

# LETTRE D'INFORMATION N°4

## Octobre – Novembre – Décembre 2015

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE,  
PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE RENNES



<b>VOS QUESTIONS AU CRPV</b> .....	<b>1</b>
<b>Asthme sous Humira®</b> .....	<b>1</b>
<b>VOS NOTIFICATIONS AU CRPV</b> .....	<b>2</b>
<b>Déséquilibre d'une épilepsie après changement de spécialité de phénytoïne</b> .....	<b>2</b>
<b>INFORMATIONS ANSM</b> .....	<b>4</b>
<b>Meningitec®</b> .....	<b>4</b>

### VOS QUESTIONS AU CRPV

#### Asthme sous Humira®

*Ma patiente, âgée de 39 ans, aux antécédents de psoriasis et de terrain atopique avec rhinite allergique, a été mise sous Humira® (adalimumab) pour son psoriasis. Après environ 4 mois de traitement, il a été observé une exacerbation des manifestations allergiques et l'apparition progressive d'une dyspnée d'effort associée à une dyspnée nocturne fluctuante. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont en faveur d'un asthme. L'interrogatoire retrouve un asthme ancien non exploré et non traité, avec une franche exacerbation de la maladie à l'introduction de l'Humira®. Peut-on attendre une amélioration des symptômes respiratoires après l'arrêt de l'Humira®?*

#### RAPPELS SUR L'HUMIRA®

L'Humira® (adalimumab) est un anticorps monoclonal humain recombiné (IgG1) qui possède une action immunosuppressive via l'inhibition du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ). Il est notamment indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies digestives inflammatoires (maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique). Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les infections, les réactions au site d'injection, les céphalées et des douleurs musculo-squelettiques.

#### L'ASTHME SOUS HUMIRA® : UN EFFET INDESIRABLE DECRIT DANS LES MONOGRAPHIES ET LA LITTÉRATURE

On retrouve, parmi les effets indésirables pulmonaires de l'Humira® cités dans la monographie, la possible survenue d'asthme décrit comme fréquent. Les autres effets indésirables pulmonaires décrits sont des infections des voies respiratoires, une toux et/ou dyspnée et des possibles embolies pulmonaires, BPCO, maladies pulmonaires interstitielles et de rares fibroses pulmonaires.

L'équipe de Bennett et al. a décrit en 2005 un asthme survenu **2 semaines après l'instauration de l'adalimumab** chez une patiente atteinte de polyarthrite rhumatoïde [1]. Les EFR retrouvaient un syndrome obstructif et la biologie montrait une hyperéosinophilie ainsi qu'une augmentation du taux d'IgE sérique. **Le traitement était alors poursuivi avec mise en place d'un traitement symptomatique (beclométhasone) et il était observé la régression des symptômes au bout de 3 jours et leur disparition en 2**

**semaines.** L'adalimumab était finalement arrêté 5 mois plus tard, devant un échec thérapeutique. Il n'y avait pas de récurrence de l'asthme à l'arrêt du traitement symptomatique et une normalisation du bilan biologique était observée 3 semaines après l'arrêt de l'adalimumab.

#### SUSPICION D'UN EFFET CLASSE

Si l'asthme est décrit comme un **possible effet indésirable** dans les monographies de l'Humira® et aussi d'autres anti-TNF  $\alpha$  comme le **Simponi® (golimumab)** et le **Cimzia® (certolizumab)**, il ne figure **pas dans les monographies de l'infliximab (Remicade®) et de l'etanercept (Enbrel®)**. **Cependant**, certains auteurs ont évoqué le fait que l'asthme pourrait être un **effet classe** de l'ensemble des anti-TNF  $\alpha$  puisque **des cas** ont été **décrits sous infliximab et etanercept** [2].

