

## L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

# Dermatologie pédiatrique : quoi de neuf ?



→ H. AUBERT

Service de Dermatologie, UF de  
Dermatologie pédiatrique, CHU,  
NANTES.

Cet article rapporte les principales nouveautés physiopathologiques et thérapeutiques en dermatologie pédiatrique de l'année 2013.

## [ Dermatite atopique

### 1. Dermatite atopique et vitamine D

Ces dernières années, les propriétés immunomodulatrices de la vitamine D ont été étudiées dans de nombreuses pathologies auto-immunes et cancéreuses. En 2013, deux principales études explorent son rôle dans la DA.

>>> L'étude de Samochocki *et al.* [1] n'a pas mis en évidence de différence entre les patients atteints de dermatite atopique (DA) et les sujets contrôles concer-

nant le taux de vitamine D, la durée de la DA, la présence d'autres manifestations atopiques, l'exacerbation saisonnière, la sévérité de la maladie mesurée par le SCORAD (paramètres objectifs et subjectifs), l'indice de masse corporelle et le taux d'IgE total chez 95 patients atteints de DA. En revanche, les patients étaient améliorés de manière significative ( $p < 0,05$ ) par une supplémentation en vitamine D (dose unique).

>>> Chiu *et al.* [2] ne mettent pas non plus en évidence de lien entre la sévérité de la DA et le taux de vitamine D dans une population pédiatrique de 94 enfants.

En revanche, une étude coréenne [3] réalisée chez 15 212 individus met en évidence un surrisque de dermatite atopique chez les sujets ayant un faible taux de vitamine D. IL n'y avait pas de surrisque pour l'asthme ou la rhinite allergique.

### 2. Dermatite atopique, compléments alimentaires et probiotiques

Le rôle préventif des probiotiques est soutenu par de nouvelles études. Une revue systématique de la littérature [4] a été réalisée afin d'identifier l'impact d'une supplémentation en probiotiques, prébiotiques, acides gras et lait maternisé. Cette revue met en évidence un rôle préventif de la supplémentation en probiotique (chez la mère et l'enfant), notamment en ce qui concerne *Lactobacillus rhamnosus* GG et suggère également un impact sur la sévérité de la DA.

### 3. DA et climat

Les facteurs climatiques sont connus pour avoir une incidence

sion de gènes codant pour des cytokines de l'allergie (IL-4, IL-5, TSLP).

Le rôle de la barrière cutanée et son immaturité connue chez le prématuré pouvaient laisser supposer que ceux-ci étaient plus à risque de développer une DA. L'étude de Barbarot *et al.* infirme cette hypothèse, voire retrouve que les grands prématurés avec un âge gestationnel de moins de 29 semaines d'aménorrhée ont un risque plus faible de développer une dermatite atopique *versus* les enfants nés après 29 SA et nés à terme [8].

Le rôle de la filaggrine dans la fonction barrière cutanée et dans la DA est connu depuis déjà plusieurs années. Cette étude danoise s'intéresse aux phénotypes des enfants ayant une DA avec une mutation du gène de la filaggrine identifiée. Dans une cohorte (COPSAC) de 411 enfants nés de mère asthmatique, 170 ont développé une dermatite atopique parmi lesquels 26 avaient une mutation du gène de la filaggrine. Les enfants ayant une mutation de la filaggrine avaient une dermatite atopique significativement plus sévère, plus précoce et touchant davantage les zones exposées (joues, mains) [9].

Des chercheurs ont étudié un modèle murin de défaut de la barrière cutanée et l'impact du microbiote cutané sur la survenue des allergies [10]. Les souris élevées dans un milieu classique présentaient une inflammation cutanée et une hyperréactivité des voies aériennes similaires aux souris élevées dans un milieu stérile. Toutefois, ces dernières présentaient un taux de TSLP bien plus élevé. Ainsi, les auteurs suggèrent que le microbiote cutané induit une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes.

En effet, le rôle de TSLP dans la sensibilisation aux allergènes à travers la barrière cutanée et la marche atopique semble être crucial.

## 5. Un traitement par antibiotique dans la petite enfance augmente-t-il le risque de survenue d'une dermatite atopique ?

Ce lien était suggéré par beaucoup d'études. Cette méta-analyse montre qu'une exposition aux antibiotiques dans la première année de vie augmente le risque de survenue d'une dermatite atopique de 40 % avec un effet plus prononcé des antibiotiques à large spectre. Chaque traitement majore ce risque de 7 %. Les antibiothérapies doivent donc être prescrites de manière réfléchie chez les enfants à risque [11].

