



Inhibition de la  
cholinestérase

P.2

Interactions  
médicamenteuses  
entre  
contraception et  
traitements  
anticonvulsivants

P.3

AINS et  
immunosuppresseurs  
: je prescris/délivre  
ou pas ?

P.4

Pholcodine et  
accidents  
anaphylactiques

P.5

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



S'ABONNER

## Editorial

Pr Marie-Laure Laroche

*«Our goal is to promote safer use of medicines and help patients and clinicians to make wise therapeutic decisions »* Dr Marie Lindquist, Directeur d'Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Tel est le rôle du Centre International de Pharmacovigilance basé à Uppsala en Suède. A ce jour, 125 pays participent au programme de l'OMS de surveillance des médicaments. Près de 15 millions d'observations de pharmacovigilance sont enregistrées. La France est le 6<sup>e</sup> pays du monde alimentant la base de pharmacovigilance internationale (rapporté à la taille de sa population). Une des missions d'UMC est de détecter des signaux, c'est à dire une association entre un médicament et un effet indésirable anormalement fréquente. Ces signaux sont communiqués à toutes les agences nationales du médicament, comme l'ANSM, pour qu'une évaluation plus approfondie soit réalisée sur les observations nationales. Si le signal est confirmé, une alerte est déclenchée dans le but de réaliser des actions de sécurisation de l'emploi des médicaments. Une autre mission importante consiste à développer des outils de communication, tant auprès des professionnels de santé que des patients. Les enfants, futurs grands (?) utilisateurs de médicaments, peuvent découvrir le monde des médicaments au travers d'une livre illustré (*Drugs and Bugs - A little book about medicine*) ou d'une bande dessinée (*Annie and Macs' adventures*). Pour en savoir plus : <https://www.who-umc.org/>

## L'énigme du mois

Madame D. se présente à l'officine avec une ordonnance d'ACTIQ (Fentanyl), dispositif transmuqueux traitement qu'elle prend depuis quelques années. L'ACTIQ est le seul traitement antalgique qu'elle utilise à « la demande » lors de poussées douloureuses. Elle en consomme en moyenne une dizaine par jour. Elle est inquiète après une visite chez son dentiste qui, après examen de son état bucco-dentaire, lui a annoncé la présence de nombreuses caries nécessitant plusieurs extractions dentaires.

Que pensez-vous du traitement anti-douleur de cette patiente ? La responsabilité de l'ACTIQ dans la survenue de caries peut-elle être évoquée ?

Charlène FREZIERES externe en pharmacie, Dr Claire FILLLOUX, Pr Louis MERLE



# Inhibition de la cholinestérase

Pr Louis Merle

L'assassinat récent d'une personnalité Nord-Coréenne avec l'emploi d'un agent neurotoxique, le VX, est l'occasion de rappeler quelques éléments de fonctionnement du système nerveux autonome. Cet agent neurotoxique est un dérivé organophosphoré, comme le tabun, le sarin, le soman. L'essentiel de la toxicité de ces produits est lié à leur propriété d'inhibition puissante de la cholinestérase, l'enzyme qui détruit l'acétylcholine après son action sur ses récepteurs. La toxicité de ces agents est la conséquence d'une intoxication cholinergique.

Lorsque l'influx nerveux arrive à l'extrémité d'une fibre, il entraîne la libération d'acétylcholine qui se fixe sur ses récepteurs spécifiques, muscariniques et nicotiniques. Pour ce qui est par exemple de la jonction neuromusculaire, cette fixation sur le récepteur nicotinique est brève (2 msec environ). Puis l'acétylcholine se libère de son récepteur et est hydrolysée par la cholinestérase en 1 msec environ (1). Cette fixation et cette destruction rapides de l'acétylcholine sont essentielles pour permettre l'étroite relation entre la commande nerveuse et la réponse de l'effecteur (muscle par exemple). Si l'action de la cholinestérase est fortement inhibée, l'acétylcholine s'accumule et son action sur ses récepteurs est perturbée, plus forte, plus longue et devient diffuse dans tout l'organisme.

De manière schématique, l'inhibition de la cholinestérase peut se faire dans trois cadres différents.

