

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Cécilia MAILLET

Née le 22/05/1996 à CHATELLERAULT (86)

TITRE

**Effets à long terme du sirolimus sur les malformations
vasculaires à flux lent : données réelles de l'étude
observationnelle multicentrique française SIROLO**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur émérite Gérard LORETTE, Dermatologie-Vénérologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Denis HERBRETEAU, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Emmanuelle LE BIDRE, Dermatologie-vénérologie, PH, CHU-Tours

Docteur Aline JOLY, Chirurgie maxillo-faciale, PH, CHU - Tours

Directeur de thèse : Professeur Annabel MARUANI, Dermatologie-Vénérologie, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste

EL AKIKI Carole.....

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....

Orthophoniste

IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes
confrères et consœurs si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À ma directrice de thèse, Madame le Professeur Annabel Maruani

Je suis très reconnaissante d'avoir pu réaliser ce travail de thèse sous votre direction. Ce fut un honneur de travailler avec vous. Un grand merci pour votre bienveillance, votre disponibilité, votre transmission de connaissances, votre rigueur et vos encouragements permanents. Je suis enjouée de pouvoir faire un semestre en dermatologie pédiatrique dans votre unité.

À Monsieur le Professeur Gérard Lorette

Je suis très honorée que vous soyez le Président du jury de cette thèse. Recevez ici, Monsieur le Professeur, toute ma reconnaissance, mon profond respect et mon admiration.

À Monsieur le Professeur Denis Herbreteau

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse et pour cela, veuillez croire en l'expression de ma plus haute considération.

À Madame le Docteur Aline Joly

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et j'en suis très reconnaissante.

À Madame le Docteur Emmanuelle Le Bidre

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour toutes tes qualités humaines, ta patience, ta bienveillance, ta gentillesse, ton encadrement lors des visites. C'est un bonheur de travailler quotidiennement avec toi.

Au service de Dermatologie du CHU

Aux Professeurs Laurent MACHET, Mahtab SAMIMI, Loïc VAILLANT, pour m'avoir fait tant progresser en dermatologie en m'apportant une formation de grande qualité durant tout mon internat. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Au Docteur Sophie LEDUCQ, un grand merci pour ton enseignement, ton implication et ton énergie dans notre formation d'internes. C'est un plaisir de travailler avec toi.

Au Docteur Diane MARCE, qui m'a soutenue depuis mon premier semestre d'internat. Merci, Diane, d'être la médecin que tu es aujourd'hui, que j'admire profondément. Au Docteur Jordan ORLY, que je remercie particulièrement pour son aide durant cette thèse, merci pour ta bonne humeur constante. Aux Docteurs Alice MOUCHARD, Marion ROLLAND, Anne-Guillemette MOINEAU, Charlotte MOREAU, Marie ALBERT, merci pour ce que vous m'avez appris. Je suis heureuse d'avoir réalisé mon internat avec des cheffes comme vous.

Aux différents médecins des services qui m'ont appris la médecine au cours de mon internat

Aux Dr Elisabeth DIOT, Dr Yanis RAMDANI, Pr François MAILLOT, Dr Alexandra AUDEMARD-VERGER, Dr Nicole FERREIRA-MALDENT, Dr Adrien BIGOT, Dr Sarah NICOLAS.

Passionnée de médecine interne, j'ai eu la chance de pouvoir passer dans le service de la MIIC

et j'en suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris. Un grand merci particulièrement au Dr DIOT pour tout ce que vous m'avez enseigné sur la sclérodermie, le lupus, la polychondrite atrophiante et j'en passe... et à toi, Yanis, qui a été un CCA exceptionnel, à l'écoute, qui m'a fait prendre confiance en moi pour tout ce qui relevait de la réanimation !

Aux Docteurs Éric ESTÈVE, Guido BENS, Antoine FINON, Raphaëlle BINOIS, Julia ZARAGOZA et Tanguy ALLARD pour ce premier semestre de dermatologie à Orléans.

Aux Docteurs Audrey BISSON-PATOUE, Aurélie BOURDAIS-SALLOT et Nathalie FORME. Je partais de très loin en chirurgie et maintenant je suis passionnée et j'ai pris confiance en moi. Merci, Audrey, pour ta bienveillance, ton encadrement. Merci, Aurélie, pour ta bonne humeur, ta patience. Merci, Nathalie, d'avoir été si patiente pour mes surjets aréolaires et de m'avoir laissé la main pour greffer les brûlés.

Aux Docteurs Cloé CORVEN, Myriam ABDALLAH, Laura CHAPUT, pour votre accueil au sein de votre cabinet à Joué-lès-Tours et ce semestre qui ne fait que commencer.

Au Docteur Jacques LULIN, qui en quelques jours seulement de chirurgie m'a fait énormément progresser, hâte de poursuivre le semestre avec toi.

Aux Docteurs Morgane GUERIN-MOREAU et Élodie MANCEL, qui ont accepté de me recevoir dans leur cabinet de dermatologie lors de mon stage de 6ème année, que j'ai adoré. Un grand merci de m'avoir fait découvrir la dermatologie libérale.

