

Angiomatose cutanée et digestive chez un nouveau-né : Difficultés thérapeutiques

Ons Azzabi, Wafa Bennour, Ines Selmi, Yosr Dridi, Ilhem Fetni, Haifa Warda, Sonia Halioui, Nadia Siala, Ahmed Maherzi

Service de Pédiatrie et de Néonatalogie – Hôpital Mongi Slim

Introduction

Les hémangiomes sont des tumeurs vasculaires qui peuvent être congénitaux ou apparaître au cours des premiers mois de vie. Ils se compliquent rarement d'un syndrome de Kasabch merritt (SKM) qui se manifeste par une atteinte hématologique dominée par une thrombopénie profonde. Ce syndrome est potentiellement grave par ses complications hémorragiques et par son caractère réfractaire au traitement [2]. Nous rapportons un cas d'angiomatose cutanée et gastrique compliquée de SKM chez un nouveau né à terme. Nous discutons les difficultés de prise en charge thérapeutiques de ce syndrome.

Observation :

Il s'agissait d'un nouveau né de sexe féminin, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère deuxième pare deuxième geste, d'une grossesse menée à terme sans dysgravidie. L'anamnèse infectieuse était négative. L'accouchement s'est déroulé par voie basse sans incidents, avec bonne adaptation à la vie extra-utérine. A la naissance, le nouveau-né était eutrophique. Il présentait un angiome au niveau du 5ème orteil droit, ainsi que de multiples lésions érythémateuses planes les unes s'effaçaient à la vitro pression et les autres ne s'effaçaient pas (Figure 1). Une NFS pratiquée à J2 de vie a objectivé une thrombopénie à 45000 E/mm³ sans anémie ni leucopénie associée, d'où son hospitalisation dans notre service. Une infection maternofoetale a d'abord été suspectée et une antibiothérapie a été débutée, puis arrêtée au bout de 5 jours devant la négativité du bilan infectieux.



Figure 1. Angiomes cutanés multiples ponctiformes (1) et angiome du 5ème orteil droit (2)

Auteur correspondant :

Dr Ons Azzabi/ Service de Pédiatrie et de Néonatalogie – Hôpital Mongi Slim

L'évolution était marquée par la disparition des éléments purpuriques et la persistance des lésions angiomateuses punctiformes. Sur le plan biologique la thrombopénie a persisté (Plaquettes entre 20000 et 40000 El/mm^3). Une hémorragie digestive haute de grande abondance est survenue au 20ème jour de vie entraînant une déglobulisation (le taux d'hémoglobine est passé de 13g/dl à 8g/dl) qui a nécessité une transfusion en urgence d'un culot globulaire et d'un culot plaquettaire. A noter que le taux des plaquettes était à 45000 El/mm^3 au moment de l'hémorragie digestive. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) a mis en évidence la présence de plusieurs lésions angiomateuses dont une volumineuse de 2 cm de diamètre et saignante au niveau de l'estomac (Figure2).



Figure 2 : Lésions angiomateuses gastriques

Le diagnostic de SKM a été retenu devant l'association d'une hémangiomatose miliaire, une angiomatose gastrique, et d'une thrombopénie profonde. L'échographie abdominale ainsi que l'échographie trans-fontanelle n'ont pas objectivé d'angiomes profonds.

Un traitement par bêta bloquants a été débuté par voie orale à J28 de vie à la dose initiale de 0,5mg/kg avec une augmentation progressive de la dose atteignant 3 mg/kg/j au bout d'une semaine tout en surveillant la fréquence cardiaque, la tension artérielle et de la glycémie.

Trois jours plus tard l'hémorragie digestive a récidivé. Une deuxième transfusion sanguine de culot globulaire a eu lieu devant une anémie à 6g/dl. Le taux des plaquettes était stable à 40000 El/mm^3 . La conduite à tenir était l'adjonction d'une corticothérapie per os à la dose de 2mg/kg/j. L'électrocoagulation par voie endoscopique des lésions gastriques vasculaires a été discutée, puis refusée devant le jeune âge de la patiente.

