

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



→ H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Ce “quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?” est une sélection des articles parus en 2016 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique qui m'ont paru les plus importants.

■ Dermatite atopique

1. Deux vieux mythes ?

Deux études remettant en cause notre façon de faire dans le domaine de la dermatite atopique (DA) m'ont paru particulièrement intéressantes.

Classiquement, lors des consultations et des démonstrations de soins pour les enfants atteints de DA, nous expliquons à nos jeunes patients et à leurs parents qu'il est préférable d'appliquer le traitement sur peau humide après le bain afin de favoriser la pénétration de la crème et, pour la même raison, qu'il faut appliquer le dermocorticoïde (DC) avant l'émollient. Ces préconisations

reposent davantage sur des recommandations d'experts et des séries de cas que sur des études randomisées.

Une étude contrôlée portant sur 45 enfants montre que l'application de crème sur peau humide n'est pas supérieure à l'application de crème sur peau sèche en termes d'EASI (*Eczema area and severity index*) à J14 [1]. Cette étude porte cependant sur un faible effectif de patients et sur une durée brève.

Une étude randomisée portant également sur un faible effectif (46 enfants) a comparé deux schémas de traitement :
– groupe A : application du DC puis de l'émollient 15 minutes après ;
– groupe B : application de l'émollient puis du DC 15 minutes après.

Il n'y avait pas non plus de différence significative en termes d'efficacité à 15 jours [2].

2. Le Crisaborole

En 2016, le Crisaborole a été largement médiatisé. Il s'agit d'un nouveau traitement topique : un inhibiteur de phosphodiesterase 4. La synthèse de deux essais de phase III a été publiée dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* (JAAD) : études randomisées *versus* véhicule dans la DA légère à modérée de l'enfant à partir de 2 ans, 2 applications par jour quotidiennement pendant 1 mois. La première étude retrouve une amélioration significative du score ISGA (*Investigator's static global assessment*) chez 32,8 % des enfants *versus* 25,4 %, la seconde étude 31,4 % *versus* 18 %. Les auteurs soulignent la sécurité d'utilisation de ce traitement

“sans cortisone”. Ces résultats semblent néanmoins décevants [3].

3. Mauvaise nouvelle pour le Protopic ?

Une revue de la littérature a été réalisée à partir des études comparant l'efficacité du Protopic et des DC chez l'enfant et l'adulte ; 12 études randomisées ont été retenues. Les conclusions de cette revue sont les suivantes :

- le Protopic n'est pas supérieur aux DC en termes d'efficacité ;
- il est plus coûteux (même si peu d'études évaluent ce point) et moins bien toléré (brûlures, prurit).

Il n'y a pas de différence en matière d'effets secondaires infectieux [4]. Malgré ces résultats, il faut souligner que le Protopic reste très utile dans la prise en charge de la dermatite atopique dans certaines indications, notamment en proactif.

4. Un nouveau traitement topique prometteur ?

En 2016, un essai thérapeutique de phase II étudiant le tofacitinib topique dans la DA est paru. Le tofacitinib est un inhibiteur de Janus kinase (JAK) déjà utilisé par voie orale, notamment dans le psoriasis et dans d'autres pathologies inflammatoires. Des essais de phase III ont été réalisés dans le psoriasis avec le tofacitinib topique. Il a été montré que cet inhibiteur de JAK inhibait l'interleukine 4 (IL4), qui joue un rôle important dans la dermatite atopique. Dans cet essai portant sur des patients adultes, une diminution de 81,7 % de l'EASI était constatée à la semaine 4 *versus* 29,9 % pour le véhicule, avec

I L'Année thérapeutique

également une amélioration rapide du prurit [5]. Il n'y a pas encore d'essai chez l'enfant.

Une nouveauté dans la dermatomyosite juvénile

Dans le *Lancet*, Ruperto et ses collègues du groupe PRINTO (*Paediatric rheumatology international trials organisation*) rapportent les résultats d'une étude ouverte randomisée dans la dermatomyosite juvénile (DMJ) comparant 3 bras de traitements menés sur 139 enfants : corticothérapie seule, corticothérapie et méthotrexate, et corticothérapie et ciclosporine. Les critères de jugement principaux étaient :

- la réduction de 20 % de trois domaines d'évaluation de la DMJ (score PRINTO à 6 mois) ;
- la durée nécessaire pour obtenir la rémission complète ;
- la durée nécessaire pour arrêter la corticothérapie orale.