## 6. La corticophobie

Les dermocorticoïdes sont toujours la première ligne du traitement de la DA, et la corticophobie reste d'actualité comme le montre cette étude japonaise qui s'intéresse à la corticophobie des parents, notamment des mères d'enfants atopiques [12]. Dans cette étude, la corticophobie était définie par une réponse négative ("non" ou "jamais") à la question suivante : *seriez-vous d'accord pour appliquer des dermocorticoïdes à votre enfant ?* 38,3 % des parents étaient corticophobes. Le risque de corticophobie était corrélé au sexe féminin, à un antécédent paternel de DA et au fait d'avoir déjà consulté plusieurs médecins.

# L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

ou syndrome métabolique. Cette étude transversale multicentrique réalisée en Europe, Asie et Amérique montre un excès d'adiposité et une obésité abdominale plus importante chez les enfants atteints de psoriasis par rapport aux témoins, mais sans corrélation avec la sévérité du psoriasis [18].

En revanche, le fait de développer un psoriasis dans l'enfance n'est pas un facteur de risque de comorbidité métabolique et cardiovasculaire chez l'adulte. C'est ce que montre cette étude multicentrique française à propos de 2 201 patients psoriasiques dont 24,8 % avaient un début dans l'enfance. Ce début pédiatrique n'augmente pas la survenue de maladie cardiovasculaire ou métabolique à l'âge adulte en analyse multivariée [19].

## Maladies infectieuses

### 1. Pieds-mains-bouche

Le syndrome pieds-mains-bouche (PMB) est habituellement associé au coxsackie A16 ou entérovirus 71.

Ces dernières années, des cas de syndrome PMB particulièrement sévère ont été rapportés dans plusieurs pays liés au virus coxsackie A6 (CV-A6). Cette étude nationale réalisée aux États-Unis, rétrospective et multicentrique, cherchait à préciser les aspects cliniques de ces syndromes PMB sévères liés à coxsackie A6 [20]. 80 patients étaient inclus sur un prélèvement positif à CV-A6 ou des caractéristiques cliniques typiques. 99 % des patients avaient une éruption vésiculo-bulleuse ou érosive, 61 % présentait un rash touchant plus de 10 % de la surface corporelle. L'exanthème touchait en plus des localisations classiques (paumes, plantes, fesses) la zone péri-orale, le tronc et les extrémités. Plus de la moitié des patients présentait une atteinte des plis suggérant ce terme d'*eczema coxsackium*, choisi par les auteurs. Les mêmes constatations ont été

retrouvées par Lott *et al.* avec mise en évidence du rôle de CV-A6 par biologie moléculaire [21].

### 2. Verrue

Une étude de prévalence des verrues a été réalisée aux États-Unis à partir de l'étude de 2007 [22]. Celle-ci retrouvait une prévalence des verrues de 3,3 %. Le pic de fréquence était retrouvé pour les enfants de 8 à 9 ans. La prévalence des verrues était plus élevée chez les sujets caucasiens et non hispaniques, à revenu et de niveau socioéconomique plus élevé. Ces données sont concordantes avec des études précédentes.

### 3. VZV

La vaccination contre la varicelle est réalisée aux États-Unis pour les nourrissons de plus de 12 mois depuis 1995. La vaccination contre la varicelle est connue pour être très efficace avec un bénéfice supplémentaire d

Le traitement par propranolol est efficace pour la plupart des enfants.

>>> Une étude française rapporte des cas d'HI résistants au traitement par propranolol [27]. Ces HI existent mais sont rares (0,9 %) et une résistance au traitement peut se voir à tous les stades de l'évolution de l'HI.

Le risque de rebond à l'arrêt du traitement est une question qui se pose souvent en pratique. Cette étude rétrospective française cherche à préciser les facteurs de risque de rebond à l'arrêt du propranolol [28]. 158 enfants ont été inclus. Le rebond est plus fréquent pour les HI segmentaire et pour les HI avec une composante profonde importante. Dans une autre étude rétrospective, il apparaît clairement qu'un traitement plus long (12 mois *versus* moins de 8 mois) diminue significativement le risque de rebond à l'arrêt du traitement (5 % *versus* 90 %) [29].

