

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 2017 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique.

Malformations et tumeurs vasculaires

1. Propranolol et développement neuropsychologique

Le traitement par propranolol a révolutionné la prise en charge des hémangiomes infantiles (HI) ces 10 dernières années. Le propranolol franchissant la barrière hémato-méningée, une discussion est en cours depuis plusieurs années pour déterminer s'il pourrait y avoir des conséquences sur le développement neurologique et psychologique des enfants traités. Dans cette étude hollandaise à propos de 27 enfants âgés de 6,1 à 7,6 ans, ayant été traités par propranolol

pour un hémangiome infantile pendant au moins 6 mois, les parents ont rempli des questionnaires pour évaluer les comportements de leur enfant [1]. Un seul enfant avait des scores anormaux. En moyenne, un traitement plus long était significativement corrélé avec moins de troubles de l'attention et avec de meilleures fonctions exécutives. Cette étude est rassurante concernant le développement des enfants traités par propranolol pour un HI.

2. Le traitement des malformations lymphatiques

Le traitement des malformations lymphatiques (ML) reste difficile et nécessite souvent une prise en charge multidisciplinaire associant, en fonction des cas, radiologie interventionnelle, chirurgie selon les équipes, le traitement médical de ces malformations étant encore non consensuel. Le sirolimus et le sildénafil ont montré une certaine efficacité.

Une étude californienne rapporte le suivi à long terme de 10 enfants traités pour une ML par sildénafil [2]. Ces enfants étaient âgés en moyenne de 8 ans, le traitement avait duré en moyenne 9 mois et le suivi moyen après arrêt du traitement était de 4 ans. Tous les enfants ont eu un bénéfice au traitement (diminution de la taille, de la tension de la ML) et 6 ont eu une autre intervention (sclérothérapie, sirolimus, chirurgie). Les résultats de ce traitement sont donc assez limités. Cette étude ne permet pas d'évaluer précisément le bénéfice apporté par le traitement.

Un autre traitement prometteur dans la prise en charge des ML est le sirolimus.

L'équipe de Barcelone rapporte 2 cas d'enfants présentant des ML microkystiques avec atteinte superficielle et exsudative ayant été traités par sirolimus topique [3]. Dans les 2 cas, les résultats sont intéressants avec réduction de la lésion et surtout arrêt de l'écoulement. Le sirolimus topique est donc une piste thérapeutique intéressante pour la prise en charge des ML superficielles.

3. Le syndrome CM-AVM2

Le syndrome CM-AVM (malformations capillaires et malformations artério-veineuses) se présente par des malformations capillaires (MC) multiples entourées d'un halo anémique pouvant être associées à des malformations artério-veineuses (MAV) (dans environ 30 % des cas). Ce syndrome CM-AVM était classiquement associé à une mutation du gène *RASA1*. De nombreux patients avec un tableau clinique de CM-AVM n'avaient cependant pas de mutation identifiée dans le gène *RASA1*. L'équipe belge de Louvain a mis en évidence chez ces patients une mutation dans le gène *EPHB4*. Ces patients avec mutation *EPHB4* présentent également des MC avec halo anémique, des MAV (mais moins fréquentes) et des télangiectasies, ce tableau pouvant mimer le syndrome des télangiectasies hémorragiques héréditaires (Rendu-Osler) (*fig. 1*) [4].

4. Le signe du collier de cheveux

Le signe du collier de cheveux (*fig. 2*) ou de la touffe de cheveux se traduit par des signes cliniques évocateurs d'une anomalie neuroectodermique sous-jacente. L'étude de Didier Bessis est la série la



Fig. 1 : Malformation capillaire avec halo anémique et télangiectasies dans le cadre d'un syndrome CM-AVM.



Fig. 2 : Aplasie cutanée avec signe du collier de cheveux.

plus importante de cas (78) rapportés à ce jour permettant de préciser les anomalies associées à ces signes cliniques [5]. Parmi les 78 enfants, 56 ont bénéficié d'une imagerie par IRM. Cet examen a mis en évidence une anomalie dans 23 cas : défaut osseux (30,4 %), communication avec le système nerveux central (28,6 %), malformation veineuse (25 %), anomalie du système nerveux central (SNC) (12,5 %). Après intervention, une hétérotopie méningée était identifiée dans 34,6 % des cas.

