

# LETTRE D'INFORMATION N°4

## Octobre-Novembre-Décembre 2014

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



<b>VOS QUESTIONS AU CRPV</b> .....	<b>1</b>
Quelles sont les données sur les réactions d'hypersensibilité à la N-acétylcystéine administrée dans un contexte d'intoxication au paracétamol ? .....	Erreur ! Signet non défini.
<b>VOS NOTIFICATIONS AU CRPV</b> .....	<b>2</b>
Acidose métabolique associée au salbutamol .....	2
<b>INFORMATIONS ANSM</b> .....	<b>4</b>
Uvestérol® : changement de formulation et de présentation pour limiter le risque de malaise et de fausse route chez le nouveau-né et le nourrisson.....	Erreur ! Signet non défini.

### VOS QUESTIONS AU CRPV

Quelles sont les données sur les réactions d'hypersensibilité à la N-acétylcystéine administrée dans un contexte d'intoxication au paracétamol ?

La N-acétylcystéine (NAC) est commercialisée sous forme injectable (solution de 5g/25ml) sous le nom d'Hidonac® (anciennement Flumucil®) dans l'intoxication aiguë au paracétamol. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionne que la perfusion s'effectue par voie intraveineuse lente avec une dose de charge perfusée en 15 minutes puis 2 séquences de perfusion à la suite (4 heures puis 16 heures).

### INCIDENCE ET SEVERITE

La monographie de cette spécialité indique que la NAC, après **injection intraveineuse**, peut provoquer des **réactions anaphylactoïdes** dont les symptômes les plus courants sont le **rash et le prurit**, mais qui peuvent aussi être à type **d'œdème facial et/ou laryngé, de bronchospasme, de flush, d'hypotension artérielle, de collapsus cardiovasculaire**. Ces manifestations régressent à l'arrêt de la perfusion. Avec la NAC **par voie orale**, des **réactions moins sévères (nausées, vomissements)** sont observées, l'administration per os étant très rarement associée à la survenue d'angioedèmes [1].

### MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

Les manifestations cliniques de ces réactions à la NAC sont **très proches** de celles observées lors de l'**anaphylaxie vraie**. Toutefois, il est aujourd'hui bien établi qu'elles sont **plutôt de type pseudo-allergique** (ou hypersensibilité non allergique), avec un mécanisme pharmacologique sous-jacent. En effet, le traitement peut **généralement** être **réintroduit sans danger suite à une réaction**. Ces manifestations seraient **dose-dépendantes**. Ainsi chez les patients ayant reçu accidentellement une dose trop élevée de NAC, l'incidence des réactions et leur sévérité est augmentée [1]. Les **effets observés semblent être liés à des propriétés histaminolibératrices de la NAC**. Pakravan et al. [3] ont retrouvé une augmentation importante des

concentrations plasmatiques d'histamine chez les patients présentant les symptômes les plus sévères, sans augmentation de la tryptase ; cela laisse suggérer une **libération d'histamine non liée à une dégranulation mastocytaire IgE médiée** [3, 4]. Certains auteurs avancent donc que lors des réactions à la NAC, l'histamine serait libérée par d'autres cellules que les mastocytes, comme les **basophiles et les neutrophiles** [1].

Ces réactions semblent **très fréquentes**, cependant leur incidence varie beaucoup selon les études [1].

- Selon les données du laboratoire : **14 à 19 % des patients**.
- Jusqu'à **23 % dans les études rétrospectives**
- Jusqu'à **48 % dans les études prospectives**.

Les **nausées, vomissements et les manifestations cutanées** (urticaire, flush, prurit) sont les manifestations les **plus communément observées**. En ce qui concerne les **réactions systémiques plus sévères** :

- des **bronchospasmes** sont rapportés chez **0,9 à 26 %** des patients traités,
- des **angioedème** chez **0,3 à 0,6 %**.

Les **symptômes surviennent** dans la majorité des cas **dans les 15 minutes qui suivent le début de la perfusion** (en moins de 60 minutes dans tous les cas) [2].

## FACTEURS DE RISQUE

Schmidt et al. [5] ont réalisé une étude observationnelle au Danemark afin d'identifier les facteurs de risque de réaction d'hypersensibilité sous NAC, sur la base de l'analyse de 950 administrations dans un contexte d'intoxication au paracétamol. La **paracétamolémie** des patients a été le facteur **le plus étroitement associé à la survenue de ces réactions**.

