

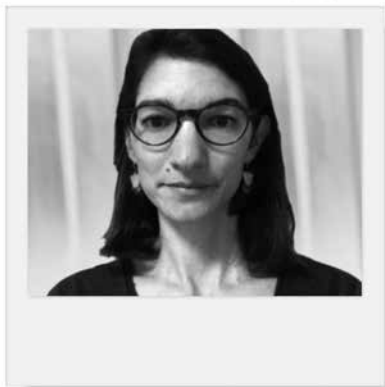
REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

Actualités dans les tumeurs et malformations vasculaires

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 (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*).

Les tumeurs sont dominées par l'hémangiome infantile, de loin le plus fréquent, dont le traitement, si nécessaire, repose sur le propranolol. Les hémangiomes congénitaux et les tumeurs associées au phénomène de Kasabach-Merritt sont des tumeurs beaucoup plus rares. Les malformations vasculaires à flux lent sont les malformations capillaires, veineuses et lymphatiques; celles à flux rapide sont les malformations artério-veineuses. Ces différents types de malformations peuvent être combinés. Les malformations vasculaires font actuellement l'objet d'un démantèlement génétique croissant.



→ O. BOCCARA

Service de Dermatologie,
Hôpital Necker, PARIS.

Les anomalies vasculaires superficielles constituent un groupe hétérogène de pathologies développées aux dépens des vaisseaux de tous types. En 1992 était officiellement adoptée la classification, encore utilisée de nos jours, pour la prise en charge des patients atteints d'anomalies vasculaires [1]. Cette classification, initialement proposée par Mulliken et Glowacki en 1982, repose sur les caractéristiques cliniques, radiologiques, histologiques et biologiques connues à l'époque. L'objectif était de proposer une nomenclature commune afin de favoriser la communication entre spécialistes concernant ces pathologies.

La classification distingue deux grands groupes d'anomalies vasculaires: les malformations vasculaires d'une part, 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 tou-

jours apparents à ce moment-là, tandis que les tumeurs vasculaires résultent d'une hyperplasie cellulaire. Le terme "angiome" ne devrait être réservé qu'aux tumeurs vasculaires, le suffixe "oma" indiquant la nature tumorale.

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 de malformation vasculaire à flux rapide pour les malformations artério-veineuses. Les différents types de malformations peuvent s'associer pour réaliser des tableaux de malformations vasculaires complexes.

La découverte de mutations génétiques à l'origine de certaines malformations vasculaires, notamment familiales, ou encore en mosaïque, a conduit à un travail d'actualisation de la classification, présenté à la dernière ISSVA et tout récemment publié [2].

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

Actualités dans les tumeurs vasculaires

1. Hémangiomes infantiles

L'hémangiome infantile (HI) est l'anomalie vasculaire la plus fréquente chez l'enfant, touchant entre 5 et 10 % des bébés après leur naissance. Il est classiquement dit que les HI siègent préférentiellement dans la région tête et cou, mais une étude épidémiologique récente tend à montrer que les HI sont également répartis sur le tégument [3]. Qu'ils soient superficiels, sous-cutanés ou mixtes, ils présentent une évolution stéréotypée, apparaissant dans les jours ou semaines après la naissance, augmentant progressivement de taille pendant quelques mois à 1 an, puis involuant spontanément, très lentement, en plusieurs années, mais pouvant laisser une cicatrice.

Malgré cette évolution spontanément favorable, certaines formes, du fait de leur topographie et/ou de leur taille, peuvent induire des complications justifiant une prise en charge thérapeutique spécifique, qui repose actuellement presque exclusivement sur le propranolol systémique dont l'efficacité est clairement démontrée [4]. Ainsi, le propranolol a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les HI compliqués, c'est-à-dire ceux menaçant le pronostic vital (atteinte sous-glottique associée aux HI mandibulaires, atteinte hépatique associée aux HI cutanés multiples), ceux ayant un retentissement fonctionnel (en particulier ophtalmologique), les HI ulcérés hyperalgiques, et enfin les HI à risque de cicatrice définitive ou de défiguration (**fig. 1**). Il est important de noter que le propranolol n'a pas d'efficacité sur les autres types d'anomalies vasculaires.