Le nourrisson est sorti de l'hôpital à J44 de vie sous corticothérapie (J11) et traitement par bêta bloquants. Le taux des plaquettes était à 61000 mm^3 . Depuis, elle a été suivie à la consultation externe

La normalisation du taux des plaquettes a été obtenue au bout de huit semaines (Figure 3) de corti-

cothérapie à pleine dose. Par la suite, la dose a été réduite à 1,5 mg/kg/j avec maintien des bêta bloquants à la même dose.

L'évolution a été marquée par la réapparition 15 jours plus tard d'une thrombopénie à 113000 mm^3 associée à une récurrence d'une hémorragie digestive de faible abondance sans retentissement hémodynamique. Une FOGD de contrôle a été pratiquée à l'âge de quatre mois et avait objectivé la présence de multiples lésions angiomateuses, hémorragiques par endroit, disséminées sur tout l'estomac. La conduite à tenir a été de remettre le nourrisson sous la dose de 2 mg/kg/j de corticoïdes. Cette dose a été maintenue pendant 1 mois permettant d'obtenir une normalisation du taux des plaquettes. La dose des corticoïdes a été de nouveau diminuée par palier de 0,5 mg/Kg tous les 15 jours. Actuellement elle est âgée de six mois et 20 jours, les lésions cutanées sont stables, elle a une croissance normale pour l'âge et elle commence à avoir un faciès cushingoïde. Elle reçoit une corticothérapie à la dose de 0,5 mg/Kg/j, la dose des bêta bloquants est progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt. Le taux des plaquettes est à 151000 El/mm^3 . La corticothérapie sera arrêtée en fonction de la surveillance biologique.

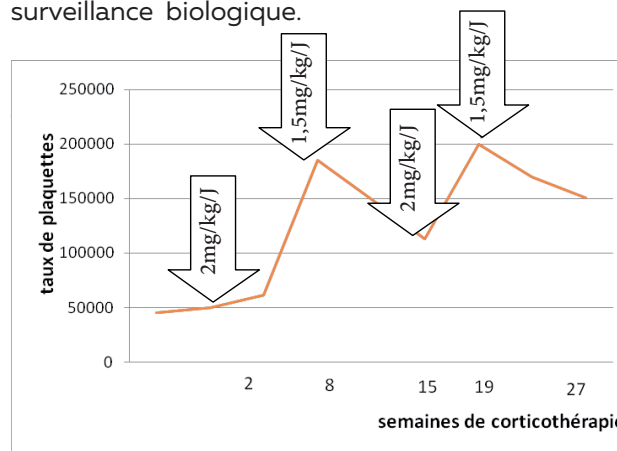


Figure 3 : Evolution du taux des plaquettes en fonction de la dose des corticoïdes

DISCUSSION :

Les tumeurs vasculaires peuvent être congénitales ou apparaître au cours des premiers mois de vie. Elles peuvent s'associer à un syndrome de Kasabach-Merritt caractérisé par une coagulopathie de consommation et une thrombopénie parfois profonde [1, 2, 3,4].

Les hémangiomes sont le plus souvent de siège cutané [1]. L'association de plusieurs petits hémangiomes de quelques millimètres de diamètre diffus, touchant l'ensemble des téguments définit l'hémangiomatose miliaire [5]. Cette dernière peut s'associer à des hémangiomes viscéraux qui doivent être recherchés. La localisation hépatique est la localisation viscérale la plus fréquente [6]. L'originalité de notre observation réside dans la rareté de cette hémangiomatose miliaire et de son exceptionnelle association à une localisation gastrique.