■ Dermatite atopique

En termes de traitement de la dermatite atopique (DA) de l'enfant, pas encore de biothérapie mais quelques nouvelles données concernant des traitements connus.

Le crisaborole, non commercialisé en France, est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 topique dont l'efficacité est modérée. Des données de tolérance à

long terme ont été publiées [6]. La tolérance à long terme est bonne, avec survenue dans de rares cas de douleur au site d'application et de surinfection.

Concernant les dermocorticoïdes, les auteurs de cette étude britannique ont analysé qualitativement le contenu de forums sur internet à propos des dermocorticoïdes. Il en ressort de nombreuses croyances et surtout un manque d'informations précises et une grande confusion sur l'utilisation de ces traitements [7]. Cette étude est intéressante car elle analyse une source d'information importante pour les patients. Les auteurs concluent sur le fait que la grande confusion exprimée en ligne suggère la nécessité de donner des conseils précis sur l'utilisation des dermocorticoïdes, et de pouvoir répondre aux interrogations des parents et des soignants après la consultation en les orientant vers des sources de données fiables. Une revue systématique sur la corticophobie a été réalisée, confirmant les données connues sur ce phénomène : fréquence importante, retentissement sur l'adhésion au traitement [8].

Concernant les traitements systémiques, une étude égyptienne de 2013 avait montré une bonne efficacité du méthotrexate *versus* Néoral chez l'enfant. En 2017, une équipe irlandaise rapporte son expérience à propos de 47 enfants traités par méthotrexate dans le cadre d'une dermatite atopique. Même

si le critère d'évaluation est contestable (IGA), les résultats sont tout de même favorables avec surtout un bon profil de tolérance [9].

Chang *et al.* ont rapporté une étude à propos de 842 enfants rapprochant les profils de réponse au traitement à la génétique [10]. Des variations du génotype filaggrine et TSLP ont été associées à des différences dans la survenue de périodes de rémission des symptômes, de l'utilisation d'inhibiteur de la calcineurine topique et de l'utilisation de dermocorticoïdes. Les patients avec mutation du gène de la filaggrine homozygotes et hétérozygotes composés avaient moins de rémissions cliniques et utilisaient plus de dermocorticoïdes, alors que les patients TSLP rs1898671 homozygotes utilisaient moins d'inhibiteurs de la calcineurine topique.

Il a également été montré que les patients DA avec mutation de la filaggrine étaient plus souvent colonisés par le staphylocoque doré (SA), avec une prévalence accrue de SA avec le complexe clonal de type 1, suggérant que les interactions peau/microbiome et les différences clonales de *S. aureus* sont des déterminants importants de la colonisation de la peau des patients atopiques [11].

Deux études se sont intéressées à l'eczéma de contact chez les enfants atopiques. La question de la sensibilisation de contact est débattue depuis longtemps. Une revue de la littérature est parue à ce sujet [12]. Les auteurs concluent que l'allergie de contact est un problème commun chez les enfants atteints de DA. Les enfants atteints de la DA semblent être plus à risque de sensibilisation à certains allergènes, y compris les métaux et les composants des produits d'hygiène cutanée et émoullients. Comme les émoullients font partie du traitement de la DA, il faut privilégier les produits sans parfum, avec le moins de composants possible et avec des conservateurs ayant un faible potentiel de sensibilisation.

I L'Année thérapeutique

En effet, dans cette étude qui compare les résultats des *patch tests* entre enfants atteints de DA et enfants sans DA, beaucoup d'allergènes communs – tels que *fragrance mix*, baume du Pérou, baci-tracine, formaldéhyde ou propylène glycol – ont été trouvés dans des proportions similaires dans les 2 groupes. Néanmoins, les patients avec DA avaient des profils de réaction différents de ceux sans DA, avec une fréquence accrue de réactions au cocamidopropyl bétaine, à l'alcool de laine, au pivalate de tixocortol et au parthénolide. Ces composants peuvent être retrouvés dans les préparations appliquées régulièrement chez les patients atopiques. Les patients avec DA avaient moins de tests positifs pour la méthylisothiazolinone, le cobalt et le dichromate de potassium [13].

