

■ Revues générales

Actualités thérapeutiques dans les anomalies vasculaires de l'enfant

RÉSUMÉ : Les anomalies vasculaires superficielles constituent un large groupe de pathologies malformatives ou tumorales, développées aux dépens des vaisseaux de tous types. Les tumeurs vasculaires résultent d'une hyperplasie cellulaire alors que les malformations sont faites de vaisseaux dysplasiques. Cette différence physiopathologique est la base de la classification de l'ISSVA.

L'hémangiome infantile, tumeur la plus fréquente, est traité efficacement par le propranolol. Les tumeurs associées au phénomène de Kasabach-Merritt sont beaucoup plus rares. Le traitement de première intention est le sirolimus.

Les malformations vasculaires à flux lent sont les malformations capillaires, veineuses et lymphatiques ; elles sont souvent combinées et résultent le plus souvent de mutations génétiques somatiques de la voie de signalisation PIK3CA-AKT-mTOR. Les malformations artério-veineuses résultent quant à elles de mutations sur les gènes de la voie RAS-MAPK. L'utilisation du sirolimus dans nombre de ces pathologies a permis d'améliorer significativement le quotidien de ces patients. De nouveaux traitements ciblant spécifiquement la variation génétique responsable montrent des résultats encourageants dans ces pathologies.



O. BOCCARA

Service de Dermatologie, Hôpital Necker, PARIS.

La classification des anomalies vasculaires de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) distingue toujours deux grands groupes d'anomalies vasculaires : les malformations vasculaires d'une part et les tumeurs vasculaires d'autre part. D'un point de vue physiopathologique, les malformations vasculaires sont faites de vaisseaux malformés, présents dès la naissance quoique pas toujours apparents à ce moment-là, tandis que les tumeurs vasculaires résultent d'une hyperplasie cellulaire. Les malformations peuvent toucher tous les types de vaisseaux. Sur le plan hémodynamique, on parle de malformation vasculaire à flux lent pour les malformations capillaires, veineuses et lymphatiques, et à flux rapide pour les malformations artério-veineuses. Les différents types de malformations peuvent s'associer pour

réaliser des tableaux de malformation vasculaire complexe [1].

L'identification des mutations génétiques à l'origine des malformations vasculaires, impliquant essentiellement les voies de signalisation RAS-MAP kinases et PIK3CA-AKT-mTOR, conduit à l'actualisation régulière de cette classification. Elle permet d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces pathologies et d'élargir les perspectives thérapeutiques, avec le repositionnement des thérapies ciblées développées pour d'autres pathologies, notamment cancéreuses, en lien avec les mêmes mutations génétiques [2].

La prise en charge des anomalies vasculaires avait fait l'objet d'un précédent article dans *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* en 2015. L'objectif

Revue générale

aujourd'hui est de faire un point d'actualité sur les avancées réalisées depuis.

Tumeurs vasculaires

1. Hémangiome infantile

Le propranolol systémique est le traitement des formes compliquées d'hémangiomes infantiles (HI). Il s'agit de ceux menaçant le pronostic vital (atteinte sous-glottique associée aux HI mandibulaires, atteinte hépatique associée aux HI cutanés multiples), de ceux ayant un retentissement fonctionnel, en particulier ophtalmologique, des HI ulcérés hyperalgiques et, enfin, des HI à risque de cicatrice définitive ou de défiguration [3]. En revanche, le propranolol n'a pas d'efficacité sur les autres types d'anomalies vasculaires. Si la durée de traitement théorique est de 6 mois, l'observation de rechutes fréquentes à l'arrêt conduit à maintenir le traitement le plus souvent jusqu'à l'âge de 1 an [4]. Certaines formes ont une évolution plus particulièrement prolongée, les formes mixtes (notamment segmentaires de la région mandibulaire, avec en particulier l'atteinte labiale inférieure) justifiant parfois des traitements de plusieurs années [5].

Concernant la prévention des cicatrices, même en cas d'introduction tardive (après l'âge de 5 mois), le propranolol améliore le pronostic esthétique et diminue la nécessité d'une correction à visée esthétique en fin d'évolution [6]. Après plusieurs années d'utilisation, aucune alerte n'est apparue tant sur le profil de tolérance immédiate qu'à plus long terme [5].