En termes d'efficacité, les bras corticothérapie et méthotrexate et corticothérapie et ciclosporine étaient supérieurs au bras corticothérapie seule. En effet, l'association de traitements permettait une amélioration clinique plus précoce et une rémission clinique plus rapide. Le profil de tolérance étant meilleur dans le bras corticothérapie et méthotrexate, les auteurs recommandent ce schéma de traitement dans la DMJ de l'enfant [6].

Psoriasis de l'enfant

Une large étude rétrospective française portant sur 154 enfants atteints de psoriasis traités par systémiques a été publiée cette année. Dans cette étude, il apparaît que l'acitrétine, le méthotrexate et la ciclosporine peuvent être prescrits comme traitement de première intention pour le psoriasis de l'enfant avec une bonne efficacité et un bon profil de tolérance. Il est difficile

de donner des taux d'efficacité dans une étude rétrospective, cependant l'acitrétine semble plus efficace pour les formes cliniques de psoriasis en plaques, palmoplantaire et pustuleux, tandis que le méthotrexate semble plus efficace pour les formes en plaques et en gouttes. La ciclosporine semble, quant à elle, efficace pour la forme érythrodermique [7].

L'étanercept a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le psoriasis de l'enfant à partir de 6 ans. Cette étude rapporte les données de tolérance à 5 ans de suivi de 181 enfants âgés de 4 à 17 ans. Seuls 69 enfants ont poursuivi le traitement pendant 5 ans. 89 % ont rapporté pendant cette période un effet indésirable, essentiellement des infections des voies aériennes supérieures (37,6 %), des céphalées (21,5 %), des rhinopharyngites (26 %) ; 8 effets indésirables sévères ont été rapportés, dont 1 dû au traitement (cellulite) ; aucun cas d'infection opportuniste ni de cancer n'a été rapporté. Parmi les sorties d'études, 42 l'étaient pour retrait de consentement (une partie pour manque d'efficacité mais tous les patients n'ont pas mentionné la raison), 17 pour non-compliance et 19 étaient perdus de vue [8].

Un nouveau profil de repigmentation dans le vitiligo de l'enfant

Classiquement, quatre profils de repigmentation sont rapportés dans le vitiligo de l'enfant : périfolliculaire, marginal, diffus et combiné. Dans une étude à propos de 109 enfants, l'équipe du Centre de référence de Bordeaux rapporte un 5^e profil de repigmentation dans les zones non ou peu folliculaires (paupières, poignets ou encore chevilles) à type de repigmentation par "taches moyennes" (*medium spotted repigmentation pattern*) correspondant à de larges macules pigmentées de plus de 5 mm de diamètre [9].

Les antiseptiques pour les soins de cordon sont-ils nécessaires ?

Dans les pays développés, les omphalites sont rares. Dans ces pays où les conditions d'hygiène sont favorables, l'intérêt d'utiliser des antiseptiques systématiquement pour les soins de cordon chez le nouveau-né n'est pas démontré. Cette étude prospective de non-infériorité a été réalisée dans six maternités de CHU en France. Chaque centre réalisait deux périodes de 4 mois : 4 mois pendant lesquels tous les nouveau-nés avaient des soins avec l'antiseptique habituel et 4 mois avec des soins de cordon à l'eau et au savon. 8 698 nouveau-nés étaient inclus. Trois omphalites (0,07 %) ont été observées dans le groupe soins à l'eau et au savon et aucune dans le groupe antiseptique, cette différence n'étant pas significative (IC 95 % : 0,03-0,21). Il n'y avait pas de différence sur le temps nécessaire à la chute du cordon entre les deux groupes. Cette étude montre que les soins de cordon à l'eau et au savon font aussi bien que les antiseptiques qui ne semblent donc plus justifiés en pratique quotidienne [10].

