L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?

H. AUBERT
Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Dermatite atopique (DA) : nouveaux traitements systémiques

Les traitements actuellement disponibles dans la DA de l'enfant sont le dupixent à partir de 6 mois (les données de l'étude de phase III ont été publiées précédemment [1], les données de l'accès précoce en France seront présentées prochainement), et l'upadacitinib à partir de 12 ans.

Les alternatives thérapeutiques sont donc moins nombreuses que chez l'adulte et les besoins tout aussi importants !

Les données de l'étude de phase III Breeze-AD Peds sur le traitement de la DA de l'enfant par baricitinib en association aux dermocorticoïdes ont été publiées. Les patients (âgés de 2 à < 18 ans) ont été randomisés (1:1:1:1) pour recevoir 1 x/j une faible dose de baricitinib (équivalent à 1 mg = 0,5 mg pour les 2-10 ans et 1 mg pour les > 10 ans), une dose moyenne (équivalent à 2 mg = 1 mg pour les 2-10 ans et 2 mg pour les > 10 ans), une forte dose (équivalent à 4 mg = 2 mg pour les 2-10 ans et 4 mg pour les > 10 ans) ou un placebo pendant 16 semaines. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu un score *Investigator Global Assessment* (vIGA-AD) de 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points à la semaine 16. Au total, 483 patients ont été randomisés (âge moyen de 12 ans). L'équivalent de 4 mg de baricitinib a permis une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) de l'état de santé des patients sur tous les critères d'évaluation à 16 semaines (vIGA 0/1 avec amélioration ≥ 2 points, EASI-75, EASI-90, SCORAD 75, changement moyen du score EASI et diminution du prurit) (***fig. 1***). Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement dans cette population pédiatrique ayant reçu une dose équivalente à 4 mg de baricitinib étaient les suivants : douleurs abdominales, acné, maux de tête, diarrhée, rhinopharyngite et infection des voies respiratoires supérieures [2]. Ainsi, le baricitinib, pourrait être disponible chez l'enfant, son remboursement en France est en attente.

Le **tralokinumab** devrait également être bientôt disponible pour le traitement de la DA de l'adolescent à partir de 12 ans avec les résultats de cette étude de phase III : ECZTRA 6 [3]. 301 patients étaient randomisés, 289 analysés. Un plus grand nombre de patients recevant 150 mg de tralokinumab (n = 98) et tralokinumab 300 mg (n = 97), ont atteint un score IGA de 0 ou 1 sans traitement local de secours à la semaine 16 (critère de jugement principal) (21 [21,4 %] et 17 [17,5 %], respectivement) par rapport au placebo (n = 94 ; 4 [4,3 %]) ($p < 0,001$). Un plus grand nombre de patients recevant le tralokinumab, 150 mg (28 [28,6 %]) et le tralokinumab, 300 mg, (27 [27,8 %]) par rapport au placebo (6 [6,4 %]) ont atteint l'EASI 75 sans traitement de secours à la semaine 16 ($p < 0,001$). Le taux de conjonctivite était de 3,1 % et 4,1 % dans les bras traitements et 2,1 % dans le bras placebo. Le tralokinumab, en attente de remboursement chez l'adolescent en France, a une AMM à la posologie de 300 mg/2 semaines à partir de 12 ans (meilleurs résultats sur les critères de jugement secondaires avec ce dosage).

Le **nemolizumab** est un anticorps monoclonal ciblant l'interleukine 31. Son efficacité sur le prurit dans la DA et le prurigo, a été démontrée chez l'adulte et les adolescents âgés de ≥ 13 ans. Cette étude évalue l'efficacité du nemolizumab chez les enfants âgés de 6 à 12 ans atteints de DA sur la réduction du prurit. Il s'agit d'une étude de phase III portant sur 98 enfants japonais. Les auteurs ont observé une amélioration plus importante du prurit avec le nemolizumab (dès le jour 2 après la première administration du traitement) par rapport au placebo. Le profil de tolérance global était similaire à celui précédemment rapporté chez les patients âgés de ≥ 13 ans et le nemolizumab a également amélioré la qualité de vie [4].

Étude TREAT

De nouvelles données sont également disponibles concernant les traitements systémiques, dit conventionnels : la ciclosporine et le méthotrexate, qui n'ont pas d'AMM pédiatriques. Une étude ran-

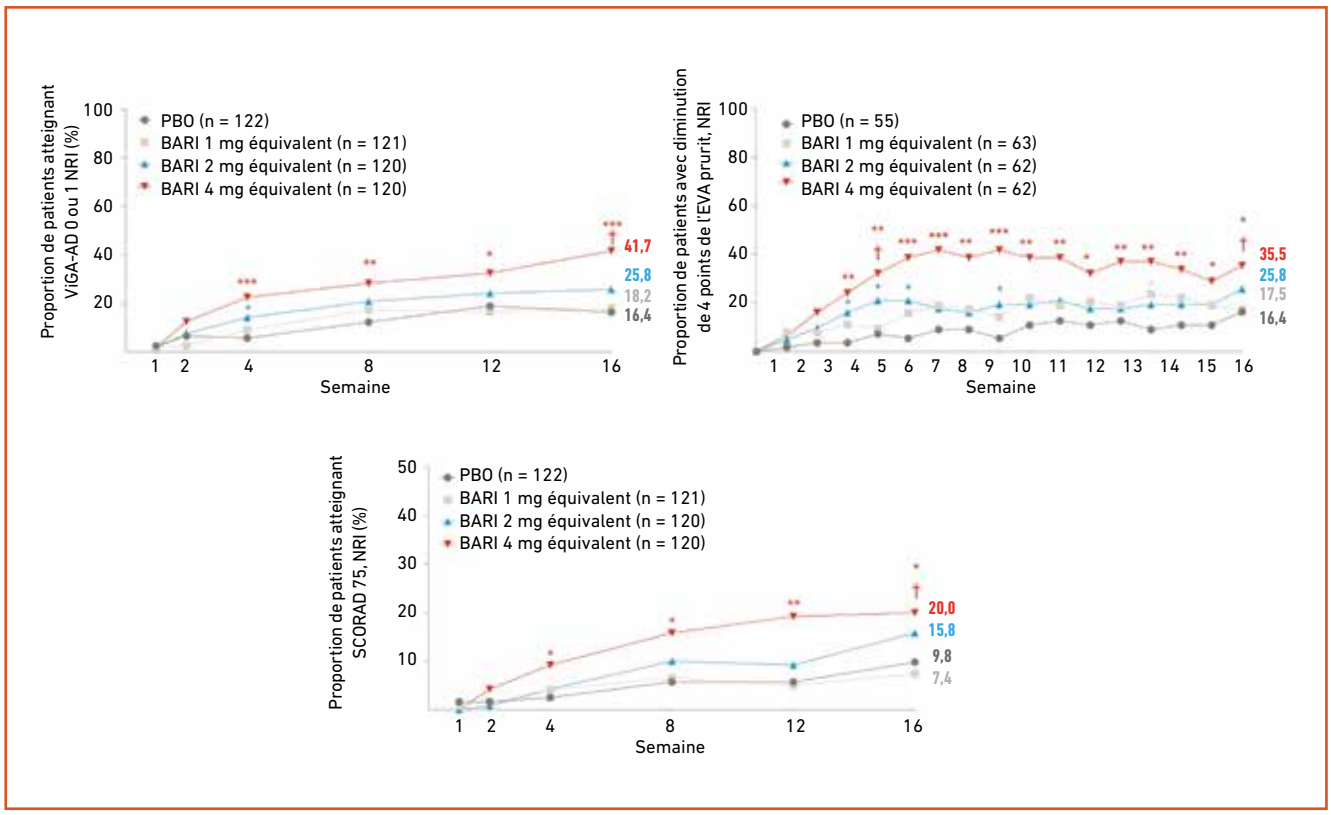

Fig. 1 : Efficacité du baricitinib chez l'enfant.