Le diagnostic et la prise en charge des complications neurologiques observées dans le syndrome PHACES associé aux HI segmentaires de l'extrémité cervico-encéphalique font l'objet d'un consensus élaboré et publié en 2016. Les HI segmentaires de l'extrémité cervico-céphalique et de la région tho-

racique haute peuvent s'associer aux complications du PHACES, même si l'HI cutané épargne le visage, et doivent donc conduire à un bilan morphologique (échographie cardiaque, angio-IRM cervico-encéphalique, examen ophtalmologique) [7].

2. Tumeurs associées au phénomène de Kasabach-Merritt : hémangioendothéliome kaposiforme et angiome en touffes

Depuis presque 10 ans, le sirolimus s'est imposé dans la prise en charge des tumeurs potentiellement associées au phénomène de Kasabach-Merritt (PKM), pathologie extrêmement rare du nourrisson caractérisée par la survenue brutale d'une thrombopénie profonde accompagnée d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) d'intensité variable. Les tumeurs responsables sont l'hémangioendothéliome kaposiforme (HEK) et l'angiome en touffes (AT). Dans un certain nombre de cas, une mutation somatique du gène *GNA14* est désormais identifiée [8].

Les publications rapportant l'efficacité du sirolimus sur la réduction de la tumeur et la correction de la coagulo-

pathie sont nombreuses (**fig. 1**). Dans notre expérience, nous n'avons jamais observé d'échec. En revanche, les récurrences biologiques et cliniques sont très fréquentes lorsqu'on tente d'arrêter le traitement, nécessitant parfois de le maintenir pendant plusieurs années. De façon intéressante, la réponse thérapeutique est maintenue à de très faibles doses [9].

Les hémangiomes congénitaux (RICH, PICH, NICH), longtemps confondus avec les HI, sont en fait beaucoup plus proches des tumeurs associées au PKM, avec lesquelles ils partagent plusieurs points communs :

- la possibilité d'une coagulopathie, avec thrombopénie, mais spontanément et rapidement résolutive, en parallèle de l'amélioration clinique [10];
- la composante lymphatique observée en histologie [11];
- parfois des similitudes cliniques qui peuvent les rendre très difficiles à différencier.

Compte tenu de leur évolution quasiment toujours favorable, le traitement pose rarement problème et repose encore, quand nécessaire, sur les traitements interventionnels.



Fig. 1 : Amélioration spectaculaire d'un hémangioendothéliome kaposiforme associé au phénomène de Kasabach-Merritt sous sirolimus.

■ Malformations vasculaires

1. Malformations vasculaires à flux lent

Les malformations vasculaires à flux lent sont les malformations veineuses, lymphatiques, kystiques et capillaires pouvant être isolées ou combinées, ou associées à d'autres anomalies tissulaires, incluant souvent un syndrome hypertrophique. Quelle que soit la présentation, il s'agit d'anomalies tissulaires dites en mosaïque, c'est-à-dire que seules certaines parties de l'organisme présentent des manifestations cliniques et parallèlement expriment la mutation génétique causale. Les malformations vasculaires à flux lent résultent le plus souvent d'une mutation sur un gène de la voie TEK-PIK3CA-AKT-mTOR, plus rarement sur un gène de la voie RAS, dans le cas des phacomatoses pigmento-vasculaires incluant le syndrome de Sturge-Weber [2, 12].

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du sirolimus, inhibiteur direct de mTOR, sur les symptômes inflammatoires et douloureux des malformations lymphatiques [13] mais aussi des malformations veineuses. Les complications hémorragiques, notamment digestives dans le syndrome de Bean, sont aussi rapidement et durablement maîtrisées (**fig. 2**) [14]. En revanche, l'amélioration en termes de volume est inconstante ou non significative. Dans cette indication, l'alpelisib semble donner des résultats prometteurs. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de *PIK3CA*

développé initialement dans les pathologies cancéreuses. Depuis la première publication rapportant son efficacité chez une vingtaine de patients atteints de syndrome hypertrophique lié à *PIK3CA*, avec notamment une réduction significative de la taille des lésions en particulier vasculaires, cette molécule est actuellement testée dans le cadres d'essais thérapeutiques [15].