1 - Lorsque l'inhibition de la cholinestérase est d'intensité modeste, on est dans le domaine du médicament. Ainsi dans la myasthénie, l'activité cholinergique est accrue au niveau des synapses neuromusculaires avec la pyridostigmine. Dans la maladie d'Alzheimer où le déficit cholinergique est central, le donépézil, la galantamine, la rivastigmine inhibent la cholinestérase préférentiellement dans le système nerveux central. L'inhibition enzymatique avec ces médicaments est réversible. Le traitement est seulement symptomatique.

2 - Une inhibition plus forte de la cholinestérase sort du cadre de la pharmacologie et se rencontre dans le cadre des insecticides. Ainsi, le parathion, le malathion, le chlorpyrifos font mourir l'insecte d'une intoxication cholinergique. On conçoit la gravité des intoxications accidentelles chez l'homme lors de la manipulation de ces produits.

3 - A un degré d'inhibition de la cholinestérase encore plus élevé, on est dans le domaine des neurotoxiques employés dans la guerre chimique (VX et autres toxiques mentionnés plus haut). Certains de ces neurotoxiques ont été découverts en Allemagne avant et pendant la deuxième guerre mondiale et ont été utilisés jusqu'à récemment comme armes dans divers conflits. L'inhibition de la cholinestérase est irréversible ; la toxicité est directement liée à l'importance de cette inhibition (2).

La stimulation excessive des récepteurs cholinergiques muscariniques entraînée par ces neurotoxiques conduit à un myosis, une hypersécrétion généralisée (bronchorrhée, vomissement, diarrhée incoercibles), une bronchoconstriction et une asphyxie, une hypotension, une déshydratation, un collapsus.

La stimulation nicotinique conduit à des contractions musculaires suivies d'une faiblesse musculaire.

La stimulation centrale conduit à un état confusionnel, des convulsions, un arrêt respiratoire. (3). Cette atteinte est brutale, généralisée, massive. Si la personne exposée survit, des déficits neurologiques séquellaires sont à craindre. (4, 5)

Il est à noter que ces manifestations toxiques se retrouvent sur un mode mineur comme effets indésirables rapportés avec les inhibiteurs réversibles de la cholinestérase. Dans le cadre du traitement de la maladie d'Alzheimer par exemple, on peut observer des diarrhées et des vomissements, des crampes musculaires, voire des convulsions,...

En dehors de mesures des domaines respiratoire et cardiovasculaire de réanimation d'urgence dans l'intoxication par neurotoxiques organophosphorés, le traitement va consister dans l'administration d'atropine pour bloquer l'effet muscarinique, de pralidoxime censée réactiver la cholinestérase bloquée par le toxique et de benzodiazépines comme anticonvulsivants. Il est intéressant de noter que la galantamine a été proposée comme bloquant réversible, protecteur des cholinestérases qui n'auraient pas encore été bloquées par le toxique ; cet emploi devant être évidemment précoce après l'intoxication. (4)

Ces points schématiques montrent combien un mécanisme d'action commun peut conduire à des emplois bien différents.

## Références

- 1) Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G (Eds) - Rang and Dale's Pharmacology - Elsevier (Publ), 8<sup>th</sup> ed, 2016.
- 2) Pereira EFR, Aracava Y, DeTolla LJ et al - Animal models that best reproduce the clinical manifestations of human intoxication with organophosphorus compounds - J Pharmacol Exp Ther 2014, 350, 313-321.
- 3) Vale A, Marrs TC, Rice P - Chemical terrorism and nerve agents - Medicine, 2014, 44, 106-108.
- 4) Aracava Y, Pereira EFR, Akkerman M et al. - Effectiveness of donepezil, rivastigmine and (+/-) huperzine A in counteracting the acute toxicity of organophosphorus nerve agents: comparison with galantamine - J Pharmacol Exp Ther, 2009, 331, 1014-1024.
- 5) Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR - Chemical warfare agents. Toxicology and treatment - J Wiley (Publ), 1996.

# Interactions médicamenteuses entre contraception et traitements anticonvulsivants : quelles méthodes contraceptives proposer aux femmes épileptiques en âge de procréer ?

