

# Actualités thérapeutiques en dermatologie libérale (Journées Nationales Provinciales de Dermatologie, Le Havre, mars 2019)

Florence Corgibet

Dijon

fcorgibet001@cegetel.rss.fr

## Risques médicamenteux

### Une molécule très photosensibilisante : la pirfénidone

C'est un nouvel antifibrosique utilisé en particulier dans la *fibrose pulmonaire idiopathique* (FPI). Il s'agit d'une maladie pour laquelle il existe peu de thérapeutiques et dont le taux de mortalité avoisine aux États-Unis celui du cancer du sein. Cette molécule efficace dans la FPI peut déclencher des troubles digestifs précoces qui s'amenuisent avec le temps mais aussi une importante photosensibilité qui a pour caractéristiques de survenir à retardement, à partir du deuxième au troisième mois, et qui tend à persister. Le Dr Attalah de Dôle rapporte le cas d'un patient de 65 ans, traité depuis un an et demi par pirfénidone et qui présente d'importantes lésions cutanées des zones photo-exposées associées à une chéilite actinique. La consultation a lieu avant un voyage en Extrême-Orient. Le patient est traité préventivement par compléments nutritionnels locaux et per os anti-oxydants (combinaison de caroténoïdes, sélénium, zinc, etc.) avec une protection solaire, ce qui va s'avérer très efficace en diminuant considérablement la sensibilité solaire avec disparition des lésions cutanées. Les explorations photobiologiques des patients atteints de cette sensibilité solaire montrent que celle-ci implique autant les UVA que les UVB [1] et qu'il existe d'abord une phototoxicité puis une photoallergie dans un deuxième temps [2].

Pourquoi insister sur cette molécule ? Parce qu'elle est aussi prescrite dans les *pneumonies interstitielles pulmonaires des sclérodermies systémiques* (SS) [3]. Le traitement de ces dernières [4] en première ligne repose sur le cyclophosphamide et le mycophénolate puis en deuxième ligne le rituximab (en particulier en cas d'atteinte cutanée et pulmonaire), la greffe autologue de moelle, le tocilizumab,

les inhibiteurs de la tyrosine kinase, mais aussi la pirfénidone. . . La prise en charge de la SS [5] associe donc des traitements à visée vasculaire pour lutter contre l'hypertension artérielle pulmonaire comme les inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline (macisentan, bosentan, ambrisentan. . .), avec des antifibrosiques (prednisolone + antifibrosiques dont la pirfénidone. . .).

### Atteinte muqueuse sévère chez les patients traités pour cancers pulmonaires mutés

Autre effet secondaire cutané des molécules prescrites à visée pulmonaire, les mucites sous EGFR-inhibiteurs de tyrosine kinase. Une patiente consulte pour des aphtes sévères avec des douleurs insomniantes et n'autorisant quasiment plus de prise alimentaire. Elle est traitée depuis dix ans pour un cancer du poumon et est en troisième ligne sous osimertinib. Les première et deuxième lignes de traitement des cancers du poumon mutés sont le gefitinib, l'erlotinib et l'afatinib. Les complications en sont des rashes papulo-pustuleux, de la diarrhée, des paronychies, une atteinte oculaire, une pneumopathie interstitielle mais aussi une *mucite pouvant être sévère dans 15 % des cas, pouvant atteindre 52 à 75 % des patients sous gefitinib* [6]. L'osimertinib est censé donner le moins de mucites [7]. Les soins dentaires préventifs sont importants : brossage régulier, dentifrice non mentholé, bains de bouche bicarbonatés. En cas d'atteinte sévère, il faut traiter d'éventuelles surinfections (mycoses, herpès, etc.) et instaurer une corticothérapie locale, l'emploi de Xylocaïne<sup>®</sup> visqueuse. L'érythromycine (250 à 350 mg/j, 500 mg/j pour le grade 3), les cyclines 100 mg/j sont également préconisées. La patiente a été très soulagée par l'utilisation de glossettes de Betneval<sup>®</sup>.

### Paronychies sous anti-EGFR

Dans le même ordre d'idée, les paronychies sont bien connues sous ce type de traitement. Sont diversement utilisés dermocorticoïdes, antibiotiques, nitrate d'argent, acide trichloracétique, chirurgie. . . Une équipe a traité dix patients par du *gel de timolol à 0,5 %* deux fois par jour sous

occlusion et a obtenu une régression complète à un mois chez neuf d'entre eux [8]. Cette publication fait écho à un travail antérieur de B.M. Piraccini sur également dix patients avec l'utilisation d'une crème à base de propranolol topique [9].

