



HAL
open science

Etude rétrospective pour l'évaluation de la maladie thromboembolique veineuse dans les malformations veineuses

Emma Zarat

► **To cite this version:**

Emma Zarat. Etude rétrospective pour l'évaluation de la maladie thromboembolique veineuse dans les malformations veineuses. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04620088

HAL Id: dumas-04620088

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04620088v1>

Submitted on 21 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE Jules Vernes
FACULTÉ DE MÉDECINE**

Année : 2024

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE

**Etude rétrospective pour l'évaluation de la maladie thromboembolique
veineuse dans les malformations veineuses**

Présentée et soutenue publiquement le 19/04/2024
Par : Madame **Emma ZARAT**

JURY :

Présidente : Madame le Professeur Marie-Antoinette Sevestre-Pietri, PU-PH

Directeur : Monsieur le Dr Soudet Simon, MCU-PH

Assesseur : Madame le Professeur TESTELIN Sylvie, PU-PH

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Mme le professeur SEVESTRE pour avoir accepté de superviser ma thèse. Votre expertise dans le domaine a été une source d'inspiration et d'apprentissage précieuse pour moi. Votre disponibilité et votre volonté de partager vos connaissances ont grandement contribué à mon développement académique et professionnel et enfin vos remarques pertinentes m'ont guidé tout au long de ce travail.

Au Dr Soudet, je te remercie pour ton encadrement tout au long de cette thèse et de m'avoir partagé tes brillantes intuitions, que ce soit pour la rédaction ou la réalisation des statistiques, tu m'as été d'une aide précieuse. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements que tu m'as prodigués.

J'exprime ma gratitude à Mme Le Professeur TESTELIN qui a accepté de participer à la composition du jury, j'ai la chance de bénéficier de son expertise dans le domaine.

Merci à toute l'équipe de médecine vasculaire du CHU d'Amiens de m'avoir accueillie, de m'avoir appris la rigueur et la précision toujours dans la joie et la bonne humeur.

Merci à l'équipe de médecine vasculaire de Compiègne de m'avoir accueillie lorsque j'étais enceinte avec beaucoup de bienveillance, merci pour leur expertise dans le domaine de la phlébologie et leurs conseils.

Merci à mes parents ainsi qu'à ma belle-famille d'avoir été un soutien infaillible tout au long de ce parcours de loin ou de près, merci pour vos nombreux encouragements et votre bienveillance.

Merci à mon mari pour son soutien, je suis profondément reconnaissante de t'avoir eu à mes côtés dans cette aventure.

Merci à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail de près ou de loin.

LISTE DES ABREVIATIONS :

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

MV : Malformation veineuse

CIVL : Coagulation intravasculaire localisée

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

EDVMI : Echo doppler veineux des membres inférieurs

AOD : Anticoagulants oraux directs

TVP/TVS : thrombose veineuse profonde/superficielle

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

AAG : Anti-agrégant plaquettaire

HNF : Héparine non fractionnée

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ED: écho-doppler

ISSVA : International Society for the Study of Vascular Anomalies

MI/MS: Membre inférieur/supérieur

SKT : Syndrome de Klippel Trenaunay

TABLE DES MATIÈRES

1 - INTRODUCTION	5
1.1 - GENERALITES SUR LES MALFORMATIONS VASCULAIRES	5
1.1.1 - DEFINITION D'UNE MALFORMATION VASCULAIRE	5
1.1.2 - CLASSIFICATION DES MAV :	6
1.1.3 - ASPECTS GENETIQUES DES MAV	8
1.1.4 - VOIES DE SIGNALISATION	10
1.2 - GENERALITES SUR LES MALFORMATIONS VEINEUSES	11
1.2.1 - DEFINITION	11
1.2.2 - EPIDEMIOLOGIE	12
1.2.3 - CLASSIFICATION	13
1.3 DIAGNOSTIC	15
1.3.1 EXAMEN CLINIQUE	15
1.3.2 IMAGERIE	15
1.3.3 HISTOLOGIE	16
1.4 TRAITEMENTS	17
1.4.1 TRAITEMENT MEDICAL GLOBAL	17
1.4.2 ANTICOAGULATION	18
1.4.3 THERAPIES CIBLEES	19
1.4.4 SCLEROTHERAPIE ET CHIRURGIE	20
1.5 ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS	22
1.5.1 DOULEURS ET AUTRES COMPLICATIONS	22
1.5.2 MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ET CIVL	23
2 - MATÉRIEL ET MÉTHODE :	25
2.1 - POPULATION ET TYPE D'ETUDE	25
2.2 - CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	25
2.3 - ASPECT ETHIQUE	25
2.4 - ANALYSE STATISTIQUE	26
3 - RESULTATS	28
3.1 - POPULATION GLOBALE	28
3.2 - CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	30
3.3 - CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	31
4 - DISCUSSION :	39
5 - BIBLIOGRAPHIE	46

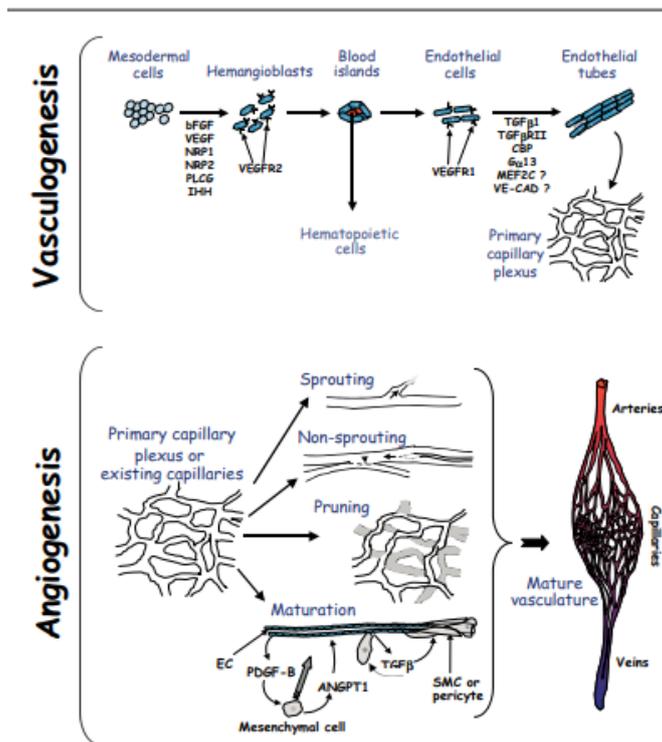
1 - INTRODUCTION

1.1 - Généralités sur les malformations vasculaires

1.1.1 - Définition d'une malformation vasculaire

La formation d'un vaisseau se fait suite à deux étapes durant l'embryogenèse qui sont :

- **La vasculogenèse**, définie comme étant la naissance d'un vaisseau à partir de cellules embryonnaires : les hémangioblastes (précurseurs dérivés du mésoderme) se différencient en angioblastes (précurseurs endothéliaux) et hémocytoblastes (précurseurs des cellules sanguines). Les angioblastes fusionnent en îlots vasculaires et forment les premiers plexus capillaires. (3,5)
- **L'angiogenèse** est une phase de maturation et d'extension. Celle-ci nécessite à la fois la prolifération des cellules endothéliales et le recrutement de cellules périphériques (cellules musculaires lisses, fibroblastes par exemple) pour la construction d'un vaisseau anatomique et fonctionnel (artériel, veineux ou lymphatique). Cette phase est, elle-même, divisée en plusieurs étapes contrôlées par un certain nombre de facteurs de croissance, comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factors), PDGF-beta (platelet derived growth factor beta) et l'angiopoétine (ANGPT-1 and ANGPT-2). La signalisation intracellulaire est ainsi activée, notamment par l'activité tyrosine kinase des récepteurs membranaires aux facteurs de croissance. (3,5)



Un dysfonctionnement de ces mécanismes et plus spécifiquement de l'angiogenèse peut donner lieu à une malformation vasculaire (MAV), pouvant être congénitale ou de découverte plus tardive, évoluant ensuite au cours de la vie. Ces dysfonctionnements sont induits majoritairement par des mutations génétiques constitutionnelles ou somatiques, acquises durant la vie embryonnaire (cf paragraphe 1.1.3). Les MAV sont à différencier des tumeurs vasculaires bénignes ou malignes (hémangiome par exemple) qui sont le résultat d'une prolifération cellulaire excessive et reposant sur des mécanismes physiopathologiques différents. (3,5,14)

1.1.2 - Classification des MAV :

La classification établie par l'ISSVA (**International Society of the Study of Vascular Anomalies**) permet de distinguer les malformations vasculaires selon leur atteinte anatomique (type de vaisseaux atteints : artère, veine ou vaisseau lymphatique) et leur flux à l'écho-doppler (lent lorsqu'il s'agit de malformations veineuses ou

lymphatiques ; rapide pour les malformations artério-veineuses). (9,19)

ISSVA Classification for vascular anomalies

Vascular anomalies				
Vascular tumors	Vascular malformations			
	Simple	Combined °	of major named vessels	associated with other anomalies
Benign Locally aggressive or borderline Malignant	Capillary malformations Lymphatic malformations Venous malformations Arteriovenous malformations* Arteriovenous fistula*	CVM, CLM LVM, CLVM CAVM* CLAVM* others	See details	See list

° defined as two or more vascular malformations found in one lesion

* high-flow lesions

[Tableau 1 : Classification des anomalies vasculaires selon l'ISSVA \(2018\)](#)

Les MAV sont divisées en 4 groupes (tableau1) :

- Les malformations simples :

Elles regroupent les malformations capillaires, lymphatiques, veineuses, artério-veineuses et les fistules artério-veineuses.

- Les malformations des gros vaisseaux :

Les malformations des gros vaisseaux sont des anomalies anatomiques de longueur, de diamètre, de trajet ou de connexion des vaisseaux en position anatomique.

- Les malformations combinées :

Elles sont définies comme étant une association de deux ou plusieurs types histologiques dans une même malformation (capillaire, lymphatique veineuse ou artérielle) et constituant une seule et même entité lésionnelle.

- Les malformations associées à des syndromes polymalformatifs :

Ce sont des malformations vasculaires associées, le plus souvent, à une hypercroissance tissulaire qui touche les tissus mous, les os, les muscles et/ou les organes.

Nous en citons des exemples :

- Syndrome de Klippel Trenaunay (angiome plan de membre, malformations veineuses et hypertrophie des tissus mous et/ou osseux)
- Syndrome de Parkes Weber (malformation artério veineuse + malformation des capillaires de la peau et une hypertrophie du squelette et des tissus mous)
- Syndrome de CLOVES (prolifération asymétrique lipomateuse congénitale du tronc, malformations lymphatiques, capillaires, veineuses et complexes, naevi épidermiques, et anomalies squelettiques et rachidiennes)
- Syndrome de Servelle-Martorelle (hypotrophie de membre + MV ou malformation artério-veineuse + anomalies osseuses.)
- Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (macrocéphalie, des hamartomes multiples et des malformations vasculaires de type MV ou artérioveineuses)
- Syndrome de Sturge Weber
- Syndrome de Protée

1.1.3 - Aspects génétiques des MAV

La classification de l'ISSVA détaille également les anomalies génétiques associées aux MAV. Depuis le début des années 2000, des avancées en biologie moléculaire ont permis d'individualiser des mutations génétiques constitutionnelles ou somatiques responsables des MAV.

Ces mutations sont les plus souvent associées à des pertes ou gains de fonction aux

acteurs impliqués dans l'angiogénèse. Ainsi les spécialistes ont désormais une meilleure connaissance de l'étiopathogénie des MAV et développent par conséquent de nouvelles thérapeutiques, notamment les thérapies ciblées qui sont bien connues en oncologie médicale. (3,4,5,14)

1. Les mutations germinales

Des analyses du génome de MV familiales ont permis d'identifier une mutation génétique TIE2/TEK, située sur le chromosome 9 en position p21-22. Celle-ci est la plus courante et provoque une substitution Arg849 en Tryptophane (R849W) dans le domaine kinase intracellulaire de la membrane du récepteur tyrosine kinase, elle est à l'origine d'une hyperphosphorylation de ce dernier qui subit une phosphorylation 6 à 10 fois supérieure à la normale, activant ainsi la voie de signalisation intra cellulaire AKT. Jusqu'à présent, huit mutations ont été retrouvées, R849W étant la plus fréquente et retrouvée dans 60 % des cas. (3,4,5,14)

Il existe d'autres mutations génétiques pour d'autres types de malformations vasculaires.