POINTS FORTS

- L'hémangiome infantile est la tumeur vasculaire la plus fréquente de l'enfant. Les formes compliquées sont traitées par propranolol.
- La prise en charge du syndrome PHACES a fait l'objet d'un consensus publié en 2016, notamment pour le diagnostic et le suivi des complications neurologiques.
- L'atteinte mandibulaire, en particulier labiale inférieure, est marquée par une évolutivité prolongée nécessitant un traitement plus long que dans les formes classiques.
- Les tumeurs associées au phénomène de Kasabach-Merritt, caractérisé par une thrombopénie profonde, sont traitées en première intention par sirolimus en monothérapie et nécessitent dans la majorité des cas un traitement prolongé de plusieurs années. Le sirolimus garde une efficacité à très faible dose.
- Les malformations vasculaires à flux lent (veineuses et lymphatiques) résultent dans la majorité des cas de mutations somatiques sur la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR. Leurs symptômes peuvent être améliorés par le sirolimus et l'alpelisib, inhibiteur spécifique de *PIK3CA*.
- Les malformations artério-veineuses résultent de mutations somatiques de la voie RAS-MAP kinases. Les inhibiteurs spécifiques de cette voie de signalisation sont à l'étude actuellement.

Le syndrome de Sturge-Weber pose le problème de l'atteinte neurologique, responsable d'une épilepsie et d'un retard de développement sévère. L'utilisation du sirolimus ici – plus délicate parce que chez des tout-petits, avec une efficacité incertaine et difficile à mesurer – semble donner quelques résultats [16]. Le traitement de l'angiome plan facial à visée esthétique repose toujours sur le laser à colorant pulsé qui peut être débuté précocement dans les premiers mois de vie.

2. Malformations artério-veineuses

Les malformations artério-veineuses (MAV) sont les plus rares des malformations vasculaires superficielles. Elles sont formées de vaisseaux artériels et veineux dysmorphiques interconnectés directement, sans capillaires



Fig. 2 : Malformation lymphatique améliorée par le sirolimus : disparition du suintement, affaissement des vésicules, disparition des douleurs inflammatoires.

Revue générale

intermédiaires, formant une structure vasculaire appelée nidus. Elles sont le plus souvent sporadiques et non héréditaires. Lorsqu'elles sont associées à des malformations capillaires multiples de petite taille non systématisées, caractérisées sémiologiquement par un halo clair et une teinte allant du rosé au brun clair, elles s'intègrent dans le syndrome CM-AVM qui résulte d'une mutation germinale héréditaire du gène *RASA1* ou du gène *EPHB4* [17]. Dans ce cas particulier, il peut s'agir d'une pathologie familiale, héréditaire.

Les formes sporadiques résultent de mutations en mosaïque des gènes *MAP2K1*, *BRAF* et *KRAS* de la voie des RAS-MAP kinases. Il semblerait qu'il y ait une corrélation génotype-phénotype, *KRAS* semblant particulièrement associé aux formes étendues, agressives, évolutives et récidivantes. Pour ce groupe de pathologies aussi, les thérapies ciblées comme le tramétinib représentent un espoir thérapeutique majeur [18].

3. Les lymphangiomatoses ou malformations lymphatiques complexes

Il s'agit ici de malformations vasculaires de nature lymphatique, souvent diffuses, non kystiques avec atteinte viscérale prédominante pouvant menacer le pronostic vital. On distingue maintenant la "generalized lymphatic anomaly" (GLA) la plus proche des malformations lymphatiques classiques, kystiques. Elle est caractérisée par une atteinte osseuse lytique, mais respectant souvent la corticale, et une atteinte splénique, avec une évolution plutôt indolente; des mutations *PIK3CA* sont retrouvées [19].

Dans la maladie de Gorham en revanche, l'atteinte osseuse peut être très destructrice. Des mutations de la voie RAS sont maintenant identifiées comme dans la lymphangiomatose kaposiforme caractérisée par une atteinte pulmonaire et une coagulopathie (thrombopénie et élévation des D-dimères).