Au personnel soignant

Merci au personnel du service de Dermatologie, mais aussi de PMF et de MIIC, d'avoir partagé les bons et mauvais moments avec moi.

À tous mes co-internes de stage

À tous mes co-internes de stage, tout d'abord, à mes colocataires de la Ferté, Eiryann et Louise, merci pour ces bons moments partagés. Eiryann, tu as été ma première co-interne et tu as su me soutenir alors merci. À Louis, Margueritte, Claire D., Claire LH, Arnaud, Rémi, Marion P., Jeanne, Thomas. À mes co-internes de MIIC, Alexandre, Ines, Nived, Simon, Alexandra, Charlotte. À mes co-internes de chirurgie plastique, Jules et Amandine. Merci d'avoir été là pour me sauver de quelques petites chirurgies, pour votre bonne humeur permanente, pour tous ces moments partagés. Amandine, merci pour l'amie que tu es devenue.

À ma famille

À ma mère. Ces quelques lignes de remerciements ne suffiraient pas à décrire toute ma reconnaissance envers toi. Merci pour ton dévouement, ton soutien sans faille, ton amour. Tu as cru en moi depuis le début et sans toi, je n'en serais pas là aujourd'hui. Je t'aime.

À Jules, mon fiancé. Merci pour tout soutien et ton amour depuis 7 ans, merci de partager mon quotidien. Je ne suis pas douée pour les discours, alors je te dirai simplement : je t'aime. À nos projets futurs.

À ma famille et belle-famille, À mes grands-parents et mon père, qui auraient été fiers d'être présents pour ma soutenance de thèse. À tous les souvenirs qui resteront gravés.

À mes amis

Camille, merci d'être la véritable amie si chère à mon cœur, que tu es depuis 12 ans maintenant et pour toutes les années qui viennent. Tu as toujours été présente et j'en suis très reconnaissante. Merci pour nos voyages partagés, ces moments de rire et... ton retard emblématique ! Je sais que je peux compter sur toi.

Myriam et Marion, pour ces moments passés à vos côtés tout au long de l'externat et nos week-ends à venir. Anne-Hélène, pour ton soutien depuis la primaire. À Léa, un vrai rayon de soleil mis sur mon chemin depuis la PACES. Léo-Paul, merci pour la légèreté et la bonne humeur que tu m'as apportées durant ces 2 années de PACES.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE	12
II. RÉSUMÉ EN FRANÇAIS.....	14
III. RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....	16
IV. ARTICLE EN ANGLAIS.....	18
ABSTRACT.....	21
INTRODUCTION	24
METHODS	25
RESULTS	27
DISCUSSION.....	30
REFERENCES	32
TABLES	38
FIGURE LEGENDS.....	38
V. CONCLUSION GÉNÉRALE :.....	45
VI. ANNEXES :	47
Fichier supplémentaire - CRF (Case Report Form) :	48

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les anomalies vasculaires constituent un groupe hétérogène d'entités divisé en deux catégories, selon la classification de l'ISSVA (révisée en 2018, www.issva.org) : les tumeurs vasculaires, résultant d'une prolifération ou d'une hyperplasie de cellules endothéliales, et les malformations vasculaires (MVs) résultant d'une vasculogénèse (angiogénèse/lymphangiogénèse) embryologique défectueuse, ayant pour origine une mutation activatrice, généralement somatique, d'un gène impliqué dans l'angiogénèse (*PIK3CA*, *TEK*, *GNAQ*, etc.). Les MVs sont elles-mêmes subdivisées en 4 groupes : 1) MVs simples (capillaires, lymphatiques, veineuses, qui sont à flux lent, et malformations et fistules artério-veineuses qui sont à flux rapide) ; 2) MVs combinées (constituées d'au moins 2 composants différents de MVs au sein d'une même malformation) ; 3) MVs tronculaires ; 4) et enfin MVs associées à d'autres anomalies (syndromes de Sturge-Weber, de Klippel-Trenaunay, etc.).

Au CHU de Tours, le centre MAGEC-Tours est un site constitutif du centre de référence MAGEC (MALadies d'origine Génétique rares à Expression Cutanée), inscrit dans la filière FIMARAD (Filière MALadies RAres en Dermatologie), ayant une expertise dans les anomalies vasculaires et lymphatiques rares. Il est coordonné par le Professeur Annabel Maruani, dermatologue, et intègre plusieurs médecins de diverses disciplines et agents para-médicaux impliqués dans la prise en charge de ces anomalies (<https://www.chu-tours.fr/le-chru-et-ses-partenaires/le-chru-etablissement-dexcellence/les-centres-de-reference-maladies-rares/maladies-rares-de-la-peau-et-des-muqueuses-dorigine-genetique-magec/>). Le centre MAGEC-Tours participe et coordonne notamment plusieurs protocoles de recherche clinique sur les MVs, dont le protocole PERFORMUS (essai thérapeutique sur le sirolimus oral dans les malformations superficielles lymphatiques kystiques, veineuses et combinées), étude qui a été publiée dans le *JAMA Dermatology*. Cet essai clinique randomisé, utilisant un schéma méthodologique avec une phase observationnelle précédant la phase sous sirolimus, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sirolimus dans le traitement des MVs à flux lent, chez les enfants de 6 à 18 ans, afin de mieux définir les indications de traitement. Cinquante-neuf patients issus de 11 centres français avaient été inclus, avec un suivi de 12 mois pour chaque patient. Les résultats ont montré que les malformations lymphatiques kystiques gênantes sont une très bonne indication du traitement par sirolimus, induisant une diminution du volume de la malformation par unité de temps objectivée par l'imagerie, une diminution des suintements et des saignements, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients. Dans

les malformations veineuses et les malformations combinées, le sirolimus a réduit de manière partielle la douleur, sans effet significatif sur le volume.

