



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Enfants suivis pour une malformation vasculaire à flux lent : description globale et focus sur les complications à type de dermohypodermite

Présentée et soutenue publiquement le 20 Novembre 2020
au Pôle Formation
Par Émilie CORONAS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur MARTINOT Alain

Asseseurs :

Monsieur le Professeur MONTAIGNE David

Madame le Docteur DEGRUGILLIER CHOPINET Caroline

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur DUBOS François

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE :

GLOSSAIRE	6
1. Malformations veineuses	6
2. Malformations lymphatiques	11
3. Malformations capillaro-veineuses	14
4. Malformations veino-lymphatiques	14
5. Formes syndromiques de malformations vasculaires à flux lent	15
RÉSUMÉ	17
INTRODUCTION	18
MATÉRIELS ET MÉTHODES	21
1. Caractéristiques générales de l'étude	21
2. Critères d'inclusion.....	21
3. Critères d'exclusion.....	21
4. Définitions	22
4.1 Malformations veineuses	22
4.2 Malformations lymphatiques	22
4.3 Malformations capillaro-veineuses	23
4.4 Malformations veino-lymphatiques	23
4.5 Formes syndromiques de malformations vasculaires à flux lent	23
4.6 Dosage des D-Dimères	23
4.7 Dermohypodermite bactériennes non nécrosantes	24
5. Données recueillies.....	26
6. Déroulé du recueil.....	28
7. Considérations éthiques et aspects médico-légaux	28
8. Analyses statistiques	29
RÉSULTATS	30
1. Identification de la population	30
2. Description de la population totale (n=133)	31
2.1 Caractéristiques générales	31
2.2 Traitements	33
3. Description des patients ayant présenté au moins un épisode de dermohypodermite (n=9)	36
4. Description des épisodes de dermohypodermite (n=29)	38
5. Prise en charge thérapeutique des dermohypodermites	40
5.1 Indication d'hospitalisation.....	40
5.2 Prise en charge thérapeutique.....	41
5.3 Place de l'antibioprophylaxie, immunosuppresseur ou biothérapie au décours	43
5.4 Données biologiques pendant la prise en charge des épisodes infectieux.....	44
5.5 Complications des épisodes de dermohypodermite.....	45
6. Variables significativement associées à la survenue d'épisodes de dermohypodermite	46
DISCUSSION	47
1. Résultats principaux.....	47
1.1 Caractéristiques générales et prise en charge des patients suivis pour une malformation vasculaire à flux lent.....	47
1.2 Description des patients suivis pour malformation vasculaire à flux lent et ayant présenté au moins un épisode de dermohypodermite	48
1.3 Description et prise en charge des dermohypodermites	49
2. Forces et limites de l'étude	50
3. Perspectives de l'étude	53
CONCLUSION.....	56
RÉFÉRENCES	58
ANNEXES.....	64

Abréviations utilisées :

CHU : Centre hospitalier universitaire

EIQ : Écart interquartile

Gène PIK3CA : gène codant pour une protéine constituant la sous unité alpha de la phosphatidylinositol-3,4,-biphosphate kinase.

Gène TIE 1 : gène codant pour une protéine, la Tyrosine kinase avec des domaines 1 de type immunoglobuline et EGF (Épithélial Grow Factor).

Gène TIE 2 : gène codant pour une protéine, le récepteur de l'angiopoïétine-1, appelé protéine TIE 2 ou TEK et possédant une activité tyrosine kinase.

Gène GNAQ : gène qui code une protéine constituant la sous-unité alpha de la protéine de liaison aux nucléotides de la guanine G.

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

ISSVA : International Society for the Study of Vascular Anomalies

Protéine AKT : Protéine Kinase B

Protéine mTOR : Protéine kinase intracellulaire impliquée dans de nombreuses voies de signalisation.

TP : Taux de prothrombine

GLOSSAIRE

Pour aider le lecteur qui pourrait ne pas être familier des malformations vasculaires, il nous a semblé utile de fournir ce glossaire afin d'expliquer à quoi correspondent les différentes malformations que présentent les enfants inclus dans cette étude (1,2,3).

Les malformations vasculaires sont des anomalies de structure des vaisseaux acquises au cours de l'embryogénèse. Il s'agit de cellules endothéliales matures non prolifératives qui se développent aux dépens du système vasculaire, aussi bien des vaisseaux capillaires, veineux, lymphatiques et artériels, de façon isolée ou associée.

Selon l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), les malformations vasculaires superficielles peuvent intéresser les capillaires, les veines et les lymphatiques. Lorsque ces malformations vasculaires intéressent les artères, elles donnent des malformations artérioveineuses et celles-ci sont hémodynamiquement actives. À l'inverse, les malformations capillaires, veineuses et lymphatiques sont hémodynamiquement inactives et appelées malformations vasculaires à flux lent.

Les malformations vasculaires à flux lent incluses dans notre étude comprennent : les malformations veineuses, les malformations lymphatiques, les malformations capillaro-veineuses et les malformations veino-lymphatiques.

1. Malformations veineuses

- Malformations veineuses communes : il s'agit d'anomalies vasculaires à flux lent avec des veines dysplasiques. Ces malformations peuvent être présentes dès la naissance ou se révèlent généralement plus tardivement et s'accroissent avec l'âge. Sur le plan clinique, la peau en regard est souvent bleutée (Image 1) mais peut aussi être d'aspect normal. Les aspects cliniques sont variables : de la dilatation veineuse à de multiples poches ou lacs s'insinuant dans les différents plans tissulaires cutanés, musculaires, osseux et parfois en intra-organique. Le diagnostic est essentiellement clinique sur les membres

(Images 2, 3 et 4). Ces malformations veineuses gonflent à la pose d'un garrot et se vident à la surélévation ou par pression manuelle.



Image 1 : Malformation veineuse commune de la main gauche : aspect bleuté de la peau en regard



Image 2 : Malformation veineuse commune du membre supérieur droit



Images 3 et 4 : Malformation veineuse commune du membre inférieur gauche

On peut parfois palper de petites thromboses locales douloureuses, qui se calcifient secondairement formant les phlébolithes. La présence de ces calcifications arrondies sur une radiographie standard est pathognomonique d'une malformation veineuse (Image 5).

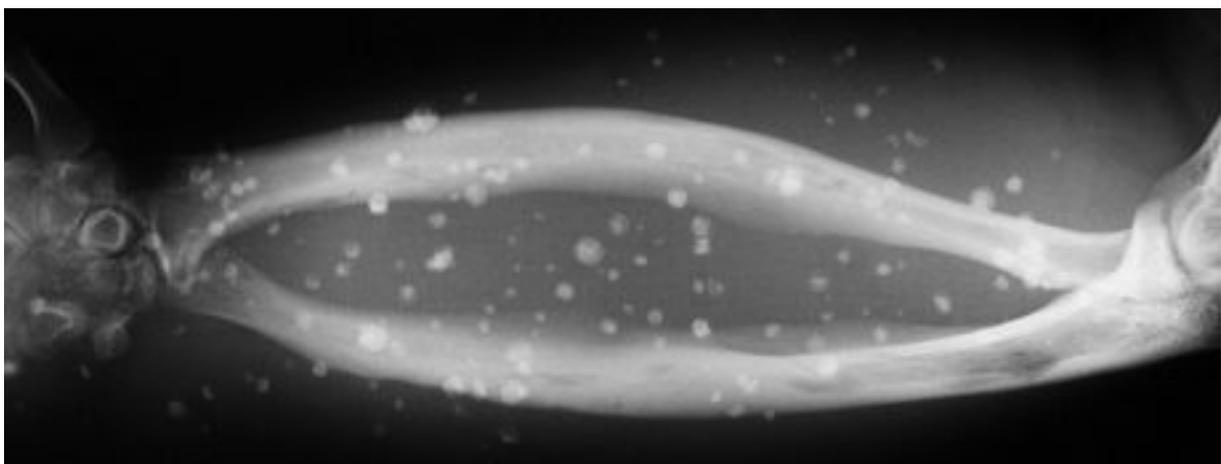


Image 5 : Radiographie de l'avant-bras droit montrant la présence de nombreuses calcifications arrondies, appelées phlébolithes, pathognomoniques d'une malformation veineuse

L'échographie-doppler du membre retrouve des poches veineuses dépressibles avec parfois un thrombus en intraluminal. Il n'existe pas de flux artérialisé. Une anomalie des troncs veineux profonds ou superficiels ainsi que la persistance des veines embryonnaires doivent aussi être recherchées.

Les complications habituelles sont des phénomènes douloureux souvent dus à des thromboses in situ, pouvant évoluer vers la formation d'un phlébolithe. Il faut aussi, lors du diagnostic de malformation veineuse, rechercher une coagulation intravasculaire localisée avec le dosage des D-Dimères. Si le taux de D-Dimères est supérieur à la normale, les patients sont à risque hémorragique lors d'une intervention chirurgicale. La prise en charge et le pronostic des malformations veineuses sont dépendants de leur topographie et de leur étendue. Au niveau des membres, une contention est souvent prescrite. Le traitement de fond le plus efficace est l'acide acétylsalicylique (aspirine) prescrit à la dose antiagrégante entre 2 à 3 mg/kg par jour. Les principales autres possibilités thérapeutiques sont la sclérose, la chirurgie et plus récemment le laser endovasculaire.

- Malformations veineuses héréditaires : elles regroupent les malformations glomuveineuses et les malformations cutanéomuqueuses multiples.

○ Malformations glomuveineuses : appelées autrefois glomangiomes, les lésions sont bleutées ou pourpres, en nappe ou disséminées, de taille très variable. Dans une même famille, elles ont une grande variabilité phénotypique. Il existe peu de coagulopathie de consommation et il n'y a pas souvent de phlébolithes. Le traitement est différent des malformations veineuses communes car la contention, l'aspirine et la sclérothérapie sont le plus souvent inefficaces, le traitement pouvant être proposé est la chirurgie.

○ Malformations cutanéomuqueuses multiples (Image 6) : ce sont des malformations veineuses multiples, de petites tailles, cutanées, sous-cutanées et intramusculaires. Leur prise en charge est la même que celle des malformations veineuses communes.

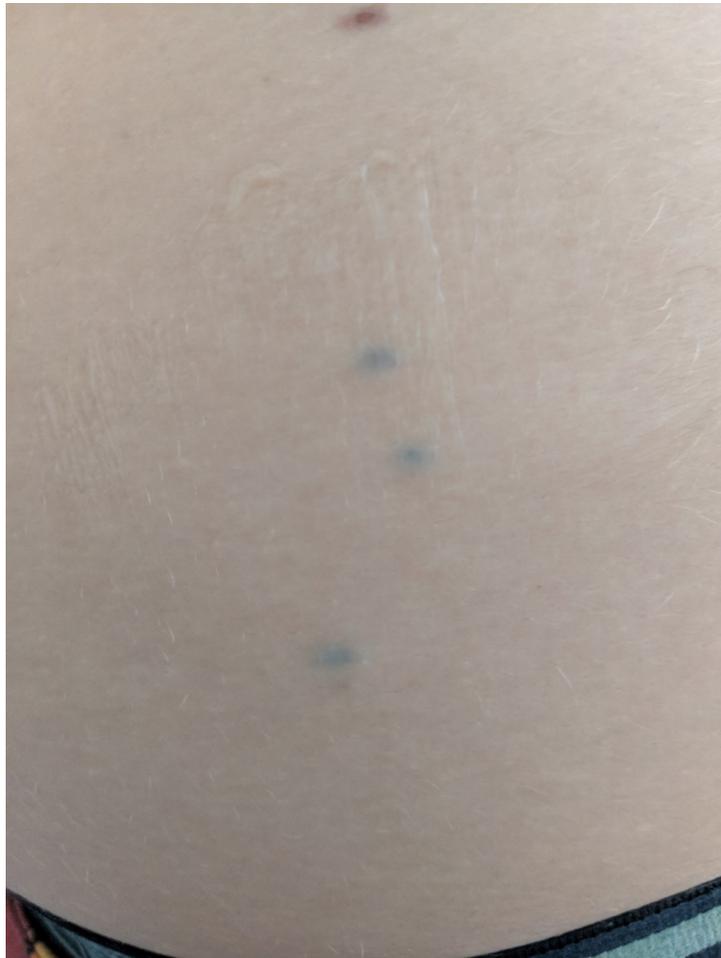


Image 6 : Malformations veineuses héréditaires de type malformations cutanéomuqueuses multiples, localisées sur l'abdomen

2. Malformations lymphatiques

- Malformations lymphatiques focalisées : celles-ci sont appelées les lymphangiomes.

Ils se divisent en trois entités anatomocliniques : la plus fréquente la forme macrokystique (kyste de plus d'un centimètre), la forme tissulaire composée de logettes microkystiques et la forme mixte. Ces malformations vasculaires sont présentes à la naissance ou diagnostiquées avant l'âge de deux ans. Elles peuvent aussi être diagnostiquées en anténatal.

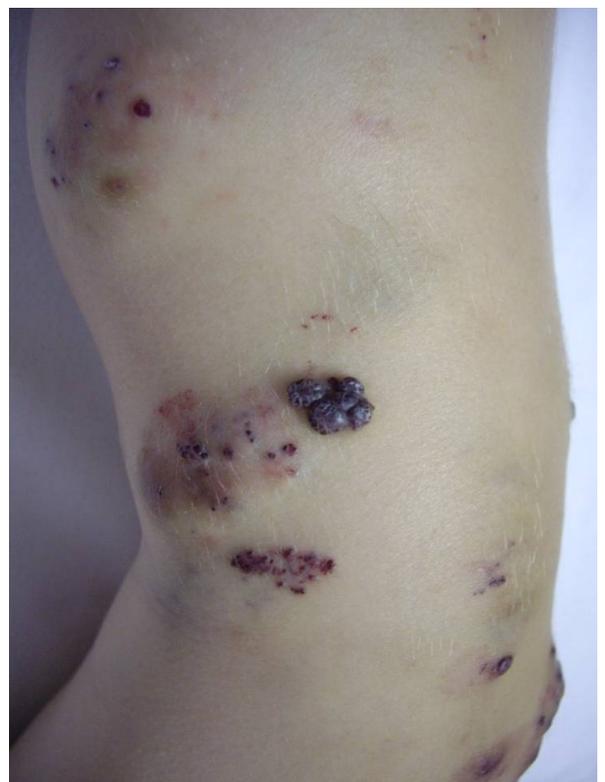
Cliniquement, le lymphangiome macrokystique se présente sous la forme d'une tuméfaction molle, mobile sous la peau et plutôt bien limitée (Image 7). Son volume est indépendant de l'effort ou de la position, à l'inverse des malformations veineuses. La peau en regard est généralement normale, mais il peut exister des vésicules lymphatiques associées (Images 8 et 9). Pour confirmer l'hypothèse cliniquement, on réalise une transillumination qui met en évidence les cavités kystiques séparées par des cloisons. En première intention, une échographie peut être réalisée pour compléter le diagnostic. Dans les formes macrokystiques, l'échographie retrouve de volumineuses poches liquidiennes vides d'écho, avasculaires, pouvant devenir hétérogènes, iso- ou hyperéchogènes devant la présence d'un saignement intra-kystique. En effet, les complications principales de ces lymphangiomes sont les hémorragies intra-kystiques correspondant à des épisodes douloureux avec augmentation de volume et les infections.