Si son efficacité est certaine, la durée de traitement recommandée de 6 mois est parfois insuffisante, en particulier dans les gros HI sous-cutanés et dans les formes segmentaires, pour lesquels la



FIG. 1 : Hémangiome infantile segmentaire de la région mandibulaire, "en barbe", à risque élevé d'atteinte ORL, sous-glottique.

récidive à l'arrêt est fréquente [5]. Le profil de tolérance immédiat est satisfaisant, avec, pour principaux effets secondaires, des manifestations broncho-pulmonaires nécessitant d'interrompre le traitement temporairement et un risque d'hypoglycémie évité par l'administration systématique du traitement pendant le repas. Enfin, des perturbations du sommeil sont assez fréquemment rapportées. C'est la tolérance à long terme, notamment sur le plan du développement neuropsychique, qui fait débat aujourd'hui, mais pour l'instant sans argument solide pour soutenir un éventuel impact du propranolol à long terme [6].

2. Hémangiomes congénitaux

Les hémangiomes congénitaux (HC) diffèrent des HI du fait de leur caractère strictement congénital, c'est-à-dire qu'ils sont présents à la naissance de l'enfant, à leur taille maximale, et ne présentent donc pas de phase de croissance post-natale. Sémiologiquement, ils sont caractérisés par un halo anémique très marqué, pas toujours visible dans les HI. Histologiquement, on observe des vaisseaux lymphatiques, toujours absents dans les HI, et sur le plan immunohistochimique, les HC sont GLUT-1 négatif [7].

Il en existe deux types : le RICH (*Rapidly Involuting Congenital Hemangioma*), qui involue spontanément de façon rapide – en général en 6 à 12 mois – et le NICH (*Non Involuting Congenital Hemangioma*), qui persiste à l'âge adulte.



FIG. 2 : Hémangiome congénital de type RICH.

Leurs caractéristiques sémiologiques et histologiques sont très voisines, à ceci près que le RICH est souvent une grosse tumeur (**fig. 2**), tandis que le NICH est en général une lésion plane plus discrète. Certains RICH n'involuent pas complètement, laissant une lésion résiduelle évocatrice de NICH, d'où le terme de PICH (*Partially Involuting Congenital Hemangioma*) [8]. Ce "PICH" est un argument pour penser que NICH et RICH sont deux stades évolutifs d'un même spectre lésionnel. À noter que certains RICH, assez volumineux, peuvent être associés à une thrombopénie néonatale parfois très profonde, mais transitoire et spontanément rapidement résolutive, à différencier du phénomène de Kasabach-Merritt [9].

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

Le phénomène de Kasabach-Merritt (PKM) est une pathologie extrêmement rare du nourrisson, caractérisée par la survenue brutale d'une thrombopénie profonde accompagnée d'une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) d'intensité variable, dans un contexte de tumeur vasculaire bien particulier que sont l'hémangioendothéliome kaposiforme (HEK) et l'angiome en touffes (AT) (**fig. 3**). Si ces deux tumeurs apparaissent encore comme deux entités séparées dans la classification actualisée de l'ISSVA, il est maintenant admis



Fig. 3 : Phénomène de Kasabach-Merritt survenant sur un hémangio-endothéliome kaposiforme.

qu'il s'agit de deux présentations histocliniques d'un même spectre lésionnel [10]. Le PKM ne survient jamais sur d'autres types de lésions vasculaires.

La prise en charge thérapeutique est longue et difficile. Depuis quelques années, la vincristine apparaissait comme le traitement le plus prometteur. L'intérêt de la corticothérapie par voie générale à forte dose restait débattu ainsi que celui des antiagrégants plaquettaires (aspirine et ticlopidine en association) [10, 11]. Le traitement d'avenir qui semble s'imposer aujourd'hui est le sirolimus [12-14].

S'il s'agit d'une pathologie du nourrisson, celle-ci laisse fréquemment des lésions résiduelles qui peuvent entraîner des séquelles fonctionnelles (périarticulaires) et inflammatoires à long terme, parfois même à l'âge adulte [10, 15].

