

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 2019 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique.

■ Dermite du siège

Ce motif de consultation reste très fréquent en dermatologie pédiatrique quotidienne. L'étude de Carr *et al.* compare la prévalence et les caractéristiques des dermites du siège (DS) dans 3 pays – États-Unis, Chine et Allemagne – ainsi que les pratiques de soins associées [1]. Les cas de 1 791 nourrissons âgés de 2 à 8 mois en Chine et 2 à 18 mois aux États-Unis et en Allemagne ont été analysés (propreté acquise plus précocement en Chine).

L'atteinte périnéale était l'atteinte la plus fréquemment rapportée, les DS modérées et sévères étaient rares (1,3 % des DS en Chine, 8,7 % aux États-Unis et 14,9 % en Allemagne). Le pH de la peau était significativement plus bas chez les

enfants chinois, ainsi que l'humidité relative. Plus de topiques (crèmes barrières et émollients) étaient utilisés pour les nourrissons chinois, des topiques étaient utilisés dans environ 70 % des cas dans les 3 pays. Enfin, les DS étaient significativement moins fréquentes chez les nourrissons à peau noire. Les auteurs concluent à l'importance d'un pH acide et d'un taux d'humidité faible en prévention des DS.

■ Dermatite atopique

Les résultats de l'étude BEEP ont été publiés [2] : il s'agit d'une étude prospective multicentrique réalisée au Royaume-Uni, ayant pour objectif d'étudier l'impact d'une application quotidienne d'émollient pendant 1 an chez des nouveau-nés à haut risque de développer une dermatite atopique ([DA] antécédent familial d'atopie). 1 394 enfants ont été inclus et suivis pendant 2 ans. Cette étude conclut à l'absence de bénéfice de l'application quotidienne d'émollient pour prévenir le risque de DA chez les nouveau-nés à risque. Il y avait en outre plus d'infections cutanées dans le groupe émollient que dans le groupe contrôle.

Les traitements systémiques dans la DA sont en plein développement. Ces nouveaux traitements sont d'abord développés chez l'adulte, comme le dupilumab qui a obtenu récemment l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement pour la DA modérée à sévère de l'adulte après échec ou contre-indication à la ciclosporine. Les données de phase III ont été publiées en 2019 chez l'adolescent (12-18 ans) avec des résul-

tats et un profil de tolérance similaires à celui de l'adulte [3]. Cette étude comprenait 3 bras : traitement tous les 15 jours selon le poids (poids $\geq$ 60 kg : 300 mg ; poids < 60 kg : 200 mg), 300 mg tous les mois et placebo. L'EASI 75 était de 41,5, 38,1 et 8,2 % respectivement pour les 3 bras. Les effets secondaires rapportés étaient les conjonctivites (9,8 %) et les réactions au point d'injection (8,5 %). En France, le dupilumab est actuellement disponible dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, selon le schéma thérapeutique d'une injection tous les 15 jours de 200 mg pour un poids < 60 kg et de 300 mg pour un poids $\geq$ 60 kg. Des études sont actuellement en cours chez les enfants plus jeunes.

Des études sont également en cours chez les adolescents et les enfants avec les anti-JAK (baricitinib et upadacitinib), et on peut constater un développement particulièrement rapide de ces traitements chez l'enfant. Enfin, de nouvelles molécules sont développées actuellement en topique, avec notamment le développement d'un inhibiteur pan-JAK topique (delgocitinib).

■ Pelade

Une méta-analyse sur l'utilisation du méthotrexate (MTX) dans la pelade a été publiée [4]. 16 études ont été retenues. Les auteurs constatent que peu de données sont disponibles concernant le traitement par méthotrexate dans la pelade. Une bonne réponse a été observée chez 63 % des patients et une réponse complète chez 36 % des patients. La repousse initiale est

I L'Année thérapeutique

observée après 3 mois de traitement et une repousse complète en 6-12 mois. Le méthotrexate apparaît, au vu de ces données, comme un traitement efficace en monothérapie et en association à une faible dose de corticoïdes ([CS] taux de repousse plus important pour l'association MTX et CS vs MTX seul). Le traitement semble plus efficace chez les adultes que chez les enfants. Une grande proportion de patients récidive (47 %). Les taux de complications étaient acceptables et similaires entre patients adultes et pédiatriques. Les résultats du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) réalisé en France à propos de l'utilisation du méthotrexate dans la pelade devraient être publiés prochainement.

Les données sont concordantes avec les résultats de cette étude à propos des données de 10 enfants traités dans un centre en Australie associées à une revue de la littérature [5]. Dans l'ensemble, 7 cas (70 %) ont répondu au traitement par MTX. 3 enfants avaient une réponse jugée insuffisante. Aucun effet secondaire grave n'a été signalé. La revue de la littérature a montré des taux de réponse de 49,7 %, des récurrences dans 30 % et des effets secondaires dans 15,7 % des cas.