Dans les formes tissulaires (Image 10), l'échographie montre un aspect tissulaire hétérogène, isoéchogène parsemé de multiples petites logettes infracentimétriques liquidiennes. Ce tissu peut présenter une vascularisation.

En dehors des formes sévères, le traitement des lymphangiomes macrokystiques est en première intention la sclérothérapie, puis la chirurgie. Pour les lymphangiomes à composante principalement tissulaire, le traitement le plus fréquent est chirurgical.



Image 7 : Malformation lymphatique macrokystique du creux axillaire droit



Images 8 et 9 : Vésicules lymphatiques



Image 10 : Malformation lymphatique de forme tissulaire du membre inférieur gauche chez un adulte

- Malformations lymphatiques généralisées : appelées lymphangiomatoses généralisées, celles-ci sont caractérisées par la présence d'au moins deux lymphangiomes dans deux organes différents. Ces formes disséminées se développent aux dépens des vaisseaux lymphatiques. Les D-Dimères sont fréquemment élevés. Le traitement est difficile et la littérature évoque des cas isolés traités par sirolimus. Il dépend de la topographie des lymphangiomes.

3. Malformations capillaro-veineuses

Les malformations capillaro-veineuses associent une malformation évoluant à la fois aux dépens des veines et des capillaires. Le plus souvent, il s'agit d'une tâche capillaire cutanée associée à une malformation veineuse (Images 11 et 12). Le traitement est essentiellement celui de la malformation veineuse.



Images 11 et 12 : Malformation capillaro-veineuse du membre inférieur droit

4. Malformations veino-lymphatiques

Les malformations veino-lymphatiques associent une malformation évoluant à la fois aux dépens des veines et des vaisseaux lymphatiques. Les traitements dépendent de l'importance des malformations veineuses et lymphatiques.

5. Formes syndromiques de malformations vasculaires à flux lent

Elles se rencontrent dans certaines maladies telles que :

- Le syndrome de Klippel-Trenaunay (ou syndrome angio-ostéohypertrophique (AOH))

qui est un syndrome congénital vasculaire osseux (SCVO). Il est composé d'une triade : un ou plusieurs angiomes plans, une hypertrophie des tissus mous et du tissu osseux et une dysplasie veineuse d'un membre supérieur ou inférieur homolatéral. La présence de cette malformation vasculaire dans un membre entraîne la surcroissance de ce membre.

- Le syndrome PROS : qui regroupe l'ensemble des syndromes hypertrophiques atteignant différents tissus liés à des mutations non héréditaires du gène PIK3CA apparaissant à un stade post-zygotique au cours du développement de l'embryon, dont le phénotype est extrêmement varié, dépendant de la localisation et du moment de leur apparition (Images 13 et 14). Le syndrome PROS comprend :

- *Le FAO (fibroadipose overgrowth),*
- *Le HHML (hemihyperplasia-multiple lipomatosis),*
- *Le DMEG (dysplastic megalencephaly),*
- *Le MCAP (megalencephaly-capillary malformation),*
- *Le CLOVES (congenital lipomatous asymmetric overgrowth of the trunk with*

lymphatic, capillary, venous and combined type vascular malformations, epidermal naevi, scoliosis/skeletal and spinal anomalies).

Mais, l'entité PROS est évolutive au fur et à mesure des découvertes de nouvelles mutations. C'est ainsi que le syndrome de Klippel-Trenaunay vient d'être intégré aux PROS. La majorité des mutations est retrouvée dans le gène PIK3CA qui code la sous-unité catalytique de l'enzyme phosphatidylinositol-3, 4, bisphosphate kinase. Celle-ci catalyse la conversion du phosphatidylinositol-3, 4, bisphosphate en phosphatidylinositol- 3, 4, 5, trisphosphate, lequel active la protéine AKT. L'activation de la protéine AKT met en route la voie mTOR aboutissant à la prolifération cellulaire. Toutes ces mutations sont somatiques et activatrices (gain de fonction).



Images 13 et 14 : Syndrome PROS touchant les membres supérieurs et inférieurs

RÉSUMÉ

Introduction : Les malformations capillaires, veineuses et lymphatiques sont hémodynamiquement inactives et sont appelées malformations vasculaires à flux lent (MVFL). La dermohypodermite (DH) chez un enfant porteur d'une MVFL est difficile à diagnostiquer et à traiter. Certains patients présentent ensuite des DH récidivantes. Cependant, il existe très peu de données concernant l'importance de ce phénomène et la prise en charge des infections cutanées chez ces enfants dans la littérature. Les objectifs de l'étude étaient de décrire les MVFL de l'enfant, la fréquence des DH au cours de leur suivi et les facteurs associés à la survenue des DH.

Méthodes : Cette étude rétrospective, unicentrique, descriptive et analytique incluait l'ensemble des enfants porteurs d'une MVFL, suivis au CHU de Lille, entre le 1^{er} janvier 1994 et le 10 août 2020. Les données étaient recueillies selon un questionnaire standardisé. Après une analyse descriptive de la population totale et des patients ayant présenté au moins un épisode de DH, les facteurs associés à la survenue de DH étaient analysés.

Résultats : On retrouvait 133 patients suivis au CHU de Lille pour une MVFL. Les différents types de malformations étaient : malformations veineuses (81%), veino-lymphatiques (10%), capillaro-veineuses (5%) et lymphatiques (4%). La majorité des patients avait un traitement de fond (71%). L'âge médian au diagnostic était de 72 mois. On retrouvait une majorité de filles (53%). Neuf enfants avaient fait au moins un épisode de DH (7%, IC 95% : 4-12) et 29 épisodes de DH étaient rapportés (médiane : 3, écart interquartile : 2-4). L'âge médian au diagnostic de la première DH était de 27 mois. La majorité des patients pris en charge pour une DH était hospitalisée (76%). Toutes les DH étaient traitées majoritairement par de l'amoxicilline-acide clavulanique (97%) pour une durée médiane de 16 jours. La DH survenait plus souvent chez des enfants jeunes, sans traitement de fond, pour une MVFL de grande taille, étendue au-delà du membre, avec atteinte des plis. Le temps médian entre deux DH chez un même patient était de 4 mois. Une antibioprophylaxie était prescrite chez 4 patients ayant présenté des épisodes de DH récidivantes ou au moins un épisode avec sepsis sévère.

Conclusion : La survenue de DH est rare chez les patients suivis pour une MVFL. Mais lorsqu'elle survient, elle récidive fréquemment et peut justifier d'une antibioprophylaxie prolongée.

INTRODUCTION

Les anomalies vasculaires représentent un groupe très hétérogène de lésions mal connues et qui affectent en moyenne 5 à 10% des enfants (1). En 1976, une première classification des anomalies vasculaires était établie suite aux travaux de l'équipe de Merland à Lariboisière et de Mulliken à Boston (2). Puis en 1996 et dans un second temps en 2014, l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) proposait une classification simple fondée sur la clinique, l'histologie et l'hémodynamique. On distinguait deux groupes : d'une part les tumeurs vasculaires et d'autre part les malformations vasculaires superficielles (2, 3).

Les malformations vasculaires superficielles représentent aussi à elles seules un groupe hétérogène et complexe de lésions (4). Elles sont des défauts localisés du système vasculaire, affectant un nombre limité de vaisseaux dans une zone habituellement restreinte du corps. Ces défauts sont secondaires à des erreurs de la morphogenèse vasculaire, se déroulant pendant la vie embryonnaire (5). Les malformations vasculaires superficielles peuvent intéresser les capillaires, les veines et les lymphatiques. Lorsque ces malformations vasculaires intéressent les artères, elles donnent des malformations artérioveineuses et sont hémodynamiquement actives. À l'inverse, les malformations capillaires, veineuses et lymphatiques sont hémodynamiquement inactives et appelées malformations vasculaires à flux lent (2).

Notre étude s'intéressait spécifiquement à ces malformations vasculaires à flux lent survenant chez les enfants. Ces malformations, toutes congénitales, peuvent être présentes dès la naissance, ou de diagnostic anténatal. Mais, elles peuvent aussi ne pas être cliniquement apparentes à la naissance et être diagnostiquées dans l'enfance ou à l'âge adulte (1, 2, 5-7). Il existe des formes syndromiques de malformations vasculaires à flux lent, dont certaines sont causées par des mutations génétiques connues telles que les mutations somatiques dans les gènes PIK3CA, TIE 2 ou d'autres gènes (1, 2, 5, 6, 8-10).

Les patients porteurs de malformations vasculaires à flux lent ont un suivi spécialisé régulier et selon le type de lésion, la localisation, l'étendue et le retentissement clinique, différents traitements peuvent être nécessaires (2, 5, 7, 11-14).

Des complications peuvent survenir et varier selon le type de malformation vasculaire à flux lent. Un épisode aigu d'œdème survient relativement fréquemment dans certaines malformations lymphatiques, souvent en raison de saignements intra-lésionnels. Ces épisodes peuvent être douloureux et accompagnés d'une hyperthermie (2, 15, 16). Dans les malformations veineuses, la thrombose est une complication fréquente et est souvent responsable d'un œdème aigu en regard de la malformation (2, 15). Les enfants suivis pour une malformation vasculaire à flux lent (malformations veineuses communes, lymphatiques, veino-lymphatiques et capillaro-veineuses) semblent être prédisposés aux infections cutanées. Ces infections cutanées correspondent principalement à des dermohypodermites d'origine bactérienne. L'infection cutanée des malformations vasculaires à flux lent est rare mais représente un défi diagnostique et thérapeutique (6, 17, 18). La fièvre accompagnée des signes de douleur, rougeur et chaleur en regard d'une malformation n'est présente, de manière variable, que lors d'épisodes infectieux de la malformation vasculaire (15, 17).

Parmi les complications infectieuses liées à la maladie, ces patients sont confrontés à des infections cutanées parfois récidivantes (18). Cependant, il existe très peu de données concernant l'importance de ce phénomène et la prise en charge des infections cutanées chez ces enfants dans la littérature. La culture positive de microorganismes provenant de ces malformations vasculaires est rapportée comme étant rare (6). Les prises en charge des dermohypodermites bactériennes non nécrosantes et des dermohypodermites récidivantes chez les enfants ayant une malformation vasculaire à flux lent correspondent aux recommandations pédiatriques générales.

Plusieurs enfants suivis pour une malformation vasculaire à flux lent au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille ont présenté des dermohypodermites récidivantes avec des hospitalisations répétées. Les recommandations concernant les

dermohypodermes récidivantes étaient appliquées, avec des traitements prophylactiques au long cours. L'évolution d'un épisode d'infection était variable d'un patient à l'autre. Le rôle du terrain sous-jacent et de sa rareté rend difficile d'avoir des recommandations de pratiques spécifiques pour ces patients.

Ainsi, il semble important de faire un état des lieux des dermohypodermes chez les enfants suivis pour une malformation vasculaire à flux lent. La question de la présence de facteurs de risque et/ou de susceptibilités aux infections cutanées se pose chez ces enfants afin de permettre dans un second temps une prise en charge plus adaptée : anticiper la survenue de ces infections ou surtout la survenue de récurrences.

L'objectif principal de l'étude était de décrire la population d'enfants suivis pour une malformation vasculaire à flux lent au CHU de Lille entre 1994 et 2020.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de décrire les épisodes de dermohypoderme chez ces enfants, la fréquence des récurrences et d'identifier des facteurs associés à la survenue de ces dermohypodermes.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et analytique qui incluait l'ensemble des enfants porteurs d'une malformation vasculaire à flux lent, suivis au CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 1994 et le 10 août 2020.

2. Critères d'inclusion

Tous les enfants ayant moins de 18 ans au moment du diagnostic de malformation vasculaire à flux lent, suivis au CHU de Lille sur la période d'étude, étaient inclus.

Chez ces patients, les types de malformation vasculaire à flux lent inclus étaient les malformations veineuses communes, lymphatiques, veino-lymphatiques, capillaro-veineuses, de forme segmentaire, avec atteinte des membres supérieurs et/ou inférieurs.

Les épisodes de dermohypodermite étaient considérés si le patient avait moins de 18 ans au moment du diagnostic de l'infection cutanée compliquant la malformation vasculaire.

3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients ayant plus de 18 ans au moment du diagnostic de malformation vasculaire à flux lent.
- Les patients dont le diagnostic de malformation vasculaire à flux lent était posé avant 1994.
- Les patients ayant une malformation vasculaire à flux lent de forme ORL exclusive.
- Les patients ayant un diagnostic de malformation veineuse héréditaire (glomangiomatose).
- Les épisodes d'infection cutanée chez les patients ayant plus de 18 ans au moment du diagnostic de dermohypodermite.

4. Définitions

Notre étude s'intéressait spécifiquement aux malformations vasculaires à flux lent. Les différentes malformations vasculaires des patients inclus étaient ainsi définies à partir de la classification de l'ISSVA (3) et en faisant référence principalement à l'article intitulé « Anomalies vasculaires superficielles » (2). Elles comprenaient : les malformations veineuses, les malformations lymphatiques, les malformations capillaro-veineuses et les malformations veino-lymphatiques. Bien que tous les territoires puissent être intéressés, seules les formes segmentaires avec atteinte d'un ou plusieurs membres étaient incluses dans cette étude.

4.1 Malformations veineuses

Les malformations veineuses sont représentées d'une part, le plus fréquemment, par les malformations veineuses communes et d'autre part par les malformations veineuses héréditaires (cf. glossaire). Dans notre étude, les malformations veineuses héréditaires étaient exclues et on regroupait, par simplification, sous le terme de malformations veineuses les malformations veineuses communes.

4.2 Malformations lymphatiques

Les malformations lymphatiques sont représentées essentiellement par les lésions focalisées appelées les lymphangiomes. Ces malformations lymphatiques peuvent aussi entrer dans des tableaux syndromiques en s'associant à d'autres malformations comme le syndrome de Klippel-Trenaunay.

Plus rarement, la malformation lymphatique est généralisée et profonde comme dans la lymphangiomatose généralisée. La lymphangiomatose généralisée est une maladie définie par la présence d'au moins deux lymphangiomes dans deux organes différents.

Dans cette étude, le terme de malformations lymphatiques regroupe l'ensemble de ces malformations.

4.3 Malformations capillaro-veineuses

Les malformations capillaro-veineuses associent une malformation évoluant à la fois aux dépens des veines et des capillaires.