Actualités dans les malformations vasculaires

Les malformations vasculaires superficielles sont classées selon leurs caractéristiques hémodynamiques et histologiques. On distingue les malformations à flux lent (capillaires, veineuses, lymphatiques) des malformations à flux rapide (artério-veineuses). Ces 10 à 15 dernières années ont été marquées par l'identification d'un certain nombre de mutations génétiques, en particulier dans les malformations vasculaires complexes ou combinées.

Ces découvertes moléculaires ont permis de caractériser infiniment mieux les associations syndromiques observées et ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes.

1. Malformations vasculaires à flux lent

>>> Malformations veineuses pures

Les malformations veineuses (MV) sont des anomalies vasculaires pouvant siéger n'importe où sur le corps, dans le tissu sous-cutané, les muscles et les os, mais aussi au niveau des muqueuses. Il s'agit de masses ou nappes bleutées gonflant en déclivité ou à l'effort, qui se vident par compression (**fig. 4**). L'évolution naturelle des MV tend vers l'aggravation progressive au fil des années, par distension mécanique en raison de la pression hydrostatique. La principale symptomatologie est la douleur, en rapport avec les événements thrombo-inflammatoires survenant dans la MV du fait de la stase sanguine. Celle-ci est responsable d'une activation chronique de la coagulation ou coagulation intravasculaire localisée (CIVL), dont la sévérité est corrélée au degré d'extension, autrement dit à la masse lésionnelle. Le marqueur biologique de cette activation est l'élévation des D-dimères [16].

Le traitement de fond et de première intention est la contention élastique, lorsque la topographie le permet. La compression, en vidant les poches veineuses,



Fig. 4 : Malformation veineuse de la main.

limite la stase sanguine, l'activation de la coagulation et, par voie de conséquence, les phénomènes thrombo-inflammatoires douloureux. L'intérêt supposé de l'aspirine à dose antiagrégante dans la prévention et le traitement des phénomènes douloureux des MV est incertain, les plaquettes ayant un rôle mineur dans les mécanismes thrombotiques de MV [17]. Néanmoins, à dose anti-inflammatoire comme les AINS, c'est très souvent un médicament efficace à la phase aiguë.

Lorsque la douleur résiste aux traitements précédents, les anticoagulants de type HBPM (héparine de bas poids moléculaire), en particulier le fondaparinux, sont très rapidement efficaces [16]. Ils corrigent l'activation de la coagulation – ce dont témoigne la diminution du taux de D-dimères – et ainsi stoppent les phénomènes thrombo-inflammatoires. En corrigeant la CIVL, les HBPM sont aussi le traitement des manifestations hémorragiques de ces MV, lorsqu'il existe une localisation muqueuse. C'est également le traitement préventif de passage en CIVD, indispensable en cas de geste invasif de type sclérothérapie ou chirurgie [16].

Les malformations veineuses – qu'elles soient isolées, syndromiques comme dans le syndrome de Bean (qui associe des MV multiples cutanées à une atteinte digestive volontiers hémorragique), sporadiques ou plus exceptionnellement familiales – sont liées à des mutations du gène *TIE2* [18]. Un modèle murin de MV, récemment mis au point par Boscolo *et al.*, a permis de montrer la responsabilité des mutations de *TIE2* dans la physiopathologie des MV [19].

>>> Hémangiome verruqueux ou malformation capillaro-veinulaire verruqueuse

L'hémangiome verruqueux (HV) est une anomalie vasculaire congénitale siégeant quasi exclusivement sur les membres, caractérisée par des plaques rouge violacé plus ou moins épaisses, à contours

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire



FIG. 5 : Hémangiome verruqueux du membre inférieur.

déchiquetés, et volontiers kératosiques (**fig. 5**). Au stade précoce, quand la lésion est encore plane, elle mime un angiome plan. En revanche, au stade kératosique, l'aspect croûteux laisse supposer un suintement préalable, faisant évoquer à tort une composante lymphatique. Histologiquement, il s'agit d'une lésion capillaire et veinulaire, sans qu'il y ait jamais de vaisseaux lymphatiques.

Dans la classification 2014, l'HV est encore considéré comme une anomalie vasculaire non classée, mais l'identification toute récente d'une mutation génétique somatique en mosaïque, en plus de ses caractéristiques cliniques et évolutives, est en faveur d'un mécanisme malformatif et non pas tumoral [20]. Le problème est essentiellement esthétique : les lésions épaisses relèvent de la chirurgie, tandis que les lésions encore relativement planes peuvent être traitées par laser à colorant pulsé.