2. Les mutations somatiques

L'implication des mutations somatiques de TIE2 dans les MV sporadiques, a été retrouvée dans 50% des lésions. Le gène L914F est le plus courant représentant 60 % à 80% des lésions et n'a pas été observé comme une mutation héréditaire. Par ailleurs, 20% des lésions sont causées par des paires de mutations doubles qui se produisent toujours ensemble sur le même allèle. (3,4,5,14,21)

Environ 25% des MV présentent une mutation du gène PIK3CA, qui code pour la sous-unité catalytique p110 α de PI3K, entraînant une activation soutenue de PI3K. Les mutations Hot-spot sont p.Glu542Lys, p.Glu545Lys (domaine hélicoïdal) et p.His1047Arg (domaine kinase), qui sont partagées avec les mutations oncogéniques. Les mutations activatrices de PIK3CA sont également une cause fréquente du développement de malformations lymphatiques, dans les syndromes PROS (PIK3CA-related overgrowth syndrome, associé à une croissance excessive de certaines parties du corps), CLOVES et le syndrome de Klippel-Trenaunay(KTS). (3,4,5,14, 21)

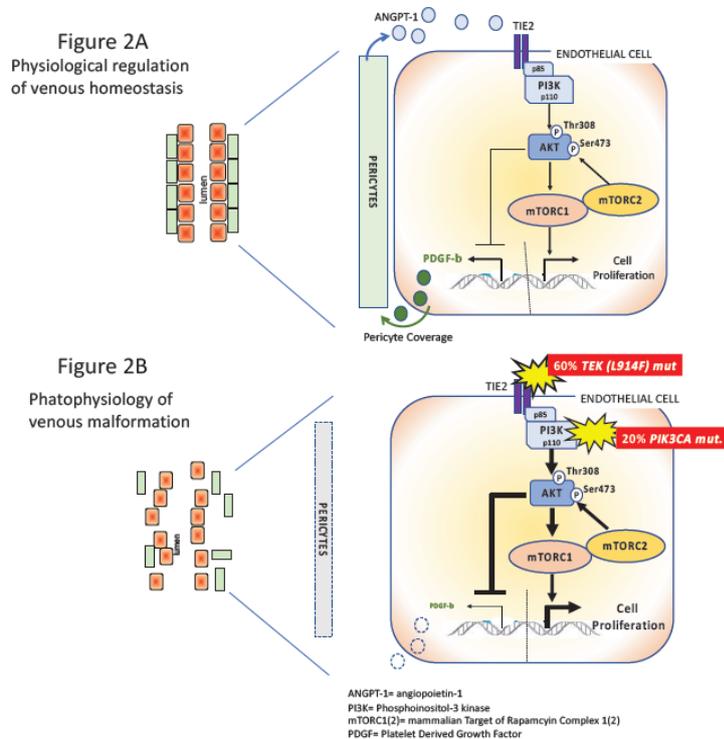
3. Les mutation second HIT

D'autres découvertes suggèrent qu'en plus des mutations germinales, des mutations somatiques peuvent avoir lieu par la suite. Boone et al (3) ont réussi à mettre en évidence dans une MVCM réséquée, une deuxième mutation somatique dans l'allèle normal de TIE2, en plus de la mutation héréditaire TIE2.

Ceci est superposable à la notion de "second hit" de Knudson dans le rétinoblastome et suggère que la forme héréditaire de la malformation (MVC) nécessite une altération somatique en plus de la mutation germinale pour qu'il y ait expression phénotypique. (3,4,5,14,21)

1.1.4 - Voies de signalisation

FIGURE 2. Pathophysiologie des malformations veineuses

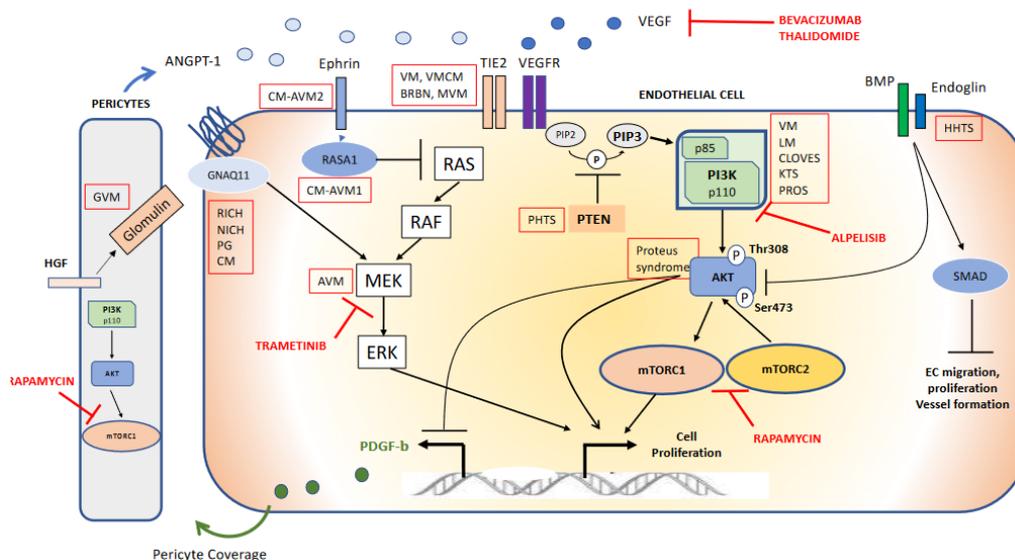


[La compréhension des voies de signalisation a permis de s'intéresser aux thérapies ciblées que l'on développera dans le paragraphe 2.3.3.](#)

Le récepteur TIE2 à la surface des cellules endothéliales va être stimulé par les

angiopoïétines 1 et 2 induisant son autophosphorylation et activant les voies de signalisations PI3K/AKT/mTOR, cette cascade aboutit à la prolifération endothéliale. De la même manière, la stimulation du récepteur transmembranaire au VEGF va induire une activation intracellulaire des voies de signalisation impliquées dans la prolifération endothéliale. La compréhension de ces mécanismes a abouti au recours aux thérapies ciblées qui étaient déjà utilisées dans les pathologies cancéreuses.

FIGURE 3. Signaling pathways and treatment options



En déstabilisant de façon allostérique le complexe mTORC2, la rapamycine l'empêche ainsi de phosphoryler AKT et freine la prolifération endothéliale. L'inhibition spécifique de PI3K par l'alpélisib freine la cascade cellulaire PI3K/AKT/mTORC2. (cf paragraphe 2.3.3)

1.2 - Généralités sur les malformations veineuses

1.2.1 - Définition

Les malformations vasculaires ont une prévalence dans la population générale estimée à 1.5%, touchant autant les femmes que les hommes.

Les plus fréquentes d'entre elles sont **les malformations veineuses(MV)** qui en représentent les $\frac{2}{3}$. (25,15,27)

Les MV sont dues à une anomalie de la paroi des veines pouvant être déficitaires ou anormalement saturées en cellules musculaires lisses. Ces dernières peuvent présenter une morphologie, une disposition et/ou une architecture anormales.

Elles sont souvent découvertes à la naissance mais peuvent également se manifester au cours de la vie puisque leur évolution est lente, proportionnelle à la croissance et sensible aux variations hormonales. (2,30)

Leur localisation anatomique peut être unique ou multiple, dépendre d'un tronc veineux (tronculaire) ou non (extra-tronculaire).

Elles peuvent être simples ou associées à d'autres malformations vasculaires s'intégrant alors dans un contexte syndromique (cf paragraphe 1.1.2).

Elles sont un motif de recours fréquent aux soins spécialisés et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire en fonction de la taille, du retentissement fonctionnel et des complications.

1.2.2 - Epidémiologie

À ce jour, il n'existe pas de données précises sur le nombre réel de patients atteints de MAV. Les cohortes publiées indiquent une prévalence estimée variant de 1 à 4% dans la population générale et une incidence de 1 à 2 pour 10 000 naissances. (3,31,27)

Les MV sont les plus fréquentes, représentant environ 60 à 70 % des MAV et sont à l'origine de 50% des motifs de recours aux soins dans les centres référents. (3,31,27) Certaines études retrouvent une prédominance chez la femme (60 à 70%) et une atteinte plus importante des membres (1,35). D'autres publications rapportent une prédominance de l'atteinte cranio-faciale et un sex ratio à 1. (2,15) Ces discordances pouvant s'expliquer par l'effectif limité de ces études et de biais de sélection des centres spécialisés selon leur recrutement.

Les MV peuvent toucher tout organe ou tissu. Dans la plupart des cas, elles sont superficielles (sous cutanées) mais peuvent également atteindre les structures profondes (muscles, os, tendons et viscères) entraînant des complications cliniques spécifiques.

Celles-ci sont en majorité sporadiques (90%) avec une mutation génétique somatique TIE2 dans la moitié des cas et PIK3CA dans 20 à 30% des cas. (2,5,3)

Les MV sont le plus souvent de localisation intra-malformative avec un potentiel de récurrence plus important qu'en cas de localisation tronculaire.

Les MV tronculaires notamment dans les syndromes polymalformatifs sont associés

à un risque plus élevé de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. (39)

1.2.3 - Classification

Selon le réseau d'experts européen VASCERN, trois grands types de MV peuvent être définis :

a) *Les MV sporadiques unifocales :*

Ce sont les MV les plus fréquentes (94%), elles affectent tous types de tissus : la peau, les muqueuses et les muscles. Elles prédominent à l'extrémité céphalique et aux membres. Elles peuvent être de petite taille ou de forme étendue et touchent autant les hommes que les femmes.

En cas de localisation superficielle, leur aspect clinique consiste en des masses ou nappes cutanées, de couleur bleutée ou violine, bien ou mal limitées, molles et dépressibles.

Elles sont vidées par la compression ou l'élévation du membre atteint. Leur volume croît avec l'augmentation de la pression veineuse (effort, cri, position déclive, manœuvre de Valsalva).

Elles peuvent devenir douloureuses dans certaines situations (traumatisme, augmentation de pression veineuse, thrombose locale) et des phlébolithes (thromboses locales calcifiées) peuvent être palpés. (9,12,30,27)

Elles résultent de mutations somatiques TIE2/TEK ou PIK3CA (cf paragraphe 1.2.3).

b) *Les MV sporadiques multifocales :*

Ce sont des MV de petites tailles < 5 cm de diamètre et peu compressibles, elles touchent tous les tissus et peuvent envahir des structures profondes comme les muscles, les os, etc ...

Le Bean Syndrome :

Ensemble de petites MV cutanées et viscérales présentes sur les faces palmaires et plantaires à la naissance, de couleur bleue foncée se disséminant dans tout le corps

avec un risque accru d'anémie et d'hémorragie. (9,12,30,27)

Le syndrome de Maffucci :

C'est une affection caractérisée par l'apparition d'enchondromes des os avec d'importantes déformations des mains, des pieds et des inégalités de longueur des membres, en association avec des malformations veineuses subcutanées de couleur foncée au niveau des extrémités. Il existe un risque accru de transformation maligne puisqu'environ 40% des enchondromes se transforment en chondrosarcomes (9,12,30,27). Les mutations génétiques en cause sont liées aux gènes IDH1/IDH2(9,12,30,27)

Les Malformations veineuses verruqueuses :

Ce sont des malformations superficielles sous la forme de papules hyperkératosiques souvent situées au niveau des extrémités. Les complications sont locales avec saignement, douleur et prurit. Elles résultent d'une mutation somatique du gène MAP3K3.

Il existe également des formes spécifiques, sortant du cadre de cette présentation :

- **Cerebral cavernous malformation (CCM)**
- **Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)**

c) Les formes familiales :

Ce type de malformation résulte de mutations génétiques germinales probablement le plus souvent létales expliquant leur caractère rare. On retrouve :

Les malformations veineuses cutané-muqueuses familiales qui représentent moins d'1% des MV et sont généralement asymptomatiques. Ce sont des lésions de petites tailles bleutées localisées sur la peau, les muqueuses et parfois les muscles, le système digestif, les poumons et le cerveau. Elles se transmettent de façon autosomique dominante avec une haute pénétrance. La mutation R849 sur le gène TIE2/TEK est identifiée dans 60% des cas (9,12,30,27)

Les malformations glomuveineuses (GVM)

Elles représentent environ 5% des malformations veineuses et 60 à 70 % des malformations familiales, cliniquement elles sont douloureuses, incompressibles et dures à la palpation avec une couleur bleue foncée. Elles sont papulo-nodulaires ou en plaques localisées dans le tissu cutané et sous cutané sans envahir les structures profondes. Ces malformations sont héréditaires dans 64% des cas et transmises selon le mode autosomique dominant avec une mutation perte de fonction du gène GLOMULIN.