Ces données ont permis de préciser les effets du sirolimus dans les MVs de bas débit. En revanche, nous ne savons pas combien de temps il convient de maintenir le traitement, et nous manquons de données sur sa sécurité et son efficacité à long terme. Les interrogations pratiques formulées par les patients/parents de jeunes patients sont notamment : quelle est la dose minimale efficace pour un traitement au long cours et quel est le délai moyen de réapparition des symptômes en cas d'arrêt du sirolimus.

L'objectif de mon travail de thèse a été de mener une étude observationnelle rétrospective (étude SIROLO) pour apporter des réponses à ces questions. Nous avons inclus les patients, de tous âges, ayant une MV de bas débit ayant déjà reçu un traitement par sirolimus depuis au moins 3 ans, et avons recueilli les données sur les caractéristiques des MVs, les divers traitements pris avant, pendant et éventuellement après le sirolimus, les objectifs thérapeutiques définis lors de la mise en place du sirolimus, les posologies utilisées et leur évolution au cours du temps, le temps de rechute en cas de pause thérapeutique, et enfin l'efficacité thérapeutique telle que rapportée par les investigateurs et les événements indésirables principaux. Cette étude a été proposée aux différents membres du Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique (GRSFDP) ; 15 centres en France y ont participé.

Mon rôle a été de mettre en place le protocole sur le plan réglementaire, de recueillir et saisir les données des différents centres, de constituer une base Excel en vue de l'analyse statistique, et d'écrire les résultats de cette étude.

Nous envisageons de soumettre ce travail au *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV).

II. RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Effets à long terme du sirolimus sur les malformations vasculaires à flux lent : données réelles de l'étude observationnelle multicentrique française SIROLO

Contexte. Le sirolimus est un traitement des malformations vasculaires de bas débit (MVBD). Cependant, son utilisation à long terme soulève des questionnements.

Objectifs. L'étude SIROLO visait à évaluer les effets à long terme et la prise en charge en vraie vie du sirolimus oral pour les MVBD en examinant les données de 15 centres français spécialisés dans les anomalies vasculaires.

Méthodes. Les participants ont été inclus rétrospectivement s'ils présentaient une MVBD qui avait été traitée par sirolimus pendant au moins 3 ans au total, en continu ou pas. Les données sur les objectifs de traitement lors de l'initiation du sirolimus, l'efficacité rapportée par les investigateurs, la tolérance, les posologies et l'arrêt du traitement ont été recueillies.

Résultats. Cette cohorte comprenait 67 patients atteints de divers types de MVBD, d'âge moyen 19,6 ans $\pm$ écart-type (ET) de 12,5 ans, dont 35 enfants (52,2%). Il a été constaté une hétérogénéité des objectifs de traitement prédéfinis, le plus fréquent étant l'arrêt de la douleur. La durée moyenne du traitement était de 5,4 ans $\pm$ ET 1,7. La concentration plasmatique moyenne en sirolimus était de 6,4 ng/ml $\pm$ ET 3,7 au cours des 6 premiers mois, et avait tendance à diminuer avec le temps (concentration moyenne au cours des 6 derniers mois : 4,2 $\pm$ 3,2 ng/ml), probablement pour cibler la posologie minimale efficace. Dans l'ensemble, le sirolimus était considéré par les investigateurs comme d'une efficacité continue sur les saignements, les ulcérations et la douleur, et moins efficace pour réduire le volume. Il était considéré comme bien toléré, bien que 6 événements indésirables sérieux aient été rapportés, principalement des infections respiratoires. Dans l'ensemble, 11 patients (16,4%) ont connu au moins une période d'arrêt temporaire, entraînant une réapparition des symptômes et de la reprise du sirolimus en un temps moyen de 6,4 mois $\pm$ ET 9,6. Huit patients (11,9%) sont passés à l'alpélisib en raison de l'efficacité insuffisante du sirolimus.

Conclusion. Cette étude en vie réelle apporte des réponses aux questions fréquemment posées par les patients et les parents avant l'initiation du sirolimus pour les MVBD, telles que la persistance de l'efficacité dans le temps, les effets secondaires à long terme et le délai de

réapparition en cas de retrait.

MOTS-CLÉS : Malformations vasculaires ; Malformations lymphatiques kystiques ; Malformations veineuses ; PI3KCA ; Sirolimus ; Sécurité.

III. RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Long-term effects of sirolimus treatment for slow-flow vascular malformations: real-world evidence from the French observational multicenter SIROLO study
--

Context. Sirolimus is a treatment for low-flow vascular malformations (LFVM). However, its long-term use raises several concerns.