Concernant le traitement par les inhibiteurs de JAK dans la pelade, des données de la littérature à propos de série de cas ou d'essai de faible effectif sont disponibles. Les molécules utilisées sont le tofacitinib, le ruxolitinib et le baricitinib. L'ensemble de ces données est synthétisé dans une revue de la littérature qui montre que, sur 30 études et 289 cas, il y avait 72,4 % de répondeurs, 45,7 % de bons répondeurs et 21,4 % de répondeurs partiels [6]. Le délai moyen de repousse était de $2,2 \pm 6,7$ mois et le délai de la repousse complète était de $6,7 \pm 2,2$ mois. Les 37 récurrences se sont produites lorsque le traitement a été arrêté après un délai moyen de 2,7 mois. La voie orale était significativement associée à une meilleure réponse au traite-

ment par rapport au traitement topique. Aucune différence n'a été montrée entre les cas pédiatriques et les adultes mais les données pédiatriques sont essentiellement des séries de cas. Il existe des éléments prometteurs mais de faible qualité scientifique concernant l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade. De futures études randomisées de grande envergure sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Deux séries de cas d'enfants atteints de pelade traités par tofacitinib (dose variable selon les cas, de 2,5 mg/j à 5 mg 2 fois par jour) ont été publiées, l'une taïwanaise à propos de 3 cas [7] et l'autre américaine à propos de 4 cas [8], avec dans tous les cas une bonne réponse.

■ DRESS pédiatrique

Une série de 10 cas de DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) pédiatriques a été rapportée par une équipe américaine de l'Indiana, accompagnée d'une revue de la littérature [9]. Cette étude est intéressante car cette toxidermie est rare chez l'enfant et souvent méconnue des pédiatres entraînant un retard diagnostique, parfois confondue avec une maladie de Kawasaki.

Concernant les 10 cas, tous les patients avaient de la fièvre, 70 % avaient un œdème facial et 50 % des adénopathies ou une hépatosplénomégalie. Tous les patients avaient une éruption cutanée, avec un rash morbilliforme pour 9 enfants. Le délai moyen après la prise du traitement était de 4 semaines, les médicaments imputables étaient des antibiotiques dans 62,5 % des cas et des antiépileptiques dans 37,5 % des cas. Il est à noter que tous les enfants ayant un DRESS induit par la lamotrigine avaient des ulcérations muqueuses. 3 enfants ont développé ensuite des manifestations auto-immunes (deux thyroïdites de Hashimoto et une connectivite). Une étude similaire est en cours en France.

■ Sclérodémie cutanée de l'enfant

Le méthotrexate a démontré son efficacité pour le traitement de la sclérodémie juvénile localisée. Une étude rétrospective française s'est intéressée aux enfants présentant une sclérodémie cutanée résistante au méthotrexate [10]. Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle entre 2007 et 2016 qui a inclus tous les enfants vus en dermatologie et rhumatologie pédiatriques atteints de sclérodémie localisée active et traités par méthotrexate pendant au moins 4 mois. Au total, 57 patients ont été inclus. La posologie du méthotrexate variait de 7 à 15 mg/m²/semaine. Seuls 4 patients étaient résistants et aucune caractéristique commune n'a pu être identifiée entre ces 4 patients.

■ Vascularites systémiques de l'enfant

Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant la prise en charge des vascularites de l'adulte a été mis à jour en juin 2019. Les vascularites systémiques de l'enfant sont des maladies rares avec peu de niveau de preuve et peu de données. Leur prise en charge est spécialisée et diffère parfois de celle de l'adulte. Un consensus d'experts européens a été publié en 2019 [11].

Les vascularites systémiques pédiatriques sont rares, elles englobent la périartérite noueuse (PAN) systémique, la granulomatosose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatosose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) et la maladie de Takayasu. L'incidence de ces maladies est rare (< 1/100 000 pour chaque maladie). Le traitement correspond souvent au traitement chez l'adulte ou basé sur de petites descriptions de cohortes. De manière générale, il consiste en une phase d'induction suivie par une phase de traitement sur le long terme. Le traitement d'induction consiste en des bolus

de corticoïdes, du cyclophosphamide (CYC) IV et un échange plasmatique. En fonction de la toxicité du CYC (du risque de cancérogénèse et de gonadotoxicité), d'autres traitements alternatifs peuvent être proposés selon les vascularites.