1.3 Diagnostic

1.3.1 Examen clinique

Le diagnostic de malformation veineuse repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen clinique, l'imagerie permet une analyse morphologique et hémodynamique de la lésion, l'histologie n'est pas systématiquement réalisée mais peut être utile pour un diagnostic différentiel.

L'interrogatoire va rechercher une histoire familiale, le caractère présent à la naissance ou une apparition récente, parfois provoquée par un traumatisme ou une variation hormonale. Il s'intéressera au caractère fluctuant de la symptomatologie, notamment aux changements de position du membre atteint. La palpation n'est pas douloureuse, la lésion est le plus souvent compressible sauf en cas de MGV, de thrombose aiguë ou de phlébolithe. La peau est de température normale, aucun thrill ou battement n'est perçu.

Si l'ensemble de ces éléments évoque le diagnostic de MV, un écho-doppler doit être réalisé en complément pour établir le diagnostic. (16,36)

1.3.2 Imagerie

L'examen de choix reste l'**écho-doppler**, dans 80% des cas la lésion apparaît sous la forme d'une masse mal limitée hypoéchogène/hétérogène compressible, elle permet de mettre en évidence des lacs veineux et parfois des petites entités

hyperéchogènes avec un cône d'ombre, correspondant aux phlébolithes.

Le principal diagnostic différentiel est la malformation lymphatique macro ou microkystique.

Outre le diagnostic, l'écho doppler est un élément central de l'évaluation initiale de la lésion (perméabilité des troncs veineux, atteinte superficielle ou profonde), sa surveillance et parfois son traitement (sclérothérapie échoguidée). (16,36)

La réalisation d'une **IRM** est l'examen de référence dans l'évaluation préthérapeutique d'une MV puisqu'elle permet d'établir un bilan d'extension notamment musculaire, osseux, articulaire et peut mettre en évidence les atteintes nerveuses.

La prescription doit comporter des séquences T1 fat sat avec et sans injection de gadolinium et T2. Typiquement les MV apparaissent hyperintenses en T2, contrairement à la séquence T1 ou elles apparaissent iso/hypo intenses. L'injection de Gadolinium entraîne un rehaussement de la MV et permet de faire le diagnostic différentiel avec le lymphangiome macrokystique. Cependant, l'IRM peut cependant être difficilement réalisable chez l'enfant ou les patients claustrophobes et nécessite dans ces cas une sédation ou une anesthésie générale au préalable. (16,36)

Le scanner est peu utilisé en raison de sa faible résolution sur les structures adjacentes ; c'est un examen performant par ailleurs dans l'évaluation des MV étendues, notamment celles envahissant les os en raison du contraste marqué. Couplé à la reconstruction en 3D, il est l'examen de choix dans la réalisation de cartographies veineuses comme dans le syndrome de Klippel Trenaunay. (16,36)

1.3.3 Histologie

Les veines sont constituées de trois tuniques de l'intérieur vers l'extérieur : une intima, une média et une adventice.

Bien que les malformations veineuses partagent certaines anomalies histologiques comme

une lumière élargie, une disposition irrégulière des cellules endothéliales et un déficit en cellules musculaires lisses, chaque malformation peut présenter des caractéristiques histologiques spécifiques. Ainsi, il est important de considérer que les

anomalies histologiques peuvent varier d'un type de malformation veineuse à un autre.

Les MV communes et les MV familiales cutanéomuqueuses se présentent comme des lésions mal limitées, faites de vaisseaux à paroi très fine, très largement dépourvus de média ou avec des plages discontinues. Ces vaisseaux forment un réseau richement anastomosé disséquant le tissu "hôte", remplaçant le tissu conjonctif commun entourant parfois complètement certains éléments « nobles », artères, veines, nerfs, follicules pileux, qui semblent passer en pont dans les cavités. (37)

Les thromboses sont fréquentes et s'organisent sous deux formes principales :

- Formations sphériques avasculaires, formées de strates de collagènes concentriques, qui peuvent devenir palpables et se calcifier (thrombolithes ou phlébolithes)
- Végétations papillaires fibreuses, plus ou moins hyalines, tapissées de cellules endothéliales régulières (hyperplasie papillaire intravasculaire de Masson). (36,37)

Les malformations glomuveineuses (anciennes glomangiomas) ont une structure superposable à celle des MVc à l'exception de la présence, au moins focale, de cellules cubiques dans la média de certains vaisseaux. Ces cellules (les cellules glomiques) expriment les mêmes marqueurs que les cellules musculaires lisses et sont probablement des cellules musculaires lisses modifiées. La taille et le nombre de ces lésions sont très variables, d'une lésion unique de quelques millimètres de diamètre à de multiples et volumineuses masses. (36,37)

1.4 Traitements

1.4.1 Traitement médical global

La prise en charge est multidisciplinaire et s'organise au sein de réseaux internationaux, nationaux et régionaux. Ces réseaux regroupent des professionnels de santé et des spécialistes de la recherche dans le but d'harmoniser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

Des organisations de patients viennent également soutenir les différentes actions menées par ces réseaux pour apporter à chaque patient un soutien et des réponses

efficaces.

L'ISSVA est la société savante internationale pour l'étude des anomalies vasculaires, c'est une organisation qui regroupe des spécialistes dans le domaine et organise des ateliers/conférences pour partager des informations, les nouvelles études et les bonnes pratiques.

Le réseau européen de référence pour les maladies vasculaires rares est le [réseau VASCERN](#) et il recouvre, dans une large mesure, les thématiques de la [filière FAVA-Multi](#) qui fédère à l'échelle **nationale** les maladies vasculaires rares avec atteinte multi-systémique.

Au CHU d'Amiens la RCP des MAV se tient une fois par mois, des patients y sont présentés et peuvent bénéficier de l'expertise de différents spécialistes tels que des dermatologues, des médecins vasculaires, chirurgiens maxillo-faciales, pédiatres, chirurgiens vasculaires et des radiologues interventionnels.

Le traitement des malformations veineuses est, tout d'abord, conservateur et symptomatique avec compression adaptée (contention classe 2 ou 3) et physiothérapie décongestive en cas de besoin. Les antalgiques sont largement prescrits.

L'éducation thérapeutique du patient doit s'appuyer sur une bonne explication des symptômes et doit souligner le côté évolutif de la lésion avec un risque potentiel de complications afin de les anticiper. Le traitement médicamenteux peut parfois comporter des anti agrégants ou des anticoagulants, qui sont à risque hémorragique contre indiquant une prise concomitante. Sensibiliser le patient à ce sujet est un point essentiel. À noter que l'on préférera, chez la jeune femme, la prescription d'une contraception progestative à une contraception oestroprogestative au vu du risque accru de MTEV.

1.4.2 Anticoagulation

Lors d'un épisode thrombotique, le recours aux anticoagulants est nécessaire, principalement les héparines de bas poids moléculaires à dose curative en première intention comme par exemple l'énoxaparine 100UI/kg/12h. C'est le seul traitement qui

a fait l'objet de publications dans de larges séries jusqu'à présent. Il est efficace sur la douleur lors d'une thrombose aiguë et sur la réduction des DDimères chez les patients présentant une augmentation de ceux-ci (23,40). Lorsque le traitement doit être poursuivi, il est possible de réaliser un relai AOD, notamment le Dabigatran dans le SKT et les MV présentant des thromboses intra-malformatives avec des résultats préliminaires satisfaisants sur la douleur et les DDimères (44,45,46). Les AVK ne sont pas ou très peu utilisés.

Compte tenu du peu de données existantes concernant les traitements anticoagulants et le faible effectif des études, les modalités d'administration, la posologie et la durée du traitement,

sont généralement discutés en RCP en fonction des paramètres de la coagulation, l'évolution symptomatique, le risque thrombotique / hémorragique et en fonction du patient.

L'énoxaparine à dose préventive peut être utilisée en prophylaxie avant un traitement interventionnel surtout chez les patients présentant une CIVL (cf.§1.5.2) ; 10 jours avant l'intervention et 20 jours après (8,41).

1.4.3 Thérapies ciblées

Il existe deux thérapies majeures :

- RAPAMYCINE/Sirolimus

La rapamycine, appelée aussi sirolimus, est une molécule extraite d'une algue récoltée au large de l'île de Pâques, elle est dotée de pouvoir anti mycotique, bactéricide, immunosuppresseur et antiprolifératif ; en se liant à mTOR, elle l'empêche de phosphoryler AKT et inhibe donc la voie de signalisation intracellulaire à l'origine de la prolifération endothéliale. (29)

La rapamycine ou ses dérivés (évérolimus) est utilisée couramment en pratique clinique comme immunosuppresseur dans la prévention des rejets de greffe et comme agent anticancéreux.

Après un premier essai pilote portant sur 6 patients, un essai prospectif de phase II a été réalisé avec 19 patients présentant des malformations vasculaires à flux lent, dont 7 MV et 6 ML. Tous ces patients présentaient des symptômes graves tels que la douleur, une limitation fonctionnelle, des saignements et des infections à répétition

ainsi qu'une mauvaise qualité de vie. La rapamycine a été commencée à 2 mg par jour pour les adultes et à 0,8 mg/m² deux fois par jour pour les enfants. Tous les patients (100%) ont présenté une amélioration significative de la mobilité, une réduction de la douleur, des saignements, des suintements et des infections.

La plus grande étude prospective de phase III (étude VASE) a été menée chez des patients présentant des malformations vasculaires complexes à flux lent, réfractaires au traitement conventionnel, 200 patients ont été recrutés. Tous ces patients étaient symptomatiques et avaient une qualité de vie fortement dégradée. La rapamycine était administrée pendant une durée de 2 ans et ensuite arrêtée, mais pouvait être introduite en cas de réapparition des symptômes. Les résultats préliminaires des 101 premiers patients ont été présentés au congrès ISSVA 2021, 87% des patients ont présenté une amélioration significative de la douleur, de la limitation fonctionnelle et / ou de la qualité de vie. Ce traitement est par ailleurs globalement bien toléré malgré l'apparition fréquente d'effets indésirables qui restent modérés et gérables (stomatite, diarrhée, infection, fatigue et éruption cutanée). (29,43)

- ALPELISIB:

L'alpélisib est un inhibiteur de la protéine PI3K, il a été initialement utilisé dans le cancer du sein hormono-dépendant. Dans les modèles murins avec mutation PIK3CA, l'alpélisib induit une réponse plus importante qu'un inhibiteur mTOR avec une diminution plus importante du volume de MV et une augmentation de l'apoptose. L'alpélisib a été testé dans une étude clinique traitant 19 patients atteints d'un syndrome PROS, avec une dose quotidienne initiale de 250 mg pour les adultes et de 50 mg pour les enfants. L'alpélisib a amélioré la symptomatologie chez tous les patients, diminuant la taille de la lésion, améliorant l'insuffisance cardiaque congestive et réduisant l'hémi-hypertrophie. Le volume de lésion et l'amélioration de la capacité fonctionnelle reste à démontrer. (29)

1.4.4 Sclérothérapie et chirurgie

Lorsque le traitement conventionnel devient insuffisant ou lorsque la lésion est

accessible, le recours à un traitement interventionnel peut être envisagé si le patient le souhaite.

En l'absence de contre-indication, la sclérothérapie vient en première intention, elle consiste à injecter un produit sclérosant sous la forme mousse au sein de la MV afin d'induire une réponse endothéliale inflammatoire, provoquant une fibrose des veines dysplasiques et entraînant une disparition de la lésion ou au moins la réduction de son volume et des symptômes qui l'accompagnent. Plusieurs agents sclérosants sont utilisés dont les principaux sont : l'éthanol, le sodium tetradecyl sulfate (STS, thrombovar), le polidocanol (Aetoxisclerol), l'ethibloc et la bleomycin. La technique peut se pratiquer en consultation à l'aide de l'écho-doppler si la lésion est superficielle et accessible, ou bien à l'aide d'une technique d'imagerie plus sophistiquée (angiographie), parfois au bloc opératoire sous anesthésie générale.