Un cas de pigmentation néonatale révélant une infection néonatale par le virus du chikungunya

Un cas intéressant a été rapporté par une équipe indienne. Un nouveau-né présentait une pigmentation du nez médio-faciale, des macules hyperpigmentées du dos des mains et une hyperpigmentation flagellée du tronc. Cet aspect a motivé la recherche d'une infection récente par le chikungunya qui s'est révélée positive. Ce cas intéressant rappelle l'aspect particulier de cette infection virale avec un aspect de pigmentation post-inflammatoire à connaître [11] : "chik sign", pigmentation du nez, macules pigmentées, pigmentation flagellée, pigmentation des cicatrices, pigmentation mimant des

taches de rousseur. Un cas similaire avait déjà été rapporté.

■ La neurofibromatose de type 1

Du nouveau dans la neurofibromatose en mosaïque

Une étude française menée par l'équipe de Nice a cherché à savoir si les patients atteints de neurofibromatose (NF) segmentaire présentaient également des troubles de l'apprentissage. Dans cette étude portant sur 28 patients, 25 % avaient des troubles de l'apprentissage et 39 % des difficultés d'apprentissage. Cette complication est donc moins fréquente que pour la neurofibromatose par mutation germinale, mais il faut tout de même savoir la rechercher [12].

Ces données sont corroborées par la revue de la littérature réalisée par García-Romero *et al.* [13]. Les auteurs de cette revue ayant inclus 320 cas de NF en mosaïque retrouvent des complications de la NF1 dans 28 % des cas : hypertension artérielle (HTA), troubles de l'apprentissage, scoliose ou autres anomalies squelettiques, tumeurs malignes des gaines nerveuses et descendance atteinte de NF1, nodules de Lisch. Ces données sont en faveur d'une surveillance de ces patients. Par ailleurs, les auteurs proposent d'abandonner les termes de NF segmentaire ou NF5 et de n'utiliser que le terme, plus juste, de NF en mosaïque.

Enfin, une étude prometteuse de phase I à propos du selumetinib, un inhibiteur de MEK pour le traitement des neurofibromes plexiformes, a été publiée récemment dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) [14]. 24 enfants ont été inclus. Le profil de tolérance était bon : rash acnéiforme, troubles gastro-intestinaux et élévation asymptomatique de CPK (créatine phosphokinase) étaient les effets indésirables les plus fréquents. Une réponse partielle (diminution du volume ≥ 20 %) était observée chez 71 % des enfants.

■ Candidose cutanéomuqueuse chronique

L'anomalie génétique associée à la candidose cutanéomuqueuse chronique (CCMC) est une mutation gain de fonction du gène *STAT1* qui se transmet de manière autosomique dominante.

Dans cette étude, les auteurs ont rassemblé 264 cas de patients atteints de cette mutation et montrent que le spectre clinique associé à cette mutation est plus large que les infections candidosiques. En effet, les patients atteints d'une mutation gain de fonction de *STAT1* présentent une CCMC dans 98 % des cas, mais aussi des infections bactériennes (74 %) essentiellement à staphylocoque doré, des infections virales (38 %) – notamment à HSV –, des maladies auto-immunes (37 %), des anévrismes cérébraux (6 %) et des cancers (6 %) [15]. Cette étude va permettre de mieux définir le spectre clinique lié à cette mutation et certainement modifier la surveillance et la prise en charge de ces patients.

■ Le syndrome de Buschke-Ollendorff

Le syndrome de Buschke-Ollendorff (SBO) est une affection bénigne caractérisée par l'association de lésions d'ostéopoiikilose ("os ponctués") au niveau du squelette et d'hamartomes conjonctifs au niveau cutané. Ce syndrome est lié à une mutation perte de fonction hétérozygote du gène *LEMD3*. Dans cette étude, une équipe de Toronto rapporte une nouvelle série de cas associée à une revue de la littérature [16]. Au total, 48 cas ont été retenus, ce qui en fait la plus large série à ce jour. Les 128 cas d'hamartomes conjonctifs étaient asymptomatiques ; 68 % étaient des hamartomes élastiques et 83 % étaient localisés aux extrémités. Alors que les hamartomes conjonctifs étaient présents à la naissance, l'ostéopoiikilose était d'apparition plus tardive (50 % entre 0 et 9 ans et 100 % entre 20 et 29 ans). Les auteurs rapportent une petite

taille retrouvée chez 4 % des patients avec atteinte osseuse, et un retard des acquisitions chez 3 de leurs 6 patients, ce qui n'a pas été retrouvé dans les autres cas de la littérature. Ces associations restent donc des hypothèses.