4.4 Malformations veino-lymphatiques

Les malformations veino-lymphatiques associent une malformation évoluant à la fois aux dépens des veines et des vaisseaux lymphatiques.

4.5 Formes syndromiques de malformations vasculaires à flux lent

Les formes syndromiques sont nombreuses. Seules celles incluses dans cette étude ont été définies. Nous appelons formes syndromiques les anomalies vasculaires associées à une mutation génétique identifiée ou probable connue pour être responsable de celles-ci.

La principale forme syndromique retrouvée dans notre étude était le syndrome de Klippel-Trenaunay (cf. glossaire). Dans notre étude, on regroupait sous le terme de syndrome de Klippel-Trenaunay la forme syndromique définie dans le glossaire sans mutation génétique identifiée.

Les autres formes syndromiques étaient définies selon les différents critères avec la présence d'une mutation génétique, identifiée ou très probable, connue pour être responsable de malformations vasculaires : mutation identifiée ou probable du gène PIK3CA, mutation identifiée du gène TIE 2 ou mutation identifiée du gène GNAQ (1, 2, 5, 6, 8-10).

4.6 Dosage des D-Dimères

De façon générale, dans la prise en charge des patients ayant une malformation vasculaire à flux lent il est recommandé de réaliser un dosage des D-Dimères afin de rechercher une possible coagulation intravasculaire localisée, très souvent associée à ces

malformations (1, 2, 5). Nous avons défini un taux normal de D-Dimères <500ng/ml, tel qu'il est fait habituellement (19-21).

4.7 Dermohypodermite bactériennes non nécrosantes

Les infections de la peau et des parties molles sont classées anatomiquement selon les tissus atteints : l'atteinte du derme et de l'hypoderme définit les dermohypodermite. L'étiologie est bactérienne même si la mise en évidence d'un pathogène est peu fréquente. Les dermohypodermite sont dites non nécrosantes devant l'absence de nécrose tissulaire. Le terme anciennement employé pour définir la dermohypodermite bactérienne non nécrosante était l'érysipèle.

Le diagnostic est clinique devant la présence d'un placard inflammatoire : rouge, chaud, douloureux, de début brutal, d'extension rapide et unilatéral (Images 15 et 16). On retrouve parfois la présence d'un bourrelet périphérique : limite nette et surélevée du placard inflammatoire. La présence d'un décollement bulleux ou d'un purpura localisé est possible, sans être un critère de gravité.

Les localisations possibles sont les membres inférieurs et supérieurs, le visage et le thorax (22).

Une porte d'entrée peut être retrouvée, parfois minime : intertrigo, plaie ou piqûre.

Dans cette étude, nous avons distingué deux formes de dermohypodermite bactériennes :

- La dermohypodermite aiguë correspondant au placard inflammatoire.
- La dermohypodermite aiguë et bulleuse correspondant au placard inflammatoire avec présence d'un décollement bulleux.

Pour simplifier, dans notre étude, nous avons employé le terme de dermohypodermite pour évoquer la dermohypodermite bactérienne non nécrosante.



Image 15 : Dermohypodermite aiguë bactérienne non nécrosante de la cuisse droite. On délimite initialement la lésion pour évaluer son extension.



Image 16 : Dermohypodermite aiguë bactérienne non nécrosante du membre inférieur droit

5. Données recueillies

Les variables recueillies étaient :

- Des données démographiques : date de naissance, âge au diagnostic, sexe. La catégorie socio-économique des parents n'était pas une donnée disponible.
- L'existence d'une forme syndromique.
- Diagnostic posé in-utero.
- Description de la malformation vasculaire à flux lent :
 - L'année du diagnostic.
 - Le type : malformation veineuse commune, lymphatique, veino-lymphatique, ou capillaro-veineuse.
 - La localisation : membre supérieur, inférieur et la latéralité.
 - La taille : en pourcentage par rapport au membre atteint. Une petite taille de malformation correspondait à un pourcentage inférieur ou égal à 50% tandis qu'une lésion de grande taille correspondait à un pourcentage strictement supérieur à 50% du membre atteint.
 - Une extension possible au-delà du membre atteint : périnéale et/ou thoracique.
 - Une localisation acrale éventuelle.
 - Une atteinte des plis : poplité, inguinal, axillaire, interdigital et/ou pli du coude.
 - Une atteinte en profondeur : musculaire, articulaire et/ou osseuse.
 - La présence d'une coagulation intravasculaire localisée avec le dosage des D-Dimères.
- Le traitement possible de la malformation vasculaire à flux lent :
 - Contention.
 - Kinésithérapie de drainage.
 - Sclérothérapie.
 - Chirurgie.

- Traitement médicamenteux de fond : antiagrégant plaquettaire, anticoagulant de type énoxaparine ou anti-vitamine K, sirolimus ou autres traitements.

En précisant :

- La durée du traitement médicamenteux en mois, l'indication au long cours éventuelle (durée supérieure à 2 ans).
 - La raison d'une éventuelle modification de traitement : traitement mal toléré, thrombose, douleur, chirurgie, sclérothérapie, efficacité, non-efficacité, mauvaise observance.
 - Plusieurs lignes de traitement médicamenteux de fond recueillies.
- Concernant la dermohypodermite en regard de la malformation vasculaire à flux lent :
- Le nombre d'infections.
 - La date de prise en charge.
 - L'âge du patient au diagnostic.
 - La temporalité entre deux infections en cas de récurrence.
 - La localisation.
 - Les signes cliniques associés rapportés par les parents.
 - Le nombre de jours d'évolution avant le diagnostic d'infection cutanée.
 - La consultation préalable chez un médecin traitant.
 - La présence de signes généraux dont la fièvre.
 - La description de l'infection : dermohypodermite aiguë (placard rouge, chaud : inflammatoire) et/ou bulleuse.
 - La présence d'une porte d'entrée retrouvée.
 - L'indication possible à une hospitalisation.
 - Le type de traitement :
 - Antibiothérapie : nom, voies d'administration et durée.
 - Traitement antalgique : nom, voies d'administration et durée.
 - Antiagrégant plaquettaire, anticoagulant.

- Traitement immunosuppresseur.
 - Soins locaux.
 - L'indication à une antibioprophylaxie au décours : si oui, le nom du traitement indiqué, la voie d'administration et la durée.
- Les complications apparues au cours de l'hospitalisation.
 - Les complications apparues au décours de l'hospitalisation ou de la prise en charge ambulatoire de l'épisode infectieux.
 - Les séquelles fonctionnelles prévisibles.
 - Les données biologiques disponibles à l'entrée, au troisième jour de la prise en charge et le jour de la sortie.

6. Déroulé du recueil

L'investigateur de l'étude recueillait les données des patients à partir du questionnaire standardisé (annexe 1). Les patients suivis au CHU de Lille pour une malformation vasculaire à flux lent étaient recensés dans une base de données (dans le service des explorations fonctionnelles cardio-vasculaires à l'Institut Cœur Poumon du CHU de Lille).

7. Considérations éthiques et aspects médico-légaux

Les patients et les titulaires de l'autorité parentale étaient informés sur les courriers de consultation et/ou d'hospitalisation que leurs données médicales pouvaient être utilisées à des fins de recherche médicale. Ils avaient la possibilité de refuser le recueil et l'utilisation de leurs données en l'indiquant à leur médecin référent.

Le recueil des données des patients porteurs d'une malformation vasculaire à flux lent a fait l'objet d'un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (référence CNIL n°353 ; annexe 2).

8. Analyses statistiques

Il s'agissait dans un premier temps d'une étude descriptive de la population totale et de la population ayant présenté au moins un épisode de dermohypodermite.

Dans un second temps, on réalisait une étude descriptive des épisodes de dermohypodermite.

Les variables quantitatives étaient décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'écart interquartile (EIQ) en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions était vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Enfin, quelques variables qualitatives d'intérêt étaient comparées entre les patients sans dermohypodermite et les patients avec une dermohypodermite par le test exact de Fisher. L'âge était comparé entre ces deux groupes par le test U de Mann-Whitney.

Le niveau de significativité était fixé à 5%. Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4) par l'équipe de la plateforme Méthodologique et de Biostatistique du CHU de Lille.

RÉSULTATS

1. Identification de la population

Durant la période de l'étude, deux cent quarante-neuf patients étaient suivis au CHU de Lille pour une malformation vasculaire à flux lent et cent trente-trois patients remplissaient tous les critères d'inclusion. Parmi ces cent trente-trois patients, neuf ont présenté au moins un épisode de dermohypodermite.

Notre population est décrite dans la figure 1.

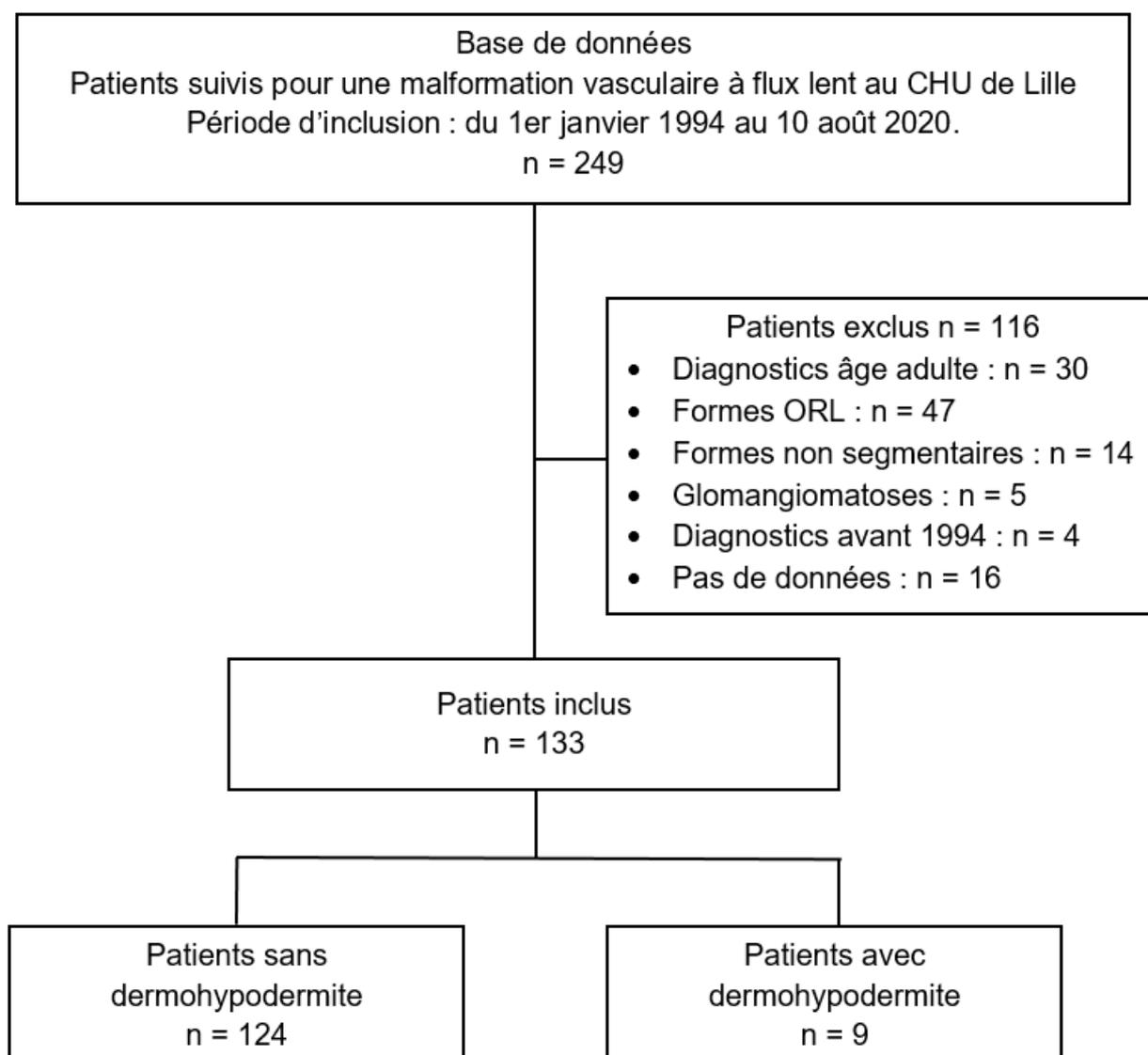


Figure 1 : Enfants suivis au CHU de Lille pour une malformation vasculaire à flux lent

2. Description de la population totale (n=133)

2.1 Caractéristiques générales

On retrouvait cent trente-trois enfants suivis au CHU de Lille pour une malformation vasculaire à flux lent. L'âge médian au diagnostic était de 72 mois (EIQ : 24-125). On retrouvait une majorité de filles (n=70, 53%). Le diagnostic était fait in-utero chez cinq patients (4%), dont quatre avaient une forme syndromique.

Parmi ces cent trente-trois enfants, dix-neuf avaient une forme syndromique (14%) :

- Sept syndromes de Klippel-Trenaumay,
- Quatre patients avec une mutation du gène PIK3CA identifiée,
- Quatre patients avec une mutation très probable du gène PIK3CA, non identifiée,
- Un patient porteur d'une mutation du gène TIE 2,
- Un patient porteur d'une mutation du gène GNAQ,
- Deux patients avec une forme syndromique non identifiée avec analyse génétique en cours.

Les différents types de malformations vasculaires à flux lent étaient : malformations veineuses (81%), veino-lymphatiques (10%), capillaro-veineuses (5%) et lymphatiques (4%).

La description de la population totale avec les caractéristiques des malformations vasculaires à flux lent est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Description de la population totale avec la description des malformations vasculaires à flux lent (n=133)

Variabes	n ou médiane	(% ou EIQ)
Sexe Féminin, n (%)	70	(53%)
Âge médian au diagnostic (EIQ)	72 mois	(24-125)
Diagnostic in-utero, n (%)	5	(4%)
Forme syndromique, n (%)	19	(14%)
Type de MV, n (%)		
Malformation veineuse	108	(81%)
Malformation veino-lymphatique	13	(10%)
Malformation capillaro-veineuse	7	(5%)
Malformation lymphatique	5	(4%)
Localisation*, n (%)		
Membre supérieur Gauche	28	(21%)
Membre supérieur Droit	28	(21%)
Membre inférieur Gauche	40	(30%)
Membre inférieur Droit	40	(30%)
Extension au-delà du membre*, n (%)	17	(13%)
Périnéale	12	(9%)
Thoracique	9	(7%)
Localisation acrale, n (%)	36	(27%)
Atteinte des plis*, n (%)	83	(62%)
Poplité	40	(30%)
Inguinal	11	(8%)
Axillaire	11	(8%)
Interdigital	35	(26%)
Pli du coude	16	(12%)
Atteinte en profondeur*, n (%)	85	(64%)
Musculaire	79	(59%)
Articulaire	15	(11%)
Osseuse	22	(17%)
Taille en % par rapport au membre atteint, n (%)		
<25%	63	(47%)
25-50%	36	(27%)
50%	1	(1%)
50-75%	10	(8%)
>75%	23	(17%)
D-Dimères de base, normaux, n (%) (38 DM)	36	(38%)
Patients ayant fait au moins une infection, n (%)	9	(7%)**

EIQ : écart interquartile ; MV : malformation vasculaire à flux lent ; DM : données manquantes

*La malformation vasculaire à flux lent pouvait avoir :

- Plusieurs localisations,
- Une extension au-delà du membre : périnéale et/ou thoracique,
- Une atteinte de plusieurs plis,
- Une atteinte en profondeur : musculaire, articulaire et/ou osseuse.