Les données de la littérature montrent que la sclérothérapie seule ou associée à la chirurgie donne des résultats positifs dans 70 % à 90 % des cas en réduisant le volume de la lésion ainsi que les symptômes avec une amélioration de la qualité de vie (15)

Le STS et l'éthanol sont les agents les plus fréquemment utilisés, certains les associent, avec des études qui montrent une plus grande efficacité de cette association comparée à l'utilisation d'un seul agent (15). La technique d'administration, la concentration et le volume dépendent principalement de la lésion et du patient, le peu d'études expérimentales dont nous disposons ne permettent pas de définir un protocole commun à tous les praticiens ; néanmoins il est conseillé de ne pas dépasser certains volumes afin de limiter les effets indésirables, 1ml/kg pour l'éthanol, 20 ml pour le STS. (30)

Les effets indésirables les plus fréquents pour l'éthanol sont les nécroses cutanées (10 à 15%), la cardiotoxicité et la toxicité neurologique. Pour le STS ce sont principalement des nécroses cutanées et des ulcérations. (30)

Une importante diminution du volume peut aboutir à une résection chirurgicale avec moins de complications péri et post opératoire.

La résection chirurgicale n'est pas le traitement de première intention, excepté pour les MV simples de petite taille et bien circonscrites dont les MGV qui peuvent être totalement réséquées.

En comparaison à la sclérothérapie le risque de complications est plus élevé avec un risque hémorragique notamment plus important. (16,26)

Le traitement chirurgical ne peut donc être considéré qu'après une RCP concernant les modalités interventionnelles, la prise en compte des déformations pré-thérapeutiques et post-thérapeutiques possibles et en cas d'impact psycho-social négatif. Les risques et les bénéfices attendus seront longuement discutés avec le patient, en insistant sur le risque de récurrence qui est relativement élevé (16,26) puisqu'une résection totale est rarement possible.

1.5 Évolution et complications

1.5.1 Douleurs et autres complications

La douleur est un élément central de la prise en charge puisqu'elle concerne la plupart des patients atteints de MV, avec un retentissement majeur sur la qualité de vie devant la chronicité des lésions. Très peu de données sont disponibles sur l'évaluation de la douleur chez ces patients en raison du caractère subjectif du symptôme et l'absence d'outils de recueil adaptés (35). Celle-ci varie en fonction de l'étendue de la lésion, sa localisation et des variations hémodynamiques et/ou hormonales.

Sa prise en charge est très peu standardisée, l'utilisation d'antalgiques classiques peut parfois être insuffisante, le recours aux anti-agrégants ou aux anticoagulants devient alors nécessaire pour soulager le patient, multipliant ainsi le risque de iatrogénie.

Parmi les autres complications, on retrouve la perte de fonctionnalités menant dans certains cas au handicap. Les lésions volumineuses touchant, par exemple, les membres ou la région crano-faciale peuvent entraîner une difficulté à la marche, une cécité, des troubles de la déglutition. Les organes sont dans une moindre mesure également touchés avec un risque hémorragique constant au sein du tractus gastro-intestinal ou du cerveau. (26)

On retrouve également des infections à répétition dans les MV du membre inférieur (érysipèles par exemple), des cas d'ostéoporose et d'arthropathie ont été rapportés dans les MV envahissant les structures osseuses et/ou cartilagineuses. Enfin, les préjudices esthétiques et psychologiques peuvent être parfois très graves et à l'origine d'une éviction sociale surtout chez les plus jeunes. (26)

1.5.2 Maladie thromboembolique veineuse et CIVL

La formation d'un thrombus est favorisée par trois facteurs selon Rudolf Virchow qui sont : les variations hémodynamiques (stase, turbulence), le dysfonctionnement ou l'altération de l'endothélium et l'hypercoagulabilité.

Dans une MV, l'altération endothéliale entraîne une stase veineuse responsable d'un état d'hypercoagulabilité, un cercle vicieux qui se traduit par une agrégation plaquettaire, une activation de la cascade de la coagulation et enfin la consolidation du caillot formé par la fibrine. Le caillot attire les [fibroblastes](#) au sein de la paroi vasculaire pour sa "réparation" qui se termine par une dégradation de la fibrine, retrouvée dans le sang sous forme de monomères de fibrine et de DDimères, ces derniers sont un marqueur très sensible de la MTEV.

La prévalence de la MTEV dans les MV pures n'est pas bien connue, dans le syndrome de Klippel Trenaunay elle est estimée à 20 % (38,39), elle se manifeste alors selon deux aspects :

- Thromboses locales (au sein de la lésion)
- Thromboses systémiques (TVP, embolie pulmonaire)

Son incidence est inconnue et la prise en charge dans ce contexte n'est pas consensuelle.

L'état procoagulant pourrait induire l'apparition d'un syndrome biologique nommé coagulation intravasculaire localisée défini par une élévation des DDimères associée à une éventuelle diminution du fibrinogène et une numération plaquettaire normale, ce phénomène est décrit dans la littérature comme étant probablement associé aux thromboses bien que cela n'est pas été démontré. La fréquence de la CIVL dans les MV est relativement élevée dans les études (40 à 85%), celle-ci dépend de la définition utilisée, dans certains cas elle est définie par l'élévation seule des ddimères. Des études récentes ont révélé qu'une atteinte musculaire et des phlébolithes palpables sont des facteurs prédictifs de CIVL (8,23,35). On pourrait utiliser ces paramètres (DDimères, fibrinogène, plaquettes) pour la surveillance des MV et leur traitement mais aucune recommandation ne permet de guider le traitement en fonction de la CIVL.

Par ailleurs, la CIVL pourrait être, selon la littérature, également associée à des complications hémorragiques ou même de l'hypertension pulmonaire. (8,23,35).

Elle est à différencier de la coagulation intravasculaire disséminée qui possède un potentiel évolutif plus péjoratif, cependant de rares cas de CIVL transformés en CIVD ont été rapportés comme dans les MV extensives ou suite à un traitement interventionnel. Aucune étude ne s'intéresse à la CIVL comme facteur prédictif de MTEV.

Les objectifs de cette étude sont donc l'évaluation de la MTEV dans les malformations veineuses et l'observation des paramètres de la coagulation intravasculaire localisée, ainsi que la mise en évidence d'une association éventuelle de la CIVL avec la présence d'une MTEV. Enfin, nous nous pencherons également sur les éventuelles complications pouvant être liées à la CIVL.

2 - MATÉRIEL ET MÉTHODE :

Notre objectif principal est l'évaluation de la prévalence de la MTEV dans les MV. Nos objectifs secondaires sont : l'étude d'une association CIVL - MTEV, la description des paramètres de la coagulation, l'effet des traitements anti-thrombotiques ainsi que les éventuelles complications au cours du suivi.

2.1 - Population et type d'étude

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective, avec un recueil sur dossier médical entre 2005 et 2023. Le recueil est d'abord débuté sur les fiches de RCP des MAV du CHU d'Amiens entre 2005 et 2019 nous permettant d'obtenir un échantillon de 58 patients dans un premier temps. Dans un second temps, afin d'augmenter notre effectif et d'amoinrir le biais de sélection lié à la méthode empruntée, une recherche sur Dximage à l'aide du mot clé "malformation veineuse" ainsi qu'une revue des consultations de médecine vasculaire sont réalisés nous permettant l'augmentation de l'effectif de 28 patients entre 2019 et 2024. Au total, nous avons recueillis des informations sur 78 patients atteints de malformations veineuses

2.2 - Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les patients atteints de malformation veineuse, de tout type, enfant et adulte. Les critères de non inclusion étaient le refus de participation et la contre-indication au traitement anticoagulant.

2.3 - Aspect éthique

Une fiche informative concernant l'étude avec un consentement à signer a été transmise aux patients. Le protocole a été approuvé par la direction de la recherche clinique et l'innovation sous le n°PI2023_843_0174. Le recueil a été réalisé sur une

plateforme dédiée suite à l'accord de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

2.4 - Analyse statistique

Tout d'abord une analyse descriptive des données sociodémographiques (âge et sexe) a été réalisée ainsi qu'une description des caractéristiques de la malformation veineuse des patients, les antécédents de sclérose, de chirurgie et de maladie thromboembolique veineuse.

L'âge a été calculé à partir de la date de naissance des patients et de la date de leur dernière consultation au CHU. Cette variable a été décrite en termes d'effectif, moyenne, écart-type, minimum et maximum.

Les autres variables ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

Nous avons ensuite, à partir de la date de la première et de la dernière consultation au CHU, calculé le temps de suivi des patients. Ce temps de suivi a fait l'objet d'une description complète par le biais de la réalisation d'un diagramme en boîte (« boxplot »).

Les autres caractéristiques des patients (hémorragie, douleur, hypertension artérielle pulmonaire et présence d'une CIVL) ont ensuite été décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

Nous avons également décrit les ddimères, le fibrinogène et les plaquettes avant traitement éventuel et après traitement (moyenne, écart-type, minimum et maximum).

La prise d'un traitement et le type de traitement ont également été décrits (effectif, pourcentage).

Afin de répondre à l'objectif principal de l'étude, la prévalence des thromboses a été estimée. Les prévalences des thromboses systémiques et localisées ont été données séparément. Pour accompagner ces prévalences les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés afin d'en donner un encadrement dans la population étudiée.

En ce qui concerne les objectifs secondaires de l'étude, un modèle de régression logistique a été réalisé avec comme variable explicative principale, la présence ou l'absence d'une CIVL et comme variable dépendante la présence d'une thrombose tous types. L'odd ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 % ont été donnés.

Nous avons réalisé, chez les patients ayant pris un traitement, deux boxplot représentant les ddimères avant et après traitement. Les deux distributions ont été comparées grâce à un test non paramétrique de Mann-Whitney pour mesures appariées (les conditions de validité du test paramétrique n'étant pas respectées – la normalité a été vérifiée à l'aide de tests de Shapiro-Wilk). La p-valeur de ce test a été donnée sur le graphique.

Ces analyses ont été réalisées avec les logiciels R (version 4.0.2), Rstudio (version 2023.12.1+402) et Microsoft Excel (version 2021) .

3 - Résultats

3.1 - Population globale

Notre échantillon se composait de 78 patients atteints de MV ayant consulté pour la première fois entre 2005 et 2023 et ayant été suivis jusqu'en 2024. La base de données comportait des données manquantes. Les variables ont été analysées sur les données disponibles, la taille de l'échantillon variait donc en fonction.

Sur les 72 patients dont la date de dernière consultation était disponible, l'âge des patients s'étendait de 9 jours à 71,4 ans pour une moyenne d'âge de 27,3 ans ($\pm 17,1$ ans) (tableau1). La moyenne d'âge au diagnostic était de 17.9 ans (± 19 ans), celle de la première consultation était à 22 ans.

Environ deux tiers de l'échantillon était de sexe féminin (67,9 %). Le motif majoritaire de première consultation était la douleur liée à la malformation (75,0 %) et le second motif de consultation était la prise d'un avis médical ou la gêne esthétique (23,7 %).

Concernant les caractéristiques de la malformation (tableau 1), celle-ci était extra-tronculaire, non syndromique et située au niveau des membres chez la majorité des patients

(79,5 %, 89,7 % et 69,2 % respectivement). La malformation touchait un organe dans 5,1% des cas, un muscle dans 70,5 % des cas, l'os dans 14,1 % des cas et un nerf dans 5,19% des cas (données tirées des résultats d'IRM.).

Nos patients avaient eu recours à de la sclérothérapie dans 25,6 % (n=20) des cas, et 34,6 % (n=27) avaient eu recours à résection chirurgicale.

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques et santé des patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024.

	n	% ou Moy (ET) *
Age à la dernière consultation (en années)	72	27,3 (17,1)
Sexe	78	
Masculin	25	32,1
Féminin	53	67,9
Motif de la première consultation	76	
Avis	18	23,7
Douleur	57	75,0
Localisation de la malformation	78	
Extra tronculaire	62	79,5
Tronculaire	16	20,5
Malformation syndromique	78	
Oui	8	10,3
Topographie de la malformation	78	
Membres	54	69,2
Face	24	30,8
Atteinte organe	78	
Oui	8	5,1
Atteinte muscle	78	
Oui	55	70,5
Atteinte os	78	
Oui	11	14,1
Atteinte nerf	78	
Oui	8	5,19
Sclérose	78	
Oui	20	25,6
Chirurgie	78	
Oui	27	34,6
Adultes	55	70,5
Enfants	23	29,5

* Moy (ET) : Moyenne (écart-type)

Parmi les 70 patients pour lesquels nous avons la date de première et de dernière consultation (figure 1), ceux-ci étaient suivis en moyenne 5,4 ans ($\pm 4,4$ ans). Le temps de suivi minimum était de 0 (patient non revu) et le temps de suivi maximum était de 18,6 ans.