## Complications graves du valaciclovir

Molécule exceptionnellement impliquée dans des toxidermies dans notre expérience, le valaciclovir a été trouvé responsable de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) chez deux patientes [10]. Il s'agit à chaque fois d'immuno-déprimées prenant cette molécule au long cours préventivement. Dans les deux cas, la molécule n'est pas incriminée de prime abord. Chez la première, atteinte d'un POEMS (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes*), ce sont d'abord les anti-dépresseurs et/ou le cotrimoxazole qui sont suspectés et stoppés. La patiente récidivera de son DRESS peu de temps après. Le deuxième cas est un DRESS chez une femme atteinte de leucémie à tricholeucocytes s'aggravant malgré l'arrêt de la pénicilline et du cotrimoxazole. Dans les deux cas, les patchs-tests positifs confirment la responsabilité du valaciclovir.

## Terbinafine et risque hépatique

La prescription de terbinafine reste entachée de réticences de la part des patients en raison du risque potentiel hépatique (*figure 1*). Celui-ci a été clairement précisé dans plusieurs études. Une publication [11] déjà citée dans le flash actus des JNPD de Bordeaux 2017 notait une *atteinte hépatique avec symptômes cliniques dans 1 cas sur 50 000 à 120 000 traitements*, aucune transplantation hépatique en trois ans aux États-Unis à cause de cette molécule et une augmentation des enzymes hépatiques chez 0,2 à 0,5 % des patients sous terbinafine *sans* signes cliniques et typiquement dans les quatre à six semaines de mise en route d'un traitement continu. Une autre étude s'est



**Figure 1.** Une bonne indication de terbinafine.

intéressée aux patients avec signes cliniques d'hépatite [12] : ont été étudiés 69 patients sous terbinafine *tous* symptomatiques : ictère, urines foncées, syndrome pseudo-grippal, douleurs abdominales, prurit sévère. Ces symptômes sont apparus entre 5 à 80 jours après le début de la prise médicamenteuse, *aucune de ces hépatites n'a été repérée par la réalisation systématique du bilan biologique à un mois*. Plus grave, le délai entre le début des symptômes et l'arrêt de la molécule a été en moyenne de 15 jours (jusqu'à 42 jours !). Une autre publication [13] cette fois s'intéresse au *suivi biologique des patients sous terbinafine et sous griséofulvine avec bilan hépatique et numération formule préthérapeutiques normaux* : 4 985 patients ont été colligés soit 5 102 traitements, adultes ou enfants dont 4 309 sous terbinafine, 793 sous griséofulvine. Les patients avec anomalies de base étaient exclus. Une élévation des ALAT et/ou ASAT, des neutropénies et/ou lymphopénies étaient rares et de faible importance, similaires à la population de base. Aucune n'a nécessité d'exploration complémentaire ni de suspension de traitement. Les conclusions de toutes ces études vont dans le même sens : *chez un patient avec bilan préthérapeutique normal, le risque hépatique est faible, voire négligeable et le bilan de contrôle à un mois s'avère inutile*. Bien plus rentable est que le patient soit *prévenu des symptômes pouvant évoquer une atteinte hépatique* (ictère, urines foncées, etc.) et stoppe de lui-même le traitement.

## Thiazidiques et cancers cutanés

De nombreuses publications (j'en ai relevé pas moins de treize !) ont été consacrées à ce sujet chez les patients traités au long cours par hydrochlorothiazide (HCT). Cet antihypertenseur très prescrit dans l'hypertension est connu pour ses effets photosensibilisants. En France, il est commercialisé en France sous le nom d'Esidrex<sup>®</sup> et surtout est très souvent associé à un autre antihypertenseur en cas de bithérapie (Moduretic<sup>®</sup>, Prestole<sup>®</sup>... et dans de nombreux génériques). Une étude danoise de registre [14] sur 17 ans a retrouvé un risque accru de carcinomes cutanés en cas de forte consommation d'HCT  $\geq 50$  g, soit six ans de traitement cumulé, et ce, surtout pour les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC). Le risque est multiplié par 1,29 pour les carcinomes basocellulaires (CBC) mais par 3,98 pour les CEC. Et ce, de façon dose-dépendante puisqu'en cas de consommation  $\geq 200$  g ce dernier est augmenté par 7,38. Si on admet une relation causale, dans cette étude, 9 % des CEC seraient attribuables à l'HCT (seulement 0,6 % des CBC) et surtout chez les femmes et les sujets les plus jeunes (< 50 ans). De plus, ce sur-risque n'est pas retrouvé