■ La cimétidine dans la protoporphyrie érythroïétique de l'enfant

À ce jour, il n'y a pas de traitement efficace rapporté dans la protoporphyrie érythroïétique (PPE). La cimétidine inhibe la biosynthèse de l'hème et une efficacité de ce traitement a été rapportée dans la porphyrie cutanée tardive et dans la porphyrie aiguë intermittente. Les auteurs rapportent les cas de 3 enfants atteints de PPE et traités par cimétidine : une diminution de la photosensibilité et une réduction des lésions photo-induites étaient observées dans les 3 cas, associées à une diminution du taux de protoporphyrie érythrocytaire et à une amélioration de la fonction hépatique [17].

■ Mélanome survenant sur un nævus congénital du scalp de taille moyenne chez un enfant de 8 ans

Ce cas clinique rapporte la survenue d'un mélanome sur un nævus de taille moyenne du cuir chevelu chez un enfant de 8 ans [18]. Cette observation soulève deux questions :

>>> La première est la surveillance des nævus congénitaux de taille moyenne. Classiquement, le risque faible de survenue d'un mélanome se situe plutôt après la puberté, mais cette observation est un contre-exemple. Faut-il surveiller les nævus congénitaux de taille moyenne régulièrement pendant toute l'enfance ? Cette attitude n'est pas adoptée par tous les dermatologues actuellement.

>>> La seconde question est celle des nævus du cuir chevelu qui ont tendance

I L'Année thérapeutique

à pâlir avec le temps, parfois jusqu'à devenir difficilement distinguables du reste du cuir chevelu. Nous ne connaissons pas à ce jour l'évolution sur le plan histologique de ces lésions qui pâlissent ni leur évolution sur le plan génétique. Cette observation suggère que, même s'ils pâlissent, l'attitude de surveillance doit rester la même.

L'intérêt du sirolimus dans le traitement des angiomes en touffes ou hémangioendothéliomes kaposiformes compliqués du phénomène de Kasabach-Merritt

Jusqu'à récemment, le traitement du syndrome de Kasabach-Merritt (PKM) reposait sur les antiagrégants plaquetaires (association aspirine et Ticlid), la corticothérapie et la vincristine, avec des taux de réponse aléatoires et des thrombopénies prolongées [19].

En 2016, de nombreuses observations et séries de cas mentionnant l'efficacité de la rapamycine (ou sirolimus, un inhibiteur de mTOR) dans le traitement du PKM

ont été rapportées avec des résultats très prometteurs [20, 21] et un bon profil de tolérance.

Des cas montrant l'efficacité du sirolimus sur des angiomes en touffes ou hémangioendothéliomes kaposiformes (HEK) non compliqués de PKM ont également été mentionnés avec de bons résultats [22] (*fig. 1 et 2*).

Boccara *et al.* ont néanmoins rapporté le cas d'un HEK de la jambe traité par sirolimus qui a développé un lymphœdème de la jambe [23]. Cet effet indésirable rare a été décrit avec la rapamycine dans le traitement des transplantés d'organe. Des études *in vitro* ont montré que les inhibiteurs de mTOR pouvaient inhiber la lymphangiogenèse. Cet effet indésirable doit donc être connu et recherché. Le sirolimus se discute en première ligne de traitement dans le traitement des PKM chez l'enfant.

Des études rapportant l'efficacité du sirolimus dans d'autres anomalies vasculaires complexes ont été publiées. Ces études mettent en évidence une bonne efficacité du traitement dans les malformations vasculaires à flux lent

(malformation veineuse, lymphatique) mais une efficacité dans les malformations artério-veineuses a également été mise en évidence [21] ainsi que dans les malformations vasculaires complexes du spectre PROS (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*) liées à des mutations *PIK3CA* en mosaïque [24].

Le timolol dans le traitement des hémangiomes infantiles

Le timolol est un bêtabloquant sous forme topique utilisé en ophtalmologie. De manière instinctive, de nombreux dermatologues l'ont utilisé pour le traitement des hémangiomes infantiles avec l'idée que cette forme topique n'aurait pas d'effet secondaire. Une large série américaine rétrospective portant sur 731 cas a été publiée en 2016 [25]. Dans cette série, le timolol était efficace sur les hémangiomes peu épais de moins de 1 mm ; 3,4 % d'effets indésirables étaient rapportés, dont 3 bronchospasmes. Cependant, il semble que cette idée soit une fausse bonne idée car, en réalité, le passage et les effets systémiques du timolol utilisé en topique sont loin d'être négligeables.