>>> Malformations vasculaires complexes ou combinées : la voie de signalisation PI3K/AKT

Le domaine des malformations vasculaires complexes – c'est-à-dire combinées, et en particulier associées à des phénomènes d'hypercroissance – est l'objet d'un démemberement moléculaire allant en s'accroissant depuis quelques années. Il s'agit d'anomalies tissulaires dites en mosaïque : seules certaines parties de l'organisme présentent des manifestations cliniques et expriment parallèlement la mutation génétique causale.

Le syndrome de Protée est un syndrome hypertrophique rapidement évolutif touchant l'os et le tissu adipeux de façon prédominante, caractérisé spécifiquement par la présence d'un hamartome conjonctif dit cérébriforme. Des anomalies vasculaires peuvent être présentes [21]. Du fait de nombreuses similitudes cliniques avec les patients présentant une mutation *PTEN* germinale et un syndrome hypertrophique (maladie de Cowden segmentaire de type 2), on a longtemps supposé que le syndrome de Protée résultait lui aussi d'une mutation *PTEN* en mosaïque [22]. En 2011, une mutation activatrice en mosaïque du gène *AKT1* a finalement été mise en évidence dans le syndrome de Protée [23], mettant fin à une longue discussion nosologique.

Par la suite, en 2012, est publiée l'identification d'une nouvelle mutation génétique en mosaïque sur le gène *PIK3CA* (qui code pour une sous-unité de *PI3K*) responsable du syndrome CLOVES (*Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular Epidermal Skeletal anomalies*) [24]. Les anomalies vasculaires sont ici au premier plan, à flux lent, avec une malformation capillaire en carte de géographie, une malformation lymphatique et une malformation veineuse généralement étendue et atteignant les troncs veineux profonds. Ces anomalies vasculaires sont celles du syndrome de Klippel-Trenaunay, dans lequel il existe également une hypertrophie segmentaire, moins marquée toutefois que dans le CLOVES. Le syndrome de Klippel-Trenaunay résulte aussi d'une mutation *PIK3CA* (**fig. 6A et B**).

Enfin, les mutations de *PIK3CA* sont également le substrat moléculaire du syndrome mégalencéphalie-malformation capillaire (MCAP), dont les signes cliniques principaux sont :

- une mégalencéphalie ;
- une malformation capillaire pâle, mal limitée, volontiers réticulée, très étendue à l'ensemble du corps ;



FIG. 6 A. Syndrome de Klippel-Trenaunay : malformation capillaro-veino-lymphatique avec hypertrophie. **B.** Malformation lymphatique.

- une hémihypertrophie ;
- parfois, des anomalies squelettiques distales, comme les macrodactylies qui caractérisent le CLOVES [25].

Des mutations de *PIK3CA* sont aussi retrouvées dans les malformations lymphatiques banales, focales [26].

La grande variabilité des manifestations cliniques observées en relation avec des mutations somatiques en mosaïque de *PIK3CA* s'explique le plus probablement par le type de mutation, ainsi que l'endroit et le moment où elle se produit. Sur le plan physiopathologique, *PI3K*, *PTEN* et