Objectives. The SIROLO study aimed to evaluate the long-term effects and real-life management of oral sirolimus for LFVM by examining data from 15 French centers specializing in vascular anomalies.

Methods. Participants were retrospectively included if they had an LFVM treated with sirolimus for a total of at least 3 years, either continuously or intermittently. Data on treatment objectives at the initiation of sirolimus, investigator-reported efficacy, tolerance, dosages, and treatment discontinuation were collected.

Results. This cohort comprised 67 patients with various types of LFVM, with a mean age of 19.6 years $\pm$ 12.5 years standard deviation (SD), including 35 children (52.2%). There was heterogeneity in predefined treatment objectives, the most common being the cessation of pain. The mean treatment duration was 5.4 years $\pm$ SD 1.7. The mean plasma concentration of sirolimus was 6.4 ng/ml $\pm$ SD 3.7 during the first 6 months, tending to decrease over time (mean concentration during the last 6 months: 4.2 $\pm$ 3.2 ng/ml), likely to target the minimum effective dosage. Overall, sirolimus was considered by investigators to have sustained efficacy on bleeding, ulcerations, and pain, and less efficacy in reducing volume. It was deemed well-tolerated, although 6 serious adverse events were reported, mainly respiratory infections. In total, 11 patients (16.4%) experienced at least one period of temporary discontinuation, leading to the recurrence of symptoms and resumption of sirolimus after an average of 6.4 months $\pm$ SD 9.6. Eight patients (11.9%) switched to alpelisib due to insufficient efficacy of sirolimus.

Conclusion. This real-life study provides answers to frequently asked questions by patients and parents before initiating sirolimus for LFVM, such as the persistence of efficacy over time, long-term side effects, and the time to symptom recurrence upon withdrawal.

KEYWORDS: Vascular malformations; Cystic lymphatic malformations; Venous malformations; PI3KCA; Sirolimus; Safety.

IV. ARTICLE EN ANGLAIS

TITLE: Long-term effects of sirolimus treatment for slow-flow vascular malformations: real-world evidence from the French observational multicenter SIROLO study

Short title: Long-term effects of sirolimus for slow-flow vascular malformations

AUTHORS:

Cécilia MAILLET^{1,2*}, MD; Olivia BOCCARA^{3*†}, MD; Stéphanie MALLET^{4†}, MD; Didier BESSIS^{5†}, MD, PhD; Christine LABRÈZE^{6,7†}, MD; Sorilla MARY-PREY^{6,7}, MD; Laurent GUIBAUD⁸, MD, PhD; Annouk BILDORFF⁹, MD; Anne DOMPMARTIN^{10†}, MD, PhD; Juliette MAZEREEUW-HAUTIER^{11†}, MD, PhD; Christine CHIAVERINI^{12†}, MD; Thomas HUBICHE^{12†}, MD; Bertille BONNIAUD^{13†}, MD; Caroline DEGRUGILLIER-CHOPINET¹⁴, MD; Anne-Claire BURSZTEJN^{15†}, MD, PhD; Hélène AUBERT^{16†}, MD; Maella SEVERINO^{11†}, MD; Sophie LEDUCQ^{1,2,17†}, MD, PhD; Mathilde TARDIEU^{18†}, MD; Aline JOLY^{1,19}, MD; Grégoire BOULOUIS^{1,20}, MD, PhD; Anne LE TOUZE^{1,21}, MD; Arnaud PARÉ^{1,19}, MD, PhD; Elsa TAVERNIER^{17,22}, PhD; Annabel MARUANI^{1,2,17†}, MD, PhD

*Equal contribution

†On behalf of the Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique (Research Group of the French Society for Pediatric Dermatology)

¹University Hospital Center (CHRU) of Tours, Department of Dermatology, Unit of Pediatric dermatology, Tours, France

²Reference center for genodermatoses and rare skin diseases (MAGEC-Tours), Tours, France

³Department of Dermatology and Reference Center for Genodermatoses and Rare Skin Diseases (MAGEC), AP-HP, Paris University, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris Centre

University, Imagine Institute, Paris, France

⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Department of Dermatology, Marseille, France

⁵University Hospital Center (CHU) of Montpellier, Department of Dermatology, Montpellier, France

⁶University Hospital Center (CHU) of Bordeaux, Department of Dermatology, Bordeaux, France

⁷BRIC (BoRdeaux Institute of onCology), UMR1312, INSERM, University of Bordeaux Bordeaux, France

⁸University Hospital Center (CHU) Lyon, Mère-Enfant Hospital, Reference Center for Superficial Vascular Anomalies, Lyon Bron, France

⁹AP-HP, Lariboisière Hospital, Department of Neuroradiology/Vascular Anomalies Clinic, Paris, France

¹⁰University Hospital Center (CHU) of Caen, Department of Dermatology, University Caen-Normandie, Caen, France

¹¹University Hospital Center (CHU) of Toulouse, Reference Center for rare skin diseases, Department of Dermatology, Paul Sabatier University, Toulouse, France

