de prise en charge facilitée. Leur simplicité d'utilisation permet un usage plus étendu, notamment par des professionnels (non biologistes) moins aguerris aux limites analytiques de ces dispositifs. Il convient donc de rester vigilant en interprétant les résultats obtenus et de ne pas hésiter à solliciter des toxicologues analystes lorsque cela est nécessaire (suspicion d'interférence analytique, substances peu utilisées ou nouvelles...).

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Remerciements

Au Dr Sabine Cohen pour la lumière faite sur la présence de fenspiride.

## Références

- [1] Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Mise à disposition élargie du spray nasal de naloxone (Nalscue) - Point d'information. [Document consulté sur le site : [http://ansm.sante.fr/content/download/99509/1263065/version/1/file/Nalscue\\_Note-DGS\\_23-12-2016.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/99509/1263065/version/1/file/Nalscue_Note-DGS_23-12-2016.pdf) le 21/02/2017].
- [2] Nal von minden GmbH. nal von minden Drug-Screen<sup>®</sup> Single/Multi Cassette Test—Instructions d'utilisation - version 2.08, 2015, 12 pages.
- [3] Nal von minden GmbH. Réactions croisées - Tests urinaires nal von minden Drug-Screen<sup>®</sup> - version 1.13, 2017, 13 pages.
- [4] Coopman V, Cordonnier J, De Leeuw M, Cirimele V. Ocfentanil overdose fatality in the recreational drug scene. *Forensic Sci Int* 2016;266:469–73.
- [5] McIntyre IM, Trochta A, Gary RD, Wright J, Mena O. An acute butyr-fentanyl fatality: a case report with postmortem concentrations. *J Anal Toxicol* 2016;40:162–6.
- [6] Fiche produit—Cassette fentanyl - Nal von minden. [Document consulté sur le site : <https://www.nal-vonminden.com/fr/tests-rapides/details-du-produit/cat/cassettes-unitaires/item/drug-screen-fentanyl-tropf-test-1.html>, le 21/07/2017].
- [7] Detection time of drugs in urine - Nal von minden. [Document consulté sur le site : [http://www.nal-vonminden.com/uploads/tx\\_sbdownloader/Urine\\_Detection\\_Times.pdf](http://www.nal-vonminden.com/uploads/tx_sbdownloader/Urine_Detection_Times.pdf), le 21/07/2017].
- [8] Denis I, Roubille M, Poggi B, Djardem F, Trepo C. Dosage de l'EDDP urinaire (métabolite de la méthadone) par une méthode CEDIA<sup>®</sup>. Intérêt dans le suivi des patients sous traitement méthadone. *Ann Toxicol Anal* 2002;14(2):111–7.
- [9] Helfer AG, Michely JA, Weber AA, Meyer MR, Maurer HH. Orbitrap technology for comprehensive metabolite-based liquid chromatographic -high resolution-tandem mass spectrometric urine drug screening - exemplified for cardiovascular drugs. *Anal Chim Acta* 2015;891:221–33.
- [10] Helfer AG, Michely JA, Weber AA, Meyer MR, Maurer HH. Liquid chromatography-high resolution-tandem mass spectrometry using Orbitrap technology for comprehensive screening to detect drugs and their metabolites in blood plasma. *Anal Chim Acta* 2017;965:83–95.
- [11] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA—Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacrylamide (acryloylfentanyl); 2017, 24 pages. [Document consulté sur le site : [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/3873/TI\\_PUBPDF\\_TDAS17001ENN\\_PDFWEB\\_20170221105322.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/3873/TI_PUBPDF_TDAS17001ENN_PDFWEB_20170221105322.pdf), en le 14/05/2017].
- [12] Neogen Toxicology, ELISA Forensic Drug Test Kits. [Document consulté sur le site : <http://toxicology.neogen.com/en/fenspiride-forensic> le 14/05/2017].
- [13] Dujourdy L, Besacier F, Ladroue V. La cocaïne saisie en France. Exploitation des données statistiques nationales. *Actual Chim* 2010;342–3:29–36.
- [14] Le point SINTES n°01. Février 2016. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. [Document consulté sur le site : <http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/LePointSINTES01.pdf> le 21/02/2017].
- [15] Hyam E, Brawer M, Herman J, Zvieli S. What's in a teaspoon? Underdosing with acetaminophen in family practice. *Fam Pract* 1989;6(3):221–3.
- [16] Agence nationale de sécurité du médicament. Dispositifs doseur/d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses. Recommandations aux industriels; 2016, 4 pages. [Document consulté sur le site : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9a40577b54cdd82d07c053ebcdcd64b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9a40577b54cdd82d07c053ebcdcd64b.pdf) le 21/02/2017].