**Intervalle de confiance à 95% : 4-12

2.2 Traitements

2.2.1 Traitements médicamenteux

La majorité des patients avait un traitement de fond (71%) avec le plus souvent un antiagrégant plaquettaire, à savoir de l'acide acétylsalicylique (aspirine) per os à la posologie de 2mg/kg. Ce traitement de fond pouvait être arrêté pour une ou plusieurs raisons : traitement mal toléré, thrombose, douleur, indication de chirurgie ou de sclérothérapie, efficacité thérapeutique ou à l'inverse traitement non efficace, mauvaise observance.

Il existait alors chez certains patients plusieurs lignes de traitement. Dans cette étude, nous avons rapporté jusqu'à quatre lignes de traitement de fond, et détaillé les trois premières. Au-delà, les patients étaient généralement à nouveau sous aspirine au long cours.

Les traitements les plus fréquents étaient ainsi l'aspirine per os, une anticoagulation par voie sous-cutanée par énoxaparine et une anticoagulation orale par anti-vitamine K (AVK) de type warfarine sodique. Après plusieurs échecs thérapeutiques, une minorité de patients débutait un traitement immunosuppresseur par sirolimus. Les autres traitements correspondaient à un autre type d'anticoagulation, ou à une antibioprophylaxie débutée après les épisodes de dermohypodermes bactériennes.

Parfois, plusieurs traitements médicamenteux étaient associés.

La durée des traitements était décrite en mois. On considérait un traitement prescrit au long cours lorsque la durée était supérieure à deux ans.

La figure 2 et le tableau 2 détaillent ces différentes lignes de traitement chez les patients.

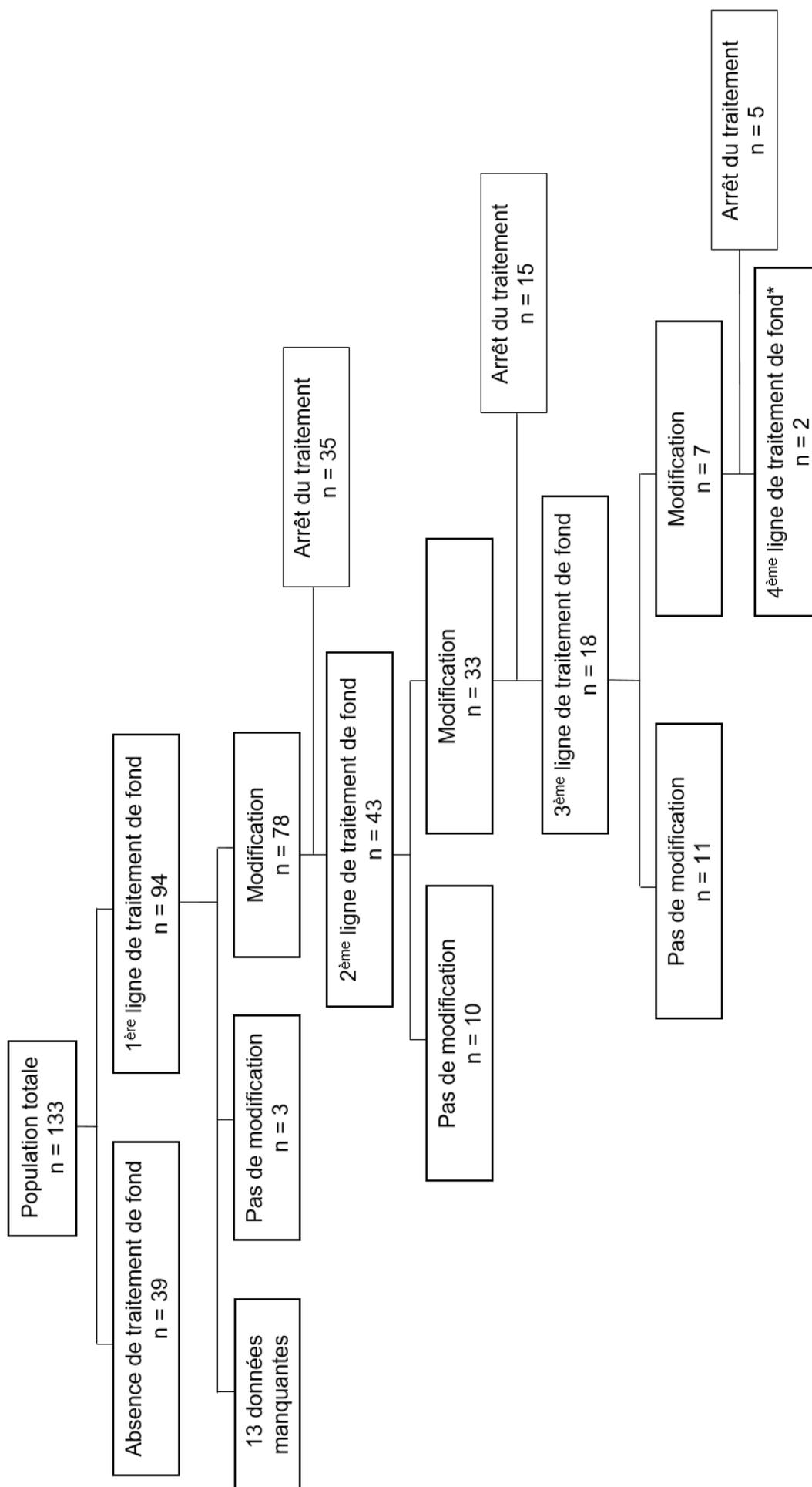


Figure 2 : Effectifs des patients avec différentes lignes de traitement de fond

*traitement non connu

Tableau 2 : Différentes lignes de traitement de fond chez les patients suivis pour une malformation vasculaire à flux lent au CHU de Lille (n=133)

Traitements de fond	1 ^{ère} ligne n=94 (71%)	2 ^{ème} ligne n=43 (46%)	3 ^{ème} ligne n=18 (42%)
Types de traitements*			
Aspirine, n (%)	88 (94%)	30 (70%)	10 (56%)
Énoxaparine, n (%)	2 (2%)	9 (21%)	3 (17%)
AVK, n (%)	2 (2%)	2 (5%)	4 (22%)
Sirolimus, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)
Autres, n (%)	3 (3%)	4 (9%)	1 (6%)
Traitements au long cours, n (%)	12 (13%)	12 (28%)	10 (56%)
Durée médiane en mois (EIQ)	6 (3-24)	5 (3-24)	9,5 (4-24)

*Certains patients pouvaient avoir plusieurs traitements médicamenteux associés.

AVK : anti-vitamine K ; EIQ : écart interquartile

2.2.2 Traitements non médicamenteux

Chez les patients porteurs d'une malformation vasculaire à flux lent, un des traitements non médicamenteux le plus important était la contention, prescrite chez une majorité des patients (n=76, 57%).

Les différentes possibilités de traitements non médicamenteux retrouvées étaient par ordre de fréquence la chirurgie, la sclérothérapie et la kinésithérapie de drainage.

Celles-ci pouvaient être associées à un traitement médicamenteux, ou lui succéder.

Ces différents traitements sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Différents traitements non médicamenteux chez les patients suivis pour une malformation vasculaire à flux lent au CHU de Lille (n=133)

Traitements non médicamenteux*	Nombre de patients, n	Pourcentage (%)
Contention	76	(57%)
Chirurgie	66	(50%)
Sclérothérapie	10	(8%)
Kinésithérapie de drainage	1	(1%)

*Certains patients pouvaient avoir plusieurs traitements non médicamenteux associés.

3. Description des patients ayant présenté au moins un épisode de dermohypodermite (n=9)

Neuf enfants parmi les cent trente-trois patients avaient présenté au moins un épisode de dermohypodermite sur la période de l'étude (7%, IC 95% : 4-12).

Chez cinq des neuf patients, il s'agissait d'une forme syndromique de malformations vasculaires à flux lent (deux mutations du gène PIK3CA identifiées, deux mutations possibles du gène PIK3CA et une mutation non identifiée). Le diagnostic de malformation vasculaire à flux lent était réalisé in-utero chez quatre de ces patients avec forme syndromique.

L'âge médian des enfants au diagnostic de la première dermohypodermite était de 27 mois (EIQ : 8-39).

Les caractéristiques de ces patients et de leur malformation vasculaire à flux lent sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Description des patients ayant présenté au moins un épisode de dermohypodermite et de leur malformation vasculaire à flux lent

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexe (M, F)	M	M	F	M	M	M	F	M	M
Année du diagnostic	2011	2012	2013	2016	2005	2013	2019	2005	2016
Âge au diagnostic (en mois)	0	2	3	0	22	0	0	0	192
Diagnostic in-utero				X		X	X	X	
Forme syndromique				X		X	X	X	X
Type de MV									
Malformation veineuse			X	X	X				
Malformation veino-lymphatique	X								
Malformation capillaro-veineuse									
Malformation lymphatique		X				X	X	X	X
Localisation									
Membre supérieur Gauche			X		X	X			
Membre supérieur Droit						X			
Membre inférieur Gauche						X			X
Membre inférieur Droit	X	X		X			X	X	X
Extension au-delà du membre									
Périnéale	X	X				X	X	X	X
Thoracique						X		X	X
Localisation acrale									
Atteinte des plis	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Poplité		X		X		X	X	X	
Inguinal	X	X		X		X	X	X	X
Axillaire						X			
Interdigital			X		X	X	X	X	
Pli du coude			X			X			
Atteinte étendue									
Musculaire		X	X		X	X	X	X	X
Articulaire		X					X	X	X
Osseuse		X					X	X	X
Taille (en % par rapport au membre atteint)									
<25%									
25-50%	X				X				X
50%									
50-75%		X	X						
>75%				X		X	X	X	
D-Dimères de base normaux									
	DM	X		DM					DM
Nombre de dermohypodermites (n)									
	6	2	1	3	1	5	5	4	2

M : masculin ; F : Féminin ; X : signe présent ; case vide : signe absent ;
DM : donnée manquante ; MV : malformation vasculaire à flux lent.

4. Description des épisodes de dermohypodermite (n=29)

Sur la durée de l'étude, vingt-neuf épisodes de dermohypodermite étaient rapportés chez ces neuf patients, soit en médiane 3 épisodes par patient (EIQ : 2-5). La majorité de ces épisodes était prise en charge initialement aux urgences pédiatriques (n=17, 60%).

Une consultation chez un médecin traitant avait lieu pour seulement 17% des épisodes. Les épisodes étaient diagnostiqués par leur médecin référent en consultation pour 23%.

La durée médiane d'évolution des symptômes avant l'admission était de 0 jour (EIQ : 0-1).

Les signes principaux amenant les parents à consulter étaient : une rougeur associée à une augmentation de volume du membre atteint (82%), la douleur (71%), la fièvre (70%) ou une aggravation malgré un traitement déjà entrepris (11%). Les signes secondaires rapportés étaient : une anorexie (18%), une suspicion de thrombose (7%), des signes respiratoires (7%) ou d'autres signes (50%) tels que comportement inhabituel, boiterie et vésicules suintantes.

La présentation de la dermohypodermite était majoritairement une dermohypodermite aiguë avec un placard inflammatoire rouge, chaud (n=26, 90%). Elle était bulleuse chez une minorité (n=3, 10%). Une porte d'entrée cutanée était retrouvée pour vingt-cinq dermohypodermes (90%, 1 donnée manquante). À l'entrée, 85% des patients présentaient de la fièvre (n=22, 4 données manquantes).

Une échographie du membre atteint était réalisée pour 72% des épisodes (n=21). Une thrombose était identifiée dans 25% des cas (n=5 ; 9 données manquantes).

Un bilan biologique était réalisé à l'entrée chez une majorité des patients (90%). On retrouvait un syndrome inflammatoire biologique dans 85% des cas (n=22, 3 données manquantes).

Un seul patient a présenté initialement des troubles de la coagulation avec une coagulation intravasculaire disséminée débutante, sans consommation du fibrinogène, nécessitant une prise en charge initiale en réanimation pédiatrique (TP 41%, facteur V 39%, thrombopénie 110000/mm³, fibrinogène 4g/L).

Une hémoculture en périphérie était prélevée initialement pour huit épisodes de dermohypodermite (n=23 ; 6 données manquantes). Les hémocultures étaient toutes stériles en dehors d'un seul prélèvement positif à *Streptococcus pyogenes*, sensible aux pénicillines G (streptocoque du groupe A), chez un patient présentant cliniquement des signes de sepsis. Aucun prélèvement bactériologique cutané n'était réalisé chez nos patients lors des épisodes infectieux (n=29).

Le temps médian entre deux épisodes de dermohypodermite chez un même patient était de 4 mois (EIQ : 1-22,5).

5. Prise en charge thérapeutique des dermohypodermes

5.1 Indication d'hospitalisation

La majorité des patients pris en charge pour une dermohypodermite était hospitalisée (n=22, 76%). Les motifs d'hospitalisation principalement retrouvés étaient :

- Soit liés à la dermohypodermite en elle-même avec une atteinte de grande taille.
- Soit liés à la présence de signes généraux avec une anorexie, une mauvaise tolérance de la fièvre.
- Soit liés à la présence initiale d'une thrombose associée.
- Soit liés à la présence de facteurs de risque de complications.

Les facteurs de risque de complications étaient le risque de thrombose de la malformation vasculaire, un antécédent de dermohypodermite compliquée ou d'autres facteurs de risque tels que le jeune âge du patient et la mauvaise observance des traitements.

Les différents motifs d'hospitalisation, souvent intriqués, sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Motifs d'hospitalisation pour chaque épisode de dermohypodermite (n=22)

Motifs d'hospitalisation (un ou plusieurs)	n	(%)	DM
Atteinte de grande taille	22	(100%)	0
Anorexie	5	(23%)	0
Fièvre mal tolérée	7	(32%)	0
Facteurs de risque de complications	22	(100%)	0
<i>Risque de thrombose</i>	22	(100%)	0
<i>Antécédent de DH compliquée</i>	2	(9%)	0
<i>Autres</i>	13	(59%)	0
Thrombose	5	(23%)	0

DH : dermohypodermite ; DM : donnée manquante

5.2 Prise en charge thérapeutique

Tous les épisodes de dermohypodermite étaient traités par antibiothérapie. L'antibiothérapie de première intention, en dehors des situations de sepsis sévère, était majoritairement l'amoxicilline-acide clavulanique (97%). Si le patient était hospitalisé la voie d'administration initiale était la voie intraveineuse, relayée secondairement per os.