¹²University Hospital Center (CHU) of Nice, Department of Dermatology and Reference Center for Genodermatoses and Rare Skin Diseases (MAGEC-Sud), Nice, France

¹³University Hospital Center (CHU) of Dijon, Department of Dermatology, Dijon, France

¹⁴University Hospital Center (CHRU) of Lille, Department of Cardiovascular functional explorations and Pediatric cardiology, Coeur-Poumons Institute, Lille, France

¹⁵University Hospital Center (CHU) of Nancy, Brabois Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Nancy, France

¹⁶University Hospital Center (CHU) of Nantes, Department of Dermatology, Nantes, France

¹⁷University of Tours & University of Nantes, INSERM 1246-SPHERE, Tours, France

¹⁸University Hospital Center (CHU) of Grenoble-Alpes, Couple Enfant Hospital, Department of Dermatology, Grenoble, France

¹⁹University Hospital Center (CHRU) of Tours, Department of Maxillofacial surgery, Tours, France

²⁰University Hospital Center (CHRU) of Tours, Department of Interventional Neuroradiology, Tours, France

²¹University Hospital Center (CHRU) of Tours, Clocheville Hospital, Department of Pediatric Surgery, Tours, France

²²University Hospital Center (CHRU) of Tours, Clinical Investigation Center (CIC) INSERM 1415, Tours, France

Address correspondence to: Annabel Maruani

Department of Dermatology, Unit of Pediatric Dermatology, Center of Reference of Vascular Anomalies MAGEC-Tours, CHRU Tours, 37044 Tours Cedex 9, France

Tel: +33 2 47 47 90 80,

Fax: +33 2 47 47 82 47,

Email: annabel.maruani@univ-tours.fr

ABSTRACT

Rationale. Sirolimus is a treatment for slow-flow vascular malformations (SFVMs). However, the long-term management remains challenging.

Objectives. The SIROLO study assessed the long-term effects and real-life management of oral sirolimus for SFVMs by investigating data from 15 French tertiary centers for vascular anomalies.

Methods. Participants were retrospectively included if they had an SFVM that was being/had been treated with sirolimus for at least 3 years in total. Data were collected on treatment goals when initiating sirolimus, investigator-reported efficacy, safety, dosages and treatment withdrawal.

Results. The cohort involved 67 patients with various SFVM entities (mean [$\pm$ SD] age 19.6 ± 12.5 years, 35 children, 52.2%). We found a heterogeneity of predefined treatment goals, the most frequent being cessation of pain. The investigators considered that sirolimus had persistent efficacy for bleeding, ulceration and pain but only slight efficacy for reducing volume. It was reported to be well-tolerated, although serious adverse events (mainly infections, and also 2 ovarian cysts) were reported in 6 patients (9.0%) and required definitive sirolimus discontinuation for one. Overall, 11 patients (16.4%) had at least one temporary withdrawal period, leading to symptom recurrence and sirolimus resumption at a mean of 6.4 ± 9.6 months. The mean sirolimus concentration was 6.4 ± 3.7 ng/ml during the first 6 months and decreased over time (mean concentration during the last 6 months: 4.2 ± 3.2 ng/ml), probably to target the minimal efficient dosage. Eight patients (11.9%) switched to alpelisib because of insufficient efficacy of sirolimus.

Conclusion. This real-life study gives answers to frequent questions patients and parents ask before sirolimus initiation for SFVMs, such as persistence of efficacy over time, long-term side effects and time to recurrence in case of withdrawal.

KEYWORDS: Vascular malformations; Cystic lymphatic malformations; Venous malformations; PI3KCA; Sirolimus; Safety.

ABBREVIATIONS

AE: Adverse event

CLM: Cystic lymphatic malformation

CLOVES: Congenital lipomatous overgrowth-vascular malformation-epidermal nevi-skeletal anomaly syndrome

ISSVA: International Society for the Study of Vascular Anomalies

PROS: *PIK3CA*-related overgrowth spectrum

SFVM: Slow-flow vascular malformation

SAE: Serious adverse event

VeM: Venous malformation

VM: Vascular malformation

INTRODUCTION

Vascular anomalies constitute a heterogeneous spectrum of entities that are classified as vascular tumors and vascular malformations (VMs) according to the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA).¹ From a hemodynamic point of view, VMs can be divided into slow-flow vascular malformations (SFVMs), including capillary, venous, lymphatic malformations and combinations of these, and high-flow malformations, especially extracranial arteriovenous malformations and fistulae. SFVMs might be isolated (i.e., include only one type of malformative vessel) or be more complex and even be part of malformation syndromes for which pathogenic post-zygotic variants in genes involved in angiogenesis have been identified, such as *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS).²⁻⁴