Ainsi, la proportion des sujets ayant développé des effets indésirables était de :

- ✓ 25,9 % en cas de paracétamolémie **indélectable**,
- ✓ 6,3 % chez les patients avec une paracétamolémie **supérieure à 1,5 mmol/l**.

D'autres publications [1-4] concluent également que **l'incidence et la sévérité des réactions** sous NAC sont **plus importantes chez les patients qui ont les paracétamolémies les moins élevées**, ce qui semble indiquer que le **paracétamol** aurait un effet « **protecteur** » sur les effets indésirables de la NAC. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce phénomène :

- Coulson et al. [4], au cours d'une étude in vitro, ont montré que le **paracétamol pouvait atténuer la libération d'histamine induite par la NAC** sur certaines cellules de la lignée blanche.

- Pakravan et al. [3] avancent quant à eux que la **NAC interfère avec la synthèse des prostaglandines**, augmentant notamment la PGF2 $\alpha$  bronchoconstrictrice et diminuant la PGE bronchodilatatrice ; les concentrations supra-thérapeutiques de paracétamol diminuent la synthèse de prostaglandines et de thromboxane. Ainsi, **le paracétamol pourrait minimiser les effets indésirables de la NAC en inhibant la cascade inflammatoire**.

- Enfin, pour Waring et al. [6], la NAC, en **augmentant la concentration intracellulaire de glutathion**, pourrait provoquer **une inflammation et une libération de radicaux libres** ; cela a été observé in vitro [7]. La **suppression des réactions d'hypersensibilité par le paracétamol** serait alors simplement un **marqueur de la déplétion en glutathion**, qui serait **majeure** chez les patients présentant les **paracétamolémies les plus élevées**.

- Par ailleurs, dans l'étude de Schmidt et al. [5], l'origine ethnique constituait un autre facteur de risque : les patients **d'origine turque ou pakistanaise** étaient plus susceptibles de présenter des réactions à la NAC. Enfin, les **sujets jeunes, les femmes** et les **patients ayant déjà présenté ce type de réaction au cours d'une précédente administration** sont apparus **légèrement plus à risque**. D'autres auteurs ont identifié les patients **asthmatiques** comme étant plus à risque de développer des réactions systémiques à la NAC [1].

Au total, les **réactions d'hypersensibilité à la NAC** sont **fréquentes**, et majoritairement **non graves** ; les symptômes peuvent toutefois être plus sévères, avec hypotension, bronchospasme et angioœdème. Elles ne sont **pas liées à une allergie IgE médiée** mais résultent d'un mécanisme pharmacologique, en lien avec une **histaminolibération**. Elles sont ainsi **dose-dépendantes**, et la réadministration de la NAC par la suite n'entraîne pas un risque de réaction plus grave. Le **principal facteur de risque identifié** de développer ce type d'effet indésirable est une **paracétamolémie basse**, les réactions étant plus fréquentes chez les patients ayant une paracétamolémie indélectable.

1. Sandilands EA and Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila) 2009;47:81-88.
2. Lynch RM and Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. Accid Emerg Nurs 2004;12:10-15.
3. Pakravan N et al. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. Clin Toxicol (Phila) 2008;46:697-702.
4. Coulson JM et Thompson JP. Anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila) 2013;51:727.
5. Schmidt LE. Identification of patients at risk of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in the treatment of paracetamol overdose. Clin Toxicol (Phila) 2013;51:467-472.
6. Waring WS et al. Lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in patients with high acetaminophen concentrations after overdose. Clin Toxicol (Phila) 2008;46:496-500.
- Mukherjee TK, et al. High concentration of antioxidants N-acetylcysteine and mitoquinone-Q induces intercellular adhesion molecule 1 and oxidative stress by increasing intracellular glutathione. J Immunol 2007;178:1835-44.

## VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

### Acidose métabolique associée au salbutamol

Le cas concerne un patient de 27 ans hospitalisé pour prise en charge d'un asthme aigu grave. Ses principaux antécédents sont un tabagisme depuis l'âge de 12 ans et un asthme depuis l'enfance.

Une nuit, le patient présente une crise d'asthme, qui s'aggrave ensuite tout au long de la journée. Le patient n'ayant pas de médicament à sa disposition, il se rend à l'hôpital en fin de journée.