Pour les GPA, PAM et vascularites associées aux anticorps antineutrophiles cytoplasmiques (ANCA), la classification EULAR/PRINTO sert de référence. Pour l'EGPA, il n'y a pas de réels critères de classification et il est important d'éliminer les autres causes d'hyperéosinophilie. Pour la PAN, il faut évoquer le diagnostic différentiel de vascularite monogénique (déficit en ADA2).

■ Infectiologie

L'herpès labial récurrent chez l'enfant est fréquent mais peu d'études évaluent cette problématique. Des auteurs américains ont réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer la prévalence, le traitement et les complications de l'herpès labial récurrent chez l'enfant [12]. Concernant la prévalence, elle est évaluée entre 0,72 et 5,2 %. Il n'y a pas de recommandations claires concernant le traitement des récurrences et le traitement prophylactique, mais les auteurs mentionnent l'extension des recommandations de l'adulte à l'enfant de plus de 12 ans. Les conséquences possibles sont le retentissement sur la qualité de vie, qui n'a pas été évalué dans des études, mais aussi le risque de Kaposi-Juliusberg et d'érythème polymorphe.

■ Infection à SARM communautaire chez l'enfant

De 2012 à 2015, des enfants – par ailleurs en bonne santé – atteints de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) confirmé par culture et d'apparition communautaire d'infections ont été recrutés dans une cohorte américaine de Saint-Louis (Missouri, États-Unis) [13]. Les autres membres

de la famille ou les proches (personnes dormant à la maison au moins 4 nuits par semaine) et les chiens et chats entrant à l'intérieur ont également été inclus. Une visite initiale à domicile suivie par 4 visites trimestrielles sur 12 mois étaient réalisées. À chaque visite, des entretiens et des prélèvements pour culture pour recherche de staphylocoque doré (SA) ont été réalisés (3 prélèvements par individu, 2 prélèvements pour les animaux et 21 prélèvements environnementaux). Le typage moléculaire a été effectué par PCR pour définir des souches distinctes de SA.

Parmi les membres du foyer, les animaux domestiques et les surfaces environnementales, 1 267 événements d'acquisition de souches ont été observés. Les acquisitions étaient : 510 introductions de nouvelles souches dans les foyers et 602 événements de transmission au sein du foyer. Le lavage fréquent des mains a diminué la probabilité de l'introduction d'une nouvelle souche dans le foyer (OR : 0,86). Les cas de transmission au sein d'un foyer partageaient plus souvent des chambres avec des individus porteurs (OR : 1,33), vivaient dans des maisons avec une contamination environnementale à SA plus élevée (OR : 3,97) et signalaient une infection de la peau et des tissus mous à intervalles réguliers (OR : 1,32). Le partage des serviettes de bain était également un facteur de risque (OR : 1,25). Les animaux domestiques étaient souvent contaminés, mais rarement la seule source de transmission.

■ Fréquence et description des atteintes cutanéomuqueuses liées aux pneumopathies à mycoplasme

Une revue récente de la classification des réactions cutanées chez l'enfant propose le terme de MIRM (*Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis*) pour caractériser l'atteinte cutanéomuqueuse liée aux infections et notam-

ment aux pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* [14]. Cette atteinte se caractérise par une atteinte surtout muqueuse (buccale, ophtalmologique et génitale), sans atteinte en cocarde typique de l'érythème polymorphe. Elle est donc différente de l'érythème polymorphe classique et est à distinguer du syndrome de Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse.

Une étude de cohorte longitudinale prospective [15], cherchant à évaluer la fréquence des MIRM dus à *Mycoplasma*, a inclus 152 enfants âgés de 3 à 18 ans avec pneumopathie communautaire du 1^{er} mai 2016 au 30 avril 2017 à Zurich. L'objectif de l'étude était de préciser le type et la fréquence des atteintes cutanéomuqueuses associées aux pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* avérées. Afin de confirmer les cas et de les différencier des porteurs de *M. pneumoniae*, un prélèvement par PCR sur prélèvement oropharyngé et une sérologie avec présence d'IgM étaient nécessaires. Parmi 152 enfants atteints de pneumopathie, 44 avaient une infection à *M. pneumoniae*, dont 10 ont eu une éruption cutanéomuqueuse *versus* 3/108 pour les infections autres. Parmi les patients ayant une pneumopathie à *M. pneumoniae*, l'atteinte cutanéomuqueuse était significativement associée à une plus longue durée de fièvre, une CRP plus élevée, une hospitalisation plus fréquente, un besoin plus fréquent en oxygène et un plus grand nombre de séquelles.

Les résultats suggèrent que la maladie mucocutanée est une manifestation fréquente de l'infection à *M. pneumoniae*, avec atteinte surtout muqueuse chez les enfants, et qu'elle est associée à une augmentation de l'inflammation systémique et de la morbidité ainsi qu'à un risque plus élevé de séquelles à long terme.