Actuellement, les modalités de prescription du propranolol en France sont soumises aux règles de l'ATU. Les recommandations de l'AMM attendue pour 2014 seront peut-être différentes.

Une conférence de consensus a eu lieu aux États-Unis qui propose des recommandations pour le traitement par propranolol des HI [30]. Les auteurs retiennent comme indication à un traitement par propranolol les HI ulcérés, les HI avec risque vital, fonctionnel ou esthétique majeur. La dose recommandée est de 1 à 3 mg/kg/j, le plus souvent 2 mg/kg/j répartie en 3 prises quotidiennes. La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/j. L'introduction doit se faire en hospitalisation pour les enfants âgés de moins de 8 semaines d'âge corrigé ou en cas d'autres pathologies associées. Pour les enfants âgés de plus de 8 semaines, le traitement peut être introduit en ambulatoire avec une surveillance de la fréquence cardiaque (FC) et de la tension artérielle 1 heure et

2 heures après la prise. Ces paramètres doivent être surveillés après toute augmentation de dose  $\geq 0,5$  mg/kg/j. La FC et la survenue d'une bradycardie semblent être un meilleur critère de surveillance que la tension artérielle.

Concernant le bilan préthérapeutique, les auteurs recommandent un examen clinique complet, un interrogatoire précis à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux notamment cardiaques, la mesure de la FC et de la tension artérielle. Un ECG est préconisé, surtout si la FC est basse pour l'âge (< 70 pour les moins de 1 mois, < 80 de 1 à 12 mois, < 70 pour les plus de 12 mois), en cas d'antécédents familiaux cardiaques ou s'il y a une notion d'arythmie. Une échographie cardiaque systématique n'est pas recommandée.

Dans le cadre du syndrome PHACE, le traitement par propranolol doit être introduit avec beaucoup de précaution en raison des cas rapportés d'AVC chez les patients avec anomalies des gros vaisseaux. Il convient donc d'introduire très progressivement le traitement avec une surveillance rapprochée, l'objectif étant d'éviter des variations tensionnelles importantes.

Les complications neurologiques chez les enfants atteints de PHACE traités par bêtabloquant ont été recherchées dans cette étude rétrospective, à propos de 32 enfants atteints de PHACE [31]. Parmi eux, 7 enfants étaient à haut risque d'AVC (anomalie importante d

## L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

### 3. Découvert d'une mutation de *GNAQ* à l'origine des malformations capillaires et du syndrome de Sturge-Weber

Cette étude, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, présente une avancée majeure de l'année 2013 en dermatologie et confirme l'hypothèse ancienne que les malformations capillaires (MC) et le syndrome de Sturge-Weber (SSW) ont pour origine une mutation somatique en mosaïque commune, la sévérité clinique étant fonction du moment de l'apparition de la mutation au cours du développement. Les auteurs ont étudié des prélèvements cutanés de peau de MC de tissu cérébral de SSW et de peau normale. Ils ont mis en évidence une mutation somatique activatrice en mosaïque du gène *GNAQ* chez 88 % des patients atteints du syndrome de SW et chez 92 % des patients atteints de MC. Cette mutation était absente dans tous les prélèvements des sujets contrôle. Des mutations de *GNAQ* ont été retrouvées dans le syndrome de McCune-Albright (SMA), le naevus de Ota et 50 % des mélanomes uvéaux. Cependant, la mutation de *GNAQ* retrouvée dans les MC est différente de celle identifiée dans les mélanomes uvéaux, activant de manière différente et moins importante la voie des MAP kinases [35].

### 4. Malformations capillaires et hypertrophie

Le syndrome de Klippel-Trenaunay (KT) associe une MC d'un membre à une malformation veineuse et/ou lymphatique à une hypertrophie du membre. Cette étude rétrospective porte sur 73 patients présentant une MC diffuse et étendue et une hypertrophie de sévérité variable dans le territoire ou en dehors du territoire de MC. Il n'y avait pas de complications majeures chez ces patients [36]. Lee *et al.* proposent donc d'individualiser cette entité – DCMO (*diffuse capillary malformation with overgrowth*) – qui

se distingue des autres causes de MC et hypertrophie (KT, CLOVES, syndrome de Protée, macrocéphalie [MC]) par son pronostic favorable.

Dans une autre série rétrospective plus petite à propos de 17 cas, Uihlein *et al.* [37] proposent un phénotype clinique associant MC, veines proéminentes et hypertrophie mineure d'un membre (malformation capillaro-veineuse des membres inférieurs) et distingue cette entité du KT par son pronostic beaucoup moins sévère.