pour les autres antihypertenseurs, que ce soit les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les sartans, les calcium-bloqueurs et les autres diurétiques dont le furosémide ni individuellement ni ensemble. Cette même équipe danoise avait retrouvé l'année précédente [15] une relation entre HCT et CEC de la lèvre (11 % seraient attribuables à cette molécule), notion déjà soulignée dans une autre étude plus ancienne [16]. Le sur-risque est retrouvé également par la même équipe pour le mélanome [17] : sur 19 273 patients mélanomes, 2,1 % sont grands consommateurs d'HCT ( $\geq 50$  g) contre 1,8 % chez les témoins. Ce lien causal est retrouvé surtout pour les mélanomes nodulaires et le Dubreuilh et, là encore, pas avec les autres antihypertenseurs. Un sur-risque a également relevé pour des cancers cutanés plus rares : carcinomes de Merkel et annexiels [18]. Les auteurs concluent que l'utilisation d'HCT est associée à une augmentation du risque de tous les cancers cutanés liés aux UV. De nombreux échanges ont suivi dans la littérature, des auteurs soulignant des biais diagnostiques, – les patients sont suivis donc mieux dépistés –, l'absence d'analyse de l'exposition solaire, du tabac... [19]. Des données contradictoires sont publiées avec une méta-analyse en 2018 [20] montrant un risque relatif de carcinomes cutanés non mélaniques (CNNM) de 1,14 avec les calcium-bloqueurs et de 1,21 avec les bêta-bloquants mais pas avec les thiazidiques, les IEC. Les auteurs néerlandais répliquent alors [21] que cette méta-analyse n'a concerné que l'ensemble des thiazidiques et pas l'HCT seule et que l'effet cumulatif n'a pas été étudié. Ces études ont été analysées par J.-L. Schmutz dans sa rubrique des *Annales* [22, 23]. Il conclut que les précautions d'éviction solaire sont à respecter chez les patients avec HCT et que cette molécule est à éviter chez les personnes à risque surtout lorsqu'il existe déjà des antécédents de CNNM. A. Mahé au *Quoi de neuf* des JDP [24] recommande une analyse des prises médicamenteuses au long cours chez des patients présentant des CEC multiples ou récidivants. Enfin, un article récent permet de rationaliser tous ces résultats et opinions [25] : est souligné d'abord le rôle majeur de cette molécule dans le contrôle de l'hypertension artérielle (HTA), une récente analyse Cochrane [26] montrant que des faibles doses de thiazidiques réduisent la morbidité et la mortalité chez les patients adultes avec HTA modérée à sévère et ce plus significativement que les IEC et les calcium-bloqueurs. Il est rappelé qu'il existe des études contradictoires à prendre elles aussi en compte.

La conclusion paraît être qu'il existe différentes options pour traiter l'HTA et donc qu'il est logique d'éviter si possible l'HCT si le patient est à risque de



**Figure 2.** Un patient à qui éviter de prescrire de l'hydrochlorothiazide (HCT) !.

CNNM (figure 2). Surtout, l'auteur conseille de continuer la surveillance et la protection solaire chez ces patients même après l'arrêt éventuel de l'HCT.

Une lettre d'information a été adressée le 6 novembre 2018 par la Haute Autorité de Santé (HAS) aux médecins généralistes, internistes, cardiologues, gériatres, néphrologues, pharmaciens et dermatologues à ce propos accompagnée d'une liste des spécialités à base d'HCT.

Par ailleurs, le lecteur trouvera une liste quasi-exhaustive des spécialités à base d'hydrochlorothiazides élaborée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans les compléments à cet article mis en ligne sur le site de la revue<sup>1</sup>.

### Cancérologie

#### Prise en charge des CBC

Une mise au point complète sur le CBC dans le JAAD [27] permet de mettre l'accent sur l'invasion périneurale histologique. Il s'agit d'un facteur pronostique défavorable classique dans le CEC mais bien moins connu dans le CBC. Bien que rare, il signe une variante agressive avec un taux élevé de métastases et de récurrence locale. Cet article permet de noter une prise en charge chirurgicale ou non au cabinet du dermatologue dans 91 % des cas aux États-Unis, 8 % en chirurgie ambulatoire et seulement dans 1 % des cas en hospitalisation conventionnelle pour un coût moyen significativement moindre et considérablement inférieur à celui de la prise en charge des autres cancers. Et peut-être avec de meilleurs résultats comme le souligne une étude récente [28] venant confirmer des parutions antérieures : seulement 83 % d'exérèses complètes

<sup>1</sup> <https://www.jle.com/fr/revues/dmg/sommaire.phtml>

lorsqu'il s'agit d'un chirurgien plasticien *versus* 93 % lorsqu'il s'agit d'un dermatologue, ce qui peut se traduire par *deux fois plus de risque d'être en excès incomplète quand on est opéré par un chirurgien que par un dermato (OR 2), en particulier sur le visage*. Le risque d'excision incomplète est plus élevé tous opérateurs confondus pour les « petits » CBC < 2 cm probablement en raison de difficultés de repérage et de modifications locales après la biopsie, ce qu'on appelle des erreurs de site.