■ Nævus congénitaux

De nouvelles connaissances ont été publiées en 2019 concernant les nævus

I L'Année thérapeutique

congénitaux (NC), les données moléculaires associées, leur évolution.

Concernant leur évolution, l'étude de Polubothu *et al.* montre que la couleur finale du nævus est corrélée au phototype, ce qui explique le pâlisement de certains nævus au cours du temps [16]. Ainsi, le caractère très foncé du nævus à la naissance n'est pas définitif et les NC peuvent s'éclaircir en cas de phototype peu élevé. La couleur finale du nævus mélanocytaire congénital (CMN) dans l'enfance est liée à la couleur de la peau de l'individu, n'est pas liée à la couleur du NC à la naissance et est non modifiée par les techniques d'ablation superficielle (curetage).

La même équipe a étudié les corrélations génotype/phénotype dans les NC [17]. Les NC de toutes tailles sont le plus souvent provoqués par des mutations *NRAS*. Les mutations *BRAF* sont retrouvées plus rarement dans les NC multiples et semblent être associées à un phénotype multinodulaire. Le génotype dans cette cohorte n'était pas associé à des différences d'incidence de l'atteinte neurologique dans l'enfance. Cependant, un génotypage doit être réalisé en cas de mélanome suspecté, afin de mieux orienter le traitement étant donné le développement actuel des thérapies ciblées.

Les NC peuvent se compliquer d'un mélanome, d'une mélanose neurocutanée, d'une douleur, d'un prurit et d'un retentissement esthétique. Les options de traitement actuelles comprennent l'exérèse chirurgicale et la prise en charge médicale des symptômes associés. Mais ces techniques restent peu efficaces. Les auteurs [18] rapportent ici le cas d'un enfant de 7 ans atteint d'un NC géant avec une forte composante proliférative associé à une mutation *BRAF*. Elle a été traitée par tramétinib, un inhibiteur de MEK, ce qui a permis une résolution rapide de la douleur et du prurit et une réduction importante du volume du NC.

Une équipe française a étudié un modèle de xénogreffe de NC issus de patients sur des souris [19]. Ces NC étaient mutés *NRAS*. Un inhibiteur de la voie MEK/AKT administré par voie intradermique dans les NC greffés chez les souris permettait une réduction significative des NC. Ce traitement pourrait constituer une alternative à la chirurgie d'après les auteurs.

Tumeurs et malformations vasculaires

En 2019, un consensus d'experts américains sur la prise en charge des hémangiomes a été publié [20]. Ce consensus

est intéressant car le dernier consensus européen date de 2015. Les principaux points de cet article sont :

>>> La croissance des hémangiomes infantiles (HI) la plus rapide se produit entre 1 et 3 mois. Bien que les HI involuent spontanément, ce processus peut être incomplet, laissant des séquelles cutanées. Cela est particulièrement vrai pour les HI épais.

>>> Il existe une fenêtre d'opportunité pour traiter les HI problématiques. Il faut consulter tôt (avant 1 mois) pour les lésions potentiellement à haut risque en raison des associations suivantes (fig. 1) : risque de séquelle esthétique (la raison