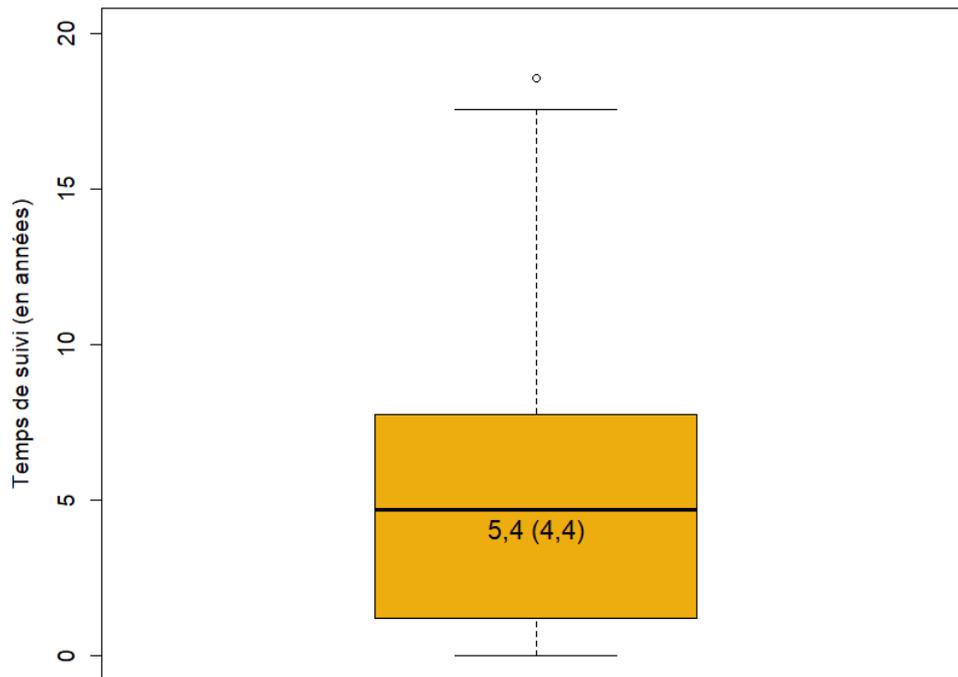


Figure 1 : Boxplot du temps de suivi moyen (en années) des patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024 ($n = 70$). La moyenne et l'écart-type sont reportés sur le boxplot.

3.2 - Critère de jugement principal

La prévalence de thrombose profonde ou d'embolie pulmonaire était faible dans l'échantillon. Cela concernait uniquement 1 patient sur les 74 patients pour lesquels nous avons cette information (figure 2).

Cette prévalence était donc de 1,4 % avec un intervalle de confiance allant de 0,0 % à 7,3 %. Pour les thromboses localisées la prévalence était de 50% avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 38,9 % à 61,1 %.

Ainsi, au total, sur les 74 patients pour lesquels nous avons des données pour les deux types de thrombose (locales versus profondes ou EP), la prévalence de thrombose tous types était de 52,7 % avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 41,3 % à 64,1 %.

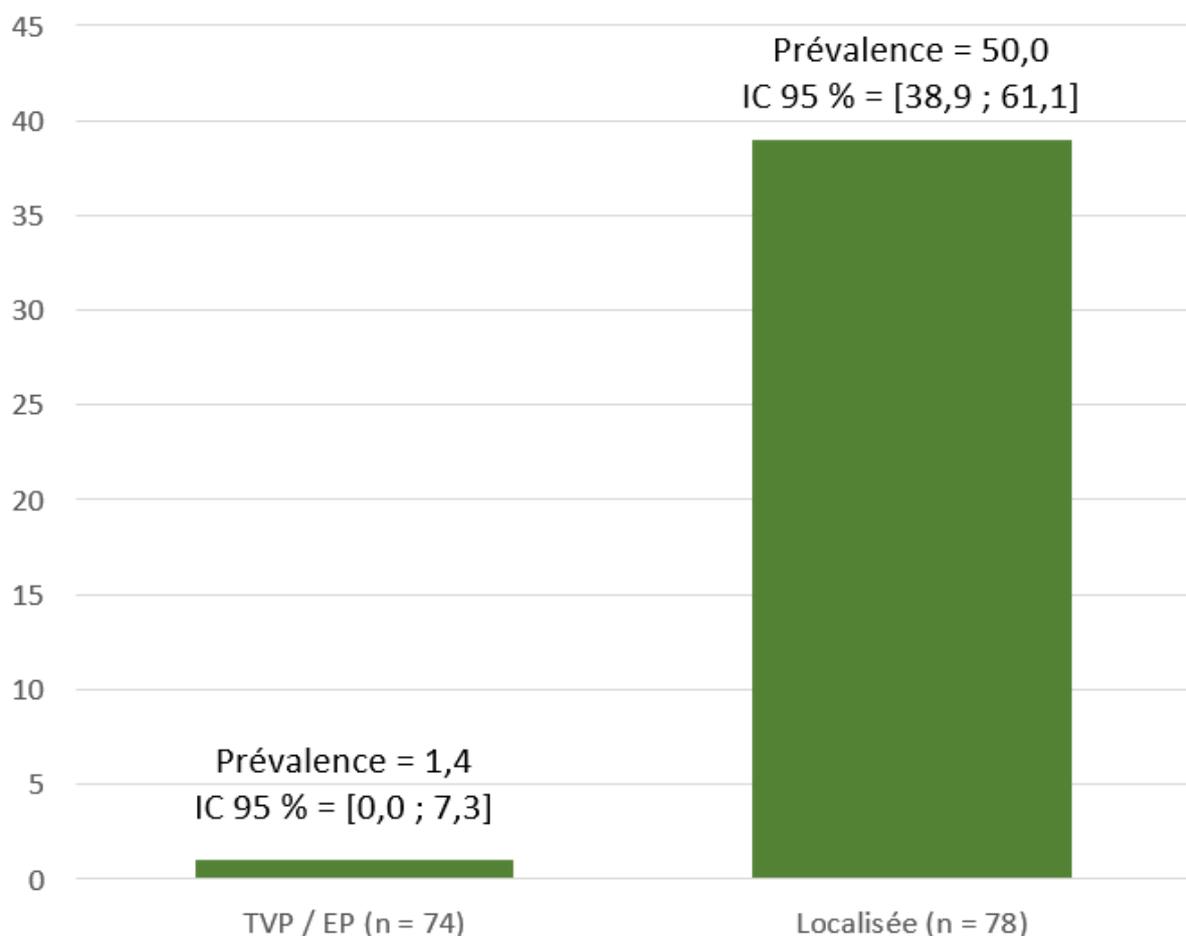


Figure 2 : Prévalence des thromboses chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024.

3.3 - Critères de jugement secondaires

Concernant les autres caractéristiques des patients que nous avons recueillies

(tableau 2), un seul patient sur 76 avait présenté une hémorragie (1,3 %).

La CIVL n'a pu être recueillie que pour 57 patients (soit 73,1 % de l'échantillon) parmi lesquels la part de CIVL était de 33,3 % définie dans notre cohorte par une augmentation des ddimères.

La quasi-totalité des patients ont expérimenté, au cours de leur suivi, de la douleur (97,4 %) qui a été traitée (par voie médicamenteuse) dans la majorité des cas. Aucun patient n'a présenté d'hypertension artérielle pulmonaire.

Tableau 2 : Symptômes et complications chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024.

	n	%
(CIVL)	57	
Oui	19	33,3
Non	38	66,7
Hémorragie	76	
Oui	1	1,3
Non	75	98,7
Douleur	78	
Oui	76	97,4
Non	2	2,6
Traitement de la douleur	76	
Oui	74	97,4
Non	2	2,6
Hypertension artérielle pulmonaire	53	
Oui	0	0,0
Non	53	100,0

Le modèle de régression logistique que nous avons réalisé ne nous a pas permis de mettre en évidence un lien significatif entre la présence d'une CIVL (augmentation des DDimères) et la MTEV (figure 3). Ce modèle a été estimé sur les 53 patients pour lesquels nous avons pu recueillir des données sur les paramètres de la coagulation et la survenue de thrombose de tous types. Le risque calculé allait, tout de même, dans le sens d'une association positive. En effet, la côte de thrombose des patients présentant une CIVL était 1,2 fois plus élevée que celle des patients ne présentant pas

de CIVL. Toutefois, l'intervalle de confiance à 95 % allant de 0,4 à 3,8 et comprenant la valeur 1 (signifiant une absence d'association), ne permet pas de conclure à une augmentation significative dans notre étude au risque alpha de 5 %.

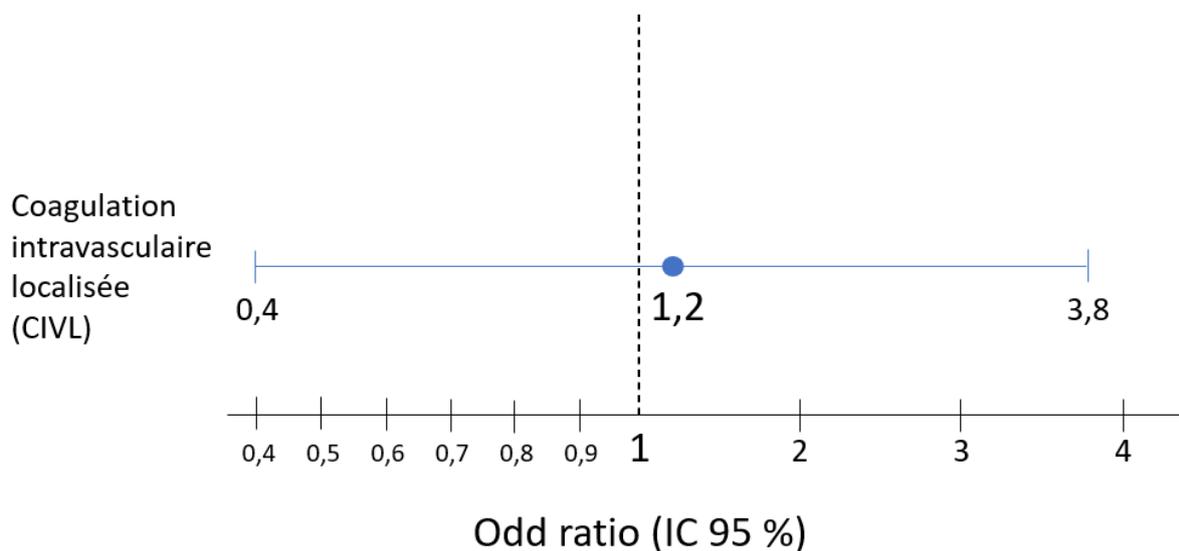


Figure 3 : Résultat d'un modèle de régression logistique simple expliquant la présence de thrombose généralisée ou localisée en fonction de la présence d'une coagulation intravasculaire localisée (CIVL) chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024 (n = 53).

Les niveaux de ddimères, de fibrinogène et de plaquettes initiaux ont pu être recueillis chez 54, 35 et 53 patients respectivement (soit 69,2 %, 44,9 % et 67,9 % des patients respectivement). Les ddimères valaient en moyenne 2,3 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($\pm 6,7 \mu\text{g} / \text{ml}$), avant tout traitement (tableau 3). Le fibrinogène moyen était de 2,9 g / L ($\pm 0,8 \text{ g} / \text{L}$) et les plaquettes variaient entre 154 et 500 giga / L avec une valeur moyenne de 281,6 giga / L ($\pm 69,5 \text{ giga} / \text{L}$).

Parmi l'ensemble des 78 patients atteints de MV, la prise d'un traitement pour la MTEV a pu être recueillie chez 68 patients. Chez ces patients, 66,2 % avaient pris un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire lors d'un épisode thrombotique. Le type

de traitement pris était disponible pour 41 patients. Le traitement majoritaire était l'AOD avec près de la moitié des patients sous ce traitement (48,8 %). Le deuxième anticoagulant le plus fréquent était l'HBPM (24,4 %). Enfin, le traitement antiplaquettaire représentait 14,6 % des traitements.