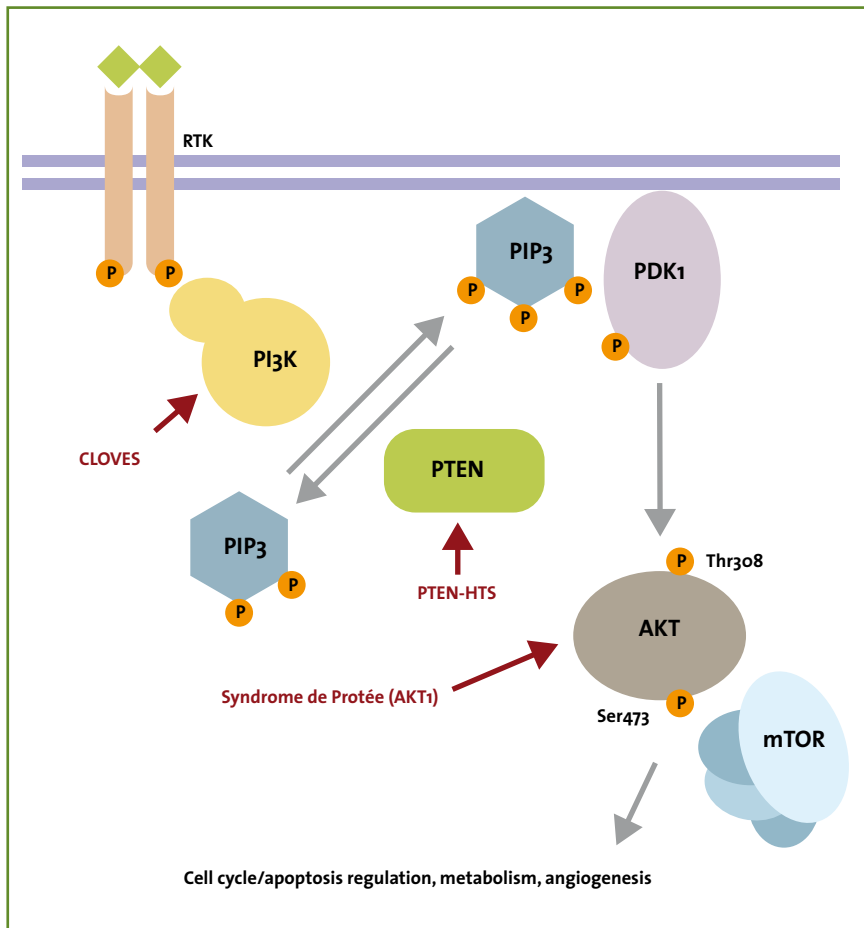


FIG. 7 : Voie de signalisation PI3K/AKT. D'après [24].

AKT appartiennent en fait à la même voie de signalisation intracellulaire, expliquant les similitudes cliniques observées chez ces patients (fig. 7). Malgré des progrès considérables dans l'identification moléculaire de ces syndromes, la prise en charge reste symptomatique, même si l'utilisation du sirolimus suscite de grands espoirs, sa cible moléculaire – la protéine mTOR – se situant juste en aval de la voie de signalisation concernée.

>>> Le syndrome de Sturge-Weber

Le syndrome de Sturge-Weber (SWS) associe un angiome plan segmentaire de la face (fig. 8) atteignant toujours le territoire frontal ou plus étendu, des anomalies ophtalmiques par angioma-



FIG. 8 : Angiome plan du syndrome de Sturge-Weber.

tose choroïdienne pouvant entraîner un glaucome et des manifestations neurologiques liées à une angiomatose méningée (épilepsie précoce survenant dans la première année de vie, retard mental, syndrome déficitaire). Une hypertrophie tissulaire sous-jacente – telle qu'une macrocéphalie, une hypertrophie maxillaire mais aussi des parties molles – peut être observée au cours de l'évolution.

Il était classique de dire que la topographie de l'angiome plan facial était fonction des territoires neurologiques du nerf trijumeau. La mise en évidence de mutations en mosaïque du gène *GNAQ* dans les tissus atteints montre qu'il s'agit en fait d'une mosaïque vasculaire [27]. Par ailleurs, la mise en évidence d'atteintes neurologiques spécifiques du SWS chez des enfants ayant un angiome plan médian (néanmoins différent sémiologiquement du *nævus simplex*) par Dutkiewicz *et al.* plaide contre la théorie initiale de la disposition trigémée de l'angiome plan [28]. Cependant, la conduite pratique s'en trouve finalement peu modifiée, le SWS étant toujours évoqué devant un angiome du territoire frontal, n'ayant pas les caractéristiques sémiologiques du *nævus simplex*.

Le traitement de l'angiome plan facial repose sur le laser à colorant pulsé (LCP), lequel peut être débuté précocement dans les premiers mois de vie. Les atteintes neurologiques et ophtalmologiques sont prises en charge par des neurologues et ophtalmologues pédiatres respectivement.