■ Psoriasis de l'enfant

Le psoriasis débute dans l'enfance dans 1/3 des cas environ. Il a été montré que les enfants atteints de psoriasis étaient plus souvent en surpoids ou obèses par rapport aux enfants non atteints. En 2017, des recommandations ont été publiées pour la recherche de comorbidités associées chez les enfants atteints de psoriasis [14] :

- recherche de surpoids à partir de 2 ans ;
- recherche de diabète tous les 3 ans si surpoids et association à d'autres facteurs de risque de diabète, ou si obésité ;
- bilan lipidique entre 9 et 11 ans et, entre 17 et 21 ans, prise de la tension artérielle 1 fois par an ;
- recherche d'une hépatopathie stéatosique non alcoolique une fois par an (ALAT à partir de 9 ans) en cas de diabète, obésité ou surpoids, dyslipidémie ou syndrome d'apnée du sommeil ;
- recherche de maladie inflammatoire de l'intestin, de syndrome des ovaires polykystiques et de rhumatisme psoriasique sur point d'appel clinique ;
- recherche de dépression, de conduites addictives à partir de 11 ans, évaluation régulière de la qualité de vie par questionnaire.

Une étude contrôlée a étudié l'efficacité de l'adalimumab *versus* méthotrexate chez l'enfant et l'adolescent. L'adalimumab est significativement plus efficace que le méthotrexate en termes de PASI 75 à la semaine 16 [15].

■ Pelade de l'enfant

La prise en charge de la pelade de l'enfant reste difficile. Des recommandations sont parues pour préciser la nécessité de la réalisation d'un bilan thyroïdien chez ces enfants à partir d'une série de 298 patients sur 8 ans. Les auteurs recommandent un dépistage de la fonction thyroïdienne de routine chez les patients présentant une pelade en association avec une trisomie 21, des antécédents familiaux d'atopie, des antécédents familiaux de dysthyroïdie ou des signes cliniques évocateurs (goitre) [16].

Une étude rapporte l'utilisation d'un inhibiteur de Janus Kinase sous forme topique chez 6 enfants, avec une repousse partielle chez 4 d'entre eux [17].

■ Pyoderma gangrenosum

Le *Pyoderma gangrenosum* (PG) est une dermatose neutrophilique rare de l'enfant. Dans cette étude rétrospective, 13 cas de PG étaient analysés : 9 étaient associés à une pathologie, 7 à une maladie de Crohn, 1 à une arthrite juvénile idiopathique et 1 à un syndrome arthrite pyogénique, PG et acné (syndrome PAPA). Les patients étaient traités par corticothérapie générale dans 62 % des cas [18].

■ Sirolimus topique et angiofibromes

L'efficacité du sirolimus topique en préparation est connue depuis plusieurs années sur la description de cas cliniques. Cette étude randomisée japonaise *versus* placebo confirme cette efficacité à propos toutefois d'un faible

effectif de patients (36) [19]. La concentration optimale semble être de 0,2 %.

Le phénotype associé à une mutation *GNAQ/GNA11* pourrait dépendre de l'origine ethnique des patients

Une mutation activatrice post-zygotique des gènes *GNAQ* et *GNA11* est rapportée dans les phacomatoses pigmento-vasculaires. Une mutation du gène *GNAQ* a également été rapportée dans des malformations capillaires et le syndrome de Sturge-Weber, mais aussi dans le contexte de taches mongoloïdes extensives et persistantes (mélancytose dermique extensive). Les mutations identifiées sont presque exclusivement situées dans le codon 183. Comment une même mutation peut-elle donner parfois des anomalies vasculaires, dans d'autre cas des anomalies pigmentaires et dans d'autres cas encore une association des deux ? Dans cette lettre, les auteurs suggèrent que le phénotype associé à une mutation *GNAQ/GNA11* pourrait dépendre de l'origine ethnique des patients avec des anomalies pigmentaires plus fréquentes chez les patients dont la peau est plus foncée. Ces variations pourraient être en lien avec le gène *MC1R* récepteur de la protéine G [20].