domisée contrôlée visant à comparer l'efficacité et la tolérance du méthotrexate et la ciclosporine chez les enfants de 2 à 16 ans atteints de DA a été réalisée dans 13 centres en Irlande et au Royaume-Uni. 103 enfants en échec de traitement local ont été inclus. Ils recevaient soit la ciclosporine 4 mg/kg/j (n = 52) soit le méthotrexate 0,4 mg/kg/j (n = 51) pendant 36 semaines, puis le traitement était arrêté avec une période de surveillance de 24 semaines. Le critère de jugement principal était le score SCORAD objectif. Une amélioration significativement plus rapide avec la ciclosporine *vs* MTX a été observée à la semaine 12, mais l'efficacité était plus importante avec le MTX à la semaine 36 et pendant toute la phase de surveillance (***fig. 2***). Plus de patients du bras ciclosporine ont rapporté une poussée à l'arrêt du traitement (48 % bras ciclo *vs* 35 % bras MTX). Le nombre d'effets secondaires était comparable dans les deux bras [5].

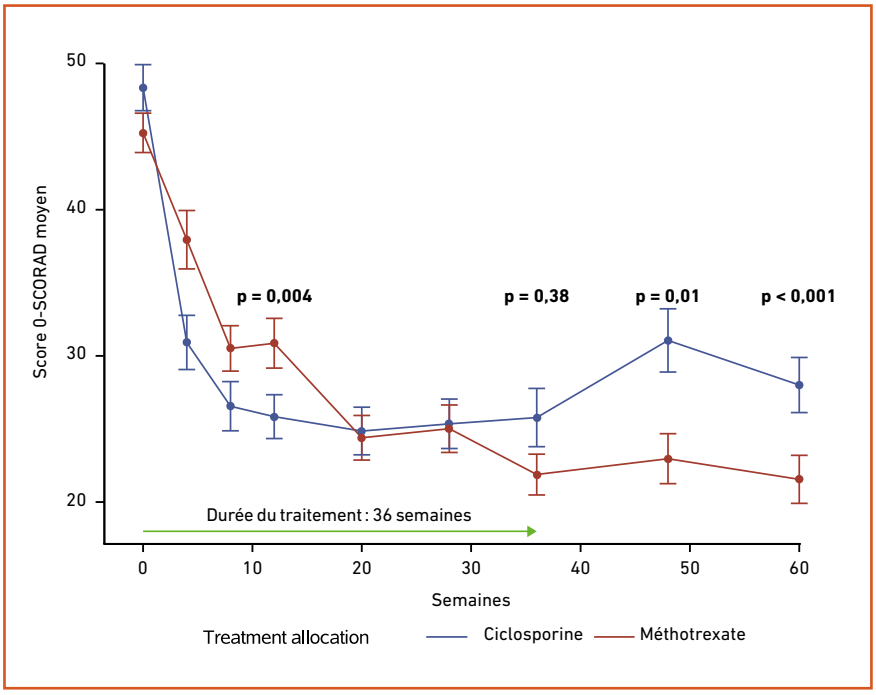

Fig. 2 : Résultats de l'étude TREAT ciclosporine *vs* methotrexate chez l'enfant.

L'Année thérapeutique

Dermatite atopique et comorbidités

La DA et l'allergie alimentaire (AA) ont en commun une inflammation de type 2 et coexistent fréquemment, mais la proportion précise de patients atteints de DA et de AA ainsi que l'effet de la sévérité de la maladie sur la force de cette association restent incertains. L'objectif de cette revue systématique avec méta-analyse était de déterminer la prévalence et les associations bidirectionnelles entre la DA avec la sensibilité alimentaire (SA), l'AA et l'allergie alimentaire prouvée par un test de provocation (AATP). Les prévalences globales du SA, de l'AA et de l'AATP chez les personnes atteintes de la DA étaient de 48,4 % (IC95 % : 43,7-53,2), 32,7 % (28,8-36,6) et 40,7 % (34,1-47,5) respectivement. Ces prévalences étaient plus importantes chez les adultes que chez les enfants. De plus, les prévalences de SA et de l'AA augmentent avec la sévérité de la DA. Le SA, l'AA et l'AATP sont des comorbidités courantes de la DA et sont étroitement liées. Les médecins doivent être attentifs à cette relation afin d'optimiser la prise en charge et les stratégies de traitement des patients [6].

Dermatite atopique et prévention primaire

L'efficacité de la stratégie de prévention primaire de la DA par application d'émollients chez les nourrissons reste controversée. Une étude britannique de grande envergure a analysé cet effet (application quotidienne d'émollient chez les nourrissons à risque pendant la première année de vie) : étude BEEP (*Barrier Enhancement for Eczema Prevention trial*) et présente dans cette publication les résultats à 5 ans. 1 394 nourrissons nés à terme et ayant des antécédents familiaux de maladie atopique ont été randomisés (1:1) pour recevoir un émollient quotidien en plus des soins cutanés habituels (693 groupes émollients) ou des soins cutanés habituels seuls (701 témoins). Un suivi *via* questionnaire administré aux parents était réalisé à 3, 4 et 5 ans. Le critère de jugement était la notification d'un diagnostic clinique par les parents de DA et d'AA. Un diagnostic clinique de DA entre 12 et 60 mois était rapporté chez 188/608 (31 %) dans le groupe émollient et 178/631 (28 %) dans le groupe témoin (risque relatif ajusté de 1,10 ; IC95 % : 0,93-1,30 donc non significatif). Bien qu'un plus grand nombre de parents du groupe émollient aient