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 intermédiaires, formant une structure vasculaire appelée nidus. Il faut les différencier des fistules artério-veineuses,

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

POINTS FORTS

- ➞ Les anomalies vasculaires superficielles font l'objet d'une classification basée sur leurs mécanismes physiopathologiques : on distingue les tumeurs (prolifération cellulaire) des malformations (phénomènes dysplasiques).
- ➞ L'hémangiome infantile est la tumeur vasculaire la plus fréquente ; son traitement, dans les formes compliquées, repose sur le propranolol.
- ➞ Le propranolol n'a pas d'effet thérapeutique sur les anomalies vasculaires autres que l'hémangiome infantile.
- ➞ Le phénomène de Kasabach-Merritt, caractérisé par une thrombopénie profonde, ne survient que dans les hémangioendothéliomes kaposiformes et angiomes en touffes.
- ➞ Le démantèlement génétique des malformations vasculaires complexes a conduit à l'identification de la voie de signalisation PI3K/AKT, impliquée dans un grand nombre de malformations combinées.

pour lesquelles il n'existe qu'une seule zone de *shunt* entre l'artère et la veine, alors que les MAV sont composées de *shunts* multiples. Ces dernières 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 caractérisent le syndrome CM-AVM (*Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation*), qui résulte d'une mutation germinale héréditaire du gène *RASA1* (fig. 9). Dans ce cas particulier, il peut s'agir d'une pathologie familiale, héréditaire [29].

3. Anomalies vasculaires non classées

La classification des anomalies vasculaires de l'ISSVA comporte quelques entités, identifiées relativement récemment, qu'il n'est pas encore possible de classer en tumeurs ou malformations.

L'angiomatose des tissus mous, décrite en 1992 par Rao et Weiss, correspond à une anomalie vasculaire rencontrée chez des patients porteurs d'une mutation germinale *PTEN*, qui s'associe à une hypertrophie tissulaire. Il s'agit d'une anomalie vasculaire à flux rapide, souvent prise pour une MAV. Mais son caractère volontiers multifocal, ses

caractéristiques radiologiques et surtout histologiques en font une entité à part. Sur le plan génétique, on retrouve, au sein du tissu concerné, une perte d'hétérozygotie de la mutation *PTEN* [30-31].

La lymphangio-endothéliomatose multifocale avec thrombopénie est une anomalie vasculaire extrêmement rare, caractérisée par des lésions vasculaires multiples et une atteinte digestive quasi constante ; une atteinte multiviscérale, y compris cérébrale, est possible. Une coagulopathie s'y associe, dominée par une thrombopénie fluctuante. Le pronostic est sombre, en rapport avec l'atteinte digestive hémorragique et l'atteinte cérébrale. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération vasculaire lymphatique [32].

La lymphangiomatose kaposiforme est une anomalie lymphatique histologiquement particulière, essentiellement viscérale, et qui concerne donc moins le dermatologue [33].

Bibliographie

1. ENJOLRAS O, HERBRETEAU D, LEMARCHAND F *et al.* Hémangiomes et malformations vasculaires superficielles : classification. *J Mal Vasc*, 1992;17:2-19.
2. 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-e214.
3. MUNDEN A, BUTSCHEK R, TOM WL *et al.* Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*, 2014;170:907-913.
4. 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;372:735-746.
5. SHAH S *et al.* Rebound after discontinuation of propranolol in the therapy of infantile hemangiomas: a retrospective study. *ISSVA*, 2014, Melbourne.
6. MOYAKINE A *et al.* Developmental milestones: no negative effect detected upon psychomotor development in propranolol-treated infantile haemangioma patients. *ISSVA*, 2014, Melbourne.



FIG. 9 : Malformation artério-veineuse dans le cadre d'un syndrome CM-AVM.