Sept épisodes de dermohypodermite n'avaient pas nécessité d'hospitalisation et une antibiothérapie orale par amoxicilline-acide clavulanique per os était prescrite.

La durée médiane d'antibiothérapie était 16 jours (EIQ : 12-21).

Concernant les antalgiques prescrits il existait un nombre important de données manquantes (n=13). Les antalgiques utilisés étaient le paracétamol, le tramadol, la nalbuphine et la morphine. De la même façon, si le patient était hospitalisé la voie d'administration initiale privilégiée était la voie intraveineuse relayée secondairement per os.

La dermohypodermite compliquant la malformation vasculaire était un facteur de risque de thrombose, pouvant nécessiter l'introduction d'un antiagrégant plaquettaire comme l'aspirine ou d'un anticoagulant. Pour certains patients déjà sous aspirine ou anticoagulant, le traitement pouvait alors être poursuivi, arrêté ou majoré lors de l'épisode infectieux. La principale anticoagulation débutée était l'énoxaparine, par voie intraveineuse ou sous-cutanée (n = 12, 55%, pas de données manquantes). Les autres anticoagulants prescrits ou poursuivis étaient la tinzaparine sodique par voie sous-cutanée (n=1) et la warfarine sodique per os (n=12).

Si une porte d'entrée était retrouvée, des soins locaux pouvaient être prescrits (n=20, 1 donnée manquante). La prise en charge thérapeutique des épisodes de dermohypodermite est détaillée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Prise en charge thérapeutique des épisodes de dermohypodermite (n=29)

Prise en charge thérapeutique	n	(%)	DM
Prise en charge hospitalière	22	(76%)	0
Antibiothérapie*			0
Amoxicilline-acide clavulanique	28	(97%)	
Ceftriaxone	3	(10%)	
Vancomycine	1	(3%)	
Amikacine	2	(7%)	
Acide fusidique	1	(3%)	
Amoxicilline	3	(10%)	
Autres	6	(21%)	
Antalgiques**			13
Paracétamol	16	(100%)	
Tramadol	1	(6%)	
Nalbuphine	2	(12%)	
Morphine	1	(6%)	
AINS	1	(3%)	0
Corticothérapie	1	(3%)	0
Aspirine	4	(14%)	1
Prescription débutée	1	(25%)	0
Prescription poursuivie	3	(75%)	0
Anticoagulation***	22	(76%)	0
Énoxaparine	12	(55%)	
Autres anticoagulants	13	(59%)	
Prescription débutée	10	(45%)	
Prescription poursuivie	12	(55%)	
Soins locaux	20	(71%)	1
Immunosuppresseur au décours	1	(3%)	0
Antibioprophylaxie au décours	5	(17%)	0

DM : données manquantes

*Les patients pouvaient avoir plusieurs antibiothérapies associées et/ou se succédant.

** Les patients pouvaient avoir plusieurs traitements antalgiques associés et/ou se succédant.

***Les patients pouvaient avoir plusieurs traitements anticoagulants en même temps et/ou se succédant.

Le tableau 7 (annexe 3) rapporte de façon précise l'ensemble de la prise en charge des différents épisodes infectieux chez les neuf patients et les données manquantes sont précisées.

5.3 Place de l'antibioprophylaxie, immunosuppresseur ou biothérapie au décours

Une antibioprophylaxie était prescrite au décours chez quatre patients ayant présenté soit des épisodes de dermohypodermite récidivantes, soit au moins un épisode avec sepsis sévère.

Chez un patient (patient 6 dans les tableaux 4 et 7), une antibioprophylaxie était débutée au décours de la prise en charge du 3^{ème} épisode infectieux par benzathine benzylpénicilline, une injection intramusculaire toutes les trois semaines. Devant la mauvaise tolérance de la première injection, celle-ci était relayée par céfaclor per os. Un traitement immunosuppresseur par sirolimus per os était débuté après le 4^{ème} épisode infectieux.

Chez un autre patient (patient 7 dans les tableaux 4 et 7), une antibioprophylaxie par phénoxyéthylpénicilline per os était débutée après un 2^{ème} épisode infectieux. Celle-ci était modifiée par céfaclor per os au décours d'un 4^{ème} épisode infectieux. Après un 5^{ème} épisode infectieux, le patient était traité par amoxicilline-acide clavulanique per os au long cours et une biothérapie était introduite par alpelisib (BYL719) per os.

Chez un troisième patient (patient 8 dans les tableaux 4 et 7), une antibioprophylaxie était débutée par phénoxyéthylpénicilline per os au décours d'une 3^{ème} récurrence de dermohypodermite bactérienne.

Enfin, chez un dernier patient (patient 9 dans les tableaux 4 et 7), une antibioprophylaxie par phénoxyéthylpénicilline per os était débutée après la première dermohypodermite devant la sévérité clinique de l'épisode avec sepsis sévère. Celle-ci était relayée après six

mois par de l'amoxicilline-acide clavulanique per os pendant trois mois. Un traitement immunosuppresseur par sirolimus per os était secondairement introduit.

L'ensemble des détails des traitements est rapporté dans le tableau 7 en annexe 3.

5.4 Données biologiques pendant la prise en charge des épisodes infectieux

Le tableau 8 rapporte les données biologiques à l'entrée, au troisième jour de la prise en charge et à la sortie d'hospitalisation. Les données manquantes sont précisées.

Tableau 8 : Données biologiques pendant la prise en charge des dermohypodermes entre l'entrée (J1), le troisième jour (J3) et la sortie

Biologie	J1			J3			Sortie		
	n	Méd (EIQ)	DM	n	Méd (EIQ)	DM	n	Méd (EIQ)	DM
TP (%)	10	76,5 (54-80)	19	0		22	0		22
TCA (s)	7	30 (25-36)	22	0		22	0		22
Fibrinogène (g/L)	14	3,6 (2,9-5)	15	0		22	6	5,7 (3,7-6,1)	16
D-Dimères (ng/mL)	16	1165 (325-2670)	13	0		22	8	1125 (455 ; 2755)	14
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	19	17,3 (9,5-18,3)	10	6	7,6 (6,7-9,8)	16	7	9,4 (6,9-14,1)	15
PNN (10 ³ /mm ³)	15	9900 (6200-14700)	14	0		22	8	4350 (3100-5200)	14
Plaquettes (10 ³ /mm ³)	20	288 (210-346)	9	6	246 (211-274)	16	8	302 (13-352)	14
CRP (mg/L)	25	45 (10-88)	4	13	95 (46-171)	9	14	31 (8-47)	8
PCT (ng/mL)	7	2 (0,9-5,2)	22	0		0	0		22

J1 : résultats biologiques à l'entrée du patient admis pour dermohypodermite (n = 29) ;

J3 : résultats biologiques au 3^{ème} jour de la prise en charge pour dermohypodermite (n = 22) ;

Sortie : résultats biologiques à la sortie d'hospitalisation (n = 22) ;

DM : Données manquantes ;

TP : Taux de prothrombine ; TCA : Temps de céphaline activée en secondes ;

PNN : Polynucléaires neutrophiles ; CRP : C-Réactive Protéine ; PCT : Procalcitonine

5.5 Complications des épisodes de dermohypodermite

Plusieurs types de complications des épisodes de dermohypodermite étaient retrouvés. En premier lieu, on notait les complications apparues pendant l'hospitalisation avec principalement une mauvaise réponse initiale au traitement, l'apparition d'une thrombose et l'apparition d'un trouble de la coagulation ou d'un déséquilibre du traitement anticoagulant. Dans un second temps, on notait les complications apparues au décours de l'hospitalisation ou de la prise en charge ambulatoire de la dermohypodermite. Les deux principales complications à distance étaient la thrombose, ou la récurrence d'infection précoce avant 3 mois.

Les différentes complications per-hospitalisation et post-infectieuses sont décrites dans le tableau 9.

Enfin chez deux patients (7%), étaient rapportées des séquelles fonctionnelles, autres que cutanées, de type séquelles locomotrices.

Tableau 9 : Différentes complications des épisodes de dermohypodermite bactérienne

Différentes complications (une ou plusieurs)	n (%)	Données manquantes
Complications pendant l'hospitalisation	7 (32%)	0
Mauvaise réponse	6	0
Thrombose	1	0
Trouble de la coagulation	2	0
Complications au décours	11 (44%)	4
Thrombose	1	0
Récurrence précoce d'infection	10	0

6. Variables significativement associées à la survenue d'épisodes de dermohypodermite

Malgré le faible effectif de patients avec au moins un épisode de dermohypodermite, il nous avait semblé que certaines variables entre le groupe patient sans épisode (n=124) et le groupe avec au moins un épisode de dermohypodermite (n=9) pouvaient être associées de façon significative à la survenue d'épisodes de dermohypodermite.

Les variables étudiées concernant la malformation vasculaire à flux lent étaient :

- Une extension au-delà du membre atteint : périnéale et/ou thoracique.
- Une présence d'une localisation acrale.
- Une atteinte des plis : poplitée, inguinal, axillaire, interdigital et/ou pli du coude.
- Une atteinte en profondeur : musculaire, articulaire et/ou osseuse.
- Une lésion de grande taille.
- La présence d'un traitement de fond.
- L'âge au diagnostic de la malformation vasculaire à flux lent.

Les données comparatives entre les deux groupes sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Analyse univariée des variables potentiellement associées à la survenue de dermohypodermites chez l'enfant suivi pour une malformation vasculaire à flux lent

Variables	Dermohypodermites		p
	Non (n=124)	Oui (n=9)	
Lésions étendues au-delà des membres, n/n total (%)	11/124 (9%)	6/9 (67%)	*<0.001
Localisation acrale, n/n total (%)	31/124 (25%)	5/9 (56%)	*0.06
Atteinte des plis, n/total (%)	74/122 (61%)	9/9 (100%)	*0.03
Atteinte musculaire et/ou articulaire et/ou osseuse, n/n total(%)	78/123 (63%)	7/9 (78%)	*0.49
Lésion de grande taille, n/n total (%)	27/124 (22%)	6/9 (67%)	*0.007
Traitement de fond n/n total (%)	88/124 (71%)	2/9 (22%)	*0.005
Âge médian au diagnostic, en mois (EIQ)	82 (30-131)	0 (0-3)	**0,002

* test de Fisher exact, ** test de Wilcoxon; EIQ: écart interquartile

DISCUSSION

1. Résultats principaux

Entre 1994 et 2020, au CHU de Lille, cent trente-trois enfants étaient suivis pour une malformation vasculaire à flux lent. Il s'agissait d'une malformation veineuse dans la majorité des cas (81%). L'âge médian au diagnostic était de 72 mois (EIQ : 24-125). On retrouvait une majorité de filles (n=70, 53%). La malformation s'inscrivait dans une forme syndromique dans 14% des cas. Les membres inférieurs étaient concernés dans 60% des cas. La malformation touchait plus de 50% du membre dans un quart des cas. Il y avait une atteinte des plis dans 62% des cas et une extension musculaire, osseuse ou articulaire dans 64% des cas. Parmi ces cent trente-trois enfants, neuf avaient présenté un épisode de dermohypodermite. Ces neuf patients avaient présenté en tout vingt-neuf épisodes de dermohypodermite bactérienne sur la période de l'étude soit en médiane 3 épisodes par patient (EIQ : 2-5). Les variables associées au risque de survenue d'une dermohypodermite, en analyse univariée, étaient un jeune âge au diagnostic de la malformation vasculaire ($p=0,002$), une atteinte étendue au-delà du membre atteint ($p=0,001$), une atteinte des plis ($p=0,03$), une lésion de grande taille ($p=0,007$) et l'absence d'un traitement de fond ($p=0,005$).

1.1 Caractéristiques générales et prise en charge des patients suivis pour une malformation vasculaire à flux lent

Comme dans notre population, la malformation veineuse était aussi la malformation vasculaire à flux lent majoritaire chez les patients référés dans d'autres centres d'anomalies vasculaires (19, 23-26). Selon les études, la prédominance du sexe féminin n'était pas retrouvée (7, 13, 27). L'âge moyen au diagnostic était similaire dans une étude menée sur huit ans : 70 mois (intervalle : 5 – 138 mois) (28).

Peu d'études rapportaient le taux de formes syndromiques de malformations vasculaires à flux lent. Dans une série menée sur neuf ans, le taux de formes syndromiques était inférieur à celui de notre étude 8,2% et correspondait à cinq patients porteurs d'une malformation associée au syndrome de Klippel-Trenaumay (29).

Dans notre étude, la majorité des patients avait un traitement de fond (71%) avec le plus souvent de l'acide acétylsalicylique, antiagrégant plaquettaire per os, à la posologie de 2mg/kg. Les différentes possibilités de traitements non médicamenteux retrouvées étaient par ordre de fréquence la contention, la chirurgie, la sclérothérapie et la kinésithérapie de drainage. De façon similaire, dans une étude espagnole, les principaux traitements de ces patients étaient la contention, la prise en charge de la douleur et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. La chirurgie et la sclérothérapie étaient les principaux traitements curatifs (27). Une revue systématique menée sur le traitement par contention montrait que celle-ci semblait être un traitement couramment utilisé chez les patients porteurs de malformation vasculaire à flux lent (30). Une étude menée sur la prise en charge chirurgicale des patients porteurs de malformations vasculaires à flux lent retrouvait un pourcentage similaire de 54% de patients pouvant être opérés (31).

1.2 Description des patients suivis pour malformation vasculaire à flux lent et ayant présenté au moins un épisode de dermohypodermite

Neuf enfants parmi les cent trente-trois patients avaient présenté au moins un épisode de dermohypodermite sur la période de l'étude (7%, IC 95% 4-12).

Chez cinq des neuf patients, il s'agissait d'une forme syndromique de malformations vasculaires à flux lent (deux mutations du gène PIK3CA identifiées, deux mutations possibles du gène PIK3CA et une mutation non identifiée). Le diagnostic de malformation vasculaire à flux lent était réalisé in-utero chez quatre de ces patients avec forme syndromique. L'âge médian des enfants au diagnostic de la première dermohypodermite était de 27 mois (EIQ : 8-39).