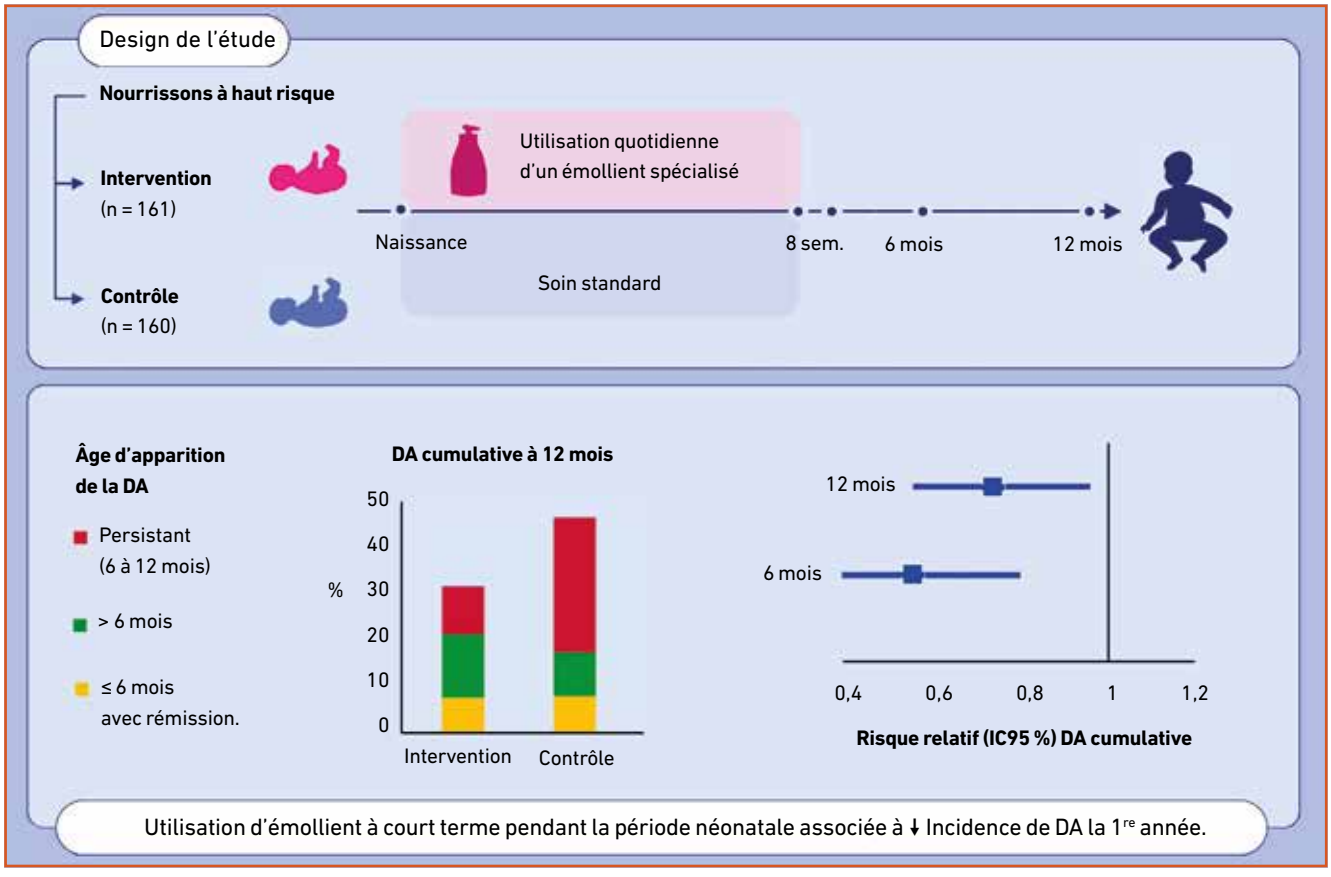

Fig. 3 : Intérêt de l'application 2 x/j d'un émollient riche en céramides durant les deux premiers mois de vie chez les nourrissons à risque de DA.

L'Année thérapeutique

signalé des réactions alimentaires au cours de l'année précédente à 3 et 4 ans, l'incidence cumulative de l'allergie alimentaire diagnostiquée par le médecin à 5 ans était similaire entre les groupes (92/609 [15 %] pour les émollients et 87/632 [14 %] pour les témoins. Les résultats étaient similaires pour l'asthme et la rhinite allergique. Ainsi, cette étude montre avec un bon niveau de preuve que l'application quotidienne d'émollient au cours de la première année de vie ne prévient pas la DA, l'asthme et la rhinite allergique [7].

Une revue récente de la littérature avec méta-analyse qui inclut deux essais de grande envergure sur le sujet (dont l'étude BEEP mais aussi l'étude *PreventADALL*) conclut à l'absence de bénéfice d'une application quotidienne d'émollient chez les enfants à risque [8].

Des chercheurs de l'université de Cork ont mené une étude pour savoir si une intervention plus ciblée pouvait être utile. En effet, ils ont analysé la perte en eau transépidermique qui est critique de la naissance à 2 mois, puis se stabilise ensuite. C'est pourquoi ils ont cherché à savoir si l'application d'émollient de la naissance à 2 mois (période nettement plus courte) chez des nouveau-nés très à risque (un des deux parents atteints de DA, AA rhinite allergique ou asthme) pouvait réduire l'incidence de la DA à 1 an. Il s'agissait d'une étude monocentrique. Les nourrissons nés à terme et identifiés comme présentant un risque élevé de DA ont été recrutés dans les 4 jours qui ont suivi leur naissance et ont été randomisés 1:1 pour une application biquotidienne soit d'émollient 2 x/j pendant les 8 premières semaines de vie (groupe d'intervention), en utilisant un émollient spécifiquement formulé pour les peaux très sèches, soit à des soins de routine standards (groupe témoin). 321 enfants ont été inclus (161 bras expérimental et 160 bras contrôle), avec 61 sorties d'essai (41 pour l'intervention, 20 pour le contrôle). L'incidence cumulative de la DA à 12 mois était de 32,8 % dans le groupe d'intervention contre 46,4 % dans le groupe contrôle, p = 0,036 [risque relatif (IC95 % : 0,707 (0,516-0,965)]. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence des infections cutanées entre le groupe contrôle (5 % contre 5,7 %, p > 0,05). Cette stratégie paraît donc potentiellement intéressante (***fig. 3***) [9].

Dermatite atopique et troubles de l'apprentissage

Les enfants atteints de DA souffrent de prurit, qui peut être grave, et affecter la qualité du sommeil et la vie quotidienne. Ils peuvent également être victimes de brimades, avoir une mauvaise estime d'eux-mêmes, être isolés socialement, s'absenter de l'école et voir leur qualité de vie diminuer. La DA a été associée à des troubles comportementaux et à une diminution des performances neurocognitives. Cette étude danoise compare les performances scolaires des enfants atteints de DA pris en charge à l'hôpital à ceux sans DA ainsi que la moyenne d'obtention du diplôme dans l'enseignement secondaire inférieur et supérieur, le besoin d'une assistance éducative spéciale et le QI au moment de l'évaluation pour le service militaire. Au total, 770 611 (12 137 avec DA), 394 193 (6 261 avec DA) et 366 182 (4 539 avec DA) enfants et adolescents ont été inclus dans les populations 1 (diplôme d'études secondaires inférieures), 2 (diplôme d'études secondaires supérieures) et 3 (conscription : service militaire) respectivement. Dans le premier cycle de l'enseignement secondaire, les enfants atteints de la forme sévère de DA avaient des moyennes globales, écrites et orales significativement inférieures à celles des enfants atteints d'une forme légère de DA. Dans l'enseignement secondaire supérieur, les adolescents atteints de DA ont obtenu des résultats similaires à ceux de leurs pairs sans DA. Lors de l'examen de conscription, les jeunes hommes atteints de DA ont obtenu des moyennes de test de QI significativement inférieures à celles des conscrits masculins non atteints de DA. Cette étude suggère que la DA, en particulier lorsqu'elle est sévère, est associée à une baisse des résultats scolaires dans l'enfance et du QI chez les jeunes hommes. Il pourrait être nécessaire d'optimiser le traitement des enfants atteints de DA et d'apporter un soutien éducatif spécifique aux enfants atteints de DA sévère [10].