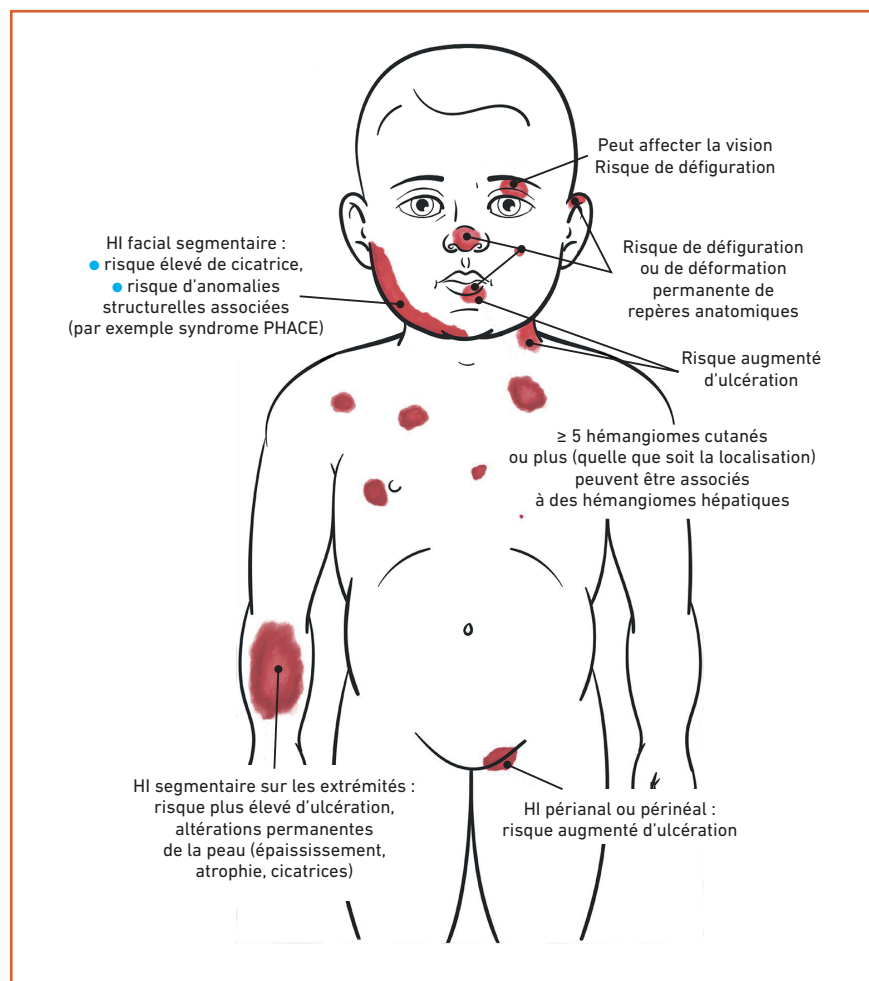


Fig. 1 : Hémangiomes infantiles (HI) problématiques (d'après Krowchuk *et al.* [20]).

la plus courante pour laquelle un traitement est nécessaire), complications avec risque vital, retentissement fonctionnel, ulcération et anomalies sous-jacentes.

>>> Le propranolol par voie orale est le traitement de choix pour les HI problématiques qui nécessitent une thérapie systémique.

>>> Le timolol topique peut être utilisé pour traiter certains HI minces et/ou superficiels.

>>> La chirurgie et/ou le traitement au laser sont les plus utiles pour le traitement des changements cutanés résiduels après involution. Ils peuvent être utilisés plus tôt pour traiter certains HI.

Le retentissement esthétique peut être difficile à évaluer initialement. Ce risque est le plus élevé pour les HI épais (fraise), surtout lorsqu'il y a un effet de rebord entre la peau normale et la peau lésionnelle. Cependant, l'évolution de l'épaississement peut être difficile à prévoir initialement.

Habituellement, la phase proliférative des HI a lieu pendant les premiers mois de vie. Cependant, des HI de croissance tardive sont rapportés. Une étude rétrospective américaine rapporte 59 cas de HI à croissance tardive [21]. Les facteurs de risque sont une localisation profonde, un caractère segmentaire (20 des 38 HI segmentaires de cette étude avaient des critères de syndrome PHACE) et une localisation tête et cou. Ces HI peuvent nécessiter un traitement prolongé par propranolol. Les mécanismes précis de cette croissance tardive sont mal connus.

Le traitement par propranolol dans le syndrome PHACE avait été controversé avec un risque théorique d'accident vasculaire cérébral (AVC). Une étude à propos de l'utilisation du propranolol dans le syndrome PHACE est rassurante [22]. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique américaine à propos de 76 enfants atteints de syndrome

PHACE traités par propranolol, l'âge moyen de début du traitement était de 56 jours. Aucun effet indésirable sévère n'était rapporté. Les effets indésirables peu sévères étaient comparables à ceux observés pour le traitement des HI hors syndrome PHACE : troubles du sommeil, effets secondaires digestifs ou gastro-intestinaux.

À propos du syndrome PHACE, une étude rapporte l'association à ce syndrome ainsi qu'au syndrome PELVIS/LUMBAR de la présence d'hamartome [23]. Les auteurs montrent une nouvelle association entre le syndrome PHACE et l'hamartome mésoenchymateux rhabdomyomateux (RMH), et entre le syndrome PHACE et les hamartomes du menton. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'hamartome mésoenchymateux rhabdomyomateux est lié à un défaut du développement des cellules mésoenchymateuses, pouvant faire envisager une piste physiopathologique pour le syndrome PHACE.

Peu de données sont disponibles à ce jour sur l'évolution du syndrome PHACE à l'âge adulte. Une petite série permet de donner quelques informations intéressantes [24] : 18 adultes – 17 femmes et un homme transgenre – ont répondu au sondage. Les répondants étaient âgés de 18 à 59 ans, 24 ans étant l'âge moyen. 80 % avaient des céphalées et 17 % des signes évocateurs d'AVC, diagnostiqués plus tard comme des migraines atypiques. 33 % ont signalé une baisse d'audition et 67 % ont eu des problèmes dentaires. Un patient a eu 2 dissections artérielles. Les séquelles neurologiques, avec au premier plan les céphalées, sont donc fréquentes, ces données étant à valider sur un plus grand nombre de patients.