L'hémodynamique est stable, la TA est à 12/8 mmHg, la fréquence cardiaque à 78/min, la saturation à 95 % en air ambiant. Le patient est apyrétique, le peak flow est à 350 L/min. Il existe des sibilants bilatéraux diffus avec frein expiratoire. Il n'y a pas de cyanose, pas de détresse respiratoire. Les gaz du sang retrouvent un pH à 7,39 (N : 7,35-7,45), une PaCO<sub>2</sub> à 37 (N : 35-45 mmHg), une PaO<sub>2</sub> à 76 (N : 80-100 mmHg) et la réserve alcaline est à 23 (N : 22-26 mmol/L).

Le traitement instauré à l'hôpital consiste en des aérosols de salbutamol (bronchodilatateur bêta-2-mimétique) et d'ipratropium (bronchodilatateur anticholinergique), et en une corticothérapie.

Le patient va alors présenter une détresse respiratoire avec utilisation des muscles respiratoires accessoires. Il existe une diminution du murmure vésiculaire avec des sibilants bilatéraux. La radiographie thoracique retrouve une distension pulmonaire, sans foyer de pneumopathie ni pneumothorax. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Les résultats biologiques mettent en évidence une hypoxie à 79 mmHg sous 6L d'oxygène avec une capnie passée de 37 mmHg à l'entrée à 30, et surtout l'apparition d'une acidose métabolique avec une réserve alcaline à 16 mmol/L et des lactates à 8,6 mmol/L (N : 0,5-2 mmol/L).

Le traitement sera poursuivi par corticothérapie, aérosols de salbutamol toutes les heures et d'ipratropium toutes les 6h avec les conséquences habituelles sur une élévation de la glycémie.

Le lendemain, sur le plan biologique, le pH est à 7,25, la PaO2 est à 96 mmHg sous 6L d'oxygène avec une capnie à 28 mmHg, les bicarbonates sont à 13 mmol/L et les lactates sont élevés à 12 mmol/L. Les peakflow sont de l'ordre de 300 L/min.

Par la suite, alors que le patient s'améliore sur le plan clinique, le peakflow se dégrade dans la nuit. Les aérosols de bêta-2-mimétique (salbutamol) sont espacés, la réserve alcaline remonte alors à 22 mmol/L et les lactates chutent à 1,7 mmol/L. Il persiste toujours un bronchospasme, il faudra plusieurs jours pour que la situation s'améliore.

Au total, le patient a présenté une acidose métabolique par hyperlactatémie consécutive aux aérosols de salbutamol administrés toutes les heures pour un asthme aigu grave. Aucune complication n'a été observée, sauf une majoration de la dyspnée par hyperventilation alvéolaire compensatrice.

*Cette observation nous a permis de faire un point bibliographique sur l'acidose lactique sous bêta-2-mimétiques inhalés dans un contexte d'asthme aigu grave.*

## DONNEES DE LA LITTERATURE

Plusieurs articles sont retrouvés dans la littérature [1-5].

En particulier, en 2007, Chaulier et al. ont publié un cas d'acidose métabolique dans un contexte d'asthme aigu [1]. Il s'agissait d'un **patient de 50 ans pris en charge pour asthme aigu grave**. À l'admission à l'hôpital, l'examen clinique retrouvait un patient conscient et très anxieux, apyrétique, avec d'importantes difficultés pour parler et tousser, une fréquence respiratoire à 26/min. Le débit expiratoire de pointe était impossible à évaluer en raison de l'agitation du patient. La SpO2 restait comprise entre 95 et 100 % sous oxygénothérapie délivrée au masque au débit de 7 L/min d'oxygène, et la gazométrie artérielle prélevée dans ce contexte était la suivante : pH à 7,39 ; PaO2 à 98 mmHg ; PaCO2 à 39 mmHg ; bicarbonates à 22 mmol/L ; lactatémie à 1,7 mmol/L.

Le traitement comprenait, outre l'oxygénothérapie, **l'administration par nébulisation de 5 mg de terbutaline et de 0,5 mg de bromure d'ipratropium toutes les 2h, la perfusion IV continue de salbutamol (0,8 mg/h) et l'injection IV de 80 mg de méthylprednisolone** soit une posologie de 1 mg/kg à renouveler trois fois par jour. Huit heures plus tard, le patient était plus calme et l'auscultation pulmonaire permettait de constater une diminution des râles sibilants. Le débit d'oxygène avait pu être diminué à 5 L/min pour un maintien de la SpO2 à 98 %. Seule une **augmentation de la fréquence respiratoire à 36 c/min contrastait avec cette amélioration clinique**. Une nouvelle gazométrie artérielle montrait un **pH à 7,26, une PaO2 à 108 mmHg, une PaCO2 à 31 mmHg, des bicarbonates à 14 mmol/L, une lactatémie à 13 mmol/L. Le trou anionique était calculé à 24 mmol/L. La natrémie était dosée à 141 mmol/L, la kaliémie à 4,1 mmol/L** tandis que les autres examens biologiques étaient sans particularité. L'**origine** de

cette acidose lactique était **attribuée au traitement bêta-2-mimétique, en l'absence d'autre étiologie évidente**. La posologie de la perfusion intraveineuse de salbutamol était réduite à 0,2 mg/h et le traitement bronchodilatateur par voie inhalée maintenu toutes les 4h, la levée au moins partielle du bronchospasme ayant permis cet allègement thérapeutique. Les 24 heures suivantes étaient marquées par une poursuite de l'amélioration clinique avec diminution de la fréquence respiratoire à 20/min associée à une **diminution progressive de la lactatémie : 11 mmol/L, 12h après l'admission, puis 7,45 et 1,6 mmol/L, respectivement 16 et 32h après l'admission**. La perfusion intraveineuse continue de salbutamol était interrompue après 48h d'évolution tout en maintenant le traitement bronchodilatateur par voie inhalée. Le patient était transféré dans un autre service pour optimisation du traitement de fond devant une nette amélioration de la dyspnée et une normalisation du pH sanguin artériel et de la lactatémie.

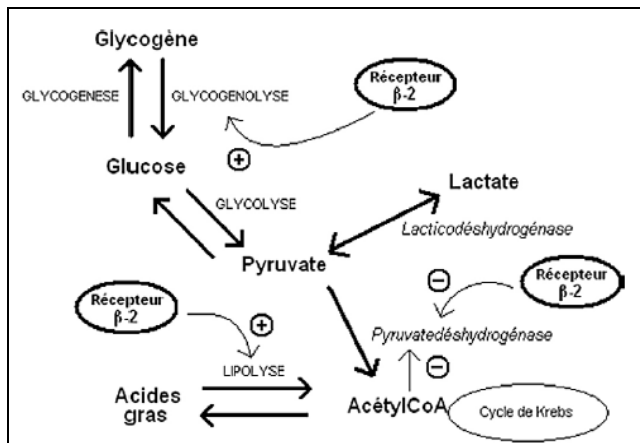
Selon la littérature, les auteurs rapportaient :

- ✦ la **survenue précoce**, dès les **premières heures après l'instauration du traitement par bêta-2-mimétique**,
- ✦ une **élévation parfois importante de la lactatémie**.
- ✦ Celle-ci est **transitoire** et semble se **normaliser 24 à 48h après l'arrêt** du traitement bêta-2-mimétique ou la **diminution des doses administrées**.

## PHYSIOPATHOLOGIE

En 2004, Du-Thanh et al. [2], après avoir décrit un cas clinique assez semblable aux cas décrits plus haut, ont eux aussi évoqué une cause iatrogène, après avoir éliminé différentes hypothèses pour expliquer l'acidose lactique présentée par leur patiente. L'**induction d'une acidose lactique par les bêta-2-mimétiques** serait expliquée par des **modifications du métabolisme glucidique** [1,2]. En effet, l'acide lactique est produit selon deux voies différentes :

- ✓ la voie n°1 résulte de l'**hypoxie tissulaire**,
- ✓ la voie n°2 provient du **métabolisme du pyruvate en excès**, mais le pyruvate ne devient excédentaire que lors d'une glycolyse importante, par exemple en cas d'hyperglycémie (voir figure ci-après).



Or, les **bêta-2-mimétiques** sont responsables d'une **augmentation transitoire de la glycémie**, donc du substrat de la **glycolyse**. De plus, l'oxydation du pyruvate en acétylCoA, est inhibée par l'augmentation de la concentration d'acétylCoA engendrée par l'activation de la lipolyse (rétrocontrôle négatif).

À l'échelle moléculaire, les **bêta-2-mimétiques élèvent la concentration intracellulaire de l'AMPc** qui permet **l'activation de la glycolyse et de la lipolyse**. Un phénomène identique est attribué aux **corticoïdes qui auraient donc un effet potentialisateur**.

### CONSEQUENCES CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE

Les conséquences cliniques de l'acidose lactique engendrée par des bêta-2-mimétiques dans un contexte d'asthme semblent relativement limitées.

### INFORMATIONS ANSM

#### Uvestérol® : changement de formulation et de présentation pour limiter le risque de malaise et de fausse route chez le nouveau-né et le nourrisson.

Depuis le 1er décembre 2014, de nouvelles formulations des solutions buvables d'Uvestérol® D et d'Uvestérol® Vitaminé A.D.E.C. ont été mises à disposition afin de limiter les risques de malaise et de fausse route chez les nouveaux-nés et les nourrissons.

### CONTEXTE

Le problème posé par ces spécialités chez des **nouveaux-nés ou nourrissons** est un **risque de malaise, apnée et/ou cyanose lors de l'administration**. Ce problème avait été soulevé initialement en **2006** et discuté à plusieurs reprises à l'Agence du médicament (ANSM, ex-Afssaps). L'**hypothèse** avancée pour expliquer ces complications était une **administration trop rapide du produit par une pipette à un jet unique, chez un enfant en position allongée, directement sur l'oropharynx, conduisant à une « fausse route »**.

En **octobre 2006**, des **recommandations** avaient été largement diffusées, précisant que **l'enfant** devait recevoir le produit en **position semi-assise**, et que pour le

Toutefois, la **compensation du pH** lors d'une acidose métabolique nécessite une **diminution de la PaCO<sub>2</sub> par hyperventilation**, réflexe difficile à mettre en œuvre chez de tels patients. De plus, ce phénomène peut aggraver la dyspnée préexistante, entraînant éventuellement une intensification inappropriée du traitement bronchodilatateur devant l'impression d'aggravation de la crise d'asthme.

Le **dosage de la lactatémie** au cours de la crise d'asthme (en cas de persistance d'une acidose malgré une capnie normalisée, une baisse des bicarbonates) peut s'avérer **utile sur le plan thérapeutique**. Il est ainsi prévu qu'une mention soit très prochainement ajoutée à la monographie des spécialités de **salbutamol par voie inhalée**. Il sera précisé qu'une **augmentation du taux d'acide lactique peut entraîner une dyspnée et une hyperventilation compensatoire, qui peut être interprétée à tort comme un signe d'échec au traitement de l'asthme et peut conduire à un renforcement inapproprié du traitement par bêta-agoniste de courte durée d'action**. Par conséquent, il est recommandé de surveiller chez les patients une élévation du taux d'acide lactique sérique et le développement consécutif d'une acidose métabolique.

1. Chaulier et al. Metabolic acidosis in a context of acute severe asthma. Ann Fr Anesth Reanim 2007;26:352-355.
2. Du-Thanh et al. Lactic acidosis occurring after inhaled beta2 agonists during an asthma attack. Rev Med Interne 2004;25:470-471.
3. Saxena R and Marais G. Salbutamol: beware of the paradox! BMJ Case Rep 2010;2010.
4. Sturney S and Suntharalingam J. Treating acute asthma--salbutamol may not always be the right answer. Clin Med 2012;12:181-182.
5. Tomar RP and Vasudevan R. Metabolic acidosis due to inhaled salbutamol toxicity: A hazardous side effect complicating management of suspected cases of acute severe asthma. Med J Armed Forces India 2012;68:242-244

**prématuré**, l'administration du produit **dilué dans du lait** **devait se faire à l'aide d'une tétine**. A la demande de l'Agence, le laboratoire Crinex avait mis à disposition une **nouvelle pipette-doseuse à 4 orifices**, permettant une diminution de la puissance du jet. Une **enquête officielle de pharmacovigilance** avait été ouverte pour évaluer l'impact des mesures proposées.

### UNE PERSISTANCE DES SIGNALEMENTS

Malgré les mesures prises en 2006, le **signalement de nouveaux cas de malaise** avait motivé une **nouvelle évaluation**, discutée à l'Agence en **2010-2011**.

**Cliniquement**, la majorité des cas évoquait un **malaise vagal rapidement régressif**, avec des signes

inconstamment associés : **pâleur, bradycardie, pause respiratoire, hypotonie, cyanose, perte de conscience et révulsion des globes oculaires**. Il était souligné que la **notification des cas de malaises avec les spécialités Uvestérol® n'avait pas diminué, malgré les mesures prises** (plan de communication, modification de la pipette-doseuse, actualisation des monographies/notices, information via les maternités).

A noter que le **nombre de cas** avec **Uvestérol® A.D.E.C.** était **supérieur** au nombre de cas avec **Uvestérol® D**, confirmant que la **prématurité constituait un terrain à risque**. Certains cas étaient survenus après dilution de l'Uvestérol® dans du lait et administration à la tétine. Tous ces cas, considérés comme graves, avaient cependant été d'**évolution favorable**. Depuis le changement de la pipette, la majorité des cas signalés avec l'Uvestérol Vitaminé A.D.E.C. étaient survenus à l'hôpital : certains établissements utilisant pour l'administration du produit des seringues autres que celle fournie dans le conditionnement, ce qui pouvait être un facteur de risque supplémentaire.

### ETIOLOGIE

Le rôle du **volume administré** dans la survenue de ces malaises avait été évoqué dès 2006 (0,53ml, 0,67ml ou 1ml pour Uvestérol® D ; 1ml pour Uvestérol® A.D.E.C. ; le volume à administrer étant moindre avec les autres spécialités contenant de la vitamine D). Le **laboratoire** avait informé l'Agence qu'il **étudiait la possibilité de modifier les formulations des spécialités Uvestérol® afin d'en réduire l'osmolalité et le volume à administrer**.

Cependant, ces **nouvelles formulations galéniques** ne pouvaient être **disponibles que courant 2012 et dans l'attente, le laboratoire devait de nouveau communiquer sur le risque et les recommandations d'utilisation**. Les autres spécialités permettant la supplémentation en vitamine D ne présentaient pas les risques décrits plus haut pour l'Uvestérol®.

En **novembre 2014**, une **interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance** montrait que le **nombre de cas rapportés de malaise ou cyanose avec les spécialités Uvestérol® n'avait pas diminué, malgré les nouvelles mesures proposées en 2011**.

### NOUVELLE FORMULATION EN 2014

La **nouvelle formulation galénique** des deux spécialités a été mise à disposition le **1<sup>er</sup> décembre 2014**. Elle a permis de **diminuer l'osmolalité de la solution et de diminuer le volume à administrer en augmentant la concentration de la solution** (la dénomination de l'Uvestérol®D mentionne la nouvelle concentration : 5 000 UI/ml au lieu de 1 500 UI/ml). Les **pipettes graduées ont été modifiées en conséquence**. Les **indications et posologies restent inchangées pour des volumes administrés d'au plus 0,3 ml**. Les règles de bon usage de ces spécialités sont rappelées dans des fiches conseil accessibles sur le site de l'ANSM.

Référence: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/UVESTEROL-D-et-Vitamine-A.D.E.C.-solutions-buvables-nouvelles-formulations-galeniques-et-changement-de-presentations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

#### Règles de bon usage

- ✓ Administrer le produit avant la tétée ou le biberon.
- ✓ Utiliser exclusivement la pipette doseuse pour administration orale fournie dans la boîte.
- ✓ Prendre l'enfant éveillé, l'installer en position semi-assise.
- ✓ Introduire la pipette dans la bouche, la placer contre l'intérieur de la joue et laisser téter l'enfant. Si l'enfant ne tète pas, appuyer très lentement sur le piston de la pipette afin que le produit s'écoule goutte à goutte dans la bouche.
- ✓ Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration.
- ✓ Ne pas administrer pur en cas de reflux gastro-œsophagien, de problèmes digestifs ou de troubles de la déglutition, mais dans une tétine adaptée à l'enfant après dilution dans 2 ml d'eau ou de lait selon le mode d'allaitement préconisé.

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** : Monsieur André FRITZ, Directeur Général du CHU Rennes

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé des Côtes d'Armor et d'Ille-et-Vilaine. ISSN-Dépôt légal : décembre 2014.