



Hypersensibilités
aux thérapies
ciblées
-
Focus sur le
cétuximab

P.2

Pharmacocinétique
des antibiotiques
au service de la
délivrance

P.3

Risque de
réactivation de
l'hépatite B associé
aux nouveaux
traitements de
l'hépatite C

P.5

Persistence du
mésusage de
Fentanyl
transmuqueux à
action rapide !

P.6

Suivez le
CRPV de
Limoges sur
TWITTER



Abonnez-vous à notre bulletin sur
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/bulletin-dinformation>

Editorial


Pr Marie-Laure Laroche

Fin de l'année 2016, un décret a été publié sur les événements indésirables graves associés aux soins (EIGAS). L'EIGAS est un événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou une malformation congénitale, survenu lors d'investigations, de traitements, d'actes médicaux à visée esthétique ou d'actions de prévention.

Ceci comprend bien sûr les Événements indésirables Graves en lien avec les médicaments. La déclaration vise à améliorer la connaissance sur les médicaments, donc *in fine* à la qualité des soins dans l'intérêt général.

C'est une responsabilité du professionnel de santé. N'hésitez pas à nous contacter pour faciliter votre déclaration et vous apporter une aide pour vos malades.

Comme chaque année, inscrivez-vous dès maintenant gratuitement à la 4ème Journée régionale de Pharmacovigilance de Limoges, qui aura lieu le 11 mars 2017 à la Faculté de Médecine et de Pharmacie à partir de 9 heures. Le sujet portera sur "Allergie d'origine médicamenteuse : une contre-indication définitive ?"

Vous avez envie de suivre l'actualité du centre de pharmacovigilance de Limoges sur Twitter ? C'est désormais possible ! Retrouvez nous :  @CRPV_Limoges https://twitter.com/CRPV_Limoges

L'énigme du mois

Madame T., 55 ans a été piquée par une tique au mois de mai, lors d'une promenade en forêt. Elle a présenté un érythème migrant et a été traitée par Amoxicilline. En juillet, elle a fait une péricardite avec un épanchement, suivie d'une première rechute début août. Elle est alors mise sous Aspirine associée à la Colchicine 1 mg/j (hors AMM en prévention des rechutes de péricardite). En septembre, elle fait une nouvelle péricardite compliquée d'une myocardite et présente des difficultés à la marche avec une faiblesse musculaire généralisée.

Que pensez-vous de ce tableau clinique de troubles musculaires ?

La responsabilité des médicaments est-elle à évoquer ?



Dr Claire Filloux

Hypersensibilités aux thérapies ciblées - Focus sur le cétuximab : où l'on en vient à suspecter une tique et une côte de bœuf !

Dr Hélène Géniaux

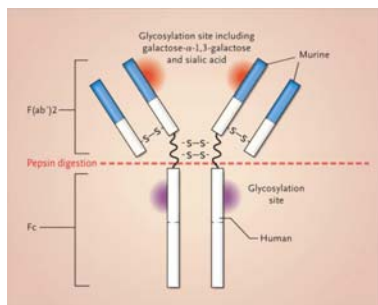
Généralités

Une thérapie ciblée agit sur une cible précise (récepteur, gène ou protéine) de façon à « épargner » au maximum les cellules saines. Beaucoup de thérapies ciblées sont des anticorps monoclonaux (suffixe « mab ») c'est-à-dire des immunoglobulines de type IgG ; leur nature protéique les rend inutilisable *per os*. D'autres thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase (suffixe « imib ») sont des molécules plus petites, non protéiques administrées par voie orale.

Les anticorps monoclonaux sont de plus en plus utilisés, dans des indications diverses et peuvent donner lieu à des réactions d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité (HS) immédiates légères ou modérées à des réactions sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital sont rapportées avec des fréquences variables selon les molécules. Les réactions d'hypersensibilité peuvent parfois revêtir un aspect atypique avec fièvre et/ou frissons, douleurs dorsales et/ou cervicales. Les réactions de perfusion sont fréquemment décrites avec les anticorps monoclonaux : elles peuvent apparaître dès la première cure et sont rarement d'origine allergique (1).