SFVMs can be associated with substantial morbidity linked to pain, bleeding, oozing, functional impairment or socio-aesthetic discomfort and hence possibly reduced quality of life for adults and children and their parents.⁵⁻⁷ Despite no curative treatment in most cases, therapies aim to reduce the volume of the SFVM and their complications. Current optimal management requires a multidisciplinary approach for choosing, at different times of life, the best therapeutic options.⁸ Those options might include a “wait-and-see” attitude or treatments such as physiotherapy, surgery (mostly partial excisions), interventional radiology (percutaneous sclerosis), treatment with devices such as lasers, and drug medications.⁹ Drug therapies can be divided into 1) non-specific drugs allowing for managing complications (anticoagulants or antiplatelets for thrombotic complications, antibiotics in case of infection)¹⁰⁻¹⁴ and 2) specific long-term drugs, with goals aiming to minimize the volume of the SFVM, prevent its worsening during life and control symptoms linked to SFVMs. Such drugs include mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, especially sirolimus (rapamycin),^{7,9} and recently, alpelisib, which selectively inhibits phosphatidylinositol 3-kinase.^{15,16} Sirolimus (rapamycin) binds an FKBP-12 protein in cells, which then inhibits the activation of mTOR and thus signal transduction, leading to inhibition of cell proliferation, angiogenesis and

lymphangiogenesis.¹⁷ This drug has been approved by the US Food and Drug Administration for preventing and managing transplant rejection because of its immunosuppressive properties,¹⁸ but since 2011,¹⁹ it has been increasingly used for several types of vascular anomalies.^{7,20-27} Several studies, especially the PERFORMUS randomized trial, showed that sirolimus was efficient for reducing the volume and symptoms linked to cystic lymphatic malformations (CLMs) but had a slight impact on the volume of superficial venous malformations (VeMs), although it was efficient on pain linked to localized coagulopathy and on venous bleeding.^{28,29}

The main pitfall of beginning such long-term drugs for SFVMs is that we do not know how long they need to be maintained. Many safety data on sirolimus are available, but we lack data on the long-term safety and efficacy of sirolimus for SFVMs, especially the minimal efficient dose and the main time of recurrence of symptoms after drug withdrawal.

The aim of the SIROLO study was to assess the long-term effects and management of oral sirolimus treatment for SFVMs by investigating data from 15 French tertiary centers for vascular anomalies.

METHODS

We used the STROBE statement for reporting.

Study design and setting

The SIROLO study was an observational, retrospective, multicenter study including 15 French tertiary centers involved in managing vascular anomalies. Data were collected between May 1, 2023 and March 9, 2024. The study was approved by the ethics committee of the University Hospital Center of Tours, France (#2023 029). Adult patients and parents of children patients received an information letter on the study and possibility of objection, and the study was declared to the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Participants

Inclusion criteria were any age and an SFVM (CLM or VeM), isolated, combined or included in a syndrome (e.g., blue rubber bleb nevus [Bean] syndrome, Gorham syndrome, PROS entities [Klippel-Trenaunay and CLOVES syndromes]) and treatment for at least 3 years with oral sirolimus, with or without interruption. We excluded patients receiving sirolimus for another condition (including high-flow VMs and vascular tumors), patients with a capillary malformation only, patients receiving topical sirolimus and patients/parents who objected to the use of their data. The definition of a child was age < 18 years at the time of inclusion.

Outcomes and data sources

The outcomes were 1) the investigator's subjective assessment of sirolimus persistence of efficacy for the SFVM on a numeric scale (0: no efficacy, 10: complete regression), regarding different items (volume, pain and functional impairment, effect on frequency of inflammatory flares, bleeding and oozing, ulceration, coagulation abnormalities); 2) description of serious adverse events (SAEs) requiring hospitalization for at least 24h and adverse events (AEs) that led to temporary or definitive discontinuation of sirolimus, and associated treatments; 3) description of the management of sirolimus dosing regimens over time; 4) the time to recurrence of malformation-related symptoms if sirolimus was withdrawn; and 5) reasons for withdrawing the drug, if applicable. Data were retrospectively collected by the main investigator of each center.

Biases

To reduce the bias linked to the collection of retrospective data and subjective assessment of drug efficacy by the investigator, the investigators consulted participants' medical records and contacted participants by telephone in case of doubt or missing data.

Statistical methods

We mainly performed descriptive analyses: categorical variables are described with number

(percentage) and quantitative variables with mean $\pm$ SD. Analyses and graphics involved using R statistical software, version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2022, r-project.org).

RESULTS

Participants

A total of 67 patients were included in the study; they were followed up in 15 French tertiary centers. The mean age at inclusion was 19.6 ± 12.5 years and mean age at the introduction of sirolimus was 13.5 ± 11.8 years. There were 35 children (52.2%). The sex ratio was approximately 1:1 males to females (49.3% females, n=33). Among the females, 24 were menstruating, 8 were under contraception.

Characteristics of the VMs (Table 1)

CLMs were the most frequent SFVMs treated with long-term sirolimus (31.3%, n=21), followed by PROS (23.9%; n=16). Lower limbs and head and neck were the most frequent locations (51.6%, n=32 and 32.3%, n=20). From 33 molecular findings available, 7 did not identify any mutations, and the remaining 26 were all somatic mutations (*PIK3CA*, *TEK*, *PTEN*, *GNAT1*, **Supplemental File 1**). Overall, 12 previous treatment modalities were reported, the most frequent being partial surgery (35.8%, n=24) and sclerotherapy (28.4%, n=19).