## Allergologie

### Chlorhexidine

On en connaît les risques d'anaphylaxie péri-opératoire souvent retardée. Dans cette étude [29] sur 199 cas, 94 sont liés aux antibiotiques, 65 aux anesthésiques et 19 à la chlorhexidine. De nombreuses publications font état des risques d'allergie locale [30, 31] avec ou sans terrain atopique sous-jacent, personnel de santé ou non. L'équipe de Clermont-Ferrand [32] communique au congrès du GERDA (Dijon, 2018) sur 14 patients avec allergie de contact à cet antiseptique. Ce sujet est traité lors d'une FMC des JDP 2018 par B. Milpied : cela concerne 2 % des adultes, mais 6 % des enfants atopiques testés ont des patchs + dont la moitié est due à la chlorhexidine. Les enfants étudiés publiés dans le JEADV [33] sont très jeunes, de huit mois à huit ans, adressés pour impétigo ou cellulite car tout commence par une plaie banale soignée aux antiseptiques qui rapidement devient très inflammatoire, très œdématisée. Un signe est très évocateur, la lésion reste unilatérale. Il s'agit aussi bien de la chlorhexidine que du chlorure de benzalkonium ou de l'alcool benzylique. B. Milpied rappelle que les tests peuvent se faire très tôt, dès 18 mois, avec une batterie spéciale de vingt allergènes. La chlorhexidine est largement utilisée pour les soins du cordon dans les maternités et cette attitude est relayée par les parents pour la désinfection de la moindre plaie. Un signe évocateur d'allergie de contact est justement un retard de cicatrisation du cordon. Les soins du cordon devraient se résumer à un nettoyage avec de l'eau et du savon avec un séchage soigneux. Les caractéristiques de cette allergie de contact aux antiseptiques chez le petit enfant avaient déjà été soulignées par cette même équipe dans une publication plus ancienne [34]. Un poster aux JDP 2018 de P. Mathelier-Fusade [35] décrit huit cas identiques chez des enfants avec une première réaction en moyenne à trois ans soit à la Biseptine<sup>®</sup> soit au Diaseptyl<sup>®</sup>.

### Connaissez-vous le slime ?

Le slime, mot anglais pour pituite, donc matière de consistance visqueuse, gluante, est connu dans le

milieu du cinéma car utilisé par les bruiteurs comme pâte à « prout ». Sa composition est un mélange de colle blanche (polyacétate de vinyle) associée à un activateur (tétraborate de sodium). La mode s'est propagée chez les jeunes et a ainsi déclenché une vraie « épidémie » de dermatoses de contact ou irritatives liées au borate de soude [36, 37]. Les choses ne s'arrêtent pas là car la mode est au *slime fait maison* avec un mélange de colle blanche avec du savon liquide parfumé, des huiles essentielles, des lessives, de la mousse à raser, des solutions pour les lentilles : et l'on retrouve entre autres méthylisothiazolinone (MIT) et méthylchloroisothiazolinone (MCIT) [38-40]. En effet, la composition en MI est réglementée dans les produits cosmétiques mais pas dans les produits industriels, et il s'agit d'un début de sensibilisation précoce et préoccupante pour l'avenir.

### La MIT ? On n'a pas fini d'en parler !

On le constate avec le slime mais aussi avec d'autres produits industriels comme rapporté dans un poster aux JDP de l'équipe de C. Paul à Toulouse [41]. Un patient connu pour s'être sensibilisé à la MIT par un cosmétique a présenté une crise d'asthme violente après des travaux de peinture dans sa chambre. Celle-ci est repeinte et calfeutrée. Deux mois après, le patient présente un eczéma aigu du visage rebelle. On incrimine le masque qu'il porte la nuit pour un syndrome d'apnée du sommeil mais l'agent causal sera en fait la MIT contenue dans le liquide-vaisselle utilisé pour nettoyer son masque. Les auteurs concluent à la difficulté de l'éviction complète de cette molécule une fois l'allergie déclarée.

## Pédiatrie

### Challenges stupides chez les ados

On se souvient de l'« *ice and salt challenge* » consistant en se brûler la peau avec un mélange de glace et de sel. Actuellement, c'est le défi Ventoline qui sévit. N. Cordel [42] rapporte plusieurs cas de brûlure par le spray de ventoline appliqué directement sur la peau et laissant sur des peaux pigmentées des cicatrices affichantes, pigmentées et parfois persistantes. Autre défi stupide : le Kylie Jenner challenge. Il s'agit cette fois d'obtenir des lèvres aussi charnues que la jeune star simplement en créant le vide par aspiration dans un gobelet ou une bouteille. Les lèvres peuvent être monstrueusement tuméfiées et purpuriques, et ce, pendant plusieurs jours.