Particularités des réactions d'HS au cétuximab (2-5)

Le cétuximab (ERBITUX) est un anticorps IgG1 monoclonal chimérique souris/homme produit en cellules de souris. Cet anticorps dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique est indiqué dans le traitement des cancers colo-rectaux métastatiques et des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Les réactions d'hypersensibilité sévères à ce produit sont rapportées comme rares dans la monographie du médicament pourtant, dans certains états américains, elles s'élèvent à 22 % des patients traités (2) et surviennent quelques minutes après le début de la première administration suggérant une anaphylaxie médiée par des IgE préexistantes (2-3). Il a été montré que les IgE responsables de l'anaphylaxie étaient dirigées non pas contre un épitope protéique mais contre l'alpha-gal, présent sur la partie murine variable des chaînes lourdes du cétuximab (figure 1). L'alpha-gal est un hydrate de carbone (un sucre) présent dans les viandes et abats de mammifères ; cet allergène présent sur les glycolipides dans les viandes (bœuf, mouton, porc, notamment), résiste à la cuisson et à la digestion. L'absorption lente au niveau intestinal, explique les symptômes parfois retardés (nocturnes) après consommation de viande au dîner chez les patients allergiques.



Chez l'homme, la sensibilisation à l'alpha-gal serait associée à des morsures de tique, exposant par la suite au risque d'allergie. Le lien entre morsure de tique et sensibilisation a été initialement suggéré par une équipe australienne en 2009 (5) puis grâce à la superposition de données de prévalence des accidents d'hypersensibilité et d'états des États-Unis à très forte zone d'endémie à tiques (*Amblyomma americanum* ou « lone star tick ») (3). Après morsure de tiques, il est constaté une augmentation de la concentration sérique des IgE anti-alpha-gal qui peut être multipliée par 4, 10 voire 20 fois (6).

D'autres anticorps monoclonaux produits à partir de cellules d'origine murine ont la capacité d'exprimer l'épitope alpha-gal comme l'infliximab et le palivizumab. Toutefois, il apparaît que le site d'expression du résidu alpha-gal soit primordial pour la liaison IgE anti alpha-gal/alpha-gal puisse se produire. En effet, seule la partie murine Fab interagit avec les IgE anti-alpha-gal qui portent sur la fraction variable (6).

Conduite à tenir

De façon générale, dans le cas d'une réaction d'hypersensibilité immédiate avec une thérapie ciblée, il faut rechercher de façon systématique les signes de gravité tels qu'hypotension, tachycardie, dyspnée, bronchospasme, douleur thoracique, signes digestifs. La prise en charge repose alors sur l'arrêt immédiat de la perfusion dès les premières manifestations cliniques avec mise en place de mesures symptomatiques de surveillance stricte et de réanimation si nécessaire.

La réintroduction de la molécule est à discuter au cas par cas au vu de la gravité du tableau initial et des alternatives thérapeutiques. La réintroduction peut parfois être proposée associée à un renforcement des mesures de prémédication (antihistaminiques, paracétamol, corticothérapie) et un débit de perfusion ralenti.

Des protocoles de désensibilisation rapide sont parfois disponibles pour certains anticorps monoclonaux avec des taux de succès satisfaisants ; ceux-ci ne doivent s'envisager qu'avec des équipes spécialisées (7).