Très peu d'études s'intéressaient aux dermohypodermes chez les enfants porteurs d'une malformation vasculaire à flux lent et il n'existait pas de données d'incidence concernant ce phénomène. Il existait cependant des données concernant les complications infectieuses secondaires au traitement, principalement par sclérothérapie. Dans une étude rétrospective, menée sur neuf ans concernant les patients de moins de dix-huit ans traités par sclérothérapie à la mousse, seul un cas de complications secondaires à type de dermohypodermite aiguë était rapporté sur soixante et un enfants (29). Dans une autre étude menée sur huit ans chez les enfants traités par sclérothérapie à la bléomycine, deux épisodes de dermohypodermite secondaire sont décrits sur trente-deux enfants (28). Enfin dans une étude menée sur les complications après sclérothérapie-embolisation de patients porteurs de malformations vasculaires des membres, une dermohypodermite compliquant le traitement était retrouvée dans le groupe de patients porteurs d'une malformation vasculaire à flux lent (32).

Pourtant l'incidence des dermohypodermes semble plus faible dans la population générale que dans notre population étudiée. En France, l'incidence annuelle des dermohypodermes était stable entre 10 et 100 cas pour 100000 habitants (33). Dans les pays européens, en population générale, l'incidence estimée des dermohypodermes était de 19 à 24 cas pour 10000 habitants. Aux États-Unis, il y avait environ 14,5 millions de cas chaque année (34, 35).

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de décrire les épisodes de dermohypodermite chez ces enfants, la fréquence des récurrences et d'identifier des facteurs associés à la survenue de ces dermohypodermes.

1.3 Description et prise en charge des dermohypodermes

La présentation de la dermohypodermite était majoritairement une dermohypodermite aiguë : avec un placard inflammatoire rouge, chaud (90%) et bulleuse chez une minorité.

À l'entrée, 85% des patients présentaient de la fièvre. Une porte d'entrée cutanée était retrouvée pour vingt-cinq dermohypodermes (90%).

Tous les épisodes de dermohypoderme étaient traités par antibiothérapie, et sept épisodes sur vingt-neuf épisodes étaient pris en charge en ambulatoire. L'antibiothérapie de première intention, en dehors des situations de sepsis sévère, était majoritairement l'amoxicilline-acide clavulanique (97%) pour une durée médiane de seize jours.

L'antibiothérapie choisie principalement pour ces enfants était celle recommandée dans pour la population pédiatrique générale, cependant la durée prescrite semblait plus longue chez nos patients (33, 36).

Le temps médian entre deux épisodes de dermohypodermes chez un même patient était de 4 mois (EIQ : 1-22,5). Une antibioprophylaxie était prescrite au décours chez quatre patients ayant présenté soit des épisodes de dermohypodermes bactériennes récidivantes, soit au moins un épisode avec sepsis sévère.

Un traitement immunosuppresseur par sirolimus était également prescrit chez deux de ces patients et une biothérapie par alpelisib (BYL719) était débutée chez un troisième.

2. Forces et limites de l'étude

En premier lieu, cette étude n'a porté que sur les enfants suivis au CHU de Lille. Cependant, le service des explorations fonctionnelles cardio-vasculaires de l'Institut Cœur Poumon du CHU de Lille est le service de référence des patients suivis pour une malformation vasculaire à flux lent dans deux départements : le Nord et le Pas-de-Calais. Il existe probablement un manque de puissance de l'étude lié à cette limitation géographique. Cependant, la population d'enfants de moins de dix-huit ans est importante (environ 970000 enfants) et cette étude a le mérite de recenser de façon exhaustive les enfants suivis pour une malformation vasculaire à flux lent de forme segmentaire sur presque vingt-six ans.

En second lieu, le caractère rétrospectif a pu constituer un biais de cette étude. Cependant, le nombre limité de patients ayant une malformation vasculaire à flux lent et le

faible nombre de dermohypodermite chez ces patients rendent difficile la réalisation d'un recueil prospectif. Bien que cette méthode n'ait pas d'impact sur l'exhaustivité des patients suivis pour une malformation vasculaire à flux lent recensés, elle a pu avoir un effet sur l'exhaustivité des données recueillies. Mais, l'ensemble de ces patients ayant un suivi centralisé au centre de référence, il existait très peu de données manquantes dans le recueil.

Le faible effectif de patients ayant eu au moins un épisode de dermohypodermite n'avait pas rendu possible une analyse multivariée. Cependant, dans la littérature, très peu de données sont disponibles concernant les complications à type de dermohypodermite chez ces patients. Des chiffres similaires étaient mis en évidence dans une étude australienne travaillant sur les antibiothérapies prolongées chez les patients suivis pour une malformation vasculaire à flux lent. Celle-ci incluait vingt et un patients parmi les six cent vingt patients de la base de données sur une période de quatorze ans entre 2001 et 2015 (37). Contrairement à cette étude australienne, nous avons pris le choix d'inclure les formes de malformations vasculaires à flux lent segmentaires des membres inférieurs et/ou supérieurs et d'exclure les formes ORL. Ce choix pouvait également constituer un biais de sélection de notre étude. Mais, il existe des spécificités propres de prise en charge pour les malformations ORL différentes de celles des malformations des membres et une littérature plus riche les concernant (38-41). Le but de notre étude était d'avoir une base de données permettant de répondre à nos objectifs et de réfléchir sur de futures études afin de permettre une meilleure prise en charge de ces patients et notamment concernant leur risque de dermohypodermite.

Concernant la prise en charge des épisodes de dermohypodermite bactérienne, une antibiothérapie empirique était toujours réalisée, avec majoritairement de l'amoxicilline-acide clavulanique en dehors des épisodes de sepsis sévère. La durée médiane était de seize jours. Le choix de l'antibiothérapie semblait correspondre aux recommandations actuelles de la population pédiatrique générale (33, 36). Cependant, dans la population générale, une durée plus courte était recommandée : sept jours (33) voire entre cinq et dix

jours (34, 36). La récurrence précoce retrouvée chez certains de nos patients semblait être un argument pour une durée plus longue d'antibiothérapie, comme cela était présenté dans l'étude australienne entre 2001 et 2015 (37). Dans cette dernière, une durée d'antibiothérapie encore plus longue d'au moins trois mois semblait être recommandée lors d'un premier épisode de dermohypodermite chez les patients porteurs de malformation vasculaire à flux lent.

Dans notre étude, contrairement à l'étude australienne, peu de prélèvements bactériologiques étaient réalisés ou ne retrouvaient pas de germes. Mais cela correspondait aux données de la population générale. La dermohypodermite étant principalement un diagnostic clinique (22), il était difficile d'établir l'incidence réelle des agents pathogènes responsables car dans la majorité des cas de dermohypodermite la culture bactérienne était négative (35, 42, 43). Dans les cas où l'agent étiologique était identifié, les agents pathogènes les plus courants étaient les streptocoques bêta-hémolytiques (groupes A, B, C, G et F) et le staphylocoque doré (34). Chez l'enfant l'épidémiologie bactérienne était différente de celle de l'adulte, avec la présence fréquente de co-infections par le staphylocoque doré et le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (33).

Enfin, dans notre étude, la majorité des patients était hospitalisée et recevait une antibiothérapie initiale par voie intraveineuse. Dans la population pédiatrique générale de plus d'un an, devant un épisode de dermohypodermite non compliquée, une forme orale d'antibiothérapie pourrait être indiquée en première intention. Un traitement par voie parentérale était indiqué devant les formes compliquées et/ou associées à un sepsis clinique. Un traitement par voie parentérale devrait être envisagé pour les enfants présentant une infection persistante ou progressive après quarante-huit à soixante-douze heures d'un traitement oral empirique. Parfois, il était possible de réaliser une cure courte d'antibiothérapie par voie intraveineuse suivie d'une cure d'antibiothérapie par voie orale (34). Une hospitalisation était indiquée si l'enfant était âgé de moins d'un an (22, 33).

3. Perspectives de l'étude

Les recommandations concernant la prise en charge des dermohypodermes dans la population générale et plus précisément pédiatrique étaient claires, basées sur de nombreuses études (44-53). Cependant, chez les enfants porteurs de malformation vasculaire à flux lent, il n'existait pas de recommandations spécifiques. Nos résultats montraient l'importance d'élargir notre étude afin de prendre en charge ces épisodes de dermohypoderme de la façon la plus adaptée possible.

La principale complication d'une dermohypoderme était la récurrence, fréquente (33, 54) : selon les séries dans la population générale, 10 à 30% des patients avaient un nouvel épisode dans un délai de six à trente-six mois (54-57). Des facteurs de risque ont été identifiés chez l'adulte : l'obésité, la présence d'un œdème chronique ou lymphœdème de jambe et la présence d'une porte d'entrée cutanée comme un intertrigo (33, 54).

Concernant les épisodes de dermohypodermes récurrents et l'indication d'antibioprophylaxie, là-encore les recommandations étaient celles de la population pédiatrique générale (33) et étaient essentiellement basées sur des avis d'experts (54). Au Royaume-Uni et aux États-Unis, l'antibioprophylaxie était conseillée si plus de deux épisodes sur le même site étaient observés dans un intervalle d'une année (57, 58). En France, chez les patients présentant des facteurs de risque non contrôlables, ou non résolutifs (telles que les malformations vasculaires ?), il est recommandé de débiter une antibioprophylaxie à partir de deux épisodes de dermohypoderme dans l'année écoulée (33, 55). Cependant, la récurrence précoce chez certains de nos patients et/ou le nombre important de récurrences font poser la question d'identification de facteurs de risque plus spécifiques de dermohypoderme et d'une indication d'antibioprophylaxie plus précoce que dans la population pédiatrique générale. De plus, il est important de tenir compte de la voie d'administration de l'antibioprophylaxie chez des patients avec une possible coagulation intravasculaire localisée et/ou sous anticoagulant. La voie intramusculaire devrait dans ces

cas particuliers être évitée. Il serait intéressant de réaliser des études portant sur l'efficacité d'une antibioprophylaxie chez ces patients.

Enfin, notre étude a permis de mettre en évidence des facteurs associés de façon significative avec le groupe de patients ayant au moins un épisode de dermohypodermite bactérienne : la présence d'une extension de la malformation vasculaire au-delà du membre, une lésion de grande taille, une atteinte des plis, l'absence de traitement de fond, le très jeune âge au diagnostic de malformation. Il serait intéressant d'élargir cette étude aux différents centres français et/ou européens afin de réaliser des analyses multivariées et de permettre d'éventuelles recommandations précoces à la prise en charge de ces enfants afin d'éviter la survenue et/ou les récurrences d'épisodes de dermohypodermite bactérienne.

Cela pourrait permettre, pour des patients dont le diagnostic de malformation vasculaire à flux lent, de grande taille, avec possible extension au-delà du membre atteint, était posé in-utero ou dès la naissance, de se poser la question de débiter un traitement de fond, voire une antibioprophylaxie afin de limiter la morbidité liée à ces infections répétées, d'améliorer leur prise en charge et leur qualité de vie.

Bien que le faible effectif de patients dans notre étude n'ait pu mettre en évidence un lien de façon significative, des facteurs génétiques tels que la présence d'une mutation du gène PIK3CA présente (n=2) ou suspectée (n=2) chez quatre des neuf patients ayant au moins un épisode de dermohypodermite soulèvent la question de l'intérêt de débiter de façon précoce une antibioprophylaxie et/ou une thérapie ciblée. Le rôle de certaines mutations du gène PIK3CA dans les troubles de la prolifération vasculaire émerge depuis plusieurs années (8, 59-61), il semble intéressant de s'interroger et d'élargir ces études au lien possible avec les infections. Une étude s'intéressait particulièrement au contrôle génétique de la protéine tyrosine kinase TIE 2 et les manifestations vasculaires dans les infections (62). Des mutations du gène TIE 2 sont connues pour être responsables de malformations vasculaires à flux lent (1, 2, 5, 6, 9, 10).

Des infections sévères, telles que la grippe ou un sepsis bactérien tuent des millions de patients chaque année, le plus souvent de complications affectant le système vasculaire, comme dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. La base de l'implication vasculaire importante dans les syndromes infectieux demeurait très peu comprise (63-71). Le travail de l'étude sur le contrôle génétique de la protéine Kinase TIE 2 montrait que les patients inclus possédaient une importante variabilité génétique commune pour maintenir l'expression d'un récepteur vasculaire homéostatique clé appelé TIE 2. Leurs résultats suggéraient que des déterminants de la réponse vasculaire de l'hôte à l'infection pouvaient avoir un impact jusqu'ici sous-estimé sur les résultats cliniques. Ils suggéraient aussi de nouveaux moyens d'identifier les personnes à risque et de personnaliser les prises en charge futures (62).

Depuis plusieurs années, la génétique moléculaire a approfondi notre compréhension de l'étiologie des anomalies vasculaires et a contribué à l'introduction de nouvelles thérapies médicales avec notamment le sirolimus, et plus récemment les travaux autour de la biothérapie alpelisib (BYL719) (72-77).

CONCLUSION

Pour conclure, cent trente-trois patients suivis au CHU de Lille pour une malformation vasculaire à flux lent étaient inclus entre le 1^{er} janvier 1994 et le 20 août 2020. Les différents types de malformations vasculaires à flux lent étaient : malformations veineuses (81%), veino-lymphatiques (10%), capillaro-veineuses (5%) et lymphatiques (4%).

Le diagnostic était fait in-utero chez cinq patients et il s'agissait d'une forme syndromique pour dix-neuf enfants (14%). La majorité des patients avait un traitement médicamenteux (71%) auquel pouvait être associé un traitement non médicamenteux : contention, chirurgie, sclérothérapie et/ou plus rarement kinésithérapie de drainage.

Parmi ces patients, 7% soit neuf enfants ont présenté un épisode de dermohypodermite. Chez cinq des neuf patients, il s'agissait d'une forme syndromique de malformations vasculaires à flux lent (deux mutations du gène PIK3CA identifiées, deux mutations possibles du gène PIK3CA et une mutation non identifiée). Le diagnostic de malformation vasculaire à flux lent était réalisé in-utero chez quatre de ces patients avec forme syndromique.

L'âge médian des enfants au diagnostic de la première dermohypodermite était de 27 mois (EIQ 8-39). On comptait vingt-neuf épisodes de dermohypodermite bactérienne sur la période de l'étude (médiane : 3, EIQ : 2-5). Tous les épisodes de dermohypodermite étaient traités par antibiothérapie. L'antibiothérapie de première intention, en dehors des situations de sepsis sévère, était majoritairement l'amoxicilline-acide clavulanique (97%). Le temps médian entre deux épisodes de dermohypodermite chez un même patient était de 4 mois (EIQ : 1-22,5). Une antibioprofylaxie était prescrite au décours chez quatre patients ayant présenté soit des épisodes de dermohypodermes bactériennes récidivantes, soit au moins un épisode avec sepsis sévère.

Enfin, notre étude a permis de mettre en évidence des facteurs associés de façon significative avec le groupe de patients ayant présenté au moins un épisode de

dermohypodermite : une atteinte étendue au-delà du membre, une lésion de grande taille, une atteinte des plis, l'absence de traitement de fond, un très jeune âge au diagnostic de malformation.