En 2019, un PNDS pour la prise en charge du lymphœdème primaire de l'enfant a été publié. Ce document est une aide concrète à la pratique avec une description des différents examens à réaliser, des diagnostics différentiels, des syndromes pouvant être associés au

lymphœdème primaire et de la prise en charge pratique (drainage, compression).

Dans le domaine des malformations vasculaires, plusieurs études rapportent l'efficacité du sirolimus. Une étude espagnole rapporte son efficacité dans la prise en charge des malformations lymphatiques superficielles [25]. La population étudiée était composée de 11 patients d'un âge moyen 10,5 ans. Tous ont été traités avec de la rapamycine topique : 6 patients avec une concentration de 1 %, 1 avec une concentration de 0,8 % et 4 avec une concentration de 0,4 %. Des modifications de l'aspect clinique des lésions ont été observées chez tous les patients et les symptômes associés, présents chez 9 patients sur 11, se sont améliorés dans tous les cas. Le temps de suivi moyen était de 16,1 mois. Un PHRC national coordonné par le Pr Maruani, évaluant l'efficacité du sirolimus topique dans cette indication, est en cours et permettra peut-être de valider ces données.

Le spectre des tableaux cliniques associés à une mutation *PIK3CA* en mosaïque est appelé PROS (*PIK3CA related overgrowth syndrome*). Dans la mesure où *PIK3CA* se trouve sur la voie de signalisation de mTOR, le sirolimus a été utilisé pour le traitement de ces pathologies. 39 patients atteints de PROS ont été inclus [26]. 30 patients ont terminé l'étude. Le taux résiduel cible de sirolimus était de 2 à 6 ng/mL. Le sirolimus a induit une réduction du pourcentage moyen de volume total de tissus de -7,2 % (SD [déviations standard] : 16,0 ; $p = 0,04$) sur les sites affectés, mais pas sur les sites non affectés (+1,7 % ; SD : 11,5 ; $p = 0,48$; $n = 23$ évaluable). 28 participants sur 39 (72 %) ont eu au moins un événement indésirable lié au sirolimus, dont 37 % étaient de grade 3 ou 4, et 7/39 (18 %) ont arrêté l'étude à cause de ces effets secondaires. Cette étude suggère que le sirolimus à faible dose peut réduire de manière modérée les lésions hypertrophiques mais au prix d'effets indésirables non rares.

L'Année thérapeutique

Génodermatoses

Deux études du Pr Bessis ont été publiées en 2019 à propos des manifestations cutanées dans les syndromes cardio-facio-cutanés (SCFC) et dans les syndromes de Noonan.

Le SCFC appartient au groupe des RASopathies. Il est causé par une mutation activatrice germinale dans les gènes de la voie *Ras-mitogen activated protein kinase* (MAPK) : *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2* et *KRAS*. La première étude est une étude prospective sur 4 ans multicentrique [27]. 45 patients ont été inclus. Les anomalies capillaires étaient toujours présentes, y compris la rareté ou l'absence de sourcils, et des cheveux ondulés ou bouclés chez 73 et 69 % des patients respectivement. La kératose pilaire (KP), l'ulérythème ophryogène (UO), l'hyperkératose palmoplantaire (PPHK) et les nævus mélanocytaires multiples (MMN, plus de 50 nævus) ont été notés chez 82, 44, 27 et 29 % des patients respectivement. La rareté ou l'absence de sourcils, l'association d'UO et de PPHK, la KP diffuse et les

nævus multiples différencient le mieux les SCFC des syndromes de Noonan et de Costello. L'acitrétine orale peut être très utile pour la prise en charge thérapeutique de la PPHK, alors que le sirolimus topique 1 % n'est pas efficace pour le traitement de l'UO. Aucune corrélation phénotype/génotype n'a été identifiée.

Concernant le syndrome de Noonan (SN), 129 patients atteints de NS ont été recrutés, dont 65 patients atteints de SN associé à une mutation *PTPN11*, 34 patients atteints de SN avec lentigines multiples (SN-ML) associé à une mutation *PTPN11* (SNML) et 30 patients atteints de SN qui avaient une mutation autre que *PTPN11* [28]. Cette étude montre que les SN avec des mutations *PTPN11* sont généralement associés à une atteinte cutanée légère et non spécifique (ecchymoses faciles). Les SN-ML sont généralement associés à des mutations spécifiques de *PTPN11*, mais les formes atypiques peuvent être liées à des mutations *RAF1* ou *NRAS*. Les syndromes de Noonan sans mutation *PTPN11* sont associés à des troubles de la kératinisation (kératoses pilaire, kératodermie palmo-

plantaire, UO) et des anomalies des phanères (raréfaction des cheveux, absence de cils), ces dernières étant fréquemment observées dans les SCFC.