La durée moyenne de traitement était de 4,1 mois (\pm 3,1 mois) parmi les patients ne prenant pas de traitement au long cours(>12mois). Au total, sur les 30 patients pour lesquels nous avons des données concernant le traitement, 7 patients (soit 23,3 %) prenaient un traitement au long cours (anticoagulant ou antiplaquettaire).

En moyenne, après traitement, les valeurs du fibrinogène, des d-dimères et des plaquettes étaient relativement similaires à l'ensemble des patients avant traitement.

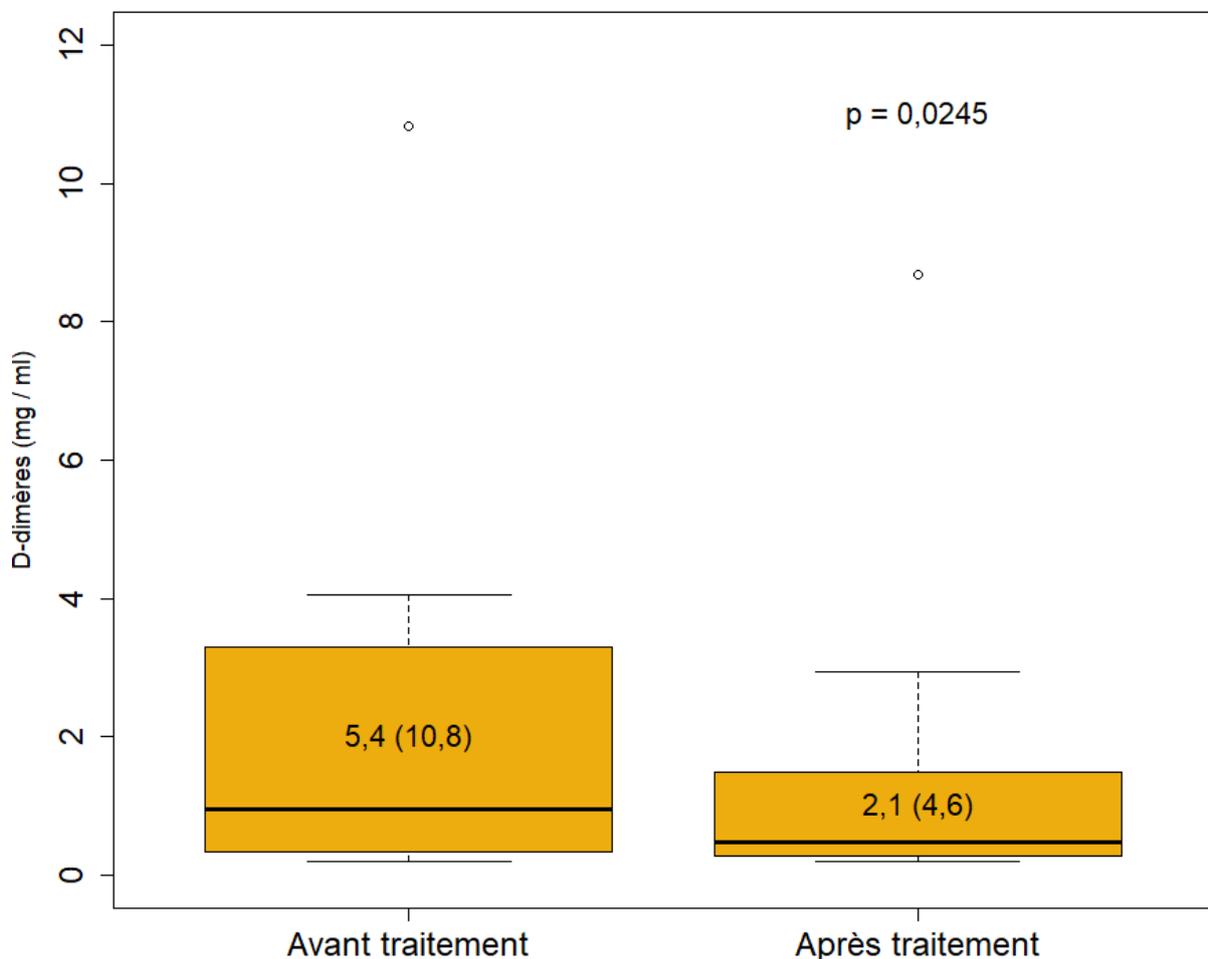
Par ailleurs, aucune récurrence n'a été enregistrée chez les patients traités par AOD.

Tableau 3 : Modalités de traitement et valeurs des ddimères, fibrinogène et plaquettes avant traitement et après traitement chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024.

	n	% ou Moy (ET) *	Min – Max
Ddimères avant traitement (mg / ml)	54	2,3 (6,7)	< 0,1 – 35,2
Fibrinogène avant traitement (g / L)	35	2,9 (0,8)	1,8 – 4,4
Plaquettes avant traitement (giga / L)	53	281,6 (69,5)	154,0 – 500,0
Traitement	68		
Oui	45	66,2	
Non	23	33,8	
Type de traitement	41		
AAG	6	14,6	
AOD	20	48,8	
FONDAPARINUX	3	7,3	
HBPM	10	24,4	
HBPM relai AOD	2	4,8	
Durée moyenne de traitement (en mois)	23	4,1 (3,1)	1,0 – 12,0
Ddimères après traitement (μg / ml)	21	2,0 (4,4)	0,2 – 19,3
Fibrinogène après traitement (g / L)	18	3,4 (1,4)	1,9 – 7,1
Plaquettes après traitement (giga / L)	24	278,3 (69,7)	175,0 – 432,0

* Moy (ET) : Moyenne (écart-type)

Enfin, pour mettre en avant l'effet du traitement sur les ddimères, nous avons réalisé un test statistique afin de comparer le niveau des ddimères avant et après traitement chez les 19 patients dont nous avons les deux valeurs et qui ont pris un traitement anticoagulant, "étiquetés" CIVL (figure 4). Avant traitement, la moyenne des ddimères était de 5,4 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($\pm 10,8 \mu\text{g} / \text{ml}$) et après traitement la moyenne des ddimères était réduite à 2,1 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ($\pm 4,6 \mu\text{g} / \text{ml}$). La p-valeur du test de Mann-Whitney nous indique que cette différence était significative au seuil alpha de 5 % ($p = 0,0245$). Ainsi, dans notre échantillon la prise d'un traitement anticoagulant quel qu'il soit permettait une diminution des ddimères de 61%.



Le boxplot omet deux points extrêmes : 35,2 dans le groupe avant traitement et 19,3 après traitement pour plus de lisibilité de la figure. $p = p$ -valeur du test de Mann-Whitney.

Figure 4 : Comparaison de la valeur des d-dimères avant et après traitement chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024 (n = 19). Les moyennes et l'écart-type sont reportés sur les boxplot.

Afin de mettre en évidence les différences de facteurs liés à la CIVL nous avons réalisé un test comparatif de Chi2 d'indépendance lorsque tous les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5, si cette condition n'était pas remplie un test exact de Fisher était réalisé, le risque alpha était de 5%. Il n'y avait donc pas de différence significative concernant les caractéristiques cliniques entre les patients présentant une CIVL et ceux sans CIVL.

Tableau 4 : Etude des facteurs liés à la CIVL chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024.

	CIVL (n = 19)		Pas de CIVL (n = 38)		p- valeur
	n	% ou Moy (ET) *	n	% ou Moy (ET)	
Age à la dernière consultation (en années)	17	33,0 (19,3)	36	24,1 (15,3)	0,1122
Sexe					
Masculin	3	15,8	15	39,5	
Féminin	16	84,2	23	60,5	0,0698
Localisation de la malformation					
Extra tronculaire	13	68,4	31	81,6	
Tronculaire	6	31,6	7	18,4	0,4347
Malformation syndromique					
Oui	3	15,8	5	13,2	1,0000
Topographie de la malformation					
Membres	15	78,9	28	73,7	
Face	4	21,1	10	26,3	0,9134
Atteinte organe					
Oui	3	15,8	1	2,6	0,1030
Atteinte muscle					
Oui	16	84,2	26	68,4	0,2019
Atteinte os					
Oui	5	26,3	4	10,5	0,2478
Atteinte nerf					
Oui	3	15,8	1	2,6	0,1030
Douleur					
Oui	19	100,0	38	100,0	NA

* Moy (ET) : Moyenne (écart-type)

De la même façon, des tests comparatifs entre les patients présentant une thrombose et ceux ne présentant pas de thrombose ont été réalisés sans mettre en évidence de différence significative.

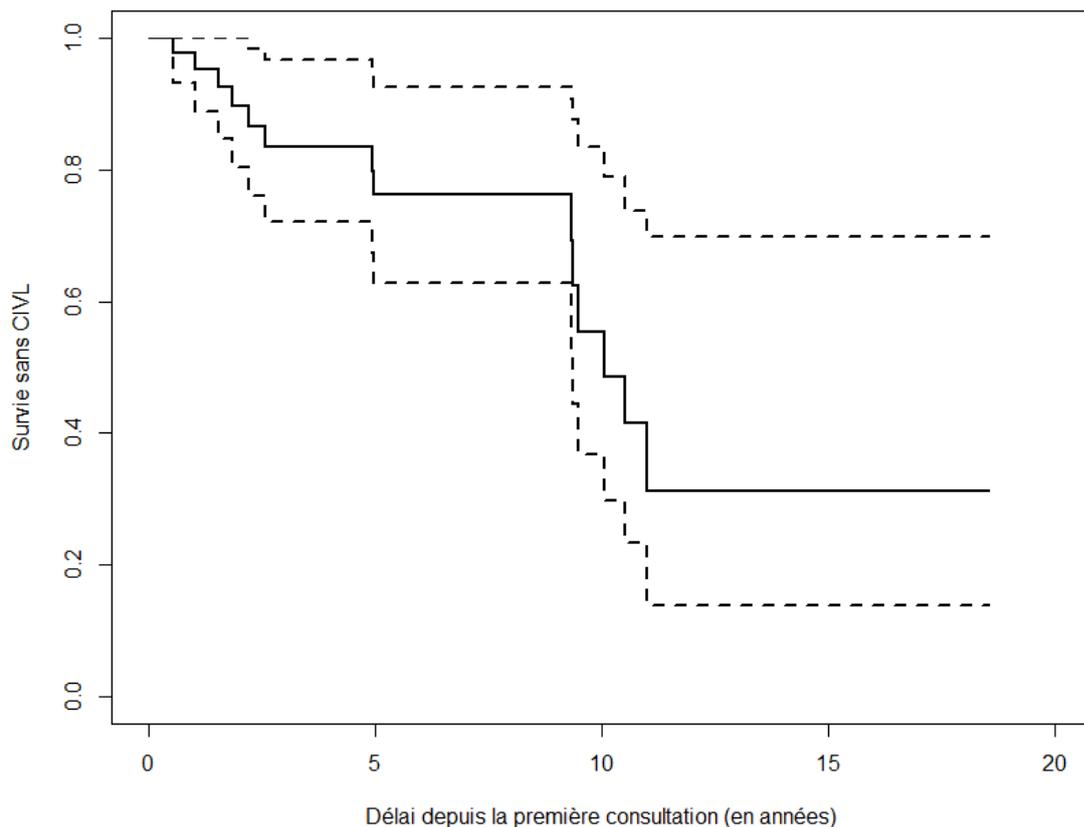
Tableau 5 : Etude des facteurs liés à la thrombose localisée chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024.

	Thrombose (n = 39)		Pas de thrombose (n = 39)		p- valeur
	n	% ou Moy (ET) *	n	% ou Moy (ET)	
Age à la dernière consultation (en années)	37	30,9 (19,0)	35	23,4 (14,11)	0,1026
Sexe					
Masculin	12	30,8	13	33,3	
Féminin	27	69,2	26	66,7	0,8083
Localisation de la malformation					
Extra tronculaire	31	79,5	31	79,5	
Tronculaire	8	20,5	8	20,5	1,0000
Malformation syndromique					
Oui	5	12,8	3	7,7	0,7090
Topographie de la malformation					
Membres	28	71,8	26	66,7	
Face	11	28,2	13	33,3	0,6237
Atteinte organe					
Oui	4	10,3	0	0,0	0,1153
Atteinte muscle					
Oui	28	71,8	27	69,2	0,8039
Atteinte os					
Oui	7	17,9	4	10,3	0,3291
Atteinte nerf					
Oui	4	10,3	0	0,0	0,1153
Douleur					
Oui	39	100,0	37	94,9	0,4935
Traitement de la douleur					
Oui	37	97,4	37	97,4	1,0000

Une courbe de survie a été générée mettant en évidence une médiane à 10,5 ans, ainsi 50% de nos patients auront expérimenté un phénomène de CIVL (ici augmentation des ddimères) à 10 ans et demi d'évolution de leur MV.