### La fin de l'interdiction des cyclines chez l'enfant ?

Une publication a retrouvé une bonne efficacité de l'ivermectine [43] dans la rosacée de l'enfant

sur 15 cas, ce qui constitue une alternative intéressante aux cyclines à cet âge. Mais peut-être que le dogme de l'interdiction des cyclines avant l'âge de huit ans pourrait bien être remis en cause [44-46]. Cette information a été relayée par S. Barbarot lors d'une FMC des JDP 2018. En effet cette notion date d'études faites en 1956 sur la tétracycline, cycline de première génération. Actuellement, nous utilisons la doxycycline, cycline de deuxième génération semi-synthétique qui diffère en plusieurs points dont celui du métabolisme du calcium. Des études faites aux États-Unis chez des enfants atteints de neuroborrélioses, d'encéphalites ou méningites qui ont reçu de la doxycycline en i.v. puis un relais per os parfois pendant 28 jours, dès l'âge de six mois pour certains [47], en moyenne à quatre ans, n'ont pas permis de retrouver de coloration dentaire dans le suivi. Le Committee on Infectious Diseases de l'American Academy of Pediatrics dans sa 31<sup>e</sup> édition du *Red Book 2018-2021* a inscrit la doxycycline comme le traitement recommandé chez l'enfant pour les fièvres Q et les rickettsioses liées aux piqûres de tiques.

**Corticophobie toujours présente : voilà en plus l'« émollientophobie » !**

La corticophobie CP a été évaluée dans cette petite étude [48] parmi des parents et des professionnels de santé. Un questionnaire TOPICOP évaluant ce domaine a permis de retrouver chez 29 parents et 31 infirmières 44 % de CP, 39 % sur 51 médecins généralistes et 31 % sur 47 pédiatres. Les professionnels de santé qui ont un enfant atopique sont significativement moins corticophobes. Les auteurs concluent qu'une meilleure connaissance de la dermatite atopique et des corticoïdes locaux améliore l'observance et diminue la CP (figure 3). Il ne vous aura pas échappé que la mode est actuellement aux huiles végétales pour éviter les émollients à base en particulier de vaseline, dérivés du pétrole. Une revue de la littérature [49] a fait le point sur l'utilisation des huiles d'olive, de coco et de graines de tournesol. L'huile d'olive est sûrement la plus à déconseiller. En effet, elle contient de l'acide oléique qui rentre en compétition avec les lipides cutanés avec un risque d'altération de la barrière cutanée. Les auteurs précisent également qu'il s'agit du milieu de culture du *Malassezia Furfur* dont elle pourrait favoriser la prolifération. Des cas de dermatite de contact d'irritation ou allergique ont été rapportés. L'huile de coco contient entre autres de l'acide laurique qui évoque aux dermatologues des molécules type laurylsulfate, etc. En fait, s'il s'agit d'une huile de coco vierge c'est-à-dire fabriquée dans les 24 heures de la récolte pour éviter la formation d'AG irritants pour la peau,



**Figure 3.** Un petit bébé non traité par des parents corticophobes.

elle aurait des effets bénéfiques sur la peau similaires aux émollients minéraux avec une diminution de la colonisation du staphylocoque doré. Il n'y a pas été retrouvé de phénomène allergique à cette molécule pour l'instant. L'huile de graines de tournesol contient de l'acide linoléique surtout mais aussi de l'acide oléique, palmitique, stéarique, linoléique. Des études randomisées ont montré une amélioration de l'état cutané, équivalente aux émollients minéraux et il n'y a pas de publication d'allergie de contact. En conclusion, les auteurs déconseillent l'huile d'olive mais n'ont pas pour l'instant d'arguments contre l'huile de coco vierge ou l'huile de tournesol à haute teneur en acide linoléique.

**Retentissement de la dermatite atopique**

Une méta-analyse [50] retrouve l'association de la dermatite atopique (DA) avec des symptômes dépressifs, une dépression clinique et parentale et l'utilisation d'antidépresseurs, des idées suicidaires. Trois autres études récentes dont deux françaises [51-53] confirment le profond impact de la DA de l'enfant sur la vie familiale : sommeil, vie intime, travail. Les parents déclarent passer de 1,5 à près de 3 heures par jour à traiter la DA de leur enfant et il est mis en avant le coût important des traitements complémentaires ou alternatifs. Une autre étude [54] souligne également l'impact sur la qualité de vie et la productivité des adultes ayant un enfant atteint de DA, et ce, à un niveau supérieur au psoriasis. D'assez nombreuses publications [55, 56] se sont par ailleurs intéressées au « Reste à Charge » pour les patients atopiques, c'est-à-dire ce que leur coûte leur dermatose en dehors des médicaments remboursés. Ces coûts sont difficiles à comparer d'un pays à l'autre, mais dans l'étude européenne [55] cela est évalué en moyenne à 927 € pour les DA éligibles à un traitement systémique et en France à