Consensus sur les modalités d'utilisation du méthotrexate chez l'enfant pour la prise en charge des DA

Aux États-Unis comme en France, le méthotrexate (MTX) n'a pas d'AMM pour la prise en charge des dermatoses inflammatoires de l'enfant mais n'en est pas moins utilisé. Cette publication est un consensus d'experts américains relatifs aux modalités d'utilisation du MTX en dermatologie pédiatrique. Les experts sont d'accord pour retenir une indication à l'utilisation du MTX pour le traitement : de la sclérodermie cutanée, du psoriasis, de la dermatomyosite, de la DA, du lupus, de la sarcoïdose, de la pelade et pour prévenir l'immunisation vis-à-vis des biothérapies. La posologie peut être adaptée au poids ou à la surface corporelle. La dose maximale à ne pas dépasser est 1 mg/kg et pas plus de 25 mg/sem, la forme sous-cutanée peut être utile pour améliorer l'efficacité, une dose test n'est pas nécessaire. Concernant les vaccinations : un rappel ROR et VZV peut être réalisé sous traitement mais il n'y a pas assez de données pour autoriser une primovaccination avec les vaccins vivants. Les autres recommandations sont très similaires à celles de l'adulte [11].

Psoriasis paradoxal sous anti-TNF chez l'enfant

L'éruption psoriasiforme induite par un inhibiteur du TNF α (TNF) est bien reconnue chez l'adulte, mais peu rap-

portée chez l'enfant. L'objectif de cette étude est de préciser les caractéristiques cliniques et l'évolution de ces éruptions chez l'enfant. Il s'agit d'une étude rétrospective américaine qui a inclus 103 enfants de moins de 18 ans traités par anti-TNF (âge médian, 13,8 ans [IQR, 11,7-16,4 ans] ; 52 filles [50 %] ; 57 patients caucasiens [55 %]), avec 67 patients (65 %) traités par infliximab, 35 (34 %) par adalimumab et 1 (1 %) par certolizumab pégol. La plupart des patients n'avaient pas d'antécédents personnels (101 [98 %]) ou familiaux de psoriasis (60 patients [58 %]). Les maladies inflammatoires de l'intestin étaient l'indication la plus courante du traitement par anti-TNF (94 patients [91 %]). La principale maladie extra cutanée était contrôlée chez 95 patients (92 %) ayant développé l'éruption. La plupart des patients (n = 85 [83 %]) ont développé des éruptions psoriasiformes sur plusieurs sites anatomiques, avec atteinte du cuir chevelu étant la plus fréquente (65 patients [63 %]). L'effet secondaire cutané apparaissait en moyenne à 14,5 mois (IQR, 9-24 mois) après l'initiation des anti-TNF. Pour traiter l'éruption psoriasiforme, des traitements topiques et des dermocorticoïdes ont été prescrits à tous les patients. Un traitement systémique a été ajouté, associé au maintien de l'anti-TNF initial pour 15 patients : méthotrexate pour 12 patients, corticoïdes oraux pour un patient, photothérapie (n = 1), photothérapie + acitretine (n = 1). Pour 26 patients (25 %), une efficacité insuffisante des traitements topiques seuls a incité à l'arrêt de l'anti-TNF initial et passage à un anti-TNF de deuxième intention avec amélioration cutanée chez 23 patients (88 %) en une durée médiane de 3 mois (IQR, 2-4 mois), un traitement systémique a été ajouté dans certains cas (MTX n = 5, photothérapie + MTX n = 1, photothérapie + CT n = 1, CT n = 2). Huit patients (31 %) ayant commencé un inhibiteur du TNF de deuxième intention ont développé une éruption psoriasiforme ultérieure, en un délai médian de 6 mois (IQR, 4-8 mois). 12 patients ont arrêté l'anti-TNF et ont débuté un autre traitement : DC seuls (n = 2), MTX (n = 2), azathioprine (n = 1), ustekinumab (n = 2). Au total, avec l'utilisation de traitements topiques, 85 patients (83 %) ont pu poursuivre leur traitement initial ou un anti-TNF de deuxième intention. Ainsi, la plupart des patients qui développent une éruption psoriasiforme induite par un inhibiteur du TNF peuvent poursuivre le traitement avec un traitement local associé [12].

Nævus congénital

Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les nævus congénitaux concernent des mutations NRAS/BRAF en mosaïques. Cependant, parmi les enfants atteints de multiples nævus mélanocytaires congénitaux, 25 % n'ont aucune cause génétique établie, dont beaucoup développent un phénotype hyperprolifératif et très prurigineux. Les fusions de gènes ont été rapportées dans des cas individuels de nævus mélanocytaires congénitaux. Les auteurs ont étudié 169 patients atteints de nævus mélanocytaires, dont 38 n'avaient pas de mutation identifiée pour les variants pathogènes NRAS/BRAF. Parmi ces 38 patients, un séquençage de l'ARN a pu être réalisé pour 19 patients, qui a révélé des fusions mosaïques de BRAF chez 11 patients et des fusions mosaïque RAF1 chez un patient. De manière récurrente, les fusions impliquaient la perte de la zone régulatrice 5'. Ces fusions ont été retrouvées dans deux nævus distincts chez cinq patients sur douze, confirmant la clonalité. L'absence de fusion retrouvée dans le sang chez huit patients sur douze confirme le mosaïcisme. Le traitement de deux patients par trametinib a permis une amélioration rapide de l'épaississement tissulaire, améliorant les mouvements corporels et réduisant l'inflammation et le prurit sévère. Ces résultats permettent un diagnostic génétique à un groupe supplémentaire de patients avec phénotype sévère, et le trametinib comme option thérapeutique [13].