Le faible effectif de patients avec au moins un épisode de dermohypodermite n'a pas permis de réaliser une analyse multivariée. Mais, ces premiers résultats montrent l'intérêt d'élargir l'étude aux différents centres de référence français voire européens des patients porteurs de malformation vasculaire à flux lent afin de mettre en évidence de possibles facteurs de risque de dermohypodermite et/ou de récurrences. Des découvertes génétiques impliquées dans les diagnostics de malformations vasculaires pourraient avoir un impact sur leur prise en charge et/ou leur susceptibilité aux infections. Des études doivent être entreprises dans ce sens.

RÉFÉRENCES

1. Yilmaz L, Kacenenbogen N. Cutaneous vascular anomalies in children. *Rev Med Brux.* Sept 2015;36(4):348-57.
2. G.M. Brevière, C. Degrugillier-Chopinnet, A. Bisdorff-Bresson. *Anomalies vasculaires superficielles.* Elsevier Masson SAS 2011.
3. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg.* Août 2014;23(4):158-61.
4. McCafferty I. Management of Low-Flow Vascular Malformations: Clinical Presentation, Classification, Patient Selection, Imaging and Treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Oct 2015;38(5):1082-104.
5. Cahill AM, Nijs ELF. Pediatric Vascular Malformations: Pathophysiology, Diagnosis, and the Role of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1 Août 2011;34(4):691-704.
6. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol.* Mars 2007;56(3):353-70; quiz 371-4.
7. Wirth GA, Sundine MJ. Slow-Flow Vascular Malformations. *Clin Pediatr (Phila).* 1 Mars 2007;46(2):109-20.
8. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JVMG, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* Avr 2015;166(4):1048-1054.e1-5.
9. Soblet J, Limaye N, Uebelhoer M, Boon LM, Vikkula M. Variable Somatic TIE2 Mutations in Half of Sporadic Venous Malformations. *Mol Syndromol.* Avr 2013;4(4):179-83.
10. Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, Tuominen M, Wirkkala R, Mulliken JB, et al. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet.* Janv 2009;41(1):118-24.
11. Puig S, Casati B, Staudenherz A, Paya K. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy. *Eur J Radiol.* Janv 2005;53(1):35-45.
12. Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R, et al. Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *Int Angiol.* Déc 2009;28(6):434-51.
13. Domp martin A, Vikkula M, Boon LM. Venous Malformation: update on etiopathogenesis, diagnosis and management. *Phlebology.* 2010;25(5):224-35.
14. Burrows PE. Endovascular treatment of slow-flow vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol.* Mars 2013;16(1):12-21.

15. Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg*. Janv 2005;32(1):99-116, ix.
16. Salazard B, Londner J, Casanova D, Bardot J, Magalon G. [The lymphatic malformations: clinical aspects and evolution]. *Ann Chir Plast Esthet*. Oct 2006;51(4-5):412-22.
17. Russell S, Watts RG, Royal SA, Barnhart DC. Group A streptococcal infection of an intramuscular venous malformation: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. Déc 2008;24(12):839-41.
18. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ. *Mulliken and Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations*. Oxford University Press. 2013
19. Domp Martin A, Acher A, Thibon P, Tourbach S, Hermans C, Deneys V, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. *Arch Dermatol*. Juill 2008;144(7):873-7.
20. Domp Martin A, Ballieux F, Thibon P, Lequerrec A, Hermans C, Clapuyt P, et al. Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch Dermatol*. Nov 2009;145(11):1239-44.
21. Hung JWS, Leung MWY, Liu CSW, Fung DHS, Poon WL, Yam FSD, et al. Venous Malformation and Localized Intravascular Coagulopathy in Children. *Eur J Pediatr Surg*. Avr 2017;27(2):181-4.
22. Infections cutanéomuqueuses et des phanères, bactériennes et mycosiques, de l'adulte et de l'enfant, PILLY 2020
23. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. Mars 1982;69(3):412-22.
24. Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol*. Août 2004;140(8):971-6.
25. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB, Olsen BR. Molecular basis of vascular anomalies. *Trends Cardiovasc Med*. Oct 1998;8(7):281-92.
26. Brouillard P, Vikkula M. Vascular malformations: localized defects in vascular morphogenesis. *Clin Genet*. Mai 2003;63(5):340-51.
27. Rivas S, López-Gutiérrez JC, Díaz M, Andrés AM, Ros Z. Venous malformations. Diagnosis and treatment during the childhood. *Cir Pediatr*. Avr 2006;19(2):77-80.
28. Mohan AT, Adams S, Adams K, Hudson DA. Intralesional bleomycin injection in management of low flow vascular malformations in children. *J Plast Surg Hand Surg*. Avr 2015;49(2):116-20.
29. Markovic JN, Nag U, Shortell CK. Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. Nov 2020;8(6):1074-82.

30. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology*. Févr 2018;33(1):5-13.
31. Kang GB, Bae YC, Nam SB, Bae SH, Sung JY. The Usefulness of Surgical Treatment in Slow-Flow Vascular Malformation Patients. *Arch Plast Surg*. Juill 2017;44(4):301-7.
32. Lim CS, Evans N, Kaur I, Papadopoulou A, Khalifa M, Tsui J, et al. Incidence of major complication following embolo-sclerotherapy for upper and lower extremity vascular malformations. *Vascular*. 1 Juill 2020;1708538120937616.
33. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Recommandations de bonnes pratiques HAS, février 2019 [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/prise_en_charge_des_infections_cutanees_bacteriennes_courantes_recommandations.pdf
34. Galli L, Venturini E, Bassi A, Gattinara GC, Chiappini E, Defilippi C, et al. Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment. *Clin Ther*. 2019;41(3):532-551.e17.
35. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA*. 19 Juill 2016;316(3):325-37.
36. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes RBP HAS/SPILF/SFD. Info-antibio N°85: Avril 2019 [Internet] Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2019-04-infcut.pdf>
37. Wagner KM, Lokmic Z, Penington AJ. Prolonged antibiotic treatment for infected low flow vascular malformations. *J Pediatr Surg*. Avr 2018;53(4):798-801.
38. Dasgupta R, Adams D, Elluru R, Wentzel MS, Azizkhan RG. Noninterventional treatment of selected head and neck lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*. Mai 2008;43(5):869-73.
39. Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, Rochels R, Bien S, Ramaswamy A, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Mars 2001;258(3):141-9.
40. Arneja JS, Gosain AK. An approach to the management of common vascular malformations of the trunk. *J Craniofac Surg*. Juill 2006;17(4):761-6.
41. Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, et al. Microcystic lymphatic malformations of the tongue: diagnosis, classification, and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Oct 2009;135(10):976-83.
42. Torres J, Avalos N, Echols L, Mongelluzzo J, Rodriguez RM. Low yield of blood and wound cultures in patients with skin and soft-tissue infections. *Am J Emerg Med*. août 2017;35(8):1159-61.

43. Trenchs V, Hernandez-Bou S, Bianchi C, Arnan M, Gene A, Luaces C. Blood. Cultures Are Not Useful in the Evaluation of Children with Uncomplicated Superficial Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2015;34(9):924-7.
44. Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med.* 19 mars 2015;372(12):1093-103.
45. Williams DJ, Cooper WO, Kaltenbach LA, Dudley JA, Kirschke DL, Jones TF, et al. Comparative effectiveness of antibiotic treatment strategies for pediatric skin and soft-tissue infections. *Pediatrics.* Sept 2011;128(3):e479-487.
46. Bradley J, Glasser C, Patino H, Arnold SR, Arrieta A, Congeni B, et al. Daptomycin for Complicated Skin Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics.* Mars 2017;139(3).
47. Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, Stryjewski ME, Jandourek A, Smith A, et al. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline Versus Comparator in Pediatric Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(8):e239-247.
48. Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, Abrahamian FM, LoVecchio F, Steele MT, et al. Effect of Cephalexin Plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole vs Cephalexin Alone on Clinical Cure of Uncomplicated Cellulitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 23 Mai 2017;317(20):2088-96.
49. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* Juin 2013;56(12):1754-62.
50. Kam AJ, Leal J, Freedman SB. Pediatric cellulitis: success of emergency department short-course intravenous antibiotics. *Pediatr Emerg Care.* Mars 2010;26(3):171-6.
51. Vasconcellos AG de, Leal RD, Silvany-Neto A, Nascimento-Carvalho CM. Oxacillin or cefalotin treatment of hospitalized children with cellulitis. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(1):7-12.
52. Ibrahim LF, Hopper SM, Connell TG, Daley AJ, Bryant PA, Babl FE. Evaluating an admission avoidance pathway for children in the emergency department: outpatient intravenous antibiotics for moderate/severe cellulitis. *Emerg Med J.* déc 2017;34(12):780-5.
53. Ibrahim LF, Babl FE, Orsini F, Hopper SM, Bryant PA. Cellulitis: Home Or Inpatient in Children from the Emergency Department (CHOICE): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 11 janv 2016;6(1):e009606.
54. Zürcher S, Trelu LT. Erysipèle et dermohypodermite récidivants : prise en charge *Rev Med Suisse.* 1 avr 2015;11(468):759-62. [Internet]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-468/Erysipele-et-dermohypodermite-recidivants-prise-en-charge>
55. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Ann Dermatol Venereol.* Mars 2001;128(3Pt 2):458-62. [Internet]. Disponible sur : <http://www.cliderm.be/wp-content/uploads/9997-Erysipèle.pdf>

56. Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, Ray S, Days W, Hodak E, et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 2017;6:CD009758.
57. Oh CC, Ko HCH, Lee HY, Safdar N, Maki DG, Chlebicki MP. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* Juill 2014;69(1):26-34.
58. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15 Juill 2014;59(2):e10-52.
59. Kinross KM, Montgomery KG, Kleinschmidt M, Waring P, Ivetac I, Tikoo A, et al. An activating *Pik3ca* mutation coupled with *Pten* loss is sufficient to initiate ovarian tumorigenesis in mice. *J Clin Invest.* Févr 2012;122(2):553-7.
60. Yuan W, Stawiski E, Janakiraman V, Chan E, Durinck S, Edgar KA, et al. Conditional activation of *Pik3ca*(H1047R) in a knock-in mouse model promotes mammary tumorigenesis and emergence of mutations. *Oncogene.* 17 janv 2013;32(3):318-26.
61. Liu P, Cheng H, Santiago S, Raeder M, Zhang F, Isabella A, et al. Oncogenic PIK3CA-driven mammary tumors frequently recur via PI3K pathway-dependent and PI3K pathway-independent mechanisms. *Nat Med.* 7 août 2011;17(9):1116-20.
62. Ghosh CC, David S, Zhang R, Berghelli A, Milam K, Higgins SJ, et al. Gene control of tyrosine kinase TIE2 and vascular manifestations of infections. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 mars 2016;113(9):2472-7.
63. David S, Mukherjee A, Ghosh CC, Yano M, Khankin EV, Wenger JB, et al. Angiotensin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis*. *Crit Care Med.* Nov 2012;40(11):3034-41.
64. Yuan HT, Khankin EV, Karumanchi SA, Parikh SM. Angiotensin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium. *Mol Cell Biol.* avr 2009;29(8):2011-22.
65. Felcht M, Luck R, Schering A, Seidel P, Srivastava K, Hu J, et al. Angiotensin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling. *J Clin Invest.* Juin 2012;122(6):1991-2005.
66. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, Grunow V, Koidl S, Thurston G, et al. Angiotensin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med.* Févr 2006;12(2):235-9.
67. Scharpfenecker M, Fiedler U, Reiss Y, Augustin HG. The Tie-2 ligand angiotensin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci.* 15 Févr 2005;118(Pt 4):771-80.
68. Ziegler T, Horstkotte J, Schwab C, Pfetsch V, Weinmann K, Dietzel S, et al. Angiotensin 2 mediates microvascular and hemodynamic alterations in sepsis. *J Clin Invest.* 1 Juill 2013.

69. Wong AL, Haroon ZA, Werner S, Dewhirst MW, Greenberg CS, Peters KG. Tie2 expression and phosphorylation in angiogenic and quiescent adult tissues. *Circ Res*. Oct 1997;81(4):567-74.
70. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med*. avr 2000;6(4):460-3.
71. Thurston G, Suri C, Smith K, McClain J, Sato TN, Yancopoulos GD, et al. Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1. *Science*. 24 déc 1999;286(5449):2511-4.
72. Padia R, Bly R, Bull C, Geddis AE, Perkins J. Medical Management of Vascular Anomalies. *Curr Treat Options Pediatr*. Juin 2018;4(2):221-36.
73. Zúñiga-Castillo M, Teng CL, Teng JMC. Genetics of vascular malformation and therapeutic implications. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):498-508.
74. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong J-P, et al. Author Correction: Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. Avr 2019;568(7752):E6.
75. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. Févr 2017;27(1):86-90.
76. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 13 2019;14(1):141.
77. Mack JM, Verkamp B, Richter GT, Nicholas R, Stewart K, Crary SE. Effect of sirolimus on coagulopathy of slow-flow vascular malformations. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27896.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire standardisé

Annexe 2 : Accord de la CNIL

Annexe 3 : Tableau 7

Annexe 1 : Questionnaire standardisé

**DERMOHYPODERMITES CHEZ LES ENFANTS AYANT
UNE MALFORMATION VASCULAIRE A FLUX LENT**

Critères d'inclusion

- Enfant : âgé de moins 18 ans au moment du diagnostic de malformation
- Diagnostic de malformation vasculaire à flux lent (veineuse, lymphatique veino-lymphatique, capillaro-veineuse)
- Forme segmentaire
- Atteinte des membres (supérieurs et/ou inférieurs)
- Diagnostic de malformation après 1994
- Diagnostic de dermohypodermite avant l'âge de 18 ans

Critères d'exclusion

- Glomangiome
- Forme ORL

Date de naissance :

Sexe : masculin (1) – féminin (0)