près de 700 € pour les patients les plus sévères [56]. Précisons que cette étude a porté sur 1 024 patients : un tiers sévères, un tiers modérés, un tiers légers. Intéressants sont les éléments pris en compte qu'on n'imagine peut-être pas : bien sûr émoullissants, pansements, produits d'hygiène, protection solaire, mais aussi compléments nutritionnels, vêtements de meilleure qualité ou usés prématurément car abîmés par les topiques, consultations spécialisées... Là encore le « Reste à Charge » est plus élevé que pour les patients atteints de psoriasis [54]. Enfin, une étude rétrospective [57] a évalué le méthotrexate dans la DA de l'enfant. Cinquante-cinq enfants atteints de DA sévère depuis plus de cinq ans, d'âge moyen 10,6 ans, ont reçu du méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée : 76 % ont été bien améliorés la plupart en moins de deux mois. Les auteurs concluent que le méthotrexate est une importante option à considérer dans le traitement des DA sévères de l'enfant, avec des effets secondaires légers et un coût faible. Cette publication confirme les résultats d'une précédente étude rétrospective sur 47 patients [58] retrouvant des résultats similaires.

### Prescription hors AMM

L'Académie de Médecine et l'Académie de Pharmacie ont tenu à publier une mise au point commune sur les prescriptions hors AMM [59]. Les membres de ce groupe de travail ont tenu à rappeler qu'il existe deux types de prescriptions hors AMM. Certaines sont injustifiables et qui donc nécessitent le renforcement des mesures en vigueur *mais d'autres sont justifiables* : la prise en charge de certains patients écartés des essais cliniques comme les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes, etc., de certaines maladies rares et également selon l'évolution des connaissances... Ils rappellent qu'actuellement ce sont les laboratoires qui demandent les AMM ou l'extension des AMM. Leurs recommandations restent de respecter la règle de prescription dans le cadre de l'AMM, mais aussi *que les autorités de santé incitent les industriels à demander une AMM ou une extension d'AMM* si des données robustes le justifient. Surtout ils plaident pour la création par les pouvoirs publics d'un *comité permanent d'experts* qui se chargeraient de l'examen de certaines prescriptions hors AMM et pourraient émettre des avis fondés sur le caractère indispensable à la prise en charge médicamenteuse des pathologies concernées.

### Les musées se mobilisent contre le burn-out

Une collaboration originale a vu le jour associant médecins francophones du Canada et le Musée des Beaux-Arts de Montréal. Depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2018,



Figure 4. Une nouvelle cause de panniculite au froid.

2 000 médecins de l'organisme ont reçu le droit de prescrire cinquante « *ordonnances muséales* » par an pour que des patients puissent visiter gratuitement le musée. Leur argumentaire : au XXI<sup>e</sup> siècle, l'expérience culturelle contribuera à la santé et au mieux-être, comme la pratique du sport à notre forme physique au XX<sup>e</sup> siècle. Rappelons qu'en France ont été lancés des programmes Alzheimer avec 100 musées.



Figure 5. Panniculite au froid du coude.

**Autres temps, autres mœurs**

*La panniculite au froid* n'est plus que l'apanage des jeunes cavalières en jeans ! J'ai reçu une patiente qui a développé une lésion similaire sur le coude après une immersion corporelle totale (en dehors de la tête !) pour traiter une tendinite de l'épaule dans un bidon d'azote (figures 4 et 5). Cette immersion durait trois minutes à -162° et avait lieu trois fois par semaine !

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

**Références :**

1- Ferrer Guillén B, Macarena Giàcarman M, Valenzuela Oñate C, Magdalena Tapiál J, Hernandez Bel P, Pérez Ferriols A. Pifendone-induced photosensitivity confirmed by pathological phototest. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019 ; 25 : 103-5.

2- Schmutz JL. Pifendone (Esbriet®) : attention au soleil ! *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145 : 811-2.

3- Sugino K, Kabuki T, Shibuya K, Homma S. Systemic scleroderma-related interstitial pneumonia associated with borderline pulmonary arterial hypertension. *BMJ Case Rep* 2018 ; 26.

4- Mendoza FA, Mansoor M, Jimenez SA. Treatment of Rapidly Progressive Systemic Sclerosis: Current and Futures Perspectives. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016 ; 4 : 31-47.

5- Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc* 2016 ; 13 : 2045-56.

6- Melosky B, Leigh NB, Rothenstein J, Sangha R, Stewart D, Papp K. Management of egfr tki-induced dermatologic adverse events. *Curr Oncol* 2015 ; 22 : 123-32.

7- Chu CY, Choi J, Eaby-Sandy B, Langer CJ, Lacouture ME. Osimertinib: A Novel Dermatologic Adverse Event Profile in Patients with Lung Cancer. *Oncologist* 2018 ; 23 : 891-9.

8- Cubiró X, Planas-Ciudad S, Garcia-Muret MP, Puig L. Topical Timolol for Paronychia and Pseudopyogenic Granuloma in Patients Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Capecitabine. *JAMA Dermatol* 2018 ; 154 : 99-100.