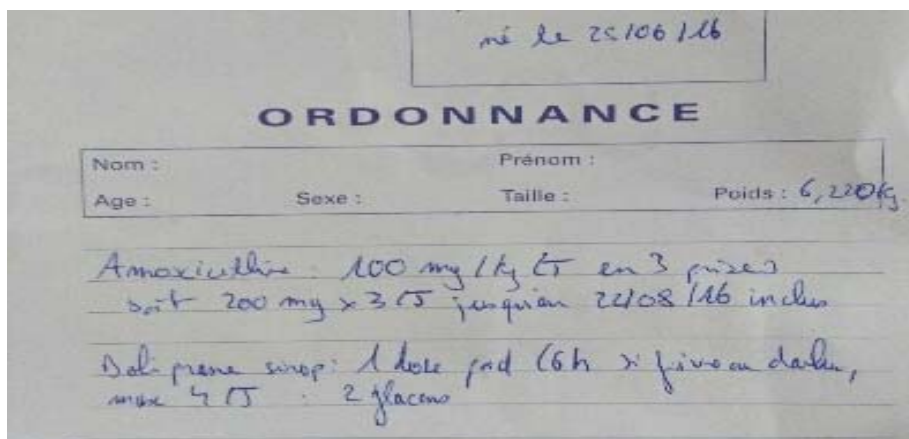
Références

- 1) Galvão VR et al. *Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 ; 3 : 175-85
- 2) O'Neil BH, et al. *J Clin Oncol.* 2007, 25 : 3644-3648
- 3) Chung CH et al. *N Engl J Med.* 2008, 358 : 1109-1117
- 4) Steinke JW et al. *Allergy Clin Immunol.* 2015 ; 135 : 589-96
- 5) Van Nunen SA et al. *Med J Aust* 2009 ; 190 : 510-1
- 6) Beaudouin et al. *Revue française d'allergologie* 2015; 55 : 492-497
- 7) Hong D et al. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 ; 8 : 43-52

« La pharmacocinétique des Antibiotiques au service de la délivrance »

Dr Muriel Grau, Dr Christian Woloch

Voici une ordonnance pour un nouveau-né :



Après avoir pris des renseignements auprès des parents et du prescripteur (traitement et posologie confirmés pour la prise en charge d'une infection urinaire compliquée d'une septicémie), le pharmacien a délivré de l'amoxicilline 250 mg une dose matin et soir et amoxicilline 125 mg une dose à midi et a conseillé de répartir les doses au moment des biberons.

Qu'auriez-vous fait ? Etes-vous d'accord avec cette répartition ?

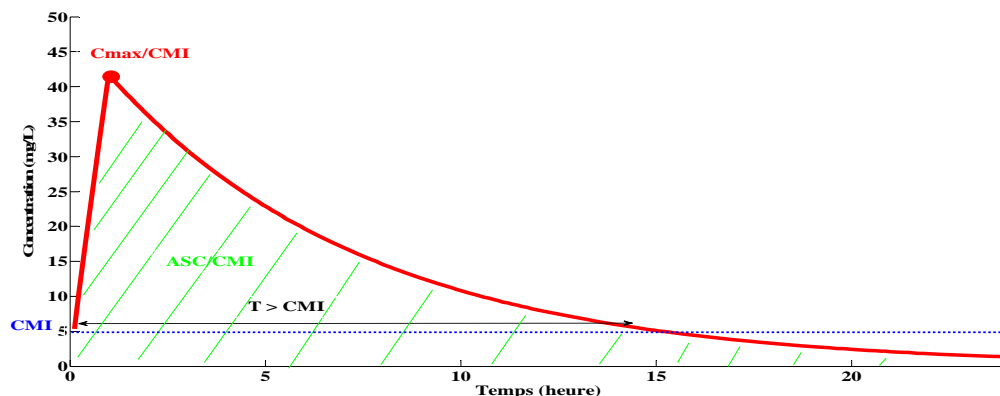
L'activité des antibiotiques sur un *inoculum* bactérien est évaluée *in vitro* par la CMI et la CMB.

La CMI (concentration minimale inhibitrice) est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

La CMB (concentration minimale bactéricide) est la plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister 0,01% ou moins de survivants de l'*inoculum* initial après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique.

Selon le rapport entre CMB et CMI, l'effet des antibiotiques est classé en deux groupes :

- **antibiotiques bactériostatiques** (CMB et CMI éloignées, $CMB > 32CMI$) ; c'est le cas par exemple des macrolides ou des tétracyclines, ces antibiotiques inhibent la croissance des bactéries mais ne les tuent pas.
- **antibiotiques bactéricides** (CMB et CMI proches, $CMB < 32CMI$) ; c'est le cas par exemple des aminosides, bêta-lactamines, fluoroquinolones ou glycopeptides. Ces antibiotiques tuent les bactéries.
- Enfin pour caractériser l'activité bactéricide des antibiotiques, il est habituellement décrit trois paramètres PK*/PD* (Figure 1), associant une composante pharmacocinétique (PK) et un paramètre pharmacodynamique (PD, la CMI) : les rapports C_{max}/CMI , ASC/CMI et $T > CMI$.