A. Diagnostic de malformation lymphatique à flux lent

- Année du diagnostic :
Type : malformation veineuse (1) - malformation veino-lymphatique (2) – malformation capillaro-veineuse (3) - malformation lymphatique (4)
- Diagnostic in utero : oui (1) – non (0)
- Forme syndromique : oui (1) – non (0)
- Membre(s) atteint(s) : membre supérieur G (0) – membre supérieur D (1)
membre inférieur G (2) – membre inférieur D (3)
- Extension au-delà du membre : oui (1) – non (0)
Si oui, localisation : périnéale (0) – thoracique (1)
- Localisation acrale (orteils, espaces interdigitaux) : oui (1) – non (0)
- Atteinte des plis : oui (1) – non (0)
Si oui : Poplité (0) – inguinal (1) – axillaire (2) – interdigital (3) – pli du coude (4)
- Atteinte étendue : oui (1) – non (0)
Si oui : musculaire (0), articulaire (1), osseuse (2)
- Taille de la lésion (pourcentage d'un membre) : <25% (1) – 25-50% (2) – 50%(3) – 50-75% (4) - >75% (5)
- Taux de D-Dimères de base normal : oui (1) – non (0)
Si non, précisez :
- Traitement de fond 1 : oui (1) – non (0)
Si oui : plusieurs réponses possibles
 - Antiagrégant plaquettaire (aspirine) : oui (1) – non (0)
 - Anticoagulation par énoxaparine : oui (1) – non (0)
 - AVK (warfarine sodique) : oui (1) – non (0)
 - Autre : oui (1) – non (0)
 - Sirolimus : oui (1) – non (0)
- Si oui : durée du traitement :
- Modification du traitement : oui (1) – non (0)
Si oui : Raison de la modification : plusieurs réponses possibles
- Traitement mal tolérée (1) – Thrombose (2) – Douleur (3) – Chirurgie (4) – autres (5)
préciser

- 2^{ème} ligne de traitement de fond : oui (1) – non (0)
Si oui : plusieurs réponses possibles
 - Antiagrégant plaquettaire (aspirine) : oui (1) – non (0)
 - Anticoagulation par énoxaparine : oui (1) – non (0)
 - AVK (warfarine sodique) : oui (1) – non (0)
 - Autre : oui (1) – non (0)
 - Sirolimus : oui (1) – non (0)Si oui : durée du traitement :
Modification du traitement : oui (1) – non (0)
Si oui : Raison de la modification : plusieurs réponses possibles
Traitement mal tolérée (1) – Thrombose (2) – Douleur (3) – Chirurgie (4) – autres (5)
préciser

- 3^{ème} ligne de traitement : oui (1) – non (0)
Si oui : plusieurs réponses possibles
 - Antiagrégant plaquettaire (aspirine) : oui (1) – non (0)
 - Anticoagulation par énoxaparine : oui (1) – non (0)
 - AVK (warfarine sodique) : oui (1) – non (0)
 - Autre : oui (1) – non (0)
 - Sirolimus : oui (1) – non (0)Si oui : durée du traitement :
Modification du traitement : oui (1) – non (0)
Si oui : Raison de la modification : plusieurs réponses possibles
Traitement mal tolérée (1) – Thrombose (2) – Douleur (3) – Chirurgie (4) – autres (5)
préciser

- 4^{ème} ligne de traitement : oui (1) – non (0)

- Contention : oui (1) – non (0)
- Kinésithérapie de drainage : oui (1) – non (0)
- Indication Sclérothérapie : oui (1) – non (0)
- Indication chirurgie : oui (1) – non (0)

D. Indiquer le(s) motif(s) de l'hospitalisation pour la personne l'ayant décidé :

Une ou plusieurs réponses possibles

- 1. Atteinte de grande taille : oui (1) – non (0)
- 2. Anorexie : oui (1) – non (0)
- 3. Fièvre mal tolérée : oui (1) – non (0)
- 4. Facteurs de risque de complication : oui (1) – non (0)
Si oui, précisez (plusieurs réponses possibles) : risque de thrombose (1),
antécédent de DH compliquée (2), autres (3) et précisez :
- 5. Thrombose initiale : oui (1) – non (0)

E. Complications apparues au cours de l'hospitalisation : oui (1) – non (0)

Si oui, lesquelles : plusieurs réponses possibles

- 1. Mauvaise réponse au traitement : oui (1) – non (0)
- 2. Thrombose : oui (1) – non (0)
- 3. Troubles de la coagulation : oui (1) – non (0)

F. Biologie

Biologie	J1 (si fait)	J3 (si fait) +/- 1	À la sortie (si fait)
TP/TCA			
Fibrinogène g/L			
D-Dimères ng/mL			
Leucocytes/mm ³			
Neutrophiles/mm ³			
Lymphocytes/mm ³			
Plaquettes/mm ³			
CRP mg/L			
PCT ng/mL			
Hémocultures			
Prélèvements cutanés			

TP : Taux de Prothrombine en % ; TCA : Temps de céphaline activée en secondes, CRP : C-Réactive Protéine ;

PCT : Procalcitonine

G. Complications au décours

- 1. Thrombose : oui (1) – non (0)
- 2. Récidive d'infection précoce : oui (1) – non (0)

H. Après la sortie

Séquelles fonctionnelles prévisibles (autres que cutanées) : oui (1) – non (0)

Si oui : séquelles neurologiques (1) – locomotrices (2) - respiratoires (3) – autres (4)
précisez :

Annexe 2 : accord de la CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC19-440

*Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information*

*Guillaume DERAEDT
Data Protection Officer*

*Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Sujet de thèse sur les infections chez les enfants avec une malformation lymphatique** mis en œuvre en **2019**, a bien été déclaré par Pr François Dubos.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le **02/04/2020**



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 3 : Tableau 7**Tableau 7** : Prise en charge des dermohyphodermmites bactériennes non nécrosantes chez les patients porteurs d'une malformation vasculaire à flux lent

Patients	Hospitalisation	Antibiothérapie (Nom, voie, durée)	Antalgiques (Nom, voie, durée)	Anticoagulation (poursuivie, débutée et/ou majorée, Nom, durée)	Soins locaux	Autres
Patient 1 1 ^{ère} DH		Amox-acide clavulanique PO Durée totale : 10 jours	X Paracétamol PO Durée non précisée			
2 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV Puis céfamandole IV, puis Céfalixine monohydratée - acide fusidique PO Durée totale : 18 jours	DM		X	
3 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 10 jours Puis ceftriaxone - vancomycine IV 10 jours Puis Amox-acide clavulanique PO 7 jours Durée totale : 27 jours	X Paracétamol IV Durée non précisée	X Poursuivie Warfarine sodique Long cours		AINS Corticothérapie
4 ^{ème} DH		Amox-acide clavulanique PO Durée totale : 7 jours	DM	X Poursuivie	X	
5 ^{ème} DH		Amox-acide clavulanique PO Durée totale : 21 jours	DM	X Poursuivie	X	
6 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique PO Durée totale : DM	DM	X Poursuivie et majorée Énoxaparine durée DM Warfarine sodique Long cours	X	
Patient 2 1 ^{ère} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 2 jours puis PO Durée totale : 17 jours	DM	X Débutée Énoxaparine Durée 6 jours		
2 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 6 jours Puis ceftriaxone - amikacine IV 2 jours Puis ceftriaxone IV 5 jours Puis céfalixine monohydratée PO 8 jours Durée totale : 21 jours	X Paracétamol IV Durée non précisée	X Débutée Énoxaparine Durée 23 jours	X	
Patient 3 1 DH	X	Amox-acide clavulanique - Clindamycine IV 4 jours Puis Amox-acide clavulanique IV 2 jours, relai PO 15 jours, Durée totale : 21 jours	X Nalbuphine IV Puis paracétamol PO	X Débutée Énoxaparine Durée 2 jours	X	

Patient 4 1 ^{ère} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 4 jours et Clindamycine IV 2 jours Puis amox-acide clavulanique PO 10 jours Durée totale : 14 jours	DM	X Débutée Énoxaparine Durée 8 jours		
2 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 8 jours Puis Cefpodoxime PO 8 jours Durée totale : 16 jours	DM	X Débutée Énoxaparine Durée 3 jours	X	
3 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 4 jours Puis relai PO 12 jours Durée totale : 16 jours	DM		X	
Patient 5 1 DH	X	Amox-acide clavulanique IV Puis Amoxicilline PO Durée totale : 14 jours	X Paracétamol et Tramadol IV puis PO Durée : DM	X Débutée Énoxaparine Durée 42 jours		Arrêt acide acétylsalicylique (aspirine) pour énoxaparine
Patient 6 1 ^{ère} DH		Amox-acide clavulanique PO Durée : 14 jours	DM		X	Aspirine débutée
2 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 3 jours Puis relai PO 18 jours Durée totale : 21 jours	X Paracétamol IV puis PO Durée : DM	X Poursuivie Warfarine sodique Long cours	X	
3 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV puis PO Durée totale : 21 jours	X Paracétamol IV puis PO Durée : DM	X Poursuivie Warfarine sodique Long cours	X	Antibiophylaxie au décours : benzathine benzylpénicilline IM puis céfador per os
4 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 4 jours Puis relai PO 6 jours Durée totale : 10 jours	X Paracétamol et nalbuphine IV puis PO Durée : DM	X Poursuivie et majorée Énoxaparine 5 jours Warfarine sodique Long cours	X	Introduction IS au décours : sirolimus Poursuite céfador
5 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 5 jours Puis relai PO 5 jours Durée totale : 10 jours	X Paracétamol IV puis PO Durée : DM	X Poursuivie Warfarine sodique Long cours	X	

Patient 7 1 ^{ère} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 2 jours Puis relai PO 10 jours Durée totale : 12 jours	DM	DM	X Débutée Énoxaparine Durée 12 jours	X	
2 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 3 jours Puis relai PO Durée totale : DM	DM	DM	X Débutée Énoxaparine durée DM Warfarine sodique Long cours		Antibioprofylaxie au décours : phénoxyméthyl- pénicilline PO
3 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 3 jours Puis relai PO 15 jours Durée totale : 18 jours	X Paracétamol IV puis PO Durée : DM		X Poursuivie Warfarine sodique Long cours	X	
4 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 2 jours Puis relai PO 19 jours Durée totale : 21 jours	DM	DM	X Poursuivie	X	Changement antibioprofylaxie au décours : céfator PO
5 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 2 jours Puis relai PO Durée : long cours	X Paracétamol IV puis PO Durée : DM		X Poursuivie	X	Au décours : biothérapie alpelisib (BYL719) PO
Patient 8 1 ^{ère} DH		Amox-acide clavulanique PO Durée totale : 10 jours	X Paracétamol PO Durée : DM				Aspirine poursuivie
2 ^{ème} DH	X	Amoxicilline IV Puis amox-acide clavulanique IV Puis relai PO Durée totale : 12 jours Amoxicilline PO Durée : DM	X Paracétamol IV puis PO Durée : DM				Aspirine poursuivie
3 ^{ème} DH			DM			X	Antibioprofylaxie au décours : phénoxyméthyl- pénicilline PO Aspirine poursuivie
4 ^{ème} DH	X	Amox-acide clavulanique IV 8 jours Puis relai PO 7 jours Durée totale : 15 jours	X Paracétamol IV puis PO Durée : DM		X Poursuivie Énoxaparine Long cours	X	

<p>Patient 9 1^{ère} DH</p>	<p>X</p>	<p>Amox-acide clavulanique, gentamicine et clindamycine IV Puis Amox-acide clavulanique seul IV puis PO Durée totale : 20 jours</p>	<p>X Paracétamol PO Durée : DM</p>	<p>X Débutée Énoxaparine Durée : DM</p>	<p>X</p>	<p>Antibioprofylaxie au décours : phénoxyéthyl-pénicilline PO 6mois, puis amox-acide clavulanique PO 3mois, puis IS sirolimus PO</p>
<p>2^{ème} DH</p>	<p>X</p>	<p>Ceftriaxone et amikacine IV 2 jours Puis ceftriaxone seul IV 3 jours Puis amox-acide clavulanique PO 14 jours Durée totale : 19 jours</p>	<p>X Paracétamol, Morphine IV puis PO Durée : DM</p>	<p>X Débutée Tinzaparine sodique 6 jours Puis énoxaparine 6 jours</p>		<p>Arrêt sirolimus pendant épisode infectieux</p>

Voie : voie d'administration ; PO : per os ; IV : voie intraveineuse ; IM : voie intramusculaire ; X : signe présent ; case vide : signe absent ; DM : donnée manquante ;
DH : Dermohypodermite bactérienne non nécrosante ; AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ; IS : Immunosuppresseur

AUTEUR : Nom : CORONAS

Prénom : Émilie

Date de soutenance : 20/11/2020

Titre de la thèse : Enfants suivis pour une malformation vasculaire à flux lent : description globale et focus sur les complications à type de dermohypodermite

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pédiatrie / Infectiologie

Mots-clés : Malformations vasculaires, Malformations vasculaires à flux lent, dermohypodermite, enfants

Résumé :

Introduction : Les malformations capillaires, veineuses et lymphatiques sont hémodynamiquement inactives et sont appelées malformations vasculaires à flux lent (MVFL). La dermohypodermite (DH) chez un enfant porteur d'une MVFL est difficile à diagnostiquer et à traiter. Certains patients présentent ensuite des DH récidivantes. Cependant, il existe très peu de données concernant l'importance de ce phénomène et la prise en charge des infections cutanées chez ces enfants dans la littérature. Les objectifs de l'étude étaient de décrire les MVFL de l'enfant, la fréquence des DH au cours de leur suivi et les facteurs associés à la survenue des DH.

Méthodes : Cette étude rétrospective, unicentrique, descriptive et analytique incluait l'ensemble des enfants porteurs d'une MVFL, suivis au CHU de Lille, entre le 1^{er} janvier 1994 et le 10 août 2020. Les données étaient recueillies selon un questionnaire standardisé. Après une analyse descriptive de la population totale et des patients ayant présenté au moins un épisode de DH, les facteurs associés à la survenue de DH étaient analysés.

Résultats : On retrouvait 133 patients suivis au CHU de Lille pour une MVFL. Les différents types de malformations étaient : malformations veineuses (81%), veino-lymphatiques (10%), capillaro-veineuses (5%) et lymphatiques (4%). La majorité des patients avait un traitement de fond (71%). L'âge médian au diagnostic était de 72 mois. On retrouvait une majorité de filles (53%). Neuf enfants avaient fait au moins un épisode de DH (7%, IC 95% : 4-12) et 29 épisodes de DH étaient rapportés (médiane : 3, écart interquartile : 2-4). L'âge médian au diagnostic de la première DH était de 27 mois. La majorité des patients pris en charge pour une DH était hospitalisée (76%). Toutes les DH étaient traitées majoritairement par de l'amoxicilline-acide clavulanique (97%) pour une durée médiane de 16 jours. La DH survenait plus souvent chez des enfants jeunes, sans traitement de fond, pour une MVFL de grande taille, étendue au-delà du membre, avec atteinte des plis. Le temps médian entre deux DH chez un même patient était de 4 mois. Une antibioprophylaxie était prescrite chez 4 patients ayant présenté des épisodes de DH récidivantes ou au moins un épisode avec sepsis sévère.

Conclusion : La survenue de DH est rare chez les patients suivis pour une MVFL. Mais lorsqu'elle survient, elle récidive fréquemment et peut justifier d'une antibioprophylaxie prolongée.

Composition du Jury :

Président : Professeur MARTINOT Alain

Assesseurs : Professeur MONTAIGNE David

Docteur DEGRUGILLIER CHOPINET Caroline

Directeur de thèse : Professeur DUBOS François