Dr Anne Coubret et Dr Hélène Géniaux

Chez les femmes en âge de procréer, l'épilepsie et ses traitements imposent un certain nombre de **précautions principalement liées aux risques d'interactions** entre les médicaments antiépileptiques (MAE) et la contraception hormonale.

Lorsque la patiente est traitée par un **MAE inducteur enzymatique** (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone, fortement inducteurs enzymatiques ; oxcarbazépine, topiramate, felbamate, faiblement inducteurs enzymatiques), l'efficacité de la contraception hormonale est diminuée en raison de l'accélération du métabolisme hépatique de l'œstrogène et du progestatif et ce, quelle que soit la voie d'administration (contraception orale combinée, microprogestatif oral, implant progestatif, anneau vaginal, patch), exposant la femme à un **risque de grossesse** (1,2).

Il peut être **proposé en cas de prise de MAE inducteurs enzymatiques** :

- une contraception non hormonale, DIU au cuivre,
- un DIU avec imprégnation hormonale (lévonorgestrel),
- les méthodes barrière (efficacité parfois aléatoire),
- un progestatif retard injectable.

Si la pose d'un DIU n'est pas possible, le recours à une double contraception associant un contraceptif oral combiné (COC) et une autre méthode peut être envisagé.

On retrouve cependant dans la littérature des recommandations ou avis d'experts autorisant l'utilisation d'une contraception orale hormonale sous certaines conditions :

- en Grande-Bretagne, le FSRH (Faculty of Sexual Reproductive Healthcare) préconise l'utilisation d'un COC contenant au moins 50 µg d'Ethinylestradiol (EE). En l'absence de spécialité normodisée (50 µg), sur le marché, la prise de deux comprimés contraceptifs dosés à 30 µg ou d'un à 20 µg et un à 30 µg est envisageable (3),
- de plus, la FSRH recommande un traitement prolongé continu (3 mois) avec un intervalle sans pilule raccourci à 4 jours (2-3),
- l'OMS préconise dans un rapport récent (4), l'emploi d'un COC contenant au minimum 30 µg d'EE, dose plus faible que celle recommandée par la FSRH. Cette dose pour un inducteur enzymatique puissant telle que la carbamazépine paraît cependant faible (2),
- enfin, la HAS précise dans son rapport de 2013, que pour les femmes qui prennent un médicament inducteur enzymatique et qui ne souhaitent pas changer de COC ou prendre des précautions supplémentaires, il est possible d'augmenter la dose de COC à au moins 50 µg d'EE (maximum 70 µg EE) et d'utiliser un traitement prolongé avec un intervalle sans pilule de 4 jours (accord d'expert) (5),
- en ce qui concerne le progestatif, l'utilisation d'un COC contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> génération (lévonorgestrel) est en accord avec les recommandations actuelles (5).

Avec les autres **MAE, non inducteurs enzymatiques** (clonazépam, gabapentine, tiagabine, lévétiracétam, prégabaline, éthosuximide, vigabatrine, acide valproïque\*, lamotrigine\*\*, zonisamide, lacosamide), l'efficacité de la contraception hormonale, quelle qu'elle soit, n'est pas modifiée.

\*Cependant, l'acide valproïque, bien que dénué d'effet inducteur enzymatique, ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de sexe féminin et les femmes en âge de procréer (risque tératogène) (1).

\*\*Cas particulier de la lamotrigine : en cas d'association avec une contraception hormonale, une diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine par accélération du métabolisme de la lamotrigine par les œstrogènes est attendue. Une recrudescence des crises épileptiques peut alors être observée, d'où la nécessité d'une surveillance accrue des concentrations de lamotrigine en cas d'instauration ou d'arrêt d'une contraception hormonale chez une patiente bien équilibrée sous lamotrigine et d'une adaptation des doses. Le problème se pose aussi lors des intervalles entre plaquettes, avec un risque de surdosage en lamotrigine (1). Enfin, une étude de 2006 portant sur 16 femmes sous COC (30 µg d'EE + 150 mg de lévonorgestrel) et 300 mg/j de lamotrigine a montré une diminution des concentrations plasmatiques en lévonorgestrel (1,7). L'efficacité contraceptive hormonale ne semble donc pas garantie en cas d'association avec la lamotrigine, en particulier en cas d'utilisation de plus fortes doses de lamotrigine

Cas particulier de la **contraception d'urgence** : son efficacité en cas d'association avec les MAE inducteurs enzymatiques n'est pas connue, il est parfois conseillé de doubler la dose. La pose d'un DIU au cuivre en urgence peut aussi être proposée (8).