Des recommandations d'expert très didactiques ont été publiées récemment [29]. Cette revue refait le point sur la prise en charge des génodermatoses liées au phénomène de mosaïque. Ce concept de mosaïque est ancien mais a connu un développement moléculaire rapide ces dernières années grâce au développement de nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, permettant de détecter des mutations présentes à un taux plus faible. Le phénotype lié aux mutations génétiques en mosaïque dépend du moment de la survenue de la mutation dans l'embryogénèse et du type de cellules impliqué (fig. 2). Par exemple, la même mutation *BRAF V600E* peut être à l'origine d'un syringocystadénome papillifère, d'une malformation artérioveineuse ou d'un nævus congénital géant.

Le bilan à réaliser dépend évidemment de la clinique. Un prélèvement pour his-

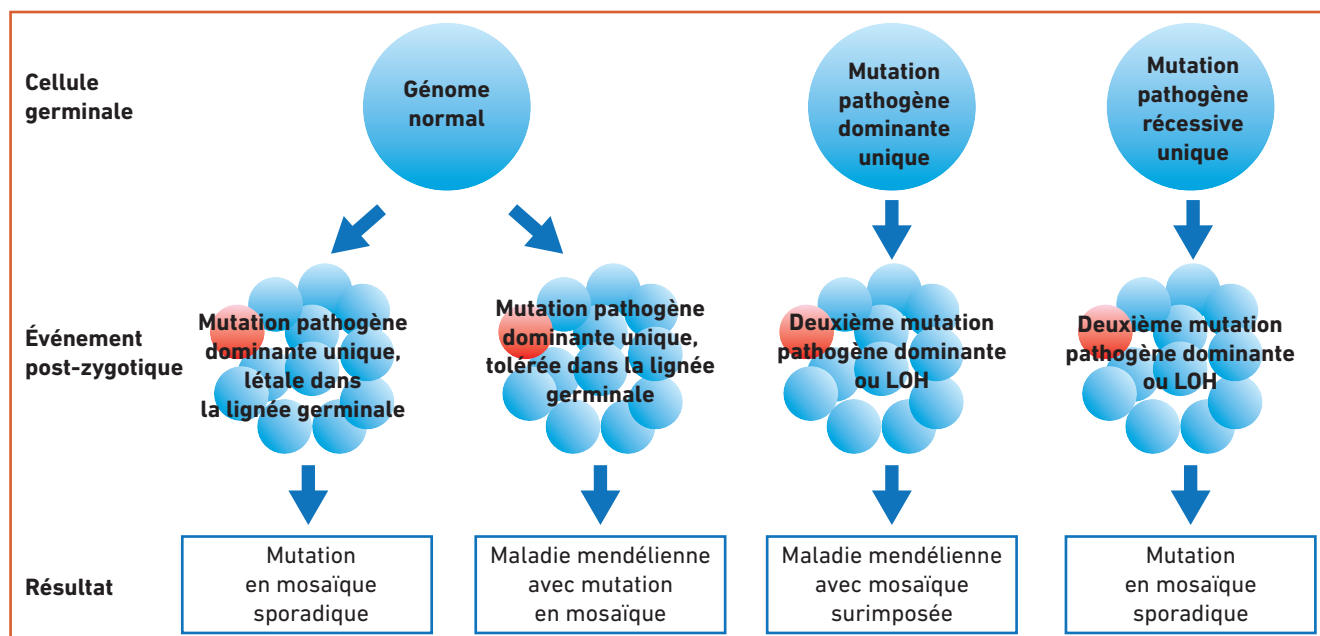


Fig. 2 : Le phénotype lié aux mutations génétiques en mosaïque dépend du moment de la survenue de la mutation dans l'embryogénèse et du type de cellules impliqué. LOH : perte d'hétérozygotie (d'après Kinsler *et al.* [29]).

tologie est souvent utile. Un bilan biologique pour rechercher des anomalies endocriniennes, notamment phosphocalciques, est indiqué devant des mutations *HRAS* et *KRAS*. Et au cas par cas peuvent être réalisés des radiographies de squelette, une IRM cérébrale, un examen ophtalmologique. Le test génétique sera réalisé également selon la clinique et en premier lieu sur un prélèvement tissulaire en zone atteinte.