Dans ces différents tableaux, on peut observer une atteinte des troncs lymphatiques proximaux, qui s'associe sur le plan clinique à des épanchements chyleux, des lymphangiectasies digestives, un lymphœdème [20]. Dans ces différentes entités, le sirolimus et les inhibiteurs de la voie RAS ont montré des résultats intéressants [21].

BIBLIOGRAPHIE

1. WASSEF M, BLEI F, ADAMS D *et al.* Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*, 2015; 136:e203-214.
2. BISDORFF-BRESSON A, EYRIES M, BOCCARA O. Congenital vascular lesions, could MAPK and PI3K inhibitors pave the way to new therapies? *Curr Opin Oncol*, 2021;33:95-100.
3. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HOEGER P, MAZEREUW-HAUTIER J *et al.* A randomized controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Eng J Med*, 2015;19:372:735-746.
4. SHAH SD, BASELGA E, MCCUAIG C *et al.* Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics*, 2016;137: e20151754.
5. LETERTRE O, BOCCARA O, PREY S *et al.* Segmental facial infantile haemangiomas in the era of propranolol: evaluation at 6 years of age. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;34:610-614.
6. BASELGA E, EL HACHEM M, DIOCIUTI A, *et al.* Sequelae following infantile haemangiomas treated with propranolol. *Eur J Dermatol*, 2021;31:785-790.
7. GARZON MC, EPSTEIN LG, HEYER GL *et al.* PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*, 2016;178:24-33.e2.
8. LIM YH, BACCHIOCCHI A, QIU J *et al.* GNA14 Somatic Mutation Causes Congenital and Sporadic Vascular Tumors by MAPK Activation. *Am J Hum Genet*, 2016;99:443-450.
9. LABONNELIE A, SOUPRE V, MARUANI A *et al.* Management of sirolimus treatment for tumours associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022. doi: 10.1111/jdv.1807 [Online ahead of print]
10. BASELGA E, CORDISCO MR, GARZON M *et al.* Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *Br J Dermatol*, 2008;158:1363-1370.
11. EL ZEIN S, BOCCARA O, SOUPRE V *et al.* The histopathology of congenital haemangioma and its clinical correlations: a long-term follow-up study of 55 cases. *Histopathology*, 2020;77:275-283.
12. NAKASHIMA M, MIYAJIMA M, SUGANO H *et al.* The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *J Hum Genet*, 2014;59:691-693.
13. MARUANI A, TAVERNIER E, BOCCARA O *et al.* Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1289-1298.
14. SALLOUM R, FOX CE, ALVAREZ-ALLENDE CR *et al.* Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment. *Pediatr Blood Cancer*, 2016; 63:1911-1914.
15. DELESTRE F, VENOT Q, BAYARD C *et al.* Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. *Sci Transl Med*, 2021;6;13:eabg0809.
16. SEBOLD AJ, DAY AM, EWEN J *et al.* Sirolimus Treatment in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*, 2021;115: 29-40.
17. AMYER R, REVENCU N, HELAERS R *et al.* Germline Loss-of-Function Mutations in *EPHB4* Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation*, 2017;136:1037-1048.
18. EL SISSY FN, WASSEF M, FAUCON B *et al.* Somatic Mutational Landscape of Extracranial Arteriovenous Malformations and Phenotypic Correlations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022. Doi: 10.1111/jdv.18046 [Online ahead of print]
19. RODRIGUEZ-LAGUNA L, AGRA N, IBÁÑEZ K *et al.* Somatic activating mutations in *PIK3CA* cause generalized lymphatic anomaly. *J Exp Med*, 2019;216:407-418.
20. HOMAYUN-SEPEHR N, MCCARTER AL, HELAERS R *et al.* KRAS-driven model of Gorham-Stout disease effectively treated with tramétinib. *JCI Insight*, 2021;6:e149831.
21. CHOWERS G, ABEBE-CAMPINO G *et al.* Treatment of severe Kaposiform lymphangiomatosis positive for NRAS mutation by MEK inhibition. *Pediatr Res*, 2022. doi: 10.1038/s41390-022-01986-0 [Online ahead of print]

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec Pierre Fabre Dermatologie.