Ainsi, l'équipe de Guilleminault et al. a publié en 2011, 5 cas d'asthme sous anti-TNF  $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab) chez des patients atteints de maladies inflammatoires (Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, Spondylarthrite ankylosante) [2]. L'asthme est **survenu en moyenne dans les 4 mois suivant l'instauration du traitement (1-24 mois)** ; un seul patient avait un antécédent d'asthme dans l'enfance. Quatre patients ont arrêté l'anti-TNF  $\alpha$  permettant la **régression des symptômes au bout de 1 à 5 mois**. Un patient a néanmoins **poursuivi son traitement par infliximab avec amélioration des symptômes sous corticostéroïdes inhalés**. Les prick-tests étaient négatifs et le taux d'IgE normal.

Par ailleurs, on trouve des notifications d'asthme pour les 3 spécialités dans la base française (BNPV) et européenne (Eudravigilance) de pharmacovigilance. Pour certains cas

décrits dans la BNPV, les délais de régression de l'asthme à l'arrêt de l'Humira® sont plus longs que ceux observés dans la littérature avec un délai pouvant aller jusqu'à 9 - 10 mois.

### MECANISMES SUSPECTES

Les mécanismes physiopathologiques restent méconnus mais les auteurs émettent **plusieurs hypothèses** :

- ✦ Une réaction d'**hypersensibilité immuno-allergique** [2-3].
- ✦ La survenue d'une **infection virale** liée à l'**immunosuppression induite**, exacerbant un asthme prédisposé [2].
- ✦ La libération de **médiateurs de l'inflammation** entraînant des lésions des cellules épithéliales respiratoires [2].

Le **mécanisme** physiopathologique de l'asthme induit par les anti-TNF  $\alpha$  est d'autant plus **incertain** qu'il pourrait s'agir d'une **réaction paradoxale**. En effet, bien que l'asthme soit décrit comme effet indésirable possible de l'adalimumab, **plusieurs études** proposent l'utilisation des anti-TNF  $\alpha$  (dont l'adalimumab) comme **nouvelle approche thérapeutique des asthmes sévères résistants aux traitements habituels** [4]. Ces résultats sont néanmoins nuancés devant le risque d'effets indésirables graves des anti-TNF  $\alpha$  et la réponse hétérogène selon le phénotype des asthmatiques sévères. L'effet de l'adalimumab a été étudié récemment sur des modèles animaux (rats) et il a été montré une diminution significative de l'inflammation locale et une amélioration de l'asthme chez les rats traités par rapport aux rats non traités [5].

### RISQUE DE REACTIONS CROISEES ENTRE LES DIFFERENTS ANTI-TNF $\alpha$

Les différentes molécules constituant la classe des anti-TNF  $\alpha$  ont une structure et des affinités différentes pour les

structures moléculaires impliquées dans la voie du TNF  $\alpha$ . Il est donc **difficile de prévoir la récurrence des effets pulmonaires chez un patient aux antécédents d'asthme à un anti-TNF  $\alpha$  qui serait relayé par un autre anti-TNF $\alpha$** . Dans les publications rapportant un relais par un autre anti-TNF  $\alpha$ , il est décrit dans certains cas une récurrence des symptômes (le plus souvent chez des patients ayant un terrain prédisposé avec atopie) [2], ou au contraire, l'absence de récurrence [3].

Au total, l'asthme constitue un effet indésirable connu de l'Humira® (adalimumab), décrit dans les monographies et dans la littérature. Cet effet indésirable est également décrit dans la littérature pour les autres anti-TNF  $\alpha$  (infliximab et etanercept). L'asthme survient en moyenne dans les 4 mois suivant l'instauration du traitement. En cas d'asthme modéré et contrôlé par un traitement symptomatique, l'Humira® semble pouvoir être poursuivi avec une surveillance régulière de la tolérance pulmonaire. A l'arrêt du traitement, l'asthme semble en général disparaître (entre 15 jours et 5 mois) permettant un arrêt du traitement symptomatique. Il est difficile de prévoir les effets d'un autre anti-TNF  $\alpha$  quant à la récurrence ou non de l'asthme. Le mécanisme physiopathologique reste méconnu, d'autant plus qu'il existe pour cette classe thérapeutique des réactions paradoxales sur la maladie asthmatique.

1. Bennett AN et al. Adalimumab-induced asthma. *Rheumatology* 2005; 44:1199-200.
2. Guillemainault L et al. Asthma unmasked with tumor necrosis factor- $\alpha$ -blocking drugs. *Chest* 2011; 140: 1068-71.
3. Janssen R et al. Adalimumab-induced bronchospasm: not a class effect. *Thorax* 2008; 63:472-3.
4. Brightling C et al. Targeting TNF- $\alpha$ : a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 5-10.
5. Catal F et al. A human monoclonal anti-TNF alpha antibody (adalimumab) reduces airway inflammation and ameliorates lung histology in a murine model of acute asthma. *Allergol Immunopathol* 2015; 43:14-8.

### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

#### Déséquilibre d'une épilepsie après changement de spécialité de phénytoïne.

Il nous a été rapporté le cas d'un patient de 32 ans suivi au long cours pour une épilepsie partielle dans le cadre d'un syndrome de Sturge Weber congénital. En septembre 2014, sa maladie est équilibrée avec une quadrithérapie associant Dépakine Chrono 500 mg® (valproate de sodium - 1 matin, 1 soir) + Urbanyl 5 mg® (clobazam - 1 matin, 2 soir) + Lamictal 100 mg® (lamotrigine - 1 matin, 2 soir) + Di-Hydan 100 mg® (phénytoïne - 1 matin, 1,5 soir).

Courant 2ème trimestre 2014, une rupture de stock en France de Di-Hydan® conduit l'ANSM à s'approvisionner auprès du marché belge avec importation de Diphantoïne 100 mg® (phénytoïne sodique) ; les posologies recommandées par l'ANSM sont identiques entre les deux spécialités, bien que le principe actif ne soit pas sous la même forme.

En raison de cette rupture, le patient reçoit de la Diphantoïne® à partir de décembre 2014.

Début janvier 2015, l'histoire clinique rapporte que la fréquence des crises partielles motrices de l'hémicorps gauche a augmenté, justifiant la réalisation de dosages sériques. Le dosage de phénytoïne revient bas à 6  $\mu\text{g/ml}$  (Normales entre 10 et 20  $\mu\text{g/ml}$ ) ; la dépakinémie est à 54  $\mu\text{g/ml}$  (Normales entre 50 et 100  $\mu\text{g/ml}$ ). La posologie de la phénytoïne est alors augmentée à 1,5 comprimés 2 x/j, mais malgré cela, début février 2015, le patient est hospitalisé pour déséquilibre de son épilepsie partielle.

Le bilan et les différents examens réalisés (EEG, scanner encéphalique, ponction lombaire, bilans biologiques...) n'ont pas permis de retrouver de facteur favorisant le déséquilibre de l'épilepsie du patient. Sur le plan thérapeutique, la posologie de la phénytoïne a été augmentée de façon progressive jusqu'à 2 comprimés matin et soir, un dosage de contrôle s'étant révélé infra-thérapeutique à 9,1 µg/ml. Le dosage à la sortie de l'hospitalisation est de 11,3 µg/ml. Le patient a par ailleurs reçu plusieurs fois dans le service une demi-ampoule de Rivotril® en IV ou du Valium® dans les suites de crises. Du Zonegran® (zonisamide – 25 mg matin et soir avec objectif 50 mg matin et soir) est également ajouté à son traitement habituel. La Depakine Chrono® est augmentée à 500 mg le matin et 750 mg le soir.

Le patient est revu en consultation en mars 2015. En raison de problèmes de tolérance (vertiges) liés au Zonegran® et à un surdosage en phénytoïne, le Zonegran® est arrêté et la Diphantoïne® est diminuée de posologie à 1,25 comprimés matin et 1,5 comprimés soir. La phénytoïnémie est alors dans la zone thérapeutique à 14,2 µg/ml. Concernant l'évolution clinique de l'épilepsie, il persiste des crises partielles assez brèves, survenant en général en fin de journée. La prise de Valium® est désormais plus espacée. La vie quotidienne a pu reprendre, même s'il persiste une certaine fatigabilité. L'EEG est satisfaisant.

Nouvelle consultation de suivi en octobre 2015. La quadrithérapie antiépileptique est non modifiée depuis la dernière consultation. Le patient tolère assez bien le traitement. Il n'a pas présenté de crise secondairement généralisée depuis sa dernière consultation. Il conserve, à un rythme de 1 à 2 crises/semaine, des crises partielles et toujours des sensations de tiraillement précédant ou suivant ses crises cloniques. Le protocole Rivotril® a été moins fréquemment utilisé et à une dose modérée de 15 gouttes/prise.

## PRECISIONS SUR LA RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DU DI-HYDAN®

La rupture d'approvisionnement de l'antiépileptique Di-Hydan® a débuté en 2012.

L'AMM du Di-Hydan® était initialement détenue par le laboratoire Alkopharm, fabricant la spécialité, qui a confié l'exploitation en France au laboratoire Génopharm. Suite à des manquements graves à la réglementation, les activités de ces laboratoires ont été suspendues en décembre 2011 par l'Agence du médicament. Néanmoins, la poursuite de l'exploitation de certains médicaments jugés indispensables ou sans alternative a été autorisée, notamment pour le Di-Hydan®, jusqu'à régularisation de la situation. Les actions correctrices n'ayant pas été réalisées et les stocks de Di-Hydan® étant épuisés, l'AFSSAPS a procédé à une importation exceptionnelle de Diphantoïne®, commercialisée en Belgique. L'Agence ayant considéré que les dosages des deux spécialités étaient identiques et les présentations similaires, il n'était pas conseillé d'adaptation particulière de posologie.

Néanmoins, la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE) avait communiqué sur une possible non équivalence entre le Di-Hydan® et la Diphantoïne® [1].

Le 07 août 2012, la société Primius Lab Ltd a repris l'exploitation d'une trentaine de spécialités, dont le Di-Hydan®, fabriquées et exploitées par les laboratoires Alkopharma/Génopharm.

Bien que le Di-Hydan® ait été remis sur le marché français en février 2013, l'ANSM invitait les prescripteurs à maintenir leur prescription de Diphantoïne® devant le

risque d'une nouvelle rupture de stock. En avril 2014, l'ANSM a de nouveau communiqué à travers une lettre aux prescripteurs quant à l'existence d'une nouvelle rupture d'approvisionnement du Di-Hydan® et renvoyait vers l'utilisation de la Diphantoïne® en remplacement. Il était cette fois-ci précisé que, bien que les posologies soient équivalentes entre les deux spécialités, une surveillance des taux plasmatiques pouvait être utile, au cas par cas, lors du relais d'une spécialité vers l'autre. Il faut souligner qu'aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée pour évaluer l'interchangeabilité des deux spécialités.

Le 1er juillet 2015, le laboratoire KELA Pharma commercialisant la Diphantoïne® a rappelé, dans une lettre aux pharmaciens hospitaliers, que la rupture de stock en Di-Hydan® était toujours effective et que la spécialité Diphantoïne®, importée de façon exceptionnelle et transitoire, n'était disponible qu'en rétrocession à l'hôpital mais pouvait être délivrée pour les patients en ambulatoire.

Contactée mi-novembre 2015, l'ANSM ne disposait pas de suffisamment de garantie quant à une date de remise à disposition normale du Di-Hydan®. Le laboratoire KELA Pharma semble néanmoins mettre en œuvre les

démarches nécessaires à la reprise rapide de la production.

### DEUX SPECIALITES EQUIVALENTES ?

Pharmacologiquement parlant, il est apparu que les deux spécialités ne sont pas strictement équivalentes :

✦ le Di-Hydan® (phénytoïne base) possède une demi-vie variant entre 24 et 48h et l'état d'équilibre est obtenu en 8 à 20 jours,

✦ la demi-vie de la Diphantoïne® (phénytoïne sodique) varie entre 12 et 36h et l'état d'équilibre est obtenu en près d'une semaine [1].

Par ailleurs, on observe une différence en quantité de phénytoïne entre la forme « base » et la forme « sodique » due à une **différence de poids moléculaire de près de 8 %** [2] ; cette différence **serait non cliniquement significative** mais un **suivi rapproché de la phénytoïnémie** est néanmoins **conseillé**.

## DONNEES DE LA LITTERATURE

En 2015, Auffret et al. ont publié **une série de 7 cas de déséquilibre d'une épilepsie après substitution** de Di-Hydan® par Diphantoïne®, **dont un cas fatal** [3]. Les auteurs soulignaient l'importance d'alerter les Autorités de santé sur les difficultés liées à des ruptures de stocks pour les anticiper, notamment afin de prévenir les erreurs et

accompagner les prescripteurs et les patients dans la prise en charge et l'information.

La même année, Lavandier et Tourniaire ont réalisé une **étude de cohorte rétrospective** évaluant l'**impact de la substitution** du Di-Hydan® par la Diphantoïne® : la phénytoïnémie et le nombre de crises d'épilepsie sur une période de 3 mois avant et après la substitution ont été étudiés chez 44 patients. Les résultats ont montré une **baisse significative de la phénytoïnémie** après substitution par Diphantoïne®. En revanche, il n'a pas été observé d'aggravation significative du nombre de crises d'épilepsie chez les patients [4].

## AUTRES CAS RAPPORTÉS AU SYSTÈME FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE

La Base Nationale de Pharmacovigilance fait état de plusieurs observations de déséquilibre/aggravation d'une épilepsie faisant suite au relais de Di-Hydan® par Diphantoïne® (en 2012 et 2014). Pour l'ensemble des cas, les patients étaient parfaitement équilibrés sous Di-Hydan® depuis plusieurs mois à plusieurs années. **Dans la semaine suivant le relais** du Di-Hydan® par la Diphantoïne® (**sans modification de la posologie de phénytoïne** dans tous les cas), les patients ont présenté une **récidive des crises épileptiques** (crises identiques à celles présentées avant équilibre) ayant, dans tous les cas, motivé une **hospitalisation afin de réajuster le traitement** (augmentation des posologies systématiques de la Diphantoïne®) et d'effectuer un suivi rapproché des taux sériques de phénytoïne.

## INFORMATIONS ANSM

### Meningitec®

Le Meningitec® est un vaccin indiqué dans l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C.

Le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015, émis par le Haut Conseil de la Santé Publique, recommande :

- pour les nourrissons âgés de 2 à 11 mois révolus deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie,
- pour les enfants à partir de l'âge de 12 mois, adolescents et adultes, une dose unique.

## CONTEXTE

En septembre 2014, un contrôle qualité de routine a mis en évidence la **présence de particules** dans un nombre limité de seringues de certains lots du vaccin Meningitec®.

**A titre de précaution**, le laboratoire CSP (exploitant du Meningitec® en France) en accord avec l'ANSM, a **rappelé l'ensemble des lots du vaccin Meningitec®** commercialisés à cette époque **en France** (soit 21 lots). Un rappel similaire a été organisé à l'échelle européenne.

Le communiqué de l'ANSM de septembre 2014 rappelait que **la présence de ces particules n'affectait pas la stérilité des produits, ne compromettait pas l'efficacité du vaccin et qu'il n'était donc pas nécessaire d'effectuer une revaccination.**

## Conclusion

Au total, devant tout relais de Di-Hydan® vers la Diphantoïne®, un **suivi rapproché des patients et de leurs taux sériques de phénytoïne est préférable en raison d'un profil pharmacocinétique non équivalent entre les spécialités**, les conséquences attendues étant un déséquilibre de leur épilepsie.

Cette observation soulève le **problème plus général de la continuité d'un traitement bien conduit** chez les patients **dans le contexte** de plus en plus fréquent de **ruptures de stock** de médicaments, devant **conduire les autorités de santé, aidées des sociétés savantes, à anticiper et proposer des alternatives adaptées** [5].

- Lettre au professionnels de santé : ANSM 19/03/2012  
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-a-titre-exceptionnel-du-Di-Hydan-phenytoine-100-mg-par-la-specialite-importee-Diphantoine-phenytoine-sodique-100-mg-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- Lettre au professionnels de santé : ANSM 07/04/2014  
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rupture-de-stock-de-DI-HYDAN-100-mg-phenytoine-Importation-a-titre-exceptionnel-d-une-specialite-comparable-DIPHANTOINE-100-mg-phenytoine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- Rupture de stock : ANSM 07/07/2015  
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/DI-HYDAN-100-mg-comprime-secable-phenytoine-Rupture-de-stock>
- 1. Biraben A. Dihydan et Diphantoïne. Courriel du président de la LFCE. 2012. Modifié le 06/11/2014. Disponible à : [http://www.lfcec.fr/DIHYDAN-ET-DIPHANTOINE\\_a393.html](http://www.lfcec.fr/DIHYDAN-ET-DIPHANTOINE_a393.html).
- 2. Phénytoïn. Micromedex. Disponible à : <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.
- 3. Auffret M et al. Des ruptures de stock aux conséquences parfois graves : l'exemple de la phénytoïne, à propos de 7 cas. *Thérapie* 2015;70:377-380.
- 4. Lavandier N and Tourniaire D. Suivi d'une cohorte de patients après substitution de la phénytoïne pour de la phénytoïne sodique dans un centre de lutte contre l'épilepsie. *Rev Neuro* 2015;171:181-188.
- 5. Luans C et al. Ruptures d'approvisionnement en médicaments anti-infectieux: causes et conséquences. *Med Mal Infect* 2014; 44:470-477.

## COMPLÈMENTS D'INFORMATION

L'ANSM, suite à ce communiqué initial, a apporté depuis des compléments d'information.

Les particules inertes ont été identifiées comme des particules contenant essentiellement de **l'oxyde de fer** ainsi que de petites quantités de **nickel** et de **chrome**. Les **quantités** de ces éléments qui ont pu se retrouver dans la solution vaccinale sont très faibles, inférieures aux seuils de détection (< 0,2-0,3 µg/g) et **inférieures aux doses journalières tolérées** pour ces éléments.

La présence de ces particules **aurait pu induire des réactions locales** (rougeurs ou gonflement au site d'injection) **voire des effets généraux transitoires** (fièvre, nausées, vomissements) **dans les premières heures ou**

quelques jours après la vaccination. Il est à noter que ces effets sont semblables à ceux attendus avec le vaccin. Aucun effet indésirable persistant à distance de la vaccination n'avait été rapporté jusqu'à très récemment.

Cependant, depuis la médiatisation de plaintes de familles au cours de l'été 2015, les CRPV et autres professionnels de santé ont été interrogés à de multiples reprises par des parents d'enfants vaccinés qui ont constaté une diversité de symptômes (éruptions cutanées, diarrhées, problèmes alimentaires, irritabilité, troubles du sommeil, dérèglements du système immunitaire, ...) à distance de la vaccination. Cette symptomatologie très variée est peu en faveur d'un mécanisme physiopathologique commun et difficile à relier à la présence des particules retrouvées.

A ce jour, l'ANSM n'a pas identifié de signal de pharmacovigilance spécifique lié à la nature des particules identifiées. Les signaux relevés sont peu nombreux et classiques pour ce type de vaccins.

#### CONDUITE A TENIR

Devant ces éléments rassurants, aucun dosage ou examen particulier n'est à faire chez des patients qui ont reçu les vaccins concernés par le retrait de lot.

Par exemple, il n'y a pas lieu de proposer un dosage des métaux lourds, le résultat de ce dosage étant indissociable de la simple exposition environnementale.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Meningitec-suspension-injectable-en-seringue-preremplie-retrait-de-lots-a-titre-de-precaution-Point-d-information>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccin-Meningitec-actualisation-des-informations-sur-le-defaut-qualite-constate-en-2014-Point-d-Information>

### PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

#### Déclaration possible sur INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

OU

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 : 02.99.28.24.26  
Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)

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

**Comité de Rédaction** : Romain BELLAY, Eric BELLISSANT, Karine BERQUET, Rose-Marie DAVY-CHEVALIER, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé des Côtes d'Armor et d'Ille-et-Vilaine. ISSN-Dépôt légal : décembre 2015.