Les hémangiomes se compliquent d'un syndrome de Kasabach Merritt dans 1% des cas [4]. Ce dernier peut être potentiellement grave par le risque de survenue de complications hémorragiques, comme c'était le cas pour notre patiente, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le taux de mortalité est estimé à 10–37% [4]. Le traitement doit être instauré dès que possible une fois que le diagnostic de SKM est établi. Cependant, cette prise en charge thérapeutique est rendue difficile par l'absence de protocole standardisé. Dans la littérature, Les publications portent souvent sur une petite série de cas. L'efficacité d'un traitement donné est donc difficile à établir de façon consensuelle. Le traitement du SKM comporte deux objectifs : prévenir les hémorragies en contrôlant la coagulopathie, et éradiquer la tumeur vasculaire. Le traitement d'urgence vise à corriger les anomalies hématologiques en cas d'hémorragie ou lorsqu'un geste chirurgical est envisagé. Cela inclut la transfusion de culots globulaires, de plasma frais congelé. Les transfusions plaquettaires sont par contre à éviter en l'absence de saignement actif car leur teneur en facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VGEF) pourrait stimuler la croissance de la tumeur et favoriser ainsi les complications [5]. Dans notre cas, nous avons été obligé de transfuser notre patiente par des culots plaquettaires devant la survenue d'une hémorragie digestive de grande abondance ayant occasionné une déglobulisation. La corticothérapie a longtemps été utilisée comme traitement de première ligne du SKM. Son action réside en une inhibition de la fibrinolyse et de la thrombose, stimulation de l'hématopoïèse et augmentation de la libération de plaquettes dans la circulation sanguine [4]. Elle peut être administrée par voie orale, comme c'était le cas pour notre patiente, ou par voie intraveineuse [4]. La posologie recommandée par voie orale était de (2 à 5 mg/kg/jour). En cas de réponse aux corticoïdes, la dose initiale doit être maintenue durant au moins six semaines [1]. La dégression doit être progressive sur plusieurs mois pour éviter un rebond de croissance tumorale. Il n'y a pas cependant de consensus clair sur la durée totale de cette corticothérapie [11]. En l'absence de réponse dans les deux semaines suivant le début de la corticothérapie, il faut dans ce cas augmenter la posologie ou bien changer de thérapie [1]. Dans notre observation, la corticothérapie a été débutée à la dose de 2 mg/kg/j. La normalisation du taux des plaquettes a été obtenue à la fin de la huitième semaine de corticothérapie. La plupart des cas publiés décrivent une réponse partielle aux corticoïdes. Ces derniers sont efficaces dans seulement 30% à 50% des cas [4]. De plus, ils sont rarement efficaces lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie [11]. Les effets secondaires des corticoïdes sont inévitables aux doses utilisées notamment l'hypertension artérielle sévère, le retard de croissance, ostéoporose, l'aspect cushingoïde, et les infections opportunistes [1]. Pour notre pa-

tiente, le seul effet secondaire objectivé était l'aspect cushingoïde qui nous avait obligés à diminuer la dose des corticoïdes à deux reprises.

La Vincristine a également été largement utilisée, principalement associés aux corticoïdes, mais aussi en monothérapie. Son action consiste en une inhibition de l'angiogénèse. Administrée par voie systémique à la posologie de 1 à 2 mg/m² /semaine, la vincristine nécessite du temps pour devenir thérapeutiquement active. Le temps moyen pour normaliser le taux plaquettaire a été rapporté à environ cinq semaines [7]. Ses effets indésirables sont surtout neurotoxiques. Elle peut entraîner une neuropathie périphérique, ainsi qu'une atteinte du système nerveux autonome [2]. Une étude faite par Boccara et al menée sur 26 patients atteints de SKM avait objectivé un taux d'efficacité à 62% de la vincristine alors que la corticothérapie n'était efficace que dans 13% des cas [8]. Drolet et ses collaborateurs préconisait une bithérapie à base de vincristine par voie intraveineuse à la dose de 0,05 mg/kg/semaine associée à une corticothérapie orale à la dose de 2 mg / kg / j d'emblée [9].

Quant aux Béta-bloquants, depuis la découverte fortuite de leur action sur les hémangiomes en 2008, ils ont été recommandés dans le traitement de première ligne des hémangiomes infantiles mais pas dans le traitement du SKM [3, 10]. Les quelques revues de la littérature relatives à l'action du Propranolol dans le traitement du SKM ont montré des résultats contradictoires [3]. Dans notre observation, devant la gravité de l'état clinique initialement et l'absence de réponse aux béta-bloquants au bout de trois jours, nous y avons associé les corticoïdes, nous ne pouvons dire si la normalisation du taux plaquettaire et l'absence de récurrence du saignement digestif était le résultat de l'action synergique des deux traitements. A noter que la dégression de la dose de corticothérapie de 2 à 1,5 mg/Kg/j était suivie de la récurrence de l'hémorragie digestive et de la thrombopénie.