- *Figure 1 : Principaux paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques bactéricides. (Trait pointillé bleu : CMI ou concentration minimale inhibitrice, Point rouge : Cmax ou concentration maximale, Trait vert : ASC ou aire sous courbe des concentrations plasmatiques, Flèche noire : T ou temps pendant lequel la concentration est au-dessus de la CMI).*

*PK : Pharmacocinétique

*PD : Pharmacodynamie

Et en fonction du paramètre PK/PD prédictif de l'efficacité (et décrit) pour un antibiotique donnée, il est associé (ou non) un protocole d'administration dit optimal. On définit selon le paramètre PK/PD à maximiser, les antibiotiques dits :

Concentration dépendant : où l'activité bactéricide augmente avec la concentration d'antibiotique et la vitesse de bactéricidie est rapide. L'obtention *in vivo* de concentration rapidement élevée semble déterminante. Pour ces antibiotiques on cherchera à maximiser le rapport C_{max}/CMI en utilisant un protocole d'administration associant une dose journalière forte et espacée en perfusion courte si possible (aminosides).

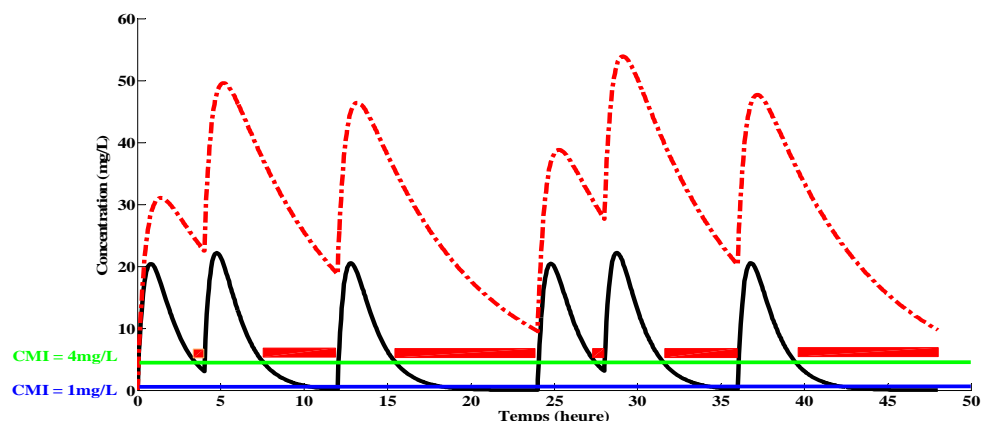
Temps dépendant : où l'activité bactéricide augmente avec la durée pendant laquelle la concentration de l'antibiotique dépasse la CMI ou un multiple de la CMI. Pour ces antibiotiques on cherchera à maximiser le $T > CMI$ en utilisant un protocole d'administration associant une dose journalière fractionnée (per os ou Intraveineuse) ou une dose administrée en perfusion continue (bêta-lactamines).

Dose dépendant : où l'activité bactéricide est à la fois concentration et temps dépendante. Pour ces antibiotiques, on maximisera leur exposition ou le rapport ASC/CMI . La particularité des antibiotiques pour lequel ce rapport est à maximiser est qu'il n'existe pas de protocole d'administration optimale. En effet, que la dose totale journalière soit administrée 1 (comme un antibiotique concentration dépendant) ou 2, 3, 4, 6 fois par jour ou en perfusion continue (comme un antibiotique temps dépendant), l'efficacité en terme d' ASC/CMI (la valeur de ce paramètre) sera la même (glycopeptides : vancomycine).