## Références :

- 1) RCP
- 2) Baxter K, Preston CL. *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management*. 10th Revised edition. London: Pharmaceutical Press; 2012. 1680 p.
- 3) Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *Clinical Guidance Drug Interactions with Hormonal Contraception*. Clinical Effectiveness Unit. January 2011 (Updated January 2012) Disponible <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-guidance-drug-interactions-with-hormonal-contraception-jan/>
- 4) WHO *Medical eligibility criteria for contraceptive use Fifth edition*. Août 2015. Disponible: [http://who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/MEC-5/en/](http://who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/)
- 5) HAS *Contraception chez l'homme et chez la femme Rapport d'élaboration*. Avril 2013 disponible : [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1528710](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1528710)
- 6) O'Brien MD, *Contraception for women with epilepsy*. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1419-22. Review. Schenkshagen
- 7) Sidhu J et al. *The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects*. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:191-9.
- 8) <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf>

## AINS et immunosuppresseurs: je prescris/délivre ou pas ?

Dr Muriel Grau

L'association d'un immunosuppresseur à un antiinflammatoire non stéroïdien (AINS) relève de la « précaution d'emploi » (1). Cette association est donc possible en respectant certaines conditions.

Pourquoi ? Lesquelles ?

Les AINS peuvent être responsables d'effets indésirables rénaux par atteinte organique, essentiellement des néphrites tubulo-interstitielles par probable mécanisme immunoallergique [2]. Cependant, dans la majorité des cas, l'atteinte est fonctionnelle (Figure 1), l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, vasodilatatrices au niveau de l'artère afférente, entraîne une vasoconstriction de cette artère et une diminution du débit de filtration. Cette atteinte est généralement réversible (2).

En février 2009, l'ANSM, dans une lettre aux professionnels de santé rappelait que le passage systémique des AINS par voie cutanée n'est pas négligeable. Ce passage est d'autant plus important que l'application s'effectue sur une surface cutanée importante, en pansement occlusif ou de façon répétée. Par conséquent, la vigilance s'impose aussi avec les AINS topiques !

Le tacrolimus est connu pour entraîner une vasoconstriction au niveau rénal. Les effets combinés du tacrolimus et des AINS peuvent donc conduire à une insuffisance rénale aiguë. (3)

Avec la ciclosporine, le mécanisme est plus incertain. La toxicité rénale de la ciclosporine serait moindre lorsque la synthèse des prostacyclines (dérivés des prostaglandines) est intacte. Les effets néphrotoxiques de la ciclosporine auraient donc tendance à se manifester en cas d'association avec les AINS (inhibition des prostaglandines). (3)

Chez le patient sous immunosuppresseur (tacrolimus ou ciclosporine) et en particulier le sujet âgé, devant le risque d'additions d'effets néphrotoxiques [4], l'utilisation des AINS doit être prudente, après évaluation de la balance/bénéfice risque et sous couvert d'une surveillance accrue de la fonction rénale (créatininémie, DFG, etc.)