Le mécanisme d'action des béta-bloquants n'est pas clairement défini. Leurs effets sur les tumeurs vasculaires pourraient être secondaires à une vasoconstriction, une diminution de l'expression du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), l'inhibition de l'angiogénèse, et l'induction de l'apoptose. Ils sont utilisés à la dose de 2 à 3 mg/kg/j. Il n'existe pas cependant de protocole clair quant à la durée du traitement. Leur prescription doit se faire sous surveillance de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Leur principal effet indésirable est l'hypoglycémie [3]. Aucun de ces effets secondaires n'a été objectivé dans le cas de notre patiente.

L'Interferon alpha (IFN-) a été utilisé comme traitement de deuxième ligne du SKM quand la corticothérapie échoue [2]. Il a une activité anti-angiogénique [1]. Son action est plus lente que celle des corticoïdes. Il a été utilisé avec un taux de succès rapporté estimé à 50% [1]. Un risque de diaplégie

spastique a été rapporté [9]. Son coût considérablement plus élevé que celui des médicaments de première ligne limite son utilisation.

A coté du traitement médical, l'excision chirurgicale constitue un pilier majeur du traitement de KMS, mais elle est souvent limitée par l'emplacement de la tumeur, de sa taille, du degré d'invasion des structures anatomiques adjacentes et du risque hémorragique en per opératoire [1]. Cette approche est recommandée pour les lésions cutanées uniques, les lésions multiples de la rate (splénectomie) ou du foie (résection cunéiforme / hépatectomie). Dans notre observation, l'électrocoagulation par voie endoscopique des lésions gastriques a été discutée, puis refusée vu le jeune âge de la patiente.

CONCLUSION :

Le syndrome de Kasabach-Merritt est une affection clinico-biologique rare qui peut engager le pronostic vital. L'absence de protocole thérapeutique standardisé rendent difficile sa prise en charge. La prise en charge doit être multidisciplinaire mettant en balance le pronostic vital a court terme et les effets indésirables des traitements afin d'améliorer la survie et limiter les séquelles.

REFERENCES:

- [1] Le Nouail P, Viseux V, Enjolras O. Phénomène de Kasabach-Merritt. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:580-6.
- [2] Yuan SM, Shen WM, Chen HN et al. Kasabach-Merritt phenomenon in chinese children: Report of 19 cases and brief review of literature. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:10006-10.
- [3] Choeprasert W, Natesirinilkul R, Charoenkwan P. successful treatment of mild pediatric Kasabach-Merritt phenomenon with propranolol monotherapy. *Case Rep Hematol* 2014; 2014: 364693.
- [4] Wang P, Zhou W, Tao L et al. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatrics* 2014 ;14:146.
- [5] Korsaga-Somé N, Maruani A, Abdo I et al. Kasabach-Merritt phenomenon (KMP) exacerbated by platelet transfusions. *Ann Dermatol Venereol* 2015 ;151 :179-9.
- [6] CEDEF. Angiomes cutanés. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2012:139; A185-A191.
- [7] Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ et Al. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:459-62.
- [8] Boccara O, Freitag S, Lasne D et Al. Kaposiform haemangioendothelioma-spectrum lesions with Kasabach-Merritt phenomenon: Retrospective analysis and longterm outcome. *Acta Derm Venereol* 2015 ;95 :1-5.
- [9] Drolet B, Cameron MD, Trenor C et al Consensus-Derived practice standards plan for complicated kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr* 2013;163;285-91.
- [10] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et Al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008 ;358 :2649-51.
- [11] Oksiuta M, Matuszczak E, Wojciech Debek et Al. Successful exclusive propranolol therapy in an infant with life-threatening Kasabach Merritt syndrome. *J Ped Surg* 2013;200;202