9- Piraccini BM, Alessandrini A, Dika E, Starace M, Patrizi A, Neri I. Topical propranolol 1 % cream for pyogenic granulomas of the nail : open-label study in 10 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 ; 30 : 901-2.

10- Oro S, Bernier C, Gener G, Barbaud A, Lebrun-Vignes B, Assier H. Valaciclovir : un coupable de DRESS à ne pas négliger. Deux Cas. Poster 025. *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145 : S148.

11- Kanzler MH. Reevaluating the Need for Laboratory Testing in the Treatment of Onychomycosis: Safety and Cost-effectiveness Considerations. *JAMA Dermatol* 2016 ; 152 (3) : 263-4.

12- Kramer ON, Albrecht J. Clinical presentation of terbinafine-induced severe liver injury and the value of laboratory monitoring: A critically appraised Topic. *Br J Dermatol* 2017 ; 177 : 1279-84.

13- Stolmeier DA, Stratman HB, McIntee TJ, Erik J, Stratman EJ. Utility of laboratory test result monitoring in patients taking oral terbinafine or griseofulvin for dermatophyte infections. *JAMA Dermatol* 2018 ; 154 : 1409-16.

14- Arnspang S, Gaist D, Johannesdottir Schmidt SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018 ; 78 : 673-81.

15- Pottegard A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017 ; 282 : 322-31.

16- Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, Chan J, Hable LA. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-hispanic whites. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 1246-51.

17- Pottegard A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Gaist D. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med* 2018 ; 178 : 1120-2.

18- Pedersen SA, Johannesdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottegard A, Gaist D. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors : a nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 80 : 460-5.

19- van Veelen A, Nielen JTH, van Geel R, Croes S. Response to Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer : a

nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2019 Feb 13. pii : S0190-9622(19)30274-9. doi : 10.1016/j.jaad.2019.01.087.[Epub ahead of print].

20- Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: A review of the literature and metaanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018 ; 122 : 1-9.

21- Pedersen SA, Pottegård A. Reply to "Response to Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2019 Feb 13. pii : S0190-9622(19)30274-9. doi : 10.1016/j.jaad.2019.01.087.[Epub ahead of print].

22- Schmutz JL. Hydrochlorothiazide et cancers cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145 : 225-6.

23- Schmutz JL. L'hydrochlorothiazide augmenterait le risque de mélanome. *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145 : 643-4.

24- Mahé A. Les thiazidiques sur la sellette. Quoi de neuf en 2018-JDP 2018. *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; VIIS6.

25- Heymann WR. The expanding saga of hydrochlorothiazide and skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 80 : 380-1.

26- Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 4 : CD001841.

27- Michael Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma, Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 80 : 303-17.

28- Ramdas K, van Lee C, Beck S, et al. Differences in rate of complete excision of basal cell carcinoma by dermatologists, plastic surgeons and general practitioners: A large cross-sectional study. *Dermatology* 2018 ; 243 : 86-91.

29- Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: Epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018 ; 121 : 159-217.

30- Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg JL. Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018 ; 79 : 1028-33.

31- Barnes S, Stuart R, Redley B. Health care worker sensitivity to chlorhexidine-based hand hygiene solutions : A cross-sectional survey. *Am J Infect Control* 2019 Feb 11. pii : S0196-6553(19)30025-2. doi : 10.1016/j.ajic.2019.01.006.[Epub ahead of print].

32- Beaumont C, Ferrier Le Bouëdec MC, D'Incan M. Eczémas de contact à la Biseptine® : une série de 14 patients. Communication orale, GERDA Dijon, 2018.

33- Darrigade AS, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Taïeb A, Milpied B. Allergic contact reaction to antiseptics in very young children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 ; 32 : 2284-7.

34- Le Corre Y, Barbarot S, Frot AS, Milpied B. Allergic Contact Dermatitis to Chlorhexidine in a Very Young Child. *Pediatric Dermatology* 2010 ; 27 : 485-7.

35- Mathelier-Fusade P. Allergies de contact à la chlorhexidine chez le jeune enfant. *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145 : S145.

36- Aerts O, De Fré C, van Hoof T, Ghys K, Ortopelea RA, Lambert J. "Slime": A new fashion among children causing severe hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2018 ; 79 : 385-438.

37- Kondratuk KE, Norton SA. "Slime" dermatitis, a fad-associated chronic hand dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2019 ; 36 (1) : e39-40.

38- Heller E, Murthy AS, Jen MV. A slime of the times: Two cases of acute irritant contact dermatitis from homemade slime. *Pediatr Dermatol* 2019 ; 36 : 139-41.

39- Zhang AJ, Boyd AH, Asch S, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to slime: The epidemic of isothiazolinone allergy encompasses school glue. *Pediatr Dermatol* 2019 ; 36 (1) : e37-8.