Médiane de survie sans CIVL : 10,05 ans

Figure 3 : Courbe de survie sans CIVL chez les patients porteurs de malformation veineuse inclus dans l'étude de l'évaluation de maladies thromboemboliques veineuses, CHU d'Amiens, 2005 – 2024 (n = 47). Intervalle de confiance pour la médiane de survie : 29,8% - 78,9%



4 - DISCUSSION :

Nous rapportons une étude rétrospective au sujet de 78 patients atteints de malformations veineuses (MV) avec un suivi de 5,4 années. La moyenne d'âge au moment du recueil des sujets inclus était de 27,3 ans (\pm 17,1 ans) avec une prépondérance féminine (68%).

Les membres étaient touchés dans 70 % des cas, la face et le cou dans 30%. Dans 79% des cas, les MV étaient de localisation extra-tronculaire, 12 % de localisation tronculaire stricte et 10% étaient de localisation mixte, ces dernières étaient liées à des formes syndromiques (SKT).

Une atteinte musculaire était présente dans 70 % des cas, une atteinte osseuse dans 14% et une atteinte nerveuse à hauteur de 5%.

Parmi l'ensemble des patients, 25% avaient bénéficié au moins une fois de sclérothérapie et 35% d'une procédure chirurgicale.

Le motif principal de la première consultation était la douleur dans 76% des cas.

Au cours du suivi, tous les patients ressentait de la douleur liée à la MV avec recours à un traitement médical (antalgique ou antithrombotique).

La prévalence des thromboses veineuses dans notre série était de 52,7%, la quasi-totalité étaient des thromboses locales intra-malformatives (99%) et seulement un patient a présenté une embolie pulmonaire (1%).

Un traitement à visée antithrombotique a été prescrit dans 66,2% des cas avec une durée moyenne de traitement de 4,1mois. Concernant le type d'anticoagulant, 49% des patients étaient traités par AOD, 24% par HBPM, 7% par du FONDAPARINUX, 14% ont eu des anti-plaquettaires et 5% ont bénéficié d'un traitement par HBPM puis un relai AOD.

Dans notre série, 33,3% des patients ont présenté une CIVL au cours du suivi avec un taux de ddimères en moyenne à 5,4 μ mg/l. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la présence d'une CIVL et la survenue d'une thrombose. Le traitement anticoagulant entraînait une diminution statistiquement significative du taux

de ddimères de l'ordre de 61%. Seul un patient a présenté une hémorragie mineure. Il n'y avait pas de cas d'hypertension pulmonaire post embolique au cours du suivi.

1. Caractéristiques cliniques

La moyenne d'âge des patients inclus dans notre étude était de 27,3 ans (\pm 17,1 ans) au moment du recueil. Dans l'étude de Mazoyer et al elle était de 27 ans et 30 ans dans l'étude de J.van et al (35,31), au moment du recueil également, ce qui concorde avec nos résultats. Notre population est jeune en comparaison aux populations atteintes de MTEV, ce qui s'explique par le caractère congénital de la maladie entraînant un diagnostic souvent précoce dans la vie. Il y avait pourtant moins d'enfants (30 %) que d'adultes (70%) dans notre cohorte. En partant de ce postulat, nous aurions pu nous attendre à une proportion d'enfants plus importante, or l'évolution d'une MV est lente car dépendante de la croissance ainsi que les symptômes qui l'accompagnent ; ce qui amène le patient à consulter de façon plus ou moins tardive. D'autre part, une errance diagnostique fréquente due au caractère rare de la maladie, explique que de nombreux patients consultent après plusieurs années d'évolution. Nous rapportons, par ailleurs, une moyenne d'âge au diagnostic calculé à 17,9 ans inférieure à l'âge de la première consultation qui est en moyenne à 22 ans. Concernant la prépondérance liée au sexe, les séries précédentes sont hétérogènes, retrouvant alternativement soit un sexe ratio en faveur des femmes soit un sexe ratio équilibré (42). Nous décrivons dans notre série une proportion de 67,9% de femmes, cela est comparable aux séries de publication récentes : A.Domp martin (8) rapportait 65% des femmes et Mazoyer et al décrivait également une prépondérance féminine (64%) (35).

Nos résultats sont donc en faveur d'une prépondérance féminine chez les patients présentant une MV. Cependant, un des motifs de consultation des patients atteints de MV est la gêne esthétique. Culturellement, les femmes prêtent souvent plus attention à leur physique que les hommes.

Nous pourrions supposer que, pour cette raison, les hommes seraient moins susceptibles de consulter et leur nombre serait ainsi sous-estimé ; cependant la plainte esthétique n'est pas le premier motif de consultation pour les MV. De plus, l'effectif modeste de notre série ne permet pas de conclusion de type épidémiologique.

Parmi l'ensemble des patients inclus, 70% présentaient une localisation au niveau des membres contre 30 % au niveau de la face et du cou. Cette localisation préférentielle aux membres inférieurs est comparable aux données de la littérature, l'étude d'A.Domp Martin étudiant l'association de la CIVL avec les MV retrouvait 37% de localisations au niveau de la face et du cou, 50% de localisations au niveau des membres, 13 % au niveau du tronc, et 5% de localisations multiples (41).

Dans une autre série, visant à évaluer l'élévation des ddimères pour le diagnostic différentiel des MV, 31 % avaient une localisation tête/cou, 30 % au niveau des membres et 30% une localisation mixte (8).

Nous pouvons constater que les fréquences varient d'une série à une autre témoignant ainsi d'une grande variété des localisations de MV, notion qui est déjà décrite de façon ancienne. En effet, les MV peuvent concerner tout tissu ou organe. Il peut en outre exister une variation selon les centres experts en fonction des expériences locales, équipes spécialisées ou de recrutement chirurgical particulier.

Concernant la typologie de MV, 70% était extra-tronculaires et 20 % tronculaires.

Huit patients présentaient une MV entrant dans le cadre d'un syndrome de Klippel Trenaunay (soit 10% des MV), celles-ci étaient mixtes avec des anomalies à la fois extra-tronculaires et tronculaires.

Concernant le motif de première consultation, la majorité des patients (76%) consultaient la première fois pour douleur et 23% pour la prise d'un avis médical (prise en charge thérapeutique, suivi ou diagnostic). La douleur est quasiment constante chez les patients atteints de MV et la première raison de recours aux soins dans notre série. La gêne esthétique peut être considérée comme motif secondaire dans notre étude, puisque très peu de patients consultaient uniquement pour cela. Dans la série de Mazoyer et Al la douleur était la plainte principale pour 118 patients représentant 92% des cas (35), concordants avec nos résultats.

La grande majorité des patients (97,4%) ont expérimenté une douleur au cours de leur suivi. Cette douleur a abouti à la prescription d'un traitement médical dans 97,4% des cas.

Seulement un patient a présenté une hémorragie mineure selon les critères de l'ISTH, celui-ci ne présentait pas de CIVL. Il n'y avait pas non plus d'hypertension pulmonaire post embolique au cours du suivi.

2. Evaluation de la maladie thromboembolique veineuse

Notre étude montre une prévalence des thromboses veineuses dans les MV de 52,7 % avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 41,3 % à 64,1 %. Ces thromboses étaient représentées, pour la majorité d'entre elles, par des thromboses locales intra malformatives (99%), seulement un patient a présenté une embolie pulmonaire (EP). L'étude prospective de Van et al réalisée sur 68 patients atteints de MV pures évaluait les antécédents de thromboses veineuses, ainsi que la présence d'une thrombose veineuse symptomatique. Les patients bénéficiaient d'un écho-doppler veineux systématique. Cette étude décrivait au total 49% de patients avec un antécédent de thrombose veineuse, une thrombose résiduelle ou une thrombose veineuse récente (20% de TV locales, 8,6% de TVP et 1,4% d'EP) (31). Nos résultats sont donc proches de la littérature avec une prévalence de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire faible.

Nous disposons de données pour 68 patients concernant les modalités du traitement antithrombotique. 66,5 % des patients avaient reçu un traitement lors de l'épisode thrombotique et 33,8% n'en avaient pas. La durée moyenne de traitement était de 4,1 mois (n=23). Les AOD étaient les plus fréquemment utilisés avec une fréquence de prescription à 48,8%, suivi par les HBPM (24,4%) et enfin les antiplaquettaires (14,6%). Le fondaparinux était peu prescrit (7,3%) et un relai HBPM-AOD était réalisé dans 4,8% des cas. Seulement un patient a présenté une hémorragie mineure, de résolution spontanée sans nécessité de traitement hémostatique ou de transfusion sanguine.

La proportion de patients non traitée (33,8%) est relativement grande, l'absence de traitement était justifiée par le caractère superficiel de la thrombose, le côté asymptomatique ou peu symptomatique ainsi que la petite taille de la MV.

Jusqu'alors les HBPM étaient le traitement usuel dans la prise en charge des thromboses veineuses liées à des MV, elles étaient considérées comme étant le seul traitement efficace sur la douleur due aux thromboses. Ce traitement avait également montré un impact favorable sur la diminution des ddimères et la normalisation du fibrinogène (41). De courtes séries de cas récentes sont en faveur de l'utilisation des AOD notamment le Dabigratran et le Rivaroxaban dans des malformations veineuses compliquées de thromboses veineuses et de CIVL, avec une efficacité sur la douleur

ainsi que la normalisation des paramètres de la coagulation sans complications hémorragiques majeures. (44, 45, 46)

Dans notre série on constate un recours majoritaire aux AOD avec peu de complications hémorragiques comme dans les études récentes précédemment citées. En l'absence de recommandation de bonnes pratiques concernant la durée d'anticoagulation, la durée de traitement moyen était de 4,1 mois, ce qui se rapproche du traitement classique de la MTEV provoquée. Nous n'avons pas observé de récurrence sous AOD.

3. Description et analyse des paramètres de la CIVL

En ce qui concerne les données disponibles sur les paramètres de la coagulation : on retrouve une augmentation des ddimères dans 44% des cas ($> 0.5\mu\text{g/ml}$) avec une moyenne à $2.3\mu\text{g/ml}$, une diminution du fibrinogène dans seulement 2.8% des cas ($<2\text{g/l}$) en moyenne à 2.9g/l et aucun patient n'a présenté de thrombopénie ($<150\text{G/l}$). Aucun patient au cours du suivi n'a présenté de coagulation intravasculaire disséminée, y compris les patients ayant bénéficié de procédures invasives de type sclérothérapie ou chirurgie d'exérèse.

Mazoyer et al retrouvent des résultats similaires avec comme perturbation biologique principale une augmentation des ddimères (58% des patients avaient des ddimères $> 0,5\mu\text{g/ml}$). Seulement 6 patients sur les 118 avaient une diminution du fibrinogène associée et 1 patient présentait une thrombopénie. (35)

Dans la littérature, la définition de la CIVL est hétérogène. Elle peut être définie par une augmentation des ddimères, ou dans d'autres cas par une augmentation des ddimères associée à une diminution du fibrinogène. (23,35)

Dans notre série, en considérant simplement l'augmentation des ddimères, 33,3 % des patients présentaient une CIVL au cours du suivi, seulement 5% en prenant en compte l'association des deux perturbations biologiques.

La prévalence de la CIVL était donc estimée à 33,3% sur l'augmentation unique des ddimères, mais le modèle de régression logistique ne retrouvait pas d'association significative entre la présence d'une CIVL et la survenue de thrombose (OR à 1,2 intervalle de confiance 0,4 à 3,8 $p<0,05$).

L'étude d'A.Domp Martin, rapporte une élévation des ddimères dans 42% des cas avec une association significative de la CIVL avec les malformations veineuses

extensives.(41)

La comparaison des caractéristiques cliniques ne retrouvait pas de différence significative entre les patients présentant une CIVL et ceux sans (Tableau 4).

Nos résultats doivent être interprétés avec des réserves, d'abord la notion de CIVL n'est pas consensuelle, les études sont hétérogènes lorsqu'il s'agit de la définir. La CIVL était définie dans notre étude par l'augmentation des ddimères. L'augmentation isolée des ddimères est peu spécifique, ce marqueur peut être augmenté dans de très nombreuses situations cliniques (infection, traumatisme, cancer, saignement) rendant l'imputabilité de la MV parfois délicate.