7. LEE PW, FRIEDEN IJ, STREICHER JL *et al.* Characteristics of noninvoluting congenital hemangioma: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:899-903.
8. NASSERI E, PIRAM M, MCCUAIG CC *et al.* Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70:75-79.
9. 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.
10. BOCCARA O, FRAITAG S, LASNE D *et al.* Kaposiform Haemangioendothelioma-spectrum Lesions with Kasabach-Merritt Phenomenon: Retrospective Analysis and Long-term Outcome. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:77-81.
11. DROLET BA, TRENOR CC, BRANDÃO LR *et al.* Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr*, 2013;163:285-291.
12. HAMMILL AM, WENTZEL M, GUPTA A *et al.* Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2011;57:1018-1024.
13. KAI L, WANG Z, YAO W *et al.* Sirolimus, a promising treatment for refractory kaposiform hemangioendothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014;140:471-476.
14. BOCCARA O, HADJ-RABIA S, BOURRAT E *et al.* Rapamycin-associated lymphoedema in an infant with Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/bjd.14290.
15. ENJOLRAS O, MULLIKEN JB, WASSEF M *et al.* Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2000;42:225-235.
16. MAZOYER E, ENJOLRAS O, BISDORFF A *et al.* Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch Dermatol*, 2008;144:861-867.
17. NGUYEN JT, KOERPER MA, HESS CP *et al.* Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:556-560.
18. UEBELHOER M, NÄTYNKI M, KANGAS J *et al.* Venous malformation-causative TIE2 mutations mediate an AKT-dependent decrease in PDGFB. *Hum Mol Genet*, 2013;22:3438-3448.
19. BOSCOLO E, KANG K, LIMAYE N *et al.* Venous malformation: from causative TIE2 mutations to murine model and targeted therapy. *ISSVA*, 2014, Melbourne.
20. COUTO JA, VIVERO MP, KOZAKIEWICH HP *et al.* A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation. *Am J Hum Genet*, 2015;96:480-486.
21. BIESECKER L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Europ J Hum Gen*, 2006;14:1151-1157.
22. HAPPLE R. Type 2 segmental Cowden disease vs. Proteus syndrome. *Br J Dermatol*, 2007;156:1089-1090.
23. LINDHURST MJ, SAPP JC, TEER JK *et al.* A Mosaic Activating Mutation in AKT1 Associated with the Proteus Syndrome. *N Engl J Med*, 2011; 365:611-619.
24. KUREK KC, LUKS VL, AYTURK UM *et al.* Somatic Mosaic Activating Mutations in PIK3CA Cause CLOVES Syndrome. *Am J Hum Genet*, 2012;90:1108-1115.
25. MIRZAA GM, RIVIÈRE JB, DOBYNS WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013;163C:122-130.
26. LUKS VL, KAMITAKI N, VIVERO MP *et al.* Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*, 2015;166:1048-1054.
27. 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.
28. DUTKIEWICZ AS, EZZEDINE K, MAZEREEUW-HAUTIER J *et al.* A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:473-80.
29. REVENCU N, BOON LM, MENDOLA A *et al.* RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat*, 2013;34:1632-1641.
30. RAO VK, WEISS SW. Angiomatosis of soft tissue. An analysis of the histologic features and clinical outcome in 51 cases. *Am J Surg Pathol*, 1992;16:764-771.
31. KUREK KC, HOWARD E, TENNANT LB *et al.* PTEN Hamartoma of Soft Tissue: A Distinctive Lesion in PTEN Syndromes. *Am J Surg Pathol*, 2012; 36:671-687.
32. NORTH PE, KAHN T, CORDISCO MR *et al.* Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia a newly recognized clinicopathological entity. *Arch Dermatol*, 2004;140:599-606.
33. CROTEAU SE, KOZAKIEWICH HP, PEREZ-ATAYDE AR *et al.* Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr*, 2014;164:383-388.

L'auteur a déclaré avoir une activité de consultante pour les laboratoires Pierre Fabre Dermatologie.

Daivobet Gel Applicateur

En France, 84,5 % des patients atteints de psoriasis qui consultent un professionnel de santé reçoivent une prescription de traitement topique. Les traitements les plus utilisés sont les corticoïdes, les analogues de la vitamine D et l'association des deux. L'association fixe de bétaméthasone et calcipotriol (Daivobet) a démontré une efficacité supérieure sur le psoriasis du corps et du cuir chevelu, par rapport à chacune de ces deux molécules appliquées individuellement.

Un des critères favorisant l'observance des traitements topiques est la facilité d'application. C'est pourquoi le laboratoire LEO Pharma a développé un système d'application unique, le Daivobet Gel Applicateur. Ce nouveau système d'application permet de mieux cibler les zones à traiter, même cachées sous les cheveux, et de délivrer la quantité nécessaire de produit, tout en évitant aux patients et aux aidants de toucher avec les doigts les plaques et le gel.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire LEO Pharma.