Pelade

Le baricitinib, inhibiteur de JAK 1 et 2, a actuellement l'AMM pour la prise en charge de la pelade de l'adulte, avec un remboursement qui devrait arriver prochainement. Les études de phase III sont en cours chez l'enfant en France. Les données d'une cohorte rétrospective à propos de 19 enfants atteints de pelade sévère ou très sévère (SALT score > 50 %) et traités par baricitinib sont rapportées dans cette étude. L'âge moyen était de 10,8 ans (intervalle de 8 à 12). L'âge moyen d'apparition de la pelade était de 6 ans. Le score SALT médian de base était 94 %. Treize patients (59 %) avaient une pelade totale. Des comorbidités atopiques étaient présentes chez 14 enfants (63 %). Après un traitement avec une dose quotidienne moyenne de baricitinib de 4 mg, la réduction moyenne du score SALT était de 68 %. Cinq enfants (23 %) ont obtenu une repousse complète (SALT 0 %) et 10 des enfants (45 %) ont obtenu un score SALT < 20 %. Six enfants ont eu une rechute de la pelade sous traitement par baricitinib ; une infection COVID-19 ou grippe a été identifiée chez quatre enfants, ayant peut-être favorisé la rechute. Les deux autres enfants ont rechuté après avoir atteint un score SALT de 0 %, lors de la réduction de la dose de traitement de moitié après 3 mois sans rechute. Seuls trois enfants ont eu des effets secondaires liés au baricitinib : deux acnés légères et une récurrence herpétique spontanément résolutive. Les anomalies biochimiques ont montré un taux de cholestérol élevé (5,5-6,5 mmol/L) chez quatre, hypertriglycéridémie chez un et neutropénie légère (> 1 × 109 cellules/L) dans trois cas [14].

Le ritlecitinib est un inhibiteur de JAK3/TEC dont les études de phase IIb/III (ALLEGRO) ont montré une efficacité dans la pelade à partir de 12 ans. Cette étude est une analyse des cas adolescents de l'étude (12-17 ans). Dans cette étude, 105 adolescents étaient randomisés. À la semaine 24, 17 à 28 %, des adolescents ont obtenu un score SALT ≤ 20 dans les groupes de traitement

L'Année thérapeutique

ritlécitinib 30 mg et plus contre 0 % pour le placebo. À la semaine 48, 25 à 50 % des patients présentaient un score SALT ≤ 20 pendant le traitement par le ritlécitinib (bras traitement 30 mg et plus). Les événements indésirables rapportés chez les adolescents étaient des céphalées, de l'acné et une rhinopharyngite. Aucun décès, événements cardiovasculaires indésirables majeurs, tumeurs malignes, embolies pulmonaires, infections opportunistes ou infections HSV/VZV n'a été signalé [15].

Anomalies vasculaires

Cette étude de l'Ouest de la France a cherché à analyser les facteurs associés à une rechute dans les 3 mois après l'arrêt du traitement des hémangiomes traités par propranolol pendant 6 mois. Les patients de quatre centres hospitaliers universitaires (Nantes, Rennes, Brest et Tours) ont été inclus : 225 enfants dont 36 ont rechuté dans les 3 mois après l'arrêt du traitement, comparés à 144 témoins appariés par âge et par centre. Le taux de rechute était de 16 %. Sur les 36 patients qui ont rechuté, un seul n'a pas reçu de deuxième traitement (en raison du refus des parents). L'âge médian à la rechute était de 16 mois. Il y avait 15 (48 %) HI profonds et 10 (32 %) HI mixtes. 9 des 17 enfants atteints d'IH parotidien ont rechuté. En analyse univariée, la décroissance avant l'arrêt (réalisée chez la moitié des patients) n'est pas associée à une diminution du risque de rechute. En analyse multivariée, la composante profonde de l'HI était un facteur de risque majeur de rechute précoce de l'HI après un premier traitement oral par propranolol. De manière inattendue, une dose de propranolol < 3 mg/kg/jour était associée à un risque plus faible de rechute précoce [16].

1. Suivi à long terme des patients atteints de syndrome PHACE

Peu de données sont disponibles concernant le suivi à long terme des patients atteints de syndrome PHACE. Cette étude a inclus 104 enfants âgés de plus de 10 ans atteints de syndrome PHACE. L'âge médian était de 14 ans (10-77 ans). 94,1 % avaient un hémangiome résiduel. Sur le plan neurologique, 72,1 % des patients rapportaient des céphalées/migraines, 45,1 % présentaient des difficultés d'apprentissage et 39,4 % avaient besoin de plans d'éducation individualisés. L'artériopathie vasculaire cérébrale était présente dans 91,3 % des cas, avec une progression identifiée dans 20/68 (29,4 %) de ceux disposant de rapports d'imagerie de suivi disponibles. Parmi eux, 6/68 (8,8 %) ont développé une vasculopathie de Moyamoya ou une occlusion progressive. Malgré la prévalence de l'artériopathie vasculaire cérébrale, la proportion de personnes ayant subi un AVC ischémique était faible (2/104 ; 1,9 %). Ainsi, le syndrome PHACE est associé à des complications légères à graves à long terme y compris des HI résiduels, des maux de tête, des difficultés d'apprentissage et une artériopathie progressive [17].

2. *Cutis marmorata telangiectatica congenita* (CMTC)

Le CMTC est une malformation capillaire congénitale caractérisée par une couleur bleu foncé/violacée congénitale, réticulée et bien délimitée, avec un patron livedoïde fixe, le plus souvent associée à des zones contiguës d'atrophie cutanée et/ou d'ulcération. Le CMTC est généralement localisé mais peut parfois être diffus, pouvant alors s'intégrer à un Syndrome d'Adams-Oliver (AOS). Il persiste actuellement une certaine confusion nosologique autour du terme CMTC et le risque d'anomalie associée reste incertain. Les auteurs présentent une revue ; de la littérature associée à la description de cas de CMTC pour préciser les contours de cette entité. 78 patients ont été inclus. La majorité des patients avait un CMTC localisé. Les anomalies associées à un CMTC localisé étaient majoritairement dermatologiques, avec atrophie, ulcération ou érosion dans 71 % des cas. Des signes extracutanés étaient présents chez 34,4 % des patients et consistaient principalement en une asymétrie des extrémités (24,5 %) qui s'est améliorée avec le temps. Parmi les 17 patients avec un CMTC diffus, 15 avaient un syndrome d'Adams Oliver.

Les auteurs suggèrent de ne réaliser un examen ophtalmologique qu'en cas de CMTC diffus ou, dans le cas de CMTC localisé, qu'en cas d'atteinte du visage.

Les diagnostics différentiels du CMTC sont résumés dans le ***tableau I*** [18].

3. Anomalies du métabolisme calcique associées aux mosaïques GNAQ/GNA11

Les mutations mosaïques des gènes *GNAQ* ou *GNA11* conduisent à un large éventail de maladies, dont le syndrome de Sturge-Weber (SWS), la phacomatose pigmentovasculaire avec mélanocytose dermique. Le constat de la présence de calcification cérébrale, associée à une détérioration neurologique postnatale, a conduit les chercheurs à s'intéresser au métabolisme du calcium dans une cohorte de 42 enfants. 74 % des enfants présentaient au moins une mesure anormale du métabolisme du calcium, la plus courante étant un taux de calcium ionisé sérique modérément faible (41 %) ou un taux élevé d'hormone parathyroïdienne (17 %). Des niveaux plus bas de calcium ionisé, même dans les valeurs normales, étaient associés de manière significative aux convulsions et à un traitement antiépileptique malgré des taux normaux de vitamine D. Des mesures successives ont montré des variations intra individuelles au cours du temps et les ostéodensitométries étaient normales chez les patients avec des taux faibles de calcium. Les analyses anatomopathologiques de cinq prélèvements neurologiques issus de la chirurgie de l'épilepsie chez cinq patients ont révélé, non seulement des effets intravasculaires, mais aussi périvasculaires et des dépôts minéraux intraparenchymateux, associés à une maladie microvasculaire intraparenchymateuse.