■ Mutation de *BAP1*

Les mutations germinales de *BAP1* sont associées au mélanome uvéal, au mésothéliome, mais aussi au mélanome et au carcinome rénal. Les patients atteints de mutation germinale de *BAP1* présentent au plan cutané des tumeurs intradermiques papuleuses, brunes à rosées bien limitées avec, sur le plan histologique, la présence de mélanocyte épithélioïde avec morphologie spitzoïde, et une perte d'expression de *BAP1* par les mélanocytes en immunohistochimie. Cet article rapporte 8 nouvelles familles atteintes d'une mutation somatique de *BAP1* (transmission autosomique domi-

nante) pour lesquelles le diagnostic a été fait à partir des lésions cutanées qui apparaissent avant les tumeurs solides, montrant l'importance du dermatologue dans le diagnostic de cette affection [21].

■ Lésions mélanocytaires

Cette étude relative aux caractéristiques du mélanome de type SSM à propos de 84 cas pédiatriques montre que celles-ci sont identiques à celles de l'adulte : indice de Breslow, indice mitotique, caractéristiques moléculaires. Parmi ces 84 cas, seuls 5 étaient de début pré-pubertaire. En revanche, le mélanome de type SSM pédiatrique survenait sur un nævus préexistant dans 80 % des cas *versus* 30 % chez l'adulte [22]. Les auteurs ne précisent pas si le nævus était congénital ou non (seuls les mélanomes sur nævus congénitaux [NC] moyens et géants étaient exclus).

L'équipe du Dr Kinsler rapporte son expérience à propos d'une cohorte de 448 NC sur 25 ans. 10 mélanomes étaient survenus, soit une incidence du mélanome dans l'enfance de 2,2 % (0-16 ans). La survenue d'un mélanome n'était rapportée que chez les enfants avec NC multiples ou NC avec une taille projetée adulte (TPA) de plus de 60 cm. L'incidence du mélanome s'élevait à 8 % pour les NC de TPA > 60 cm, et de 1 % pour les autres. Le mélanome était plus fréquent si une anomalie du système nerveux central était associée (12 %), 7 des 10 mélanomes étaient à point de départ neurologique. L'âge du décès des 10 mélanomes était en moyenne de 3,9 ans (médiane 2,3 ans) [23]. La limite majeure est sans doute le biais de recrutement des patients de cette cohorte.

Dans une publication très détaillée, V. Kinsler rapporte une explication sur les différents schémas de nævus congénitaux : le schéma classique, dit segmentaire, à partir de mélanocytes dérivés de la crête neurale le long des feuillets ectodermiques avec atteintes des struc-

tures épidermiques, et le schéma "non segmentaire" de forme circulaire avec diffusion symétrique à partir de la ligne médiane, possibilité de satellites et migration mésodermique des mélanocytes, ce qui explique leur localisation dermique (sans atteinte des structures dérivées de l'épiderme comme le mamelon, les lèvres, les paupières) [24].

■ Lymphome B cutané de la zone marginale

Cette entité est bien connue chez l'adulte et très rare chez l'enfant. Cette série rapporte la description de 11 enfants âgés en moyenne de 16 ans présentant un lymphome B de la zone marginale. Les auteurs rapportent que les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et évolutives de la forme à début pédiatrique sont similaires à celle de l'adulte [25].