Une définition plus stricte de la CIVL pourrait être utilisée associant positivité des ddimères et diminution du fibrinogène. Celle-ci pourrait être associée aux événements cliniques et avoir un potentiel pronostic. La faible proportion de patients dans notre étude présentant l'association positivité des ddimères et diminution du fibrinogène (2.8% des cas) ne nous permet pas d'apporter de réponse à cette question.

Le caractère rétrospectif de l'étude implique que nous ayons du tenir compte des informations contenues dans les dossiers médicaux, pouvant conduire à une sous-estimation de la prévalence de la CIVL.

Enfin, notre petit échantillon peut être à l'origine d'un manque de puissance, ne permettant pas de mettre en évidence d'association significative entre CIVL et événements thrombotiques.

Nous avons pu montrer que les ddimères étaient significativement diminués par la prise d'un traitement anticoagulant, puisque la moyenne avant traitement était de 5,4µg/ml et après traitement de 2,1µg/ml soit une réduction de 61%. Ceci est semblable aux données de la littérature notamment l'étude d'A Domp martin qui retrouvait une diminution de 62% des ddimères après traitement par HBPM associé à une diminution rapide des douleurs. (41)

4. Forces et limites de l'étude

Notre étude a porté sur un échantillon basé sur l'étude rétrospective de dossiers médicaux. Ces données étaient recueillies à partir des réunions de concertation pluridisciplinaire de malformations vasculaires et des consultations de médecine vasculaire. Le nombre de patient était restreint mais 90% ont été suivis en moyenne 5,4 années. Cette durée moyenne de suivi permet d'avoir un recul clinique satisfaisant,

comparable aux études précédemment publiées. Nous rapportons dans cette étude une évaluation globale des patients atteints de MV, à la fois concernant leurs caractéristiques cliniques et biologiques. La proportion de données biologiques est satisfaisante malgré l'absence de recommandations sur les modalités de prescription de bilan de surveillance. De plus en l'absence d'une définition unique et consensuelle de la CIVL, le bilan biologique n'est pas prescrit de manière systématique. Par ailleurs, notre série de patients est à ce jour la plus grande série de patients traités par AOD.

5. Conclusion

Dans notre étude portant sur 78 patients atteints de MV, la prévalence des thromboses veineuses localisées dans les MV est élevée au cours du suivi. Très peu de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire étaient rapportées au cours du suivi. Notre étude ne retrouve pas d'association entre présence d'une CIVL (définie par l'augmentation des ddimères) et la MTEV. Ce résultat révèle les limites de cette définition qui n'est pas consensuelle. Les ddimères servent effectivement pour le diagnostic différentiel des malformations vasculaires à flux lent ainsi qu'au diagnostic de thrombose. En ce qui concerne le suivi et en tant que facteur prédictif il serait peut-être plus pertinent de considérer l'interprétation des ddimères et du taux de fibrinogène réunis sur un plus grand échantillon pour en tirer des conclusions. Par ailleurs, il faut retenir l'innocuité et l'efficacité des AOD dans le traitement de la MTEV dans les MV malgré l'absence de recommandations de bonne pratique.

5 – Bibliographie

1. Akita, Sadanori, et al. *Management of Vascular Malformations*. 2014.
2. Barreau, M., et A. Dompmartin. « Les malformations cutanées vasculaires non syndromiques ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 141, n° 1, janvier 2014, p. 5667. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.10.053>.
3. Boon, Laurence M., et al. « Pathogenesis of Vascular Anomalies ». *Clinics in Plastic Surgery*, vol. 38, n° 1, janvier 2011, p. 719. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cps.2010.08.012>.
4. Boscolo, Elisa, et al. « Rapamycin Improves TIE2-Mutated Venous Malformation in Murine Model and Human Subjects ». *Journal of Clinical Investigation*, vol. 125, n° 9, septembre 2015, p. 3491504. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1172/JCI76004>.
5. Brouillard, P., et M. Vikkula. « Vascular Malformations: Localized Defects in Vascular Morphogenesis ». *Clinical Genetics*, vol. 63, n° 5, mai 2003, p. 34051. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00092.x>.
6. Carqueja, Inês M., et al. « Vascular Malformations: Classification, Diagnosis and Treatment ». *International Angiology*, vol. 37, n° 2, mars 2018. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03961-5>.
7. Carvalho, Nerlan T. G. De, et al. « Tratamento a Laser Das Malformações Vasculares Venosas ». *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, vol. 37, n° 5, octobre 2010, p. 34550. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/S0100-69912010000500007>.
8. Dompmartin, Anne, Fanny Ballieux, et al. « Elevated D-Dimer Level in the Differential Diagnosis of Venous Malformations ». *Archives of Dermatology*, vol. 145, n° 11, novembre 2009. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.296>.
9. Dompmartin, Anne, Eulalia Baselga, et al. « The VASCERN-VASCA Working Group Diagnostic and Management Pathways for Venous Malformations ». *Journal of Vascular Anomalies*, vol. 4, n° 2, mars 2023, p. e064. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1097/JOVA.0000000000000064>.

10. Eifert, Sandra, et al. « Prevalence of Deep Venous Anomalies in Congenital Vascular Malformations of Venous Predominance ». *Journal of Vascular Surgery*, vol. 31, n° 3, mars 2000, p. 46271. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1067/mva.2000.101464>.
11. Fine, Martin J., et al. *Clinically Unsuspected Venous Malformations Limited to the Submandibular Triangle: CT Findings*. 1995.
12. Fowell, C., et al. « Venous Malformations of the Head and Neck: Current Concepts in Management ». *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 55, n° 1, janvier 2017, p. 39. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.10.023>.
13. Ghanam, Ayad, et al. « Bean Syndrome in a Child Treated with Sirolimus: About a Case ». *Case Reports in Pediatrics*, édité par Juan Mejía-Aranguré, vol. 2022, mai 2022, p. 13. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1155/2022/8245139>.
14. Goines, Jillian, et Elisa Boscolo. « A Xenograft Model for Venous Malformation ». *Vascular Morphogenesis*, édité par Domenico Ribatti, vol. 2206, Springer US, 2021, p. 17992. DOI.org (Crossref), https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0916-3_13.
15. Gorman, Johnathon, et al. « Image Guided Sclerotherapy for the Treatment of Venous Malformations ». *CVIR Endovascular*, vol. 1, n° 1, décembre 2018, p. 2. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s42155-018-0009-1>.
16. Greene, Arin K., et Ahmad I. Alomari. « Management of Venous Malformations ». *Clinics in Plastic Surgery*, vol. 38, n° 1, janvier 2011, p. 8393. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.cps.2010.08.003>.
17. Hammer, Jennifer, et al. « Sirolimus Is Efficacious in Treatment for Extensive and/or Complex Slow-Flow Vascular Malformations: A Monocentric Prospective Phase II Study ». *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 13, n° 1, décembre 2018, p. 191. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0934-z>.
18. Harbers, Veroniek E. M., et al. « Patients with Congenital Low-Flow Vascular Malformation Treated with Low Dose Sirolimus ». *Advances in Therapy*, vol. 38, n° 6, juin 2021, p. 346582. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01758-y>.
19. Kunimoto, Kayo, et al. « ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology ».

- International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, n° 4, février 2022, p. 2358. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/ijms23042358>.
- 20.Lee, Dong Hoon, et al. « Imaging Findings of Venous Malformation in Neck ». *Chonnam Medical Journal*, vol. 54, n° 1, 2018, p. 76. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.1.76>.
- 21.Limaye, Nisha, et al. « Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation ». *The American Journal of Human Genetics*, vol. 97, n° 6, décembre 2015, p. 91421. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.011>.
- 22.Maraña Pérez, A. I., et al. « Análisis del síndrome de Sturge-Weber: estudio retrospectivo de múltiples variables asociadas ». *Neurología*, vol. 32, n° 6, juillet 2017, p. 36370. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.012>.
- 23.Martin, Linda K., et al. « Chronic Localized Intravascular Coagulation Complicating Multifocal Venous Malformations ». *Australasian Journal of Dermatology*, vol. 50, n° 4, novembre 2009, p. 27680. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00558.x>.
- 24.Mj, Felix Cordelia, et al. « Venous Malformation with Multiple Palpable Phleboliths ». *Archives of Plastic Surgery*, vol. 49, n° 01, janvier 2022, p. 13031. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.5999/aps.2021.01704>.
- 25.Redondo, P., et L. Aguado. « Actualización en malformaciones venosas ». *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 33, n° 3, décembre 2010. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.4321/S1137-66272010000400006>.
- 26.Redondo, Pedro, et al. « Diagnosis and Management of Extensive Vascular Malformations of the Lower Limb ». *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 65, n° 5, novembre 2011, p. 90923. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.03.009>.
- 27.Sadick, Maliha, et al. « Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies ». *RöFo - Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, vol. 190, n° 09, septembre 2018, p. 82535. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1055/a-0620-8925>.
- 29.Seront, Emmanuel, et al. *Malformations vasculaires : un nouvel espoir grâce aux thérapies*

ciblées antitumorales.

- 30.Soudet, S., et S. Testelin. *CHAPITRE 19 MALFORMATIONS VEINEUSES.*
- 31.van Es, J., et al. « Venous Thrombosis and Coagulation Parameters in Patients with Pure Venous Malformations ». *The Netherlands Journal of Medicine*, vol. 75, n° 8, 2017.
- 33.Wakefield, Thomas W. « Treatment Options for Venous Thrombosis ». *Journal of Vascular Surgery*, vol. 31, n° 3, mars 2000, p. 61320. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1067/mva.2000.102852>.
- 34.Zareena, Shifa, et al. « Venous Malformation of the Parotid Gland ». *International Journal of Angiology*, vol. 28, n° 03, septembre 2019, p. 21014. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694296>.
- 35.Mazoyer, Elisabeth, et al. « Coagulation Disorders in Patients With Venous Malformation of the Limbs and Trunk: A Case Series of 118 Patients ». *Archives of Dermatology*, vol. 144, n° 7, juillet 2008. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1001/archderm.144.7.861>.
- 36.Casanova, D., et al. « Les malformations veineuses : aspects cliniques et diagnostic différentiel ». *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, vol. 51, n° 45, août 2006, p. 37387. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2006.07.018>.
- 37.Clinics in plastic surgery : Histopathology of Vascular Anomalies Anita Gupta, MDa , Harry Kozakewich, MD b
38. Oduber, Charlene E. U., et al. « Vascular Malformations as Underlying Cause of Chronic Thromboembolism and Pulmonary Hypertension ». *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, vol. 62, n° 5, mai 2009, p. 68489. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.12.062>.
- 39.Servelle, Marceau. « Klippel and Trenaunay's Syndrome: 768 Operated Cases ». *Annals of Surgery*, vol. 201, n° 3, mars 1985, p. 36573. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1097/00000658-198503000-00020>.
- 40.Hermans, C., et al. « Malformations veineuses et coagulopathie ». *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, vol. 51, n° 45, août 2006, p. 38893. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2006.07.009>.

41. Domp Martin, Anne, et al. « Association of Localized Intravascular Coagulopathy With Venous Malformations ». *Archives of Dermatology*, vol. 144, n° 7, juillet 2008. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1001/archderm.144.7.873>.
42. Boon, Laurence M., et al. « Glomuvenous Malformation (Glomangioma) and Venous Malformation: Distinct Clinicopathologic and Genetic Entities ». *Archives of Dermatology*, vol. 140, n° 8, août 2004. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1001/archderm.140.8.971>.
43. Seront, Emmanuel, et al. « Preliminary Results of the European Multicentric Phase III Trial Regarding Sirolimus in Slow-Flow Vascular Malformations ». *JCI Insight*, vol. 8, n° 21, novembre 2023, p. e173095. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1172/jci.insight.173095>.
44. Vandembriele, Christophe, et al. « Rivaroxaban for the Treatment of Consumptive Coagulopathy Associated with a Vascular Malformation ». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, vol. 38, n° 1, juillet 2014, p. 12123. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s11239-013-1024-7>.
45. Carine J.M. van der Vleuten Is there a place for prophylaxis with DOACs in Klippel-Trenaunay syndrome and other low-flow vascular malformations with intravascular coagulopathy and thromboembolic events?
46. [Quentin Binet Dabigatran etexilate in the treatment of localized intravascular coagulopathy associated with venous malformations](#)