### 5. Syndrome de malformation capillaire-malformation artérioveineuse

Le syndrome de malformation capillaire-malformation artérioveineuse (MC-MAV) est transmis de manière autosomique dominante et lié à une mutation du gène *RASA1*. Il se présente par de multiples MC de petite taille associées ou non à des MAV (1/3 des patients). Ainsi, le diagnostic peut être parfois difficile. Cet article propose des critères diagnostiques du syndrome MC-MAV à partir d'une revue de la littérature. Un syndrome MC-MAV est défini par la présence de nombreuses

## Nævi congénitaux et mélanome

### 1. Mélanomes

Une étude rétrospective a analysé l'évolution de l'incidence du mélanome de l'enfant et de l'adolescent aux États-Unis. De 1973 à 2009, 1 230 cas de mélanomes chez l'enfant ou l'adolescent ont été rapportés, soit une augmentation de 2 % par an. Le taux d'incidence était plus élevé chez les filles, chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans et chez ceux vivant dans des zones géographiques où l'exposition aux UV était plus faible. Le mélanome était plus fréquent sur le tronc et le visage chez les garçons et, chez les filles, sur les jambes et sur les hanches [42].

Le mélanome de l'enfant est rare, parfois de diagnostic plus difficile. Cette étude rétrospective monocentrique avait pour objectif d'étudier la pertinence des critères classiques ABCDE dans le mélanome de l'enfant et de l'adolescent. 60 cas de mélanomes et 10 cas de tumeurs mélanocytaires ambiguës étaient étudiés : 19 étaient âgés de moins de 10 ans et 51 de 11 à 19 ans. Parmi ces cas, 60 % des moins de 10 ans et 40 % des 11-19 ans ne remplissaient pas les critères ABCDE au diagnostic. Les caractéristiques des tumeurs les plus fréquemment décrites au diagnostic étaient le caractère achromique, le saignement, un aspect nodulaire, une couleur homogène, une variation de diamètre et une apparition *de novo*. Les auteurs proposent donc des critères ABCD complémentaires pour le mélanome pédiatrique : *achromic, bleeding, bump, color uniformity, de novo, any diameter*.

Sur le plan histopathologique, 44 % des tumeurs étaient inclassables au moment du diagnostic. Un décès parmi les 0-10 ans et 9 parmi les 11-19 ans étaient survenus. 70 % des enfants décédés avaient des tumeurs achromiques [43].

### 2. Nævi congénitaux multiples, mélanose neurocutanée et mutation NRAS

La compréhension du mécanisme de survenue des nævi congénitaux (NC) multiples associés à une mélanose neurocutanée se précise avec cette étude. Différentes mutations avaient été rapportées dans les NC géants (NRAS, BRAF, TP53), mais leur rôle n'était pas clair.

Cette étude retrouve une mutation oncogénique post-zygotique du gène NRAS dans les prélèvements cutanés et neurologiques chez 12 des 15 patients étudiés. Cette mutation n'était pas retrouvée dans le sang et en peau saine, confirmant qu'il s'agit bien d'une mosaïque. Une perte d'hétérozygotie était retrouvée chez 2 patients atteints de mélanome.

Les auteurs concluent que les NC multiples associée à une mélanose neurocutanée sont dus à un phénomène de mosaïque par mutation post-zygotique du codon 61 de NRAS au niveau d'une cellule progénitrice neur ectodermique [44].

### 3. NC géants : prise en charge et risque de mé

## L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

à l'âge adulte et 77 dans l'enfance [48]. La prévalence des anticorps antinucléaires, anti-histones et anti-ADN natif était respectivement de 34 %, 12 % et 8 %. Leur présence était plus fréquente que chez les sujets contrôles. La présence d'auto-anticorps n'était pas liée à l'activité des morphées ou à leur type ; leur utilité clinique semble donc modeste en dehors cependant des morphées linéaires où la présence d'auto-anticorps était corrélée à la sévérité (extension, retentissement fonctionnel).