Le timolol est un bêtabloquant 6 fois plus puissant que le propranolol. Des effets systémiques ont été rapportés. Dans une série rétrospective de 22 cas, des auteurs signalent la survenue d'une bradycardie chez 4 enfants, dont 2 pesant moins de 2 500 g [26]. Dans une étude à propos de 40 cas d'hémangiomes infantiles (HI) traités par propranolol, les auteurs ont mesuré l'excrétion urinaire du timolol qui était positive dans 83 % des cas et, pour 3 enfants, les taux sériques ont été mesurés et sont tous positifs [27]. Il est probable que, sur des hémangiomes infantiles ulcérés, le passage systémique soit plus important.

En pratique, en France, les experts recommandent l'utilisation du propranolol en sirop lorsqu'il y a une indication à traiter.



Fig. 1 : Phénomène de Kasabach-Merritt avec thrombopénie à 3 000 compliquant un angiome en touffes chez un garçon de 9 mois.



Fig. 2 : Évolution clinique sous rapamycine à 7 semaines de traitement et normalisation des plaquettes à 6 semaines.

Concernant le risque de rebond à l'arrêt du traitement, une large cohorte encore une fois américaine, portant sur 997 patients, montre que ce phénomène concerne 25 % des enfants traités. Les facteurs de risque de rebond sont un arrêt avant 9 mois, le sexe féminin, une localisation profonde ou mixte. Dans ces cas, les auteurs recommandent de prolonger le traitement afin de diminuer le risque de rebond à l'arrêt du traitement [28].

Le propranolol passant la barrière hémato-encéphalique, il a été suggéré que ce traitement pouvait impacter le développement neurologique de l'enfant. Une étude cas-témoins à propos de 82 enfants de 4 ans ayant été traités par propranolol au moins 6 mois ne trouve aucune différence en termes de développement psychomoteur et staturo-pondéral par rapport aux enfants témoins [29].

Enfin, il est parfois difficile de prévoir l'évolution d'un hémangiome et les séquelles occasionnées. Des facteurs prédictifs permettraient de mieux orienter les décisions d'introduction d'un traitement par propranolol. Une étude s'intéressant aux facteurs prédictifs de séquelles (pour les hémangiomes non traités) a été réalisée en Belgique. Il s'agissait d'une série rétrospective de 184 enfants. Le taux de séquelles était de 54,9 %, les séquelles les plus fréquentes étant les télangiectasies (84,3 %), l'anétodermie (32,6 %) et le reliquat fibroadipeux (47,1 %). Les HI mixtes, avec des bords abrupts ou une surface pavimenteuse, laissaient significativement plus de séquelles que les HI avec une composante profonde ou superficielle unique, les bords émoussés ou une surface lisse [30].

Enfin, dans la famille des hémangiomes congénitaux, on distingue le NICH (*Non-involuting congenital hemangioma*) et le RICH (*Rapidly involuting congenital hemangioma*). Alors que le NICH se présente sous la forme d'une lésion souvent peu volumineuse fixe, le RICH se pré-

sente souvent à la naissance sous une forme pseudo-tumorale avec involution rapide. Il a été mis en évidence que des mutations en mosaïque *GNA11* et *GNAQ* étaient présentes aussi bien dans le NICH que dans le RICH, confirmant l'impression d'un spectre RICH/NICH (NICH: involution *in utero* d'un RICH?) mais cela ne permet pas d'expliquer leur comportement différent après la naissance [31].