### Références :

- 1) ANSM. *Thesaurus des interactions médicamenteuses*, septembre 2016. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- 2) Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 38th Revised edition. Pharmaceutical Press; 2014. 4160 p. 98
- 3) Baxter K, Preston CL. *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management*. 10th Revised edition. London: Pharmaceutical Press. 2012. 1680 p
- 4) Skalli S. et al. *La transplantation rénale et les immunosuppresseurs : place du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique*. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2013 ; 32

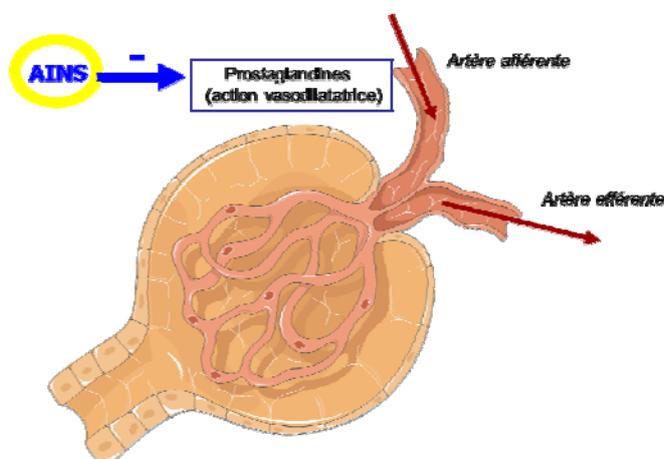


Figure 1

## Pholcodine et accidents anaphylactiques aux curares : impact à 6 ans du retrait de la pholcodine du marché norvégien

Dr Hélène Géniaux

La **pholcodine** est un **opioïde** indiqué dans le traitement des toux sèches et des toux d'irritation chez l'enfant et l'adulte. Elle est retrouvée dans plusieurs antitussifs (BIOCALYPTOL, DIMETANE, POLERY enfant, HEXAPNEUMINE).

Depuis plusieurs années, l'hypothèse d'une **sensibilisation croisée entre pholcodine et curares** conduisant à l'apparition d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires et entraînant un **risque d'accident anaphylactique** parfois fatal lors de l'injection d'un curare est évoquée (1-4). La possibilité d'une sensibilisation croisée entre curare et pholcodine repose notamment sur des travaux scandinaves qui retrouvent une association significative entre la consommation de pholcodine et la prévalence des IgE spécifiques à la pholcodine, à la morphine et au suxaméthonium. De plus, le retrait du marché de la pholcodine semble avoir été suivi d'une diminution significative des cas d'allergie aux curares en Norvège et en Suède (1-3).

Ces observations ont conduit en 2011, l'ANSM (à l'époque Afssaps) à restreindre l'utilisation des spécialités antitussives contenant de la pholcodine en France par le biais d'une **prescription médicale obligatoire (liste I)**. Dans le même temps, l'EMA a considéré que le lien entre exposition à la pholcodine et sensibilisation aux ammoniums quaternaires n'était pas établi de manière formelle, et a décidé de maintenir l'autorisation de commercialisation de cette substance en Europe, tout en demandant expressément aux sociétés pharmaceutiques de conduire une étude prospective destinée à infirmer ou confirmer l'hypothèse pholcodine (4).

L'agence européenne avait en 2011 demandé une **étude de sécurité observationnelle de type cas-témoins** afin d'identifier le risque potentiel d'une sensibilisation croisée entre la prise de pholcodine et la survenue ultérieure de réactions allergiques aux curares en peropératoire. Cette **étude, intitulée ALPHO**, se déroule actuellement en France et implique de nombreux anesthésistes, allergologues, pharmaciens d'officine, et biologistes (dont certains du CHU de Limoges). Elle comporte, en plus de son caractère observationnel, un volet interventionnel qui vise à explorer le rôle de la sensibilisation de la pholcodine par des tests cutanés. Cette étude est promue par le CHRU de Nancy et ses résultats, initialement attendus pour fin 2017, devraient être disponibles fin 2018 (5).

En attendant les résultats, une très récente **publication norvégienne (6)** montre le suivi à **six ans du retrait du marché de la pholcodine** et tend à confirmer les données publiées en 2011 (3). Entre 2007, année du retrait de la pholcodine du marché norvégien et 2013, **la fréquence des anaphylaxies aux curares a diminué d'un tiers et aucun décès lié à une anaphylaxie aux curares n'a été décrit pendant la dernière période** (vs cinq décès pendant les trois dernières années). Par ailleurs, De Pater *et al.* montrent que la prévalence des anticorps anti-suxaméthonium sur un échantillon de 300 sérums de patients allergiques a diminué pour atteindre zéro en 2012 (5).