Concernant l'évolution à long terme des morphées linéaires, cette étude monocentrique rétrospective à propos de 52 patients ayant eu une morphée linéaire dans l'enfance étudiait leur évolution par interview téléphonique [49]. Cette étude révèle que les membres sont deux fois plus atteints que le visage, les lésions se stabilisant en moyenne au bout de 5,4 ans ; l'évolution est marquée de longues périodes de rémission puis de possible reprise évolutive nécessitant un suivi à long terme de ces enfants. 31 % des patients rapportaient une maladie active à 10 ans, tous avaient des séquelles esthétiques et 38 % d'entre eux avaient un retentissement fonctionnel. Concernant la prise en charge thérapeutique, l'association corticothérapie-méthotrexate classiquement utilisée est efficace à court terme, mais ne permet pas de prévenir les récides à distance.

### 3. Rosacée et IFAG

Une étude française rétrospective a cherché à déterminer si la présence d'IFAG (*idiopathic facial aseptic granuloma*), ou pyodermite froide, était associée à la rosacée chez l'enfant, celle-ci étant définie par la présence d'au moins deux symptômes parmi flushs, érythème, télangiectasies, papulopustules sans lésions rétentionnelles, localisation sur les convexités du visage et atteinte ophtalmologique de rosacée (chalazions récidivants, hyperhémie conjonctivale et kératite) [50]. 38 cas d'IFAG étaient

inclus. 11 des 32 enfants avec un seul IFAG présentaient une rosacée et 5 des 6 enfants avec plus de deux lésions. Les enfants présentant des IFAG sont donc plus à risque de développer une rosacée ; un suivi de ces enfants est recommandé par les auteurs, notamment sur le plan ophtalmologique.

### Bibliographie

1. SAMOCHOCKI Z, BOGACZEWICZ J, JEZIORKOWSKA R *et al.* Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:238-244.
2. CHIU YE, HAVENS PL, SIEGEL DH *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:40-46.
3. CH

- Four Years Later: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:182-191.
26. HERMANS DJJ, BAULAND CG, ZWEEGERS J *et al*. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions: Propranolol in haemangioma treatment. *Br J Dermatol*, 2013;168:837-843.
  27. CAUSSÉ S, AUBERT H, SAINT-JEAN M *et al*. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*, 2013;169:125-129.
  28. AHOGO CK, EZZEDINE K, PREY S *et al*. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol*, 2013;169:1252-1256.
  29. GIACHETTI A, GARCIA-MONACO R, SOJO M *et al*. Long-Term Treatment with Oral Propranolol Reduces Relapses of Infantile Hemangiomas. [JOURNAL ARTICLE]; *Pediatr Dermatol*, 2013. AbstractPublisher Full Text.
  30. DROLET BA, FROMMELT PC, CHAMLIN SL *et al*. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*, 2012;131:128-140.
  31. METRY D, FRIEDEN IJ, HESS C *et al*. Propranolol Use in PHACE Syndrome with Cervical and Intracranial Arterial Anomalies: Collective Experience in 32 Infants. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:71-89.
  32. SIEGEL DH, SHIEH JT, KWON E *et al*. Copy Number Variation Analysis in 98 Individuals with PHACE Syndrome. *J Invest Dermatol*, 2012;133:677-684.
  33. DROLET BA, TRENOR CC, BRANDÃO LR *et al*. Consensus-Derived Practice Standards Plan for Complicated Kaposiform Hemangioendothelioma. *J Pediatr*, 2013;163:285-291.
  34. CROTEAU SE, LIANG MG, KOZAKIEWICH HP *et al*. Kaposiform Hemangioendothelioma: Atypical Features and Risks of Kasabach-Merritt Phenomenon in 107 Referrals. *J Pediatr*, 2013;162:142-147.
  35. SHIRLEY MD, TANG H, GALLIONE CJ *et al*. Sturge-Weber Syndrome and Port-Wine Stains Caused by Somatic Mutation in GNAQ. *N Engl J Med*, 2013;368:1971-1979.
  36. LEE MS, LIANG MG, MULLIKEN JB. Diffuse capillary malformation with overgrowth: A clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:589-594.
  37. UHLEIN LC, LIANG MG, FISHMAN SJ *et al*. Capillary-Venous Malformation in the Lower Limb. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:541-548.
  38. ORME CM, BOYDEN LM, CHOATE KA *et al*. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: Review of the Literature, Proposed Diagnostic Criteria, and Recommendations for Management. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:409-415.
  39. NASSERI E, PIRAM M, McCUAIG CC *et al*. Partially involuting congenital hemangiomas: A report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:75-79.
  40. MARQUE M, ROUBERTIE A, JAUSSENT A