De nouvelles thérapies ciblées sont en développement et peuvent être utilisées pour la prise en charge de ces pathologies : on peut retenir notamment le sirolimus dans les malformations vasculaires, les inhibiteurs de *PIK3CA* dans les PROS, les inhibiteurs d'AKT dans les syndromes de Protée et, enfin, les inhibiteurs de MEK (tramétinib) dans les nævus congénitaux multiples avec retentissement important (mélanome ou atteinte neurologique).

BIBLIOGRAPHIE

1. CARR AN, DEWITT T, CORK MJ *et al.* Diaper dermatitis prevalence and severity: Global perspective on the impact of caregiver behavior. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:130-136.
2. CHALMERS JR, HAINES RH, BRADSHAW LE *et al.* Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*, 2020;395:962-972.
3. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
4. PHAN K, RAMACHANDRAN V, SEBARATNAM DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:120-127.e2.
5. PHAN K, LEE G, FISCHER G. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis. *Australas J Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
6. PHAN K, SEBARATNAM DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856.
7. DAI YX, CHEN CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1164-1166.
8. CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:568-570.
9. OBERLIN KE, RAHNAMA-MOGHADAM S, ALOMARI AK *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Pediatric case series and literature review. *Pediatr Dermatol*, 2019; 36:887-892.
10. HARDY J, BORALEVI F, MALLET S *et al.* Clinical profile of methotrexate-resistant juvenile localised scleroderma. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:539-543.
11. DE GRAEFF N, GROOT N, BROGAN P *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative. *Rheumatology*, 2020; 59:919.
12. AHLUWALIA J, HAN A, KUSARI A *et al.* Recurrent herpes labialis in the pediatric population: Prevalence, therapeutic studies, and associated complications. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:808-814.
13. MORK RL, HOGAN PG, MUENKS CE *et al.* Longitudinal, strain-specific *Staphylococcus aureus* introduction and transmission events in households of children with community-associated methicillin-resistant *S aureus* skin and soft tissue infection: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2020;20:188-198.
14. Pediatric Dermatology Research Alliance (PeDRA). Redefining severe cutaneous reactions in children. Accessed September 11, 2019.
15. MEYER SAUTEUR PM, THEILER M, BUETTCHER M *et al.* Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
16. POLUBOTHU S, KINSLER VA. Final congenital melanocytic naevi colour is determined by normal skin colour and unaltered by superficial removal techniques: a longitudinal study. *Br J Dermatol*, 2020;182:721-728.
17. POLUBOTHU S, MCGUIRE N, AL-OLABI L *et al.* Does the gene matter? Genotype-phenotype and genotype-outcome associations in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2020;182:e55-e84.
18. MIR A, AGIM NG, KANE AA *et al.* Giant congenital melanocytic nevus treated with trametinib. *Pediatrics*, 2019;143.
19. ROUILLE T, ARACTINGI S, KADLUB N *et al.* Local inhibition of MEK/Akt prevents cellular growth in human congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2004-2015.e13.
20. KROWCHUK DP, FRIEDEN IJ, MANCINI AJ *et al.* Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics*, 2019;143.
21. O'BRIEN KF, SHAH SD, POPE E *et al.* Late growth of infantile hemangiomas in children >3 years of age: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80:493-499.
22. OLSEN GM, HANSEN LM, STEFANKO NS *et al.* Evaluating the safety of oral propranolol therapy in patients with PHACE syndrome. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
23. STEFANKO NS, DAVIES OMT, BEATO MJ *et al.* Hamartomas and midline anomalies in association with infantile hemangiomas, PHACE, and LUMBAR syndromes. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:78-85.
24. STEFANKO NS, COSSIO ML, POWELL J *et al.* Natural history of PHACE syndrome: A survey of adults with PHACE. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:618-622.
25. DODDS M, TOLLEFSON M, CASTELO-SOCCIO L *et al.* Treatment of superficial vascular anomalies with topical sirolimus: A multicenter case series. *Pediatr Dermatol*, 2020;97:272-277.
26. PARKER VER, KEPPLER-NOREUIL KM, FAIVRE L *et al.* Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Genet Med*, 2019;21:1189-1198.
27. BESSIS D, MORICE-PICARD F, BOURRAT E *et al.* Dermatological manifestations in cardiofaciocutaneous syndrome: a prospective multicentric study of 45 mutation-positive patients. *Br J Dermatol*, 2019;180:172-180.
28. BESSIS D, MIQUEL J, BOURRAT E *et al.* Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation. *Br J Dermatol*, 2019;180:1438-1448.
29. KINSLER VA, BOCCARA O, FRAITAG S *et al.* Mosaic abnormalities of the skin: review and guidelines from the European Reference Network for rare skin diseases. *Br J Dermatol*, 2020;182:552-563.

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