**L'hypothèse du rôle de la pholcodine reste donc d'actualité !**

### Références :

- 1) Florvaag E *et al.* Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 437-44
- 2) Mertes PM. *et al.* Relation curares et pholcodine *Revue française d'allergologie* 52 (2012) 185-188
- 3) Florvaag E *et al.* IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66 :955-60
- 4) Afssaps. Information importante de pharmacovigilance relative au rôle potentiel de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares. Mai 2011 disponible : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Role-potentiel-de-la-pholcodine-dans-la-sensibilisation-aux-curares-Information-importante-de-pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels>
- 5) ALPHO <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/alpho-1> De Pater GH *et al.* Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy*. 2017 ; 72 :813-819

## REPONSE A

### QUESTION :

Un adolescent de 16 ans est traité depuis 10 mois environ pour de l'acné. Il prend du PROCUTA (Isotrétinoïne) 20 mg 1 fois/jour.

Il se présente aux urgences avec des plaques rouges sur les 2 jambes, ne s'effaçant pas à la pression. Il n'a pas de fièvre, pas de douleurs abdominales ni articulaires mais décrit une sensation désagréable au niveau des zones atteintes. Le diagnostic retenu est un purpura vasculaire des membres inférieurs.

L'isotrétinoïne peut-elle être à l'origine d'un purpura vasculaire des membres inférieurs ?

Externe Alexandra Maury et Dr Hélène Géniaux



### REPONSE :

L'Isotrétinoïne est un rétinoïde, indiqué en cas d'acnés sévères résistantes à des traitements topiques et à des antibiotiques systémiques. Il peut être à l'origine de certains effets indésirables.

Avec l'isotrétinoïne, des cas de vascularites allergiques sévères souvent avec purpura (ecchymotique ou pétéchiol) des extrémités et manifestations systémiques ont été rapportés. (1-4)

Les réactions allergiques sévères nécessitent l'interruption du traitement et une surveillance étroite.

Ainsi dans la littérature a été retrouvé le cas d'une femme de 30 ans, (3) traitée pour une acné, ne répondant pas aux antibiotiques oraux, aux topiques à base de rétinoïdes et à la clindamycine, elle se voit administrer de l'isotrétinoïne par voie orale. Le premier mois, elle présente une xérose, puis à la fin du second mois, des plaques prurigineuses sont apparues. À l'examen, la patiente avait des pétéchiol sur les cuisses et les jambes. Une biopsie a montré une extravasation des globules rouges.

Le traitement par isotrétinoïne a été arrêté et une semaine après, un traitement par spironolactone a été mis en place. Les lésions se sont mises à diminuer au bout de cinq semaines. Trois mois plus tard, aucune nouvelle lésion ne s'était développée et les anciennes, quant à elles, continuaient de disparaître.

Il est également montré que l'isotrétinoïne fait partie des médicaments fréquemment associées aux vascularites. Les lésions apparaissaient à la suite d'une augmentation de la posologie du dosage du médicament et/ou après la réintroduction du médicament suspect. Dans la majorité des cas, la vascularite disparaissait après l'arrêt du médicament.

Ainsi, les purpuras s'apparentent à une réaction allergique : l'arrêt de l'isotrétinoïne est recommandé, assortie d'une surveillance étroite. Dans le cas d'une hypersensibilité, sa réintroduction serait contre-indiquée.

#### Références :

- 1) Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Amsterdam; Boston 2006
- 2) Brayfield A. *Martindale: The complete Drug Reference*. 38<sup>th</sup> Revised edition. Pharmaceutical Press; 2014. 1706p.
- 3) Kaplan R. and al. A case of isotretinoin-induced purpura annularis telangiectoides of majocchi and review of substance-induced pigmented purpuric dermatosis. *JAMA Dermatology* Feb 2014, 150 : 182-184.
- 4) ten Holder SM and al. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 26: 130-47.

Déclarez-nous vos effets indésirables sur  
[www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)



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 - 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](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)

NOTRE SITE INTERNET : [www.pharmacovigilance-limoges.fr](http://www.pharmacovigilance-limoges.fr)