Goals of sirolimus treatment for VMs

The goals for initiating sirolimus as reported by the investigators were to reduce pain (for 55 patients, 82.1%), alleviate functional impairment (41 patients, 61.2%), stop bleeding or oozing (37 patients, 55.2%), decrease the VM volume (37 patients, 55.2%), prevent an increase in SFVM volume (13 patients, 19.4%), treat localized coagulopathy (8 patients, 11.9%), and heal VM ulcerations (5 patients, 7.5%).

Sirolimus duration and regimens

The mean duration of sirolimus intake was 5.4 ± 1.7 years. When initiating sirolimus, the mean dosage was 0.08 to 0.1 mg/kg/day for children and 1.5 ± 0.7 mg/day for adults, taken once daily for 30 patients (52.6%) or twice daily for 27 (47.4%). The mean plasma sirolimus concentration during the first 6 months of the study was 6.4 ± 3.7 ng/ml and decreased to 4.2 ± 3.2 ng/ml for the last 6 months. The investigators reported that their prescribed dosage remained stable since sirolimus introduction for 25 patients (37.9%), decreased to reach minimal efficient dosage for 23 (34.8%), and increased because of lack of efficacy for 18 (27.3%).

Drugs associated to oral sirolimus

Reported drugs associated with sirolimus included cotrimoxazole-trimethoprim for pneumocystosis prevention (n=9, 13.4%); long-term antibiotics for recurrent cellulitis (oracillin, n=3, azithromycin, n=1, total 6.0%); aspirin (n=2, 3.0%) and anticoagulants (n=11, 16.4%) for localized intra-malformation coagulopathy; tranexamic acid for recurrent bleeding in 3 patients (4.5%) and iron supplementation in 1 patient; and topical 1% sirolimus cream in 1 patient, applied once daily on lymphangiectasia.

Self-assessment of sirolimus efficacy

Investigators' evaluation of persistent efficacy of sirolimus on a 0 to 10 scale was highest for healed ulcerations (9.2 ± 1.0), stopped bleeding or oozing (8.7 ± 1.3), reduced inflammatory flares of VMs (7.9 ± 2.0) and alleviated pain and functional impairment (7.7 ± 2.1) (**Table 2, Figure 1**). The reported efficacy of reduced volume was 3.1 ± 3.1 overall, the best results obtained for CLMs (4.4 ± 3.2) and the worst for pure VeMs (0).

Safety data

Overall, investigators evaluated sirolimus as a well-tolerated drug, with a mean rating of $8.6 \pm 1.6/10$. However, SAEs occurred in 6 patients (9.0%) and required definitive sirolimus discontinuation for one. They were mostly infections, but also 2 cases of ovarian cysts were

reported (**Tables 3a**). Six AEs did not require hospitalization but led to sirolimus discontinuation (**Table 3b**). All reported AEs occurred at least 20 months after sirolimus initiation. There have been no reported incidents related to the administration of live vaccines in children, especially MMR vaccine (Measles, Mumps, and Rubella), while sirolimus was discontinued 3-4 weeks before and after vaccination. There were no reported fertility issues. No patient died.

Sirolimus temporary discontinuation

In total, 11 patients (16.4%) experienced at least 1 period of sirolimus discontinuation for > 1 month, 3 patients had 2 withdrawal periods (4.5%), and the same 3 patients experienced a third withdrawal period. Reasons for temporary withdrawals were SAEs in 8 cases, lack of efficacy in 5 patients and because the treatment goal was achieved for another 5 patients; several reasons could be reported concomitantly. The mean time between sirolimus initiation and the first discontinuation period was 24.1 ± 18.4 months. After the first sirolimus temporary withdrawal, the mean time to recurrence of symptoms was 6.4 ± 9.6 months, leading to resumption of sirolimus in all cases, and was 8.9 ± 10.2 months overall when considering the 3 withdrawal periods (**Figure 2**).

Definitive sirolimus withdrawal

In this cohort, sirolimus was definitively discontinued in 12 patients (17.9%) after a mean of 4.6 ± 1.4 years because of lack of efficacy in 7 patients, sufficient efficacy to allow for long-term discontinuation in 1 patient; one stopped because he was tired of taking medication daily, and there was one missing reason. Two females withdrew treatment because of wanting to become pregnant and treatment for ovarian cysts for another. Among the 12 patients, 8 switched to alpelisib; all 8 had *PIK3CA* identified somatic mutations (6 PROS and 2 CLMs).

DISCUSSION

Key results

Our real-world study showed that in patients with an SFVM treated with sirolimus for > 3 years, predefined treatment goals were heterogeneous, the most frequent being not a reduction in volume but rather a cessation of pain. The mean duration of treatment was 5.4 years in this cohort, and the study showed a tendency for a decrease in dosage over time, probably to target the minimal efficient dosage. Sirolimus was considered well tolerated overall, although SAEs were reported in 6 patients (9.0%). During a mean of 5.4 years of treatment, 11 of 67 patients (16.4%) had at least one temporary withdrawal period, leading to recurrence of symptoms and sirolimus resumption at a mean of 6.4 ± 9.6 months.