40- Salman A, Demir G, Apti O. "Slime": A trending cause of isothiazolinone contact allergy in children. *Contact Dermatitis* 2019 ; 80 (6) : 409-11.

41- Salomon G, Giordano-Labadie F. Eviction de la méthylisothiazolinone : pas facile en pratique. *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145 : S.

42- Cordel N. Le défi « Ventoline ». *Ann Dermatol Venereol* 2018 ; 145 : S.

43- Noguera-Morel L, Gerlero P, Torreló A, Hernández-Martín Á. Ivermectin therapy for papulopustular rosacea and periorificial dermatitis in children: A series of 15 cases. *J Am Acad Dermatol* 2017 ; 76 : 567-70.

44- Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lähdesmäki T. Dental staining after doxycycline use in children. *J Microb Chemother* 2017 ; 72 : 2887-90.

45- Bremell D, Trollfors B. Doxycycline can be given to children without risk of staining of teeth. *Lakartidningen* 2017 Aug 23 ; 114. pii : ERIC.

46- Gaillard T, Briolant S, Madamet M, Pradines B. The end of a dogma: The safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malar J* 2017 ; 16 : 148.

47- Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, *et al.* No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain spotted fever. *J Pediatr* 2015 ; 166 : 1246-51.

48- Bos B, Antonescu I, Osinga H, Veenje S, de Jong K, de Vries TW. Corticosteroid phobia (corticophobia) in parents of young children with atopic dermatitis and their health care providers. *Pediatr Dermatol* 2019 ; 36 : 100-4.

49- Karagounis TK, Gitter JK, Rotemberg V, Morel KD. Use of « natural » oils for moisturization: Review of olive, coconut, sunflower seed oil. *Pediatr Dermatol* 2019 ; 36 : 9-15.

50- Patel KR, Supriya Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JL. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 80 : 402-10.

51- Yang EJ, Beck KM, Sekhon S, Bhutani T, Koo J. The impact of pediatric atopic dermatitis on families: A review. *Pediatr Dermatol* 2019 ; 36 : 66-71.

52- Misery L, Seneschal J, Reguai Z, *et al.* The impact of atopic dermatitis on sexual health. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019 ; 33 : 428-32.

53- Misery L, Seneschal J, Reguai Z, *et al.* Patient Burden is Associated with Alterations in Quality of Life in Adult Patients

with Atopic Dermatitis: Results from the ECLA Study. *Acta Derm Venereol* 2018 ; 98 : 713-4.

54- Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the national Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol* 2017 ; 77 : 274-9.

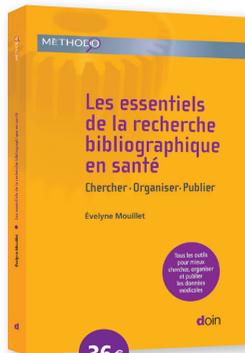
55- Zink AGS, Arents B, Fink-Wagner A, *et al.* Out-of-pocket Costs for Individuals with Atopic Eczema: A Cross-sectional Study in Nine European Countries. *Acta Derm Venereol* 2019 ; 99 (3) : 263-7.

56- Launois R, Ezzedine K, Cabout E, *et al.* Importance of out-of-pocket costs for adult patients with atopic dermatitis in France. *J EADV* 2018. 1979 R2. [Epub ahead of print]. Poster. ISPOR 21th Annual European Congress. 10-14 Nov 2018. Barcelona.

57- Anderson K, Putterman E, Rogers RS, Patel D, Treat JR, Castelo-Soccio L. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. *Pediatr Dermatol* 2019 ; 00 : 1-5.

58- Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: Clinical experience in a tertiary center. *Pediatr Dermatol* 2017 ; 34 : 528-34.

59- Bouvenot G, Juillet Y, Saint-Pierre A, Serre MP ; au nom du groupe de travail inter-académique de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie nationale de pharmacie. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable. Mardi 20 novembre 2018.



## Les essentiels de la recherche bibliographique en santé

Chercher • Organiser • Publier

S'adressant à tous les acteurs de santé, cet ouvrage leur apprend à :

- conduire une recherche documentaire pertinente,
- sélectionner les documents utiles,
- gérer une veille bibliographique,
- connaître les règles de la rédaction bibliographique.

**Evelynne Mouillet**  
Bibliothécaire, chargée d'enseignement / Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Université de Bordeaux

doin

John Libbey  
EUROTEXT

Ouvrage disponible sur [www.jle.com](http://www.jle.com)

MÉTHODO



- points importants à retenir
- recommandations de lecture
- exemples illustrés
- 28 exercices avec corrigés de mise en pratique pour s'entraîner et s'auto-évaluer
- glossaire anglais/français rassemblant les termes spécifiques les plus fréquemment rencontrés



Collection Méthodo

- Septembre 2016
- 16 x 24 cm / 208 pages
- ISBN : 978-2-7040-1471-2