Diagnostic clinique	Caractéristiques cliniques	Syndromes associés	Gènes causals décrits
CMTC	Macules ou plaques congénitales, réticulées, bien délimitées, bleu foncé, rouge-violet ou violacées, avec un motif de livedo fixe grossier. Presque toujours avec quelques zones contiguës d'atrophie ou d'ulcération cutanée.	AOS dans les cas généralisés	ARHGAP31 DLL4 NOTCH1 RBPJ DOCK6 EOGT
MC réticulé	Plus rosé, bleu-violet, moins réticulé, limites floues, pas/peu de zones atrophiques.	DCMO M-CM PROS	PIK3CA GNA11
MC Géographique	Bordures bien définies, non réticulées.	CLOVES Klippel-Trenaunay PROS	PIK3CA GNA11
Malformation capillaire type angiome plan	Macule homogène non réticulée.	SWS	GNAQ GNA11
Hémangiome infantile avec croissance minime ou arrêtée	Plus érythémateuse et télangiectasie que violacée. Au moins une certaine prolifération après la naissance. Peut avoir des papules érythémateuses situées en périphérie.	PHACE LUMBAR	-
Lupus érythémateux néonatal	Aspect marbré rouge-violet avec atrophie. Généralement la tête et le cou.	Aucun	-
Cutis marmorata physiologique	Érythème moins intense, réponse vasculaire normale au froid se résorbe donc avec le réchauffement.	Aucun	-
Cutis marmorata non physiologique	Érythème moins intense, ne se résorbant pas avec le réchauffement.	Down (trisomie 21), Edward (trisomie 18), Cornelia de Lange.	-

Tableau I : Diagnostics différentiels du CMTC et anomalies génétiques associées (MC = malformation capillaire).

Les examens neuroradiologiques ont clairement démontré des dépôts progressifs de calcium chez les individus au cours du temps. Ces résultats suggèrent que les dépôts de calcium dans le cerveau des patients présentant un mosaïcisme *GNAQ/GNA11* peuvent ne pas être un signe non spécifique comme on le pensait auparavant, mais pourrait plutôt refléter le processus pathologique postnatal central dans ce spectre de maladies [19].

4. Syndrome de Sturge Weber (SWS) : recommandations d'un groupe d'experts espagnols

Le SWS est une maladie neurocutanée congénitale, sporadique et rare, caractérisée par la présence d'une malformation capillaire faciale, d'un glaucome et de manifestations neurologiques, notamment un angiome leptoméningé et une épilepsie. Elle est causée par une mutation postzygotique, somatique,

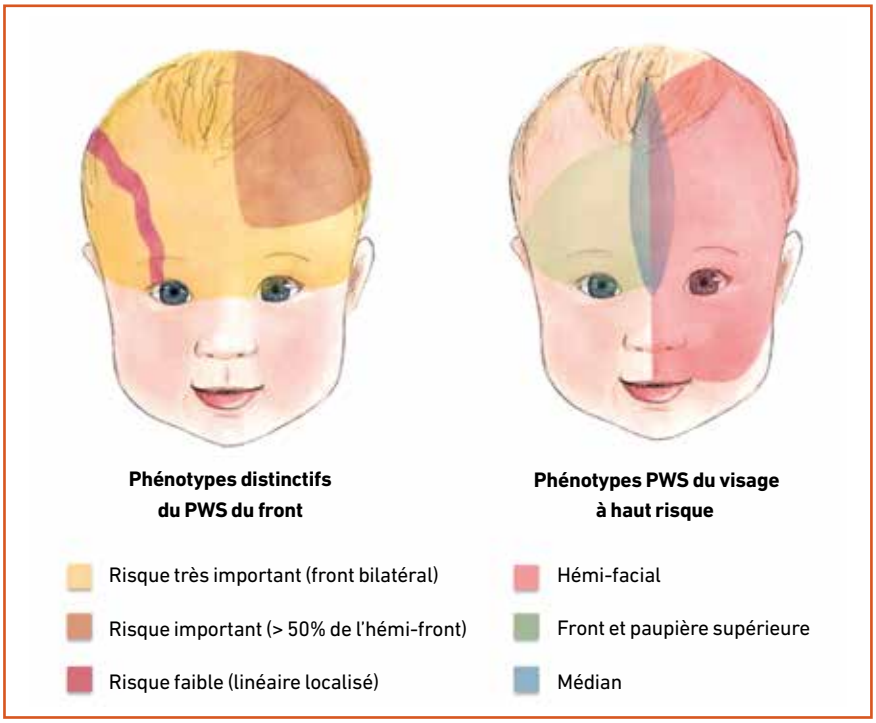

Fig. 4 : Phénotype à risque d'atteinte neurologique.

L'Année thérapeutique

gain de fonction du gène *GNAQ* et, plus récemment mise en évidence par le gène *GNA11*. L'IRM cérébrale peut aider à identifier et à stratifier les patients à risque de complications importantes et permettre un suivi plus étroit ; bien qu'aucun traitement présymptomatique n'ait démontré son efficacité à ce jour, ces patients pourraient bénéficier d'un traitement précoce anti épileptique. La mesure de l'épaisseur du plexus choroïde en IRM a une sensibilité et une spécificité élevée pour les modifications précoces du SWS. Les enfants atteints de SWS doivent être évalués sur les plans dermatologique, neurologique et ophtalmologique, selon un algorithme suggéré par les auteurs (***fig. 4 et 5***) mais aussi sur les plans dentaire (en cas d'atteinte intrabuccale), orthopédique (en cas d'atteinte d'un membre) et endocrinologique (association à un hypopituitarisme et une hypothyroïdie). En cas d'IRM cérébrale précoce normale, une deuxième IRM peut être proposée à 1 ou 2 ans selon les équipes, pour les enfants avec un phénotype à risque [20].

Génodermatose

1. Morphée pansclérotique et mutation gain de fonction STAT4

L'étude du génome de quatre enfants atteints de morphée pansclérotique a permis d'identifier une mutation gain de fonction dans le gène *STAT4*. La morphée pansclérotique est une maladie inflammatoire systémique rare, caractérisée par un retard de cicatrisation des plaies, une fibrose cutanée, des cytopénies, une hypogammaglobulinémie, et le risque de carcinomes épidermoïdes. La cause était inconnue et la mortalité élevée. Quatre patients issus de trois familles non apparentées, présentant un mode de transmission autosomique dominant de morphée pansclérotique, ont été analysés par séquençage génomique. Ce qui a permis d'identifier indépendamment trois variants hétérozygotes dans une région spécifique du gène codant pour le transducteur de signal et activateur de la transcription 4 (*STAT4*). *In vitro*, l'analyse des fibroblastes a montré une sécrétion accrue d'interleukine-6, avec une altération de la cicatrisation, de la contraction de la matrice de collagène. Un traitement par JAK inhibiteur ruxolitinib a permis d'améliorer le phénotype hyperinflammatoire des fibroblastes *in vitro* mais également *in vivo* avec l'amélioration des symptômes cliniques chez les patients traités [21].