BIBLIOGRAPHIE

1. KOHN LL, KANG Y, ANTAYA RJ. A randomized, controlled trial comparing topical steroid application to wet versus dry skin in children with atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:306-311.
2. NG SY, BEGUM S, CHONG SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? *Pediatr Dermatol*, 2016;33:160-164.
3. PALLER AS, TOM WL, LEBWOHL MG *et al*. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:494-503.e4.
4. BROEDERS JA, AHMED ALI U, FISCHER G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:410-419.e3.
5. BISSONNETTE R, PAPP KA, POULIN Y *et al*. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.
6. RUPERTO N, PISTORIO A, OLIVEIRA S *et al*. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*, 2016;387:671-678.
7. CHARBIT L, MAHÉ E, PHAN A *et al*. Systemic treatments in childhood psoriasis: a French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol*, 2016; 174:1118-1121.
8. PALLER AS, SIEGFRIED EC, PARISER DM *et al*. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:280-287.e1-3.
9. GAN EY, GAHAT T, CARIO-ANDRÉ M *et al*. Clinical repigmentation patterns in paediatric vitiligo. *Br J Dermatol*, 2016;175:555-560.
10. GRAS-LE GUEN C, CAILLE A, LAUNAY E *et al*. Dry Care Versus Antiseptics for Umbilical Cord Care: A Cluster Randomized Trial. *Pediatrics*, 2017;139.
11. VASANI R, KANHERE S, CHAUDHARI K *et al*. Congenital Chikungunya--A Cause of Neonatal Hyperpigmentation. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:209-212.
12. MARMOTTANT-DEBLED E, CHIAVERINI C, FOSSOUD C *et al*. Evaluation of learning disabilities in segmental neurofibromatosis. *Br J Dermatol*, 2016;174: 1404-1406.
13. GARCÍA-ROMERO MT, PARKIN P, LARA-CORRALES I. Mosaic Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:9-17.
14. DOMBI E, BALDWIN A, MARCUS LJ *et al*. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 2016;375:2550-2560.
15. TOUBIANA J, OKADA S, HILLER J *et al*. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. *Blood*, 2016;127:3154-3164.
16. POPE V, DUPUIS L, KANNU P *et al*. Buschke-Ollendorff syndrome: a novel case series and systematic review. *Br J Dermatol*, 2016;174:723-729.
17. TUJH, SHEU SL, TENG JM. Novel Treatment Using Cimetidine for Erythropoietic Protoporphyrin in Children. *JAMA Dermatol*, 2016;152:1258-1261.
18. LALOR L, BUSAM K, SHAH K. Prepubertal Melanoma Arising within a Medium-Sized Congenital Melanocytic Nevus. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:e372-e374.
19. BOCCARA O, FRAITAG S, LASNE D *et al*. Kaposiform Haemangioendothelioma-spectrum Lesions with Kasabach-Merritt Phenomenon: Retrospective Analysis and Long-term Outcome. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:77-81.
20. ALAQEEL AM, ALFURAYH NA, ALHEDYANI AA *et al*. Sirolimus for treatment of kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *JAAD Case Rep*, 2016;2:457-461.
21. ADAMS DM, TRENOR CC, HAMMILL AM *et al*. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*, 2016; 137:e20153257.
22. OZA VS, MAMLOUK MD, HESS CP *et al*. Role of Sirolimus in Advanced

L'Année thérapeutique

- Kaposiform Hemangioendothelioma. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:e88-92.
23. BOCCARA O, HADJ-RABIA S, BOURRAT E *et al.* Rapamycin-associated lymphoedema in an infant with Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Dermatol*, 2016;174:933-934.
 24. VAHIDNEZHAD H, YOUSSEFIAN L, UITTO J. Molecular Genetics of the PI3K-AKT-mTOR Pathway in Genodermatoses: Diagnostic Implications and Treatment Opportunities. *J Invest Dermatol*, 2016; 136:15-23.
 25. PÜTTGEN K, LUCKY A, ADAMS D *et al.* Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*, 2016;138. pii:e20160355.
 26. FROMMELT P, JUERN A, SIEGEL D *et al.* Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:405-414.
 27. WEIBEL L, BARYSCH MJ, SCHEER HS *et al.* Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:184-190.
 28. SHAH SD, BASELGA E, MCCUAIG C *et al.* Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics*, 2016;137. pii: e20151754.
 29. MOYAKINE AV, KERSTJENS JM, SPILLEKOM-VAN KOULIL S *et al.* Propranolol treatment of infantile hemangioma (IH) is not associated with developmental risk or growth impairment at age 4 years. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:59-63.e1.
 30. BASELGA E, ROE E, COULIE J *et al.* Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol*, 2016;152:1239-1243.
 31. AYTURK UM, COUTO JA, HANN S *et al.* Somatic Activating Mutations in GNAQ and GNA11 Are Associated with Congenital Hemangioma. *Am J Hum Genet*, 2016;98:1271.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.