■ Télédermatologie

Il est évidemment de plus en plus fréquent de recevoir des photographies prises par un smartphone que les patients nous adressent par mail ou apportent au moment de la consultation. Il n'est pas toujours facile de faire un diagnostic, les photos sont souvent de mauvaise qualité. Dans cette étude prospective à propos de 40 patients, le diagnostic fait à partir de la photographie était le même que celui fait pendant la consultation dans 83 % des cas, et dans 89 % des cas lorsque les parents avaient reçu des instructions pour améliorer la qualité des photographies (la différence n'était pas significative) [26]. Cet outil est utile en pratique clinique quotidienne, même si la problématique liée à la télédermatologie n'est pas complètement résolue. En matière de dermatologie pédiatrique, la clinique reste essentielle même si les photographies envoyées par les parents ou les médecins peuvent parfois permettre une meilleure orientation des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOYAKINE AV, SPILLEKOM-VAN KOULIL S, VAN DER VLEUTEN CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:105-108.
2. TU JH, TAFOYA E, JENG M *et al*. Long-Term Follow-Up of Lymphatic Malformations in Children Treated with Sildenafil. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:559-565.
3. GARCÍA-MONTERO P, DEL BOZ J, SANCHEZ-MARTÍNEZ M *et al*. Microcystic Lymphatic Malformation Successfully Treated With Topical Rapamycin. *Pediatrics*, 2017;139.
4. AMYERE M, REVCNU N, HELAERS R *et al*. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation*, 2017;136:1037-1048.
5. BESSIS D, BIGORRE M, MALISSEN N *et al*. The scalp hair collar and tuft signs: A retrospective multicenter study of 78 patients with a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:478-487.
6. EICHENFIELD LF, CALL RS, FORSHA DW *et al*. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:641-649.e5.
7. TEASDALE EJ, MULLER I, SANTER M. Carers' views of topical corticosteroid use in childhood eczema: a qualitative study of online discussion forums. *Br J Dermatol*, 2017;176:1500-1507.
8. LI AW, YIN ES, ANTAYA RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*, 2017;153:1036-1042.
9. DVORAKOVA V, O'REGAN GM, IRVINE AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:528-534.
10. CHANG J, MITRA N, HOFFSTAD O *et al*. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:275-281.
11. CLAUSEN ML, EDSLEV SM, ANDERSEN PS *et al*. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol*, 2017;177:1394-1400.

I L'Année thérapeutique

12. SIMONSEN AB, JOHANSEN JD, DELEURAN M *et al.* Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2017;177:395-405.
13. JACOB SE, MCGOWAN M, SILVERBERG NB *et al.* Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:765-770.
14. OSIER E, WANG AS, TOLLEFSON MM *et al.* Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol*, 2017;153:698-704.
15. PAPP K, THAÇI D, MARCOUX D *et al.* Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2017;390:40-49.
16. PATEL D, LI P, BAUER AJ *et al.* Screening Guidelines for Thyroid Function in Children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*, 2017;153:1307-1310.
17. BAYART CB, DeNIRO KL, BRICHTA L *et al.* Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:167-170.
18. SCHOCH JJ, TOLKACHJOV SN, CAPPEL JA *et al.* Pediatric Pyoderma Gangrenosum: A Retrospective Review of Clinical Features, Etiologic Associations, and Treatment. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:39-45.
19. WATAYA-KANEDA M, NAKAMURA A, TANAKA M *et al.* Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex?: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2017;153:39-48.
20. POLUBOTHU S, KINSLER VA. The ethnic profile of patients with birthmarks reveals interaction of germline and postzygotic genetics. *Br J Dermatol*, 2017;176:1385-1387.
21. HAUGH AM, NJAUW CN, BUBLEY JA *et al.* Genotypic and Phenotypic Features of BAP1 Cancer Syndrome: A Report of 8 New Families and Review of Cases in the Literature. *JAMA Dermatol*, 2017;153:999-1006.
22. VERZI AE, BUBLEY JA, HAUGH AM *et al.* A single-institution assessment of superficial spreading melanoma (SSM) in the pediatric population: Molecular and histopathologic features compared with adult SSM. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:886-892.
23. KINSLER VA, O'HARE P, BULSTRODE N *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2017;176:1131-1143.
24. KINSLER VA, LARUE L. The patterns of birthmarks suggest a novel population of melanocyte precursors arising around the time of gastrulation. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:95-109.
25. AMITAY-LAISH I, TAVALLAEE M, KIM J *et al.* Paediatric primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: does it differ from its adult counterpart? *Br J Dermatol*, 2017;176:1010-1020.
26. O'CONNOR DM, JEW OS, PERMAN MJ *et al.* Diagnostic Accuracy of Pediatric Teledermatology Using Parent-Submitted Photographs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2017;153:1243-1248.

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