2. JAK inhibiteurs et syndrome d'Aicardi-Goutières

Les JAK inhibiteurs sont utilisés dans d'autres pathologies inflammatoires de l'enfant, en particulier celles impliquant la voie de l'interféron et notamment le syndrome d'Aicardi-Goutières qui est une interféronopathie de type 1 avec

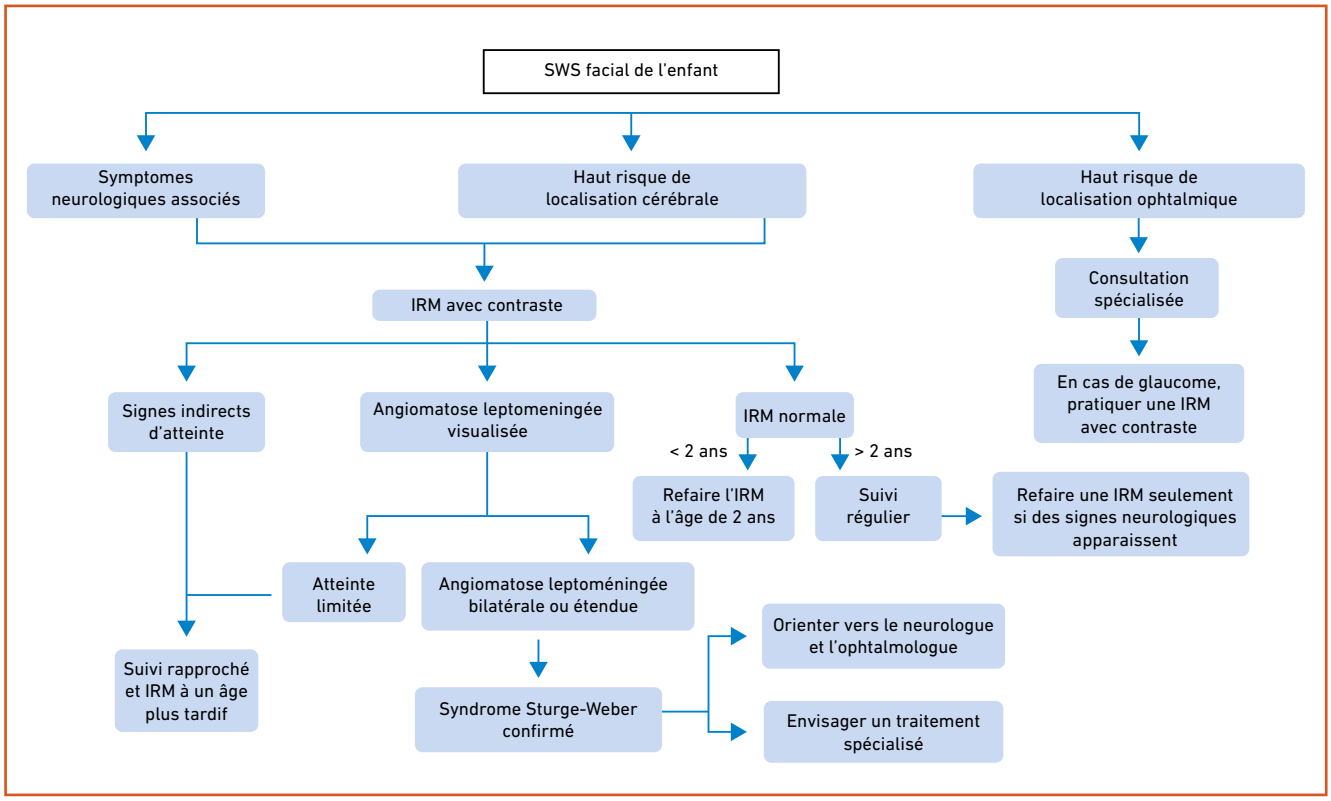

Fig. 5 : Algorithme de prise en charge. Adapté de [20].

manifestations cutanées systémiques et neurologiques graves. Dans les publications antérieures, il semble que les JAK inhibiteurs anti JAK 1 et 2 aient une bonne efficacité sur les plans cutané et systémique mais pas sur le plan neurologique. Les auteurs rapportent ici l'expérience de traitement par inhibiteur de JAK 1/2 à propos de 11 patients. Au cours d'un suivi médian de 17 mois, un bénéfice clair de l'inhibition de JAK 1/2 sur certaines caractéristiques systémiques du syndrome d'Aicardi-Goutières a été observé. En revanche, il n'y a pas eu d'efficacité neurologique. Des infections bactériennes graves sont survenues chez quatre des onze patients. Dans l'ensemble, nos données nous amènent à conclure qu'il est urgent d'adopter d'autres approches thérapeutiques pour les caractéristiques neurologiques du syndrome d'Aicardi-Goutières, car les JAK inhibiteurs ont un passage faible de la barrière hémato-encéphalique (concentrations dans le LCR correspondant à environ 10 % des concentrations sériques) [22].

3. Syndrome PROS et risque de tumeur

Les syndromes PROS (*PIK3CA related overgrowth spectrum*) englobent diverses affections causées par des mutations activatrices en mosaïques de *PIK3CA*. Les variants somatiques de *PIK3CA* sont également impliqués dans divers types de cancer. Par ailleurs, certains syndromes avec hypertrophie comme le syndrome de Wiedemann-Beckwith sont associés à un risque accru de tumeur de Wilms (WT). Dans le cadre du PROS, la surveillance par échographie abdominale a été préconisée pour détecter la tumeur de Wilms par analogie avec les autres syndromes avec hypertrophie. Les auteurs ont cherché à déterminer le risque de tumeurs embryonnaires et d'autres types de tumeurs chez les patients atteints de PROS afin d'évaluer la pertinence de la surveillance. Une cohorte de 267 patients avec mutation *PIK3CA* a été analysée, associée à une revue de la littérature.

Parmi les 267 patients, six ont développé un cancer (2,2 %), avec une probabilité estimée de survenue d'un cancer à l'âge de 45 ans de 5,6 % (IC95 % = 1,35 %-21,8 %). La présence de la variante *PIK3CA* n'a été confirmée que dans deux des quatre échantillons tumoraux. Dans la littérature et dans la cohorte, six cas de tumeur de Wilms ont été recensés (0,12 %) et quatre cas d'autres cancers ont été rapportés sur les 483 patients *PIK3CA* rapportés, en particulier le variant p, (His1047Leu/Arg). Ainsi, cette étude montre que ce risque de WT dans les PROS étant < 5 %, les preuves sont insuffisantes pour recommander une imagerie abdominale de routine [23].

4. Traitements par inhibiteurs de MEK des neurofibromes plexiformes associés à la NF1

Le selumetinib (inhibiteur de MEK 1/2) a maintenant l'AMM pour les neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables, dus à une neurofibromatose de type 1 [24, 25]. D'autres anti MEK sont en développement dans cette indication (binimetinib, mirdametinib, cabozantinib et le trametinib) [26].