En pratique, la mise en route d'une antibiothérapie peut s'effectuer en probabiliste (antibiothérapie large spectre, la bactérie est inconnue) ou en curatif (antibiothérapie ciblée, la bactérie est connue). Dans les deux situations, avant de débiter l'antibiothérapie, il est nécessaire d'effectuer des prélèvements bactériologiques et dès lors que la bactérie est identifiée il est nécessaire de réaliser un antibiogramme. Il détermine le profil de sensibilité d'une bactérie à un panel d'antibiotiques, il étudie l'activité bactériostatique des antibiotiques et établit un lien avec les concentrations critiques qui déterminent les classes S (sensible), I (Intermédiaire), R (résistante), prédictives du succès ou de l'échec thérapeutique.

L'amoxicilline appartient à la famille des bêta-lactamines. Elle est donc caractérisée par une activité bactéricide temps dépendant (le $T > CMI$ doit être optimisé). L'administration doit se faire en dose fractionnée, équivalente en quantité et homogène dans le temps (par exemple dose unitaire identique toutes les 2/3/4/6/12 h).

- Majoritairement éliminée par voie rénale, sa demi-vie d'élimination de **3,5-4 h** chez le prématuré et le nouveau-né à cause d'une résorption ralentie et d'une élimination retardée contre **1-1,5 h** chez l'adulte
- Pour les nouveau-nés, il est difficile de respecter des intervalles homogènes entre chaque prise si on conseille la prise de l'antibiotique au moment d'un repas. Dans le cas présent, on s'intéresse au protocole d'administration mentionné sur l'ordonnance, représenté en Figure 2 en supposant une demi-vie d'élimination de 4 h (nouveau-né, courbe discontinue rouge) ou de 1 h (adulte, courbe noire). Les renseignements ne mentionnant pas le type de germe traité, on supposera ici deux possibilités, un germe de CMI à 1mg/L (trait bleu) ou 4 mg/L (trait vert). Si on recherche un $T > CMI$ pendant 100% du temps, on peut remarquer que chez le nouveau-né la concentration plasmatique est toujours au-dessus des deux CMI. En revanche chez un patient adulte pour lequel une dose unitaire de 1000 mg (dose standard) est répartie selon le rythme d'administration de l'ordonnance, le risque d'échec thérapeutique est avérée avec une bactérie de CMI à 4 mg/L ($T < CMI$: rectangle rouge).
- En d'autres termes, c'est parce que la demi-vie d'élimination chez le nouveau-né est plus longue que chez l'adulte que certaines libertés dans le protocole d'administration peuvent être envisagées. Chez l'adulte, une répartition homogène et soutenue doit être privilégiée en fonction de la CMI de la bactérie traitée.



- Figure 2 : Profils cinétiques de l'amoxicilline chez un nouveau-né (rouge) et un adulte (noir) selon le rythme d'administration de l'ordonnance (08h-12h-20h).

Pour vous aider dans la prise en charge et la bonne utilisation des antibiotiques, le laboratoire de toxicologie, pharmacologie et pharmacovigilance est à votre service : dosage et analyse cinétiques, renseignements sur les médicaments.

Risque de réactivation de l'hépatite B associé aux nouveaux traitements de l'hépatite C

Dr Hélène Géniaux

L'arrivée fin 2013 des antiviraux d'action directe (AAD) a représenté un bouleversement dans la prise en charge de l'hépatite C. Ils constituent indéniablement une innovation thérapeutique majeure avec des taux de guérison de l'infection supérieurs à 90 % selon les études cliniques. Les spécialités disposant d'une AMM en Europe dans cette indication sont au nombre de huit : DAKLINZA (daclatasvir), EPCLUSA (sofosbuvir, velpatasvir), EXVIERA (dasabuvir), HARVONI (sofosbuvir, lédiripasvir), OLYSIO (siméprévir), SOVALDI (sofosbuvir), VIEKIRAX (ombitasvir, paritaprévir, ritonavir) et ZEPATIER (elbasvir, grazoprévir).

En mars 2016, l'Agence européenne du médicament entamait une expertise sur la possibilité de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients co-infectés VHB/VHC traités par un antiviral d'action directe. Cette décision faisait suite à plusieurs signalements de patient co-infectés traités par AAD, chez qui le virus de l'hépatite B s'était réactivé alors qu'il était inactif avant l'initiation du traitement (1).