Limitations

The interpretation of efficacy and tolerance data were biased because they were assessed in a long-term treatment cohort (for which, by definition, treatment was well tolerated and at least slightly efficient), and assessment was based on the subjectivity of each investigator. Another limitation is the study's retrospective nature, which resulted in some missing data. Last, SFVMs constitute a heterogeneous group of entities, with different levels of severity, which might induce heterogeneity in results.

Interpretation

Overall, goals of treatment when initiating sirolimus and self-reported efficacy did not focus on healing the SFVM but mainly on reducing symptoms (pain, bleeding/oozing, inflammation, ulceration). These results agree with those from the PERFORMUS trial, showing a partial reduction in volume observed only by MRI in the CLM/lymphatic component of combined malformations and not in other types of SFVMs but that sirolimus improved symptoms and quality of life.⁷ Previous observational studies also showed that reducing annoying symptoms was the most-reached treatment targets.^{30,31} No previous study focused on the evolution of sirolimus regimens over time, and target plasma concentrations usually ranged from 2 to 15

ng/ml.^{3,21,30-34} We found a slight tendency in reduced concentration over time, but this reduction was heterogeneous and personalized, adapted to the patient's tolerance and efficacy.

In our cohort of patients who underwent sirolimus treatment for at least 3 years, respiratory infections were the most frequent SAEs (non-serious AEs were not collected because of memory bias). This observation agreed with the SAEs reported by Rössler et al. in 113 patients, with 17 SAEs in 14 patients (12.4%), 47% being respiratory infections.³⁵ Most SAEs (82%) occurred within the first 12 months of treatment in that study but occurred later (> 20 months) in our study. Mucositis/buccal aphthous is the most frequent AE reported^{7,36} but was not mentioned in our cohort because only significant AEs were reported. No pneumocystis infection was reported in our study, and 13.4% of patients received prophylaxis. The utility of prophylaxis against pneumocystis for VMs treated with sirolimus is poorly codified. A systematic review and an expert survey suggested that prophylaxis might be beneficial for a specific category of patients with associated risk factors, such as leucopenia or steroids.³⁷ Two female patients developed ovarian cysts during sirolimus treatment, with one resolving with drug withdrawal. In the SUISSSE ADPKD trial that investigated the impact of low-dose oral sirolimus on menstrual cycle disorders in women with autosomal dominant polycystic kidney disease, ovarian cysts were observed in 12 of the 21 patients treated with sirolimus, compared to 5 of the 18 control patients, which was significantly higher.³⁸ Also, Alfadhli et al. reported ovarian cysts in premenopausal women receiving sirolimus and tacrolimus following islet cell transplantation, 80% of which resolved after sirolimus discontinuation.³⁹ Occurrence of ovarian cysts could be due to amplified proliferative signaling via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in ovarian follicles linked to sirolimus, as demonstrated in animal models,³⁸ and suggests increased vigilance and monitoring for the development of ovarian cysts in patients undergoing mTOR inhibitors therapy.

In case of temporary discontinuation of sirolimus, the mean time to first recurrence was

6.4 ± 9.6 months in our study, which mainly led to treatment re-administration. It was a bit longer in the study by Seront, et al. where 61 patients received sirolimus for 2 years and 33 (54%) among them experienced symptom recurrence after a median of 13 months after sirolimus discontinuation³¹. The approximately 63-hour half-life of sirolimus does not explain the persistent effect of this medication, and this raises the question of developing long-term sequential administration protocols for sirolimus due to the persistence of its effects on VMs. When efficacy was not sufficient, 8 patients with an SFVM expressing an activating *PIK3CA* mutation switched to alpelisib, an anti-cancer drug repurposed for vascular anomalies that targets the catalytic subunit of PI3 kinase, which showed promising results in several cases of SFVMs.^{15,40,41} Randomized trials are ongoing to assess the efficacy and safety of alpelisib in PROS and CLM (NCT04589650 and NCT05948943).

In conclusion, this real-life study gives answers to frequent questions patients and parents ask before sirolimus initiation for SFVMs, such as the persistence of efficacy through time, long-term side effects and time to recurrence in case of withdrawal.

FUNDING: None.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Mrs Émiliène Édée (CHU Tours) and Mrs Margot Merlos (CHU Toulouse) for their technical help.

REFERENCES

1. Wassef M, Blei F, Adams DM, et al. Vascular anomalies classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–214.

2. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):287–295.
3. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Herrera-Garcia JD, Luque-Valenzuela M, Sanchez-Cano D, et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet*. 2017;91(1):14–21.
4. Ten Broek RW, Eijkelenboom A, van der Vleuten CJM, et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of vascular malformations: a study of 319 cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(8):541–550.
5. Arleo TL, Swerdlin RF, Gill AE, Goudy SL, Meisel JA, Briones MA, et al. Baseline quality of life in pediatric patients with low-flow vascular malformations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023;45(7):e847–e856.
6. Pang C, Gibson M, Nisbet R, Evans N, Khalifa M, Papadopoulou A, et al. Quality of life and mental health of patients with vascular malformations in a single specialist center in the United Kingdom. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(1):159–169.
7. Maruani A, Tavernier E, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D, et al. