



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°4 OCTOBRE – NOVEMBRE - DECEMBRE 2017

INFORMATIONS DISCUTEES LORS DE CONGRES.....	1
Insuffisance rénale aiguë associée aux fortes doses de cloxacilline : à propos de 23 cas.....	1
VOS NOTIFICATIONS.....	2
Hypoprothrombinémie et troubles de la coagulation sous céfazoline .....	2
POINT LEVOTHYROX.....	4

#### INFORMATIONS DISCUTEES LORS DE CONGRES

#### Insuffisance rénale aiguë associée aux fortes doses de cloxacilline : à propos de 23 cas\*

Une collaboration entre infectiologues, néphrologues et pharmacovigilants du CHU de Rennes, à partir d'observations issues de la notification spontanée mais également obtenues grâce à une requête PSMI (programme de médicalisation des systèmes d'information) [1] a permis de publier cette série de cas d'insuffisances rénales aiguës (IRA) associées à des fortes doses de cloxacilline [2].

#### INTRODUCTION

Les recommandations actuelles sont en faveur de l'utilisation de **fortes doses de cloxacilline** pour le traitement des endocardites et infections ostéoarticulaires à staphylocoques sensibles à la méthicilline. Il existe peu de données sur la tolérance de cette utilisation. L'étude décrit une **série de 23 patients ayant présenté une IRA** au cours d'un traitement par fortes doses de cloxacilline.

#### METHODES

Tous les **cas d'IRA** survenus chez les patients traités par cloxacilline, **déclarés** auprès du **centre de pharmacovigilance** du CHU de Rennes (11/23 cas) **ou identifiés via une requête PMSI** (12/23 cas), ont été recensés rétrospectivement. Les données des dossiers médicaux ont été recueillies selon un questionnaire standardisé.

#### RESULTATS

Parmi 23 patients inclus (16 hommes, 7 femmes), l'âge médian était 75 ans (66–80). L'IRA survenait après un **délai médian de 4 jours** avec une **dose médiane de cloxacilline de 12 g par jour (10–12)**, pour des infections ostéoarticulaires (n=8) ou des endocardites (n=7), à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (n=17). Selon les critères RIFLE (Risk Injury Failure Loss End stage

renal failure), pour 20 patients, l'IRA était au **stade failure et la créatinine plasmatique médiane à 339 µmol/L (249–503)**. L'analyse urinaire suggérait une **atteinte tubulaire pour 7 patients, 3 présentaient une hyperéosinophilie et 8 des perturbations du bilan hépatique**. Une seule ponction-biopsie rénale a été réalisée retenant le diagnostic de néphropathie immuno-allergique aiguë. Tous les patients présentaient **au moins un facteur de risque d'IRA**, dont l'administration de traitements néphrotoxiques : gentamicine (n=19), diurétiques (n=15), inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (n=8), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (n=6). **Treize patients (57 %) ont présenté un surdosage en cloxacilline. À 3 mois, 12 patients ont récupéré totalement et 10 partiellement, 1 est décédé.**

#### DISCUSSION

La **surveillance rapprochée** du traitement par cloxacilline, de la fonction rénale et l'éviction des facteurs de risque en particulier médicamenteux, pourrait réduire le risque d'IRA au cours du traitement par fortes doses de cloxacilline, en **objectivant précocement le surdosage et en permettant l'adaptation de la posologie.**

## CONCLUSION

Dans cette étude, tous les patients ayant développé une IRA au cours d'une antibiothérapie par cloxacilline présentaient d'autres facteurs de risque d'IRA ou un surdosage. L'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt de la cloxacilline.

1. Osmont MN et al. [Use of the PMSI for the detection of adverse drug reactions]. *Thérapie* 2013; 68(4): 285-95.

2. Lavergne A et al. Insuffisance rénale aiguë associée aux fortes doses de cloxacilline : à propos de 23 cas. *Posters néphrologie/Néphrologie & Thérapeutique* 2017; 13: 344-388.

\*2ème Congrès de la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation. Nice, 9-13 octobre 2017.

## VOS NOTIFICATIONS

### Hypoprothrombinémie et troubles de la coagulation sous céfazoline

Un patient de 74 ans est pris en charge en chirurgie pour une infection ostéo-articulaire des 2 prothèses de hanche, documentée à SASM (*Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline). Un traitement de 12 jours par ORBENINE® (cloxacilline) lui est prescrit, remplacé ensuite par de la CEFAZOLINE PANPHARMA. A J8 du traitement par céfazoline, évolution vers un tableau septique nécessitant une intervention chirurgicale. En peropératoire, les chirurgiens constatent des pertes sanguines importantes et le TP (taux de prothrombine) est mesuré à 14% (N = 70 – 100%). Il est alors administré au patient 3 culots globulaires et 7 culots plaquettaires. Le dosage des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) est bas. A J1 de l'intervention, le patient reçoit 10 mg de vitamine K. A son retour du bloc, le TP est déjà remonté à 51%. La céfazoline n'est pas reprise et switchée par vancomycine + TIENAM (impénème-cilastatine), permettant la normalisation du TP et des facteurs de coagulation en quelques jours.

Cette observation nous a permis de faire un point sur les hypoprothrombinémies à la céfazoline.

#### QUELQUES RAPPELS SUR LA CEFAZOLINE – POSITIONNEMENT RECENT DE CETTE MOLECULE

La céfazoline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines et du groupe des **céphalosporines injectables de 1<sup>ère</sup> génération**. Elle est indiquée dans les infections ORL et stomatologiques, bronchopulmonaires, septicémiques, endocardiques, génitales et urinaires, cutanées, séreuses, osseuses et articulaires, ainsi qu'en prophylaxie postopératoire [1]. Le RCP (résumé des caractéristiques du produit) des spécialités de céfazoline ne mentionne pas, aux rubriques précautions d'emploi ou effets indésirables, le risque d'hypoprothrombinémie [1].

A l'occasion de **ruptures de stock répétées en pénicillines M injectables** (oxacilline et cloxacilline), la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et le GPIIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique) ont été sollicités par l'ANSM et depuis février 2016, la céfazoline est proposée comme **l'alternative la plus acceptable dans ce contexte de pénurie** [2].

#### DONNEES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Depuis 2016, quelques cas de **troubles de la coagulation** ont été déclarés chez des patients traités par **céfazoline à forte posologie, parfois associée à la rifampicine**, notamment dans la prise en charge d'endocardites infectieuses. Ces observations décrivent une **baisse des facteurs dépendants de la vitamine K et du TP** (jusqu'à moins 20%) associée **possiblement à des syndromes hémorragiques graves**. Ces effets, tous observés quelques jours (**8 à 10 jours en moyenne**) après l'instauration du traitement, sont survenus chez des patients qui n'étaient

**pas traités par antivitamine K ou par un autre anticoagulant.**

#### DONNEES DE LA LITTERATURE

Certaines **céphalosporines** comme le **céfamandole** ou la **céfopérazone** et encore le **céfotétan** (ces 2 derniers n'étant plus commercialisés en France) sont **connues pour induire une hypoprothrombinémie** chez les patients recevant une **antibiothérapie à long-terme**, en particulier quand elle est **associée à une insuffisance rénale ou une dénutrition** (ces derniers présentant un déficit préexistant en vitamine K1) [3]. D'autres **facteurs de risque** ont été évoqués comme un **cancer, une chirurgie récente, un iléus...** [4]. Dans certaines de ces situations, ou en **cas de prise concomitante d'anticoagulants** par exemple, l'hypoprothrombinémie peut entraîner **des complications hémorragiques** [3, 5, 7].

Des cas d'hypoprothrombinémie sont également identifiés dans la littérature avec la céfazoline [4, 6, 7].

Ainsi, un homme de 26 ans, suite à un accident de la route avec lésion par écrasement, a présenté une **insuffisance rénale aiguë sur rhabdomyolyse** ainsi qu'un œdème musculaire important ayant nécessité une **intervention chirurgicale** pour libération du muscle du membre inférieur droit. **Après 12 jours d'antibiothérapie par céfazoline 2gx2/j**, il a présenté un **saignement au niveau de la plaie** nécessitant une reprise chirurgicale. Le **normotest** (équivalent au TP) était passé de **130 à 26 puis 17 %**. Le TCA (temps de céphaline activée) était à 39.2 secondes et le taux de plaquettes à 280 000/ $\mu$ l. Après **arrêt de céfazoline et administration de vitamine K**, les valeurs **du Normotest remontaient** à 65% et atteignaient **100 % au bout de 48h** [4].

Une femme de 45 ans a bénéficié d'une **allogreffe rénale**, avec administration en peropératoire de **3 doses de 2g de céfazoline**. Cet antibiotique a ensuite été **poursuivi pendant 4 jours**, mais **sans adaptation à la fonction rénale** alors que la transplantation s'était compliquée d'un **retard de reprise de la fonction du greffon** avec objectivation d'une diminution du taux de filtration glomérulaire. **Cinq jours après la greffe**, apparition d'une **hémiplégie** avec **paralysie** du membre supérieur droit et **paresthésie** du membre inférieur droit. Le scanner cérébral retrouvait de **multiples hémorragies intracérébrales**. Une baisse **du TP à moins de 10 %** était observée ainsi qu'une **réduction** des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (**facteur II, VII et X**). Les plaquettes étaient > 100 G/l et la protéine C à 29%. Un **traitement par vitamine K** (10 mg/j en IV) était administré. **Le TP revenait à la normale en 2 jours ainsi que les facteurs de coagulation**. La paresthésie s'était améliorée progressivement, mais la paralysie du membre supérieur persistait [6].

Un autre cas est celui d'une femme afro-américaine de 50 ans ayant subi une **chirurgie de la colonne vertébrale** et qui a par la suite développé une **infection de la plaie**. Après essais de **plusieurs antibiotiques et traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** pour la douleur, mise en évidence d'une **néphrite interstitielle aiguë et d'une insuffisance rénale**. Les hémocultures permettaient d'isoler un *Escherichia coli* et un traitement par **céfazoline (IV, 1 g / 24 h)** était mis en place. Son INR (International Normalized Ratio) était initialement de 1,3. **Sept jours après l'introduction** de céfazoline, son **INR** était augmenté à **4,0**. De la vitamine K (10 mg IV, suivis de 5 mg par voie orale sur 2 jours) lui était alors administrée, notamment car en cours de traitement par céfazoline elle avait présenté un saignement au site de pose du cathéter. **Son INR était revenu à 1,1 dès le 2ème jour de traitement par vitamine K**. La **céfazoline était poursuivie** devant l'amélioration de la patiente sur le plan infectieux et du fait de sa bonne réponse à la vitamine K. Le score de Naranjo (permettant de déterminer la probabilité qu'une réaction indésirable à un médicament soit réellement due au médicament plutôt qu'à d'autres facteurs) révélait une relation probable entre céfazoline et hypoprothrombinémie chez cette patiente [7].

## HYPOTHESES MECANISTIQUES

Le risque d'**abaissement du taux de prothrombine** est un effet indésirable **connu de certaines céphalosporines** notamment en cas de **surdosage ou d'élévation des concentrations sanguines par insuffisance rénale** [8].

Les céphalosporines associées à la survenue d'une hypoprothrombinémie ont **en commun au niveau de leurs structures chimiques une chaîne latérale N-méthylthiotétrazole (MTT)** (figure 1). La présence de cette chaîne latérale serait impliquée dans **l'inhibition dose dépendante de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants** : en effet, *in vitro*,

cette chaîne inhibe la vitamine K époxyde réductase et donc la carboxylation des résidus glutamate des facteurs procoagulants qui restent sous une forme inactive [3, 4, 6, 9, 10].

La **céfazoline ne possède pas de chaîne latérale de type MTT mais une chaîne méthylthiadiazole (MTD)** (figure 1) qui a montré qu'elle avait les **mêmes effets sur la coagulation que le MTT** [10].

Un **autre mécanisme** a été proposé concerne **l'altération de la flore bactérienne intestinale avec suppression de la production de la vitamine K** [3]. A noter que dans le cadre d'une interaction médicamenteuse, de nombreux cas d'augmentation de l'activité de des anti-vitamines K (AVK) ont été rapportés chez des patients

recevant des antibiotiques ; certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées et notamment certaines céphalosporines comme le céfamandole, la céfopérazone et le céfotétan [11],

L'ANSM s'est rapprochée des titulaires d'AMM des spécialités à base de céfazoline pour faire le point sur ce risque afin d'envisager, les cas échéant, sa mention dans le RCP et la nécessité lors de la mise en place de ce traitement d'une surveillance biologique.

Des modifications du taux de prothrombine peuvent survenir chez certains patients recevant de la céfazoline ou d'autres céphalosporines. C'est pourquoi il est nécessaire de surveiller l'INR chez les malades recevant de la céfazoline et, si besoin, d'administrer de la vitamine K pour éviter tout risque hémorragique. La prudence s'impose également chez les malades traités par anticoagulants.

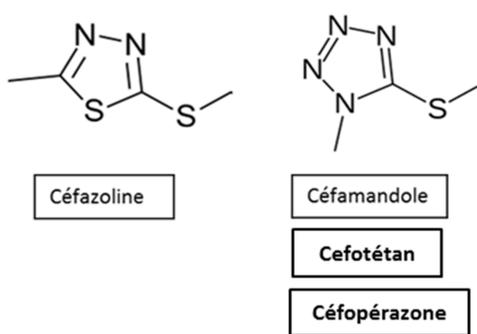


Figure 1. Groupements MTT et MTD des différentes céphalosporines impliquées dans la survenue d'hypoprothrombinémie

- Résumé des caractéristiques CEFAZOLINE PANPHARMA® disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69258056&typedoc=R>
- Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5974b225f773ec8cdcae133f286012bc.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5974b225f773ec8cdcae133f286012bc.pdf)
- Angaran DM et al. The comparative influence of prophylactic antibiotics on the prothrombin response to warfarin in the postoperative prosthetic cardiac valve patient. Cefamandole, cefazolin, vancomycin. *Ann Surg* 1987; 206(2): 155-61.
- Chung Ah and Watson K. Cefazolin-induced hypoprothrombinemia. *Am J Health Syst Pharm* 2008 1; 65(9): 823-6.
- Giancarlo A et al. Cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: Is the N-Methyl thiotetrazole Side Chain the Culprit? *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 1986, p.1108-1109.
- Kurz RW et al. Hypoprothrombinaemia and bleeding associated with cefazolin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(6): 772-3
- Kuypers DR and Claes K. Intracerebral haemorrhage caused by cefazoline-induced hypoprothrombinaemia in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(3): 532-3.
- Giroud JP et al. « Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. » 2ème édition.
- Shearer MJ et al. Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 88-95.
- Wood TC et al. Cefazolin administration and 2-methyl-1,3,4-thiadiazole-5-thiol in human tissue: possible relationship to hypoprothrombinemia. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(10): 1123-8.
- Thésaurus des interactions médicamenteuses. ANSM. Dernière version en date, 29.08.2016. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)

## POINT LEVOTHYROX

Depuis le mois d'août 2017, plus de 15 000 notifications de suspicions d'effets indésirables médicamenteux concernant la spécialité Levothyrox® (lévothyroxine) ont été signalées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Ces milliers de notifications ont été envoyées très majoritairement par les patients via le portail de signalement mis à disposition par le ministère de la santé depuis mars 2017, mais également transmises par leur médecin ou leur pharmacien. Nous souhaitons revenir sur l'historique de cette situation exceptionnelle.

### LE CHANGEMENT DE FORMULATION DES SPECIALITES DE LEVOTHYROXINE

En 2009, suite à la mise sur le marché de spécialités génériques du princeps Levothyrox®, il avait été observé un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien. Une enquête de pharmacovigilance avait identifié des cas d'hypo ou d'hyperthyroïdie lors de la substitution princeps vers générique, mais également avec le princeps en dehors de toute substitution, mettant en exergue la particularité du traitement par lévothyroxine. Les spécifications des spécialités, c'est-à-dire leur teneur en principe actif à libération des lots d'une part, et la stabilité de ce principe actif dans le temps d'autre part, paramètres critiques pour la Food and Drug Administration, avaient été identifiées comme différentes entre le princeps et les génériques. De plus, pour une même spécialité, il pouvait également exister une différence significative de teneur en lévothyroxine entre les lots au moment de leur mise sur le marché et à la date de fin d'utilisation (péremption). Cette différence pouvait expliquer les déséquilibres observés lors d'un changement de spécialité, mais aussi lors d'un changement de lot au sein d'une même spécialité. Aussi, les autorités de santé ont souhaité une harmonisation des spécifications pharmaceutiques dans un intervalle [95 % - 105 %] de la valeur théorique en lévothyroxine tout au long de la durée de vie des spécialités, afin de maintenir une teneur en lévothyroxine constante dans le temps et similaire entre toutes les spécialités et permettant ainsi de maîtriser les conséquences cliniques de la variabilité de la teneur en principe actif.

Ainsi, la firme commercialisant la spécialité Levothyrox® a modifié la formulation de son produit pour répondre à ces nouvelles exigences de qualité pharmaceutique, obligatoires aux USA depuis 2007 [1]. Le lactose, excipient à effet notoire, a été retiré. Deux autres excipients ont été utilisés pour cette nouvelle formulation : le mannitol et l'acide citrique. Le mannitol n'est pas un excipient à effet notoire à la dose présente dans Levothyrox® (effet notoire avec survenue possible de diarrhée pour une dose seuil de 10g). Il est présent dans plus de 1000 spécialités pharmaceutiques [2]. L'acide citrique, présent dans près de 90 spécialités pharmaceutiques, n'est pas un excipient à effet notoire. Ces excipients sont également utilisés dans l'industrie alimentaire (E421 pour le mannitol et E330 pour l'acide citrique).

Cette nouvelle formulation a été mise à disposition dans les officines à partir du 27 mars 2017.

L'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé début mars 2017 [3] informant de ces modifications et un suivi de pharmacovigilance a été mis en place pour accompagner cette mise à disposition et suivre

notamment les déséquilibres thyroïdiens potentiels. Les objectifs de ce suivi ont été élargis en août 2017 suite à l'afflux des notifications de suspicions d'effets indésirables. Ainsi, non seulement les déséquilibres thyroïdiens potentiels attendus ont été étudiés, mais également le profil général de tous les effets indésirables notifiés.

### LES PREMIERES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Un premier bilan de pharmacovigilance a été présenté au comité technique de pharmacovigilance d'octobre 2017 [4]. Il portait sur l'analyse de 5062 cas. Ce premier bilan de pharmacovigilance a permis les constats suivants :

✓ Le profil des effets indésirables rapportés avec la nouvelle formulation de Levothyrox® est semblable à celui de l'ancienne formulation.

✓ L'analyse détaillée des cas a mis en évidence des cas d'hypo ou d'hyperthyroïdie confirmés par des valeurs de TSH (respectivement 166 et 57 cas).

✓ L'analyse des cas suffisamment documentés a révélé une symptomatologie aspécifique similaire chez des patients présentant une biologie en faveur d'une hypo, d'une hyperthyroïdie ou des valeurs de TSH dans les normes attendues. Ces symptômes étaient également similaires chez les patients dont les observations n'étaient pas documentées par des valeurs de TSH. Il s'agissait le plus souvent de fatigue, céphalées, insomnies, sensations vertigineuses, myalgies-arthralgies et alopecies.

✓ Le nombre de signalements depuis la mise à disposition de cette nouvelle formulation de Levothyrox® est inédit avec un effet amplificateur certain du portail des signalements du ministère de la santé et des réseaux sociaux.

### L'EXPERIENCE NEO-ZELANDAISE

Il est également intéressant de mentionner une situation analogue survenue en Nouvelle-Zélande en 2007-2008 avec un changement de lieu de fabrication et d'excipients de la seule spécialité de lévothyroxine disponible dans ce pays, entraînant un afflux de notifications de patients [5]. La situation avait été largement relayée par la presse et notamment par un leader d'opinion. Un rapport demandé à l'époque à l'agence anglaise du médicament avait conclu qu'il n'y avait pas d'explication simple à cet afflux de notifications et avait retenu la part insuffisante de l'information accompagnant ce changement aux professionnels de santé et aux patients, celle des problèmes d'observance induits et celle de l'influence des médias.

## Au total

A ce jour, en France, il a été confirmé la survenue possible de déséquilibres thyroïdiens lors du passage de l'ancienne formule de Levothyrox® à la nouvelle formule. Il n'a pas été mis en évidence d'effet indésirable nouveau, le profil d'effet indésirable étant semblable entre les 2 formulations. Cependant, la fréquence de signalement est inattendue, comme la présence des signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues. La présence de symptômes chez des patients ayant une TSH dans les normes pose l'hypothèse d'effets indésirables expliqués par d'autres facteurs qu'une dysthyroïdie, mais ne trouve pas d'explication dans les données médicales et scientifiques actuellement disponibles. Un groupe de travail constitué de professionnels de santé, pharmacovigilants et patients a été mis en place afin de poursuivre les investigations. En parallèle, l'ANSM a lancé une étude de pharmacoépidémiologie pour étudier les effets du changement de formule sur l'ensemble des patients traités. La plainte des patients ayant notifié ces cas est réelle et la principale solution apportée à ce jour est la mise à disposition de nouvelles spécialités pour les patients tolérant mal Levothyrox® nouvelle formule sur le long terme. Il est toutefois nécessaire de garder à l'esprit que cette spécialité possède une qualité pharmaceutique meilleure que l'ancienne formulation et que les déclarations reçues au 15/09/2017 concernaient 0.6% des patients exposés.

1. Jonklaas J et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24(12): 1670-751.
2. <http://www.theriaque.org>
3. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information/(language)/fre-FR)
4. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique/(language)/fre-FR)
5. Faasse K et al. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ* 2009; 339: b5613.

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.2

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication :** Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction :** Amandine ALLAINMAT-LEMERCIER, Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Mylène FAUGIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion :** Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal décembre 2017.