En octobre 2016, c'est au tour de la FDA d'alerter sur le risque de réactivation virale (2). Vingt neuf cas de réactivation de l'hépatite B associés au traitement du virus de l'hépatite C avec les nouveaux antiviraux (AAD) ont été collectés entre novembre 2013 et octobre 2016 et présentés au congrès de l'American Association for the Study of Liver Diseases. Ces réactivations étaient constatées dans les quatre à huit semaines après l'initiation du traitement, en moyenne après 53 jours. Parmi les cas de réactivation virale décrits, 3 patients sont décédés et un a nécessité une greffe hépatique. Un traitement contre l'hépatite B a été introduit chez 16 patients, parfois de façon (trop) tardive (le 3e décès a été rapporté après la mise sous traitement contre l'hépatite B).

La réactivation de l'hépatite B correspond à une augmentation soudaine de la réplication virale chez un patient dont le virus était inactif. Cette réactivation a notamment été rapportée en cas de traitement immunosuppresseur ou chez des patients immunodéprimés (en cas de co-infection par le VIH). De telles réactivations avaient également été documentées chez des patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C à l'occasion d'un traitement par interféron et ribavirine (3-4).

Le mécanisme à l'origine de cet effet serait une action rapide des antiviraux directs sur le VHC, connus pour inhiber le VHB, associée à l'absence d'efficacité de ces derniers sur le virus de l'hépatite B. Cet effet indésirable n'a pas été mis en évidence au cours des essais cliniques puisque les patients co-infectés n'avaient pas été inclus dans la population d'étude malgré la forte prévalence de la co-infection VHB-VHC.

Le 2 décembre 2016, devant ce risque avéré, le Comité Européen de pharmacovigilance (PRAC) a émis un certain nombre de recommandations : avant la mise sous traitement, une recherche d'infection par le virus de l'hépatite B doit être effectuée chez tous les patients. Les malades co-infectés devront être suivis de façon rapprochée et pris en charge selon les recommandations actuelles en cas de réactivation virale (5).

Au total, si l'efficacité des antiviraux d'action directe n'est pas remise en question, une extrême attention doit être portée avant la mise sous traitement AAD incluant un dépistage systématique de l'hépatite B au cours du traitement chez les patients co-infectés ou guéris d'une infection ancienne.

Références

- 1) EMA reviews direct-acting antivirals for hepatitis C: Review to investigate possible hepatitis B re-activation. Mars 2016. Disponible - : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_20/Procedure_started/WC500203479.pdf
- 2) Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C. Octobre 2016. Disponible: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm522932.htm>
- 3) De Monte A et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol.* 2016 ; 78 : 27-30
- 4) Potthoff A. et al. HEP-NET B/C Coinfection Study Group: late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009 ; 44 : 1487-1490
- 5) EMA. PRAC warns of risk of hepatitis B re-activation with direct-acting antivirals for hepatitis C. Décembre 2016. Disponible : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002659.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Persistance du mésusage de fentanyl transmuqueux à action rapide !

Dr Claire Filloux

Le fentanyl est un agoniste morphinomimétique pur, agissant essentiellement sur les récepteurs μ , possédant un effet analgésique environ 100 fois supérieur à celui de la morphine.

Le fentanyl transmuqueux à action rapide est disponible sous forme de comprimés sublinguaux (ABSTRAL[®], RECIVIT[®]), comprimés avec applicateur buccal (ACTIQ[®]), comprimés gingivaux (EFENTORA[®]), films orodispersibles (BREAKYL[®]) ou sous forme de solution pour pulvérisation nasale (INSTANYL[®], PECFENT[®]). La libération du principe actif rapidement absorbé à travers la muqueuse buccale ou nasale présente l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

Ces spécialités sont toutes indiquées dans le « traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ». Les différentes spécialités de fentanyl transmuqueux à action rapide ne possèdent pas la même biodisponibilité et ne sont pas interchangeables : une nouvelle période de titration individuelle est nécessaire en cas de passage d'une spécialité à l'autre. Les patients doivent respecter un délai de 4 heures entre deux prises lors d'accès douloureux paroxystiques (ADP) et ne doivent pas présenter plus de 4 ADP dans la journée. Dans le cas contraire, le traitement de fond morphinique doit être réévalué.