Dans une étude rétrospective à partir de 98 enfants traités par inhibiteurs de MEK pour un gliome (n = 41), un neurofibrome plexiforme (n = 38), une anomalie vasculaire (n = 13) ou pour une autre indication (n = 6), les auteurs mettent en évidence dans la population pédiatrique la fréquence des effets secondaires du traitement par anti MEK (selumetinib mais aussi benimetinib, trametinib, dabrafenib/trametinib). L'âge moyen des enfants était de 10 ans. Le premier effet indésirable cutané a été signalé dans un délai médian de 15 jours après le début du traitement, et 25,5 % des cas ont nécessité une visite chez le dermatologue. Au total, 85,7 % des patients ont présenté un effet secondaire cutané, et les réactions les plus fréquentes étaient l'éruption acnéiforme (45,9 %) une éruption cutanée non précisée (30,6 %), une paronychie (25,5 %) et la xérose (20,4 %). Bien que rares (< 3 %), d'autres effets secondaires cutanés ont été observés, notamment l'alopécie, l'éclaircissement des cheveux, la panniculite, la photosensibilité et l'urticaire [27].

5. Innovation thérapeutique dans l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (EBDR)

Le Vijuvek, *beremagene geperpavec* (B-VEC), est le premier traitement utilisant une thérapie génique permettant la synthèse de collagène 7, approuvée par la FDA dans l'EBDR.

L'épidermolyse bulleuse dystrophique est une maladie génétique rare, liée à une mutation de *COL7A1*, qui code pour le collagène de type VII. B-VEC est une thérapie génique topique expérimentale basée sur le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), conçue pour restaurer la protéine collagène 7 en délivrant *COL7A1*. Dans un essai de phase III, en double aveugle, randomisé intra-patient, contrôlé par placebo, auprès de patients âgés de 6 mois ou plus, les plaies ont été appariées par paire en fonction de leur taille, de leur région et de leur apparence. Les plaies de chaque paire ont été randomisées au hasard dans un rapport 1:1 pour recevoir une application hebdomadaire de B-VEC ou de placebo pendant 26 semaines. Le critère d'évaluation principal était la cicatrisation complète des plaies traitées, par rapport aux plaies non traitées à 6 mois. 31 patients ont été inclus. Au bout de 6 mois, une cicatrisation complète de la plaie a été observée chez 67 % des patients, contre 22 % de celles exposées au placebo (IC95 % : 24 à 68 ; p = 0,002). Il y avait également significativement moins de douleurs dans le bras traitement *vs* placebo. Les effets indésirables observés avec le B-VEC comprenaient le prurit et des effets systémiques modérés, comme des frissons [28]. Actuellement, ce traitement n'est pas encore disponible en France.

L'Année thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

1. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2022;400:908-919.
2. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*, 2023;189:23-32.
3. Paller AS, Flohr C, Cork M *et al.* Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2023;159:596-605.
4. Igarashi A, Katsunuma T, Matsumura T *et al.* Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol*, 2023; 190:20-28.
5. Flohr C, Rosala-Hallas A, Jones AP *et al.* Efficacy and safety of ciclosporin *versus* methotrexate in the treatment of severe atopic dermatitis in children and young people (TREAT): a multicentre parallel group assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*, 2023;189:674-684.
6. Christensen MO, Barakji YA, Loft N *et al.* Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:984-1003.
7. Bradshaw LE, Wyatt LA, Brown SJ *et al.* Emollients for prevention of atopic dermatitis: 5-year findings from the BEEP randomized trial. *Allergy*, 2023;78: 995-1006.
8. Kelleher MM, Phillips R, Brown SJ *et al.* Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;11: CD013534.
9. Ní Chaoimh C, Lad D, Nico C *et al.* Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants-The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy*, 2023; 78:984-994.
10. Vittrup I, Andersen YMF, Skov L *et al.* The association between atopic dermatitis, cognitive function and school performance in children and young adults. *Br J Dermatol*, 2023;188:341-349.
11. Siegfried EC, Arkin LM, Chiu YE *et al.* Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:789-808.
12. Eickstaedt J, Paller AS, Lund E *et al.* Paradoxical Psoriasiform Eruptions in Children Receiving Tumor Necrosis Factor α Inhibitors. *JAMA Dermatol*, 2023;159:637-642.
13. Martin SB, Polubothu S, Bruzos AL *et al.* Mosaic BRAF Fusions Are a Recurrent Cause of Congenital Melanocytic Nevi Targetable by MAPK Pathway Inhibition. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X(23)02568-X.
14. Asfour L, Bokhari L, Bhoyrul B *et al.* Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in pre-adolescent children with baricitinib. *Br J Dermatol*, 2023;189: 248-250.
15. Hordinsky M, Hebert AA, Gooderham M *et al.* Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*, 2023;40:1003-1009.
16. Mauguen C, Maruani A, Barbarot S *et al.* Factors associated with early relapse of infantile haemangioma in children treated for at least six months with oral propranolol: A case-control study using the 2014-2021 French Ouest DataHub. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:189-194.
17. Braun M, Frieden IJ, Siegel DH *et al.* Multicenter Study of Long-term Outcomes and Quality of Life in PHACE Syndrome after Age 10. *J Pediatr*, 2024;113907.
18. Downey C, Metry D, Garzon MC *et al.* Cutis marmorata telangiectatica congenita: Incidence of extracutaneous manifestations and a proposed clinical definition. *Pediatr Dermatol*, 2023; 40:820-828.
19. Knöpfel N, Zecchin D, Richardson H *et al.* GNAQ/GNA11 Mosaicism Is Associated with Abnormal Serum Calcium Indices and Microvascular Neurocalcification. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X(23)02604-0.
20. Sánchez-Espino LF, Ivars M, Antoñanzas J *et al.* Sturge-Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approache. *Appl Clin Genet*, 2023;16:63-81.
21. Baghdassarian H, Blackstone SA, Clay OS *et al.* Variant STAT4 and Response to Ruxolitinib in an Autoinflammatory Syndrome. *N Engl J Med*, 2023;388:2241-2252.
22. Frémond ML, Hully M, Fournier B *et al.* JAK Inhibition in Aicardi-Goutières Syndrome: a Monocentric Multidisciplinary Real-World Approach Study. *J Clin Immunol*, 2023; 43:1436-1447.
23. Faivre L, Crépin JC, Réda M *et al.* Low risk of embryonic and other cancers in PIK3CA-related overgrowth spectrum: Impact on screening recommendations. *Clin Genet*, 2023;104:554-563.
24. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ *et al.* Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 29 2016;375:2550-2560.
25. Gross AM, Wolters PL, Dombi E *et al.* Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*, 2020;382:1430-1442.
26. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR *et al.* Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*, 2023;23:553.
27. Ahmed F, Fisher MJ, Snyder KM *et al.* Adverse cutaneous reactions associated with MEK inhibitor therapy in a pediatric population. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1066-1068.
28. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS *et al.* Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*, 2022;387:2211-2219.

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