Lors du suivi national de pharmacovigilance de 5 spécialités, il a été observé un mésusage important, avec en particulier une utilisation hors AMM de 50% pour laquelle le traitement de fond opioïde était inexistant ou insuffisant (12%) ainsi qu'un abus et /ou une dépendance (15%).

Les effets indésirables sont généralement typiques des opioïdes avec nausées/vomissements, somnolence, hallucination, dépression respiratoire, *etc.* mais aussi des effets locaux avec des atteintes gingivales (aphtes, ulcérations), dentaires (perte partielle ou totale des dents), nasales (picotement, irritation, sécheresse, épistaxis). Ces derniers cas sont généralement liés à des contextes de surdosage.

Pour pallier ces mésusages, il est recommandé de veiller au respect des indications de l'AMM, à savoir utilisation de fentanyl transmuqueux à action rapide uniquement chez des patients ayant des douleurs cancéreuses et recevant un traitement de fond morphinique.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information>

Nous vous donnons rendez-vous :

4^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance

**"Allergie d'origine médicamenteuse :
une contre-indication définitive ?"**

Samedi 11 mars 2017

9H00 à 13H00

Faculté de Médecine et Pharmacie de LIMOGES

**Inscription gratuite dès maintenant : contactez-nous
05.55.05.67.43 ou pharmacovigilance@chu-limoges.fr**

RÉPONSE A

QUESTION :

Une patiente de 31 ans est traitée depuis 3 ans pour une hypertension artérielle stabilisée par Valsartan 80 mg 1cp/j. Elle découvre sa grossesse à un terme d'un mois et demi, soit 8 semaines d'aménorrhée, après avoir vu son médecin traitant qui lui a fait une ordonnance de Valsartan 80 mg pour 3 mois.

Quelle est la conduite à tenir :

- par le prescripteur, informé de l'état de la patiente après la prescription?
- par le pharmacien, averti par la patiente du début de la grossesse et du terme ?



Dr Anne Coubret et Dr Monique Amaniou

REPOSE :

Si la prescription de Valsartan est totalement honorée dans sa durée, la patiente recevra un traitement antihypertenseur pour 12 semaines. La grossesse sera alors exposée jusqu'à un terme de 20 semaines d'aménorrhée soit au cours du 2^e trimestre. Or les ARA II, ainsi que les IEC et l'Aliskiren, sont **contre-indiqués** au-delà du 1^{er} trimestre de la grossesse, c'est-à-dire **tout au long** des 2^e et 3^e trimestres, en raison de leur fœtotoxicité (toxicité rénale fœtale pouvant être irréversible, se traduisant par un oligoamnios voire un anamnios avec risque de mort fœtale *in utero* ou une insuffisance rénale néonatale, et parfois une hypoplasie pulmonaire, une hypoplasie des os de la voûte crânienne, ainsi qu'une arthrogrypose).

Conduite à tenir par le prescripteur : **interrompre** immédiatement le traitement par Valsartan, le **remplacer** par un traitement compatible avec la grossesse (labétalol, méthyl-dopa, nifédipine, nicardipine). **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif car l'exposition au 1^{er} trimestre de la grossesse à un ARA II ne semble pas majorer de façon significative ce risque.

Conduite à tenir par le pharmacien : **refuser** la délivrance du Valsartan pour 3 mois. **Prendre contact** avec le prescripteur. **Encourager** la patiente à **consulter** immédiatement son médecin prescripteur ou un gynécologue afin de réévaluer la situation et d'adapter un nouveau traitement antihypertenseur. **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif.

Déclarez-nous vos effets indésirables sur
www.pharmacovigilance-limoges.fr



Centre régional de
PHARMACOVIGILANCE
de Limoges

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

CONTACT

CRPV de Limoges - Hôpital Dupuytren - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges
Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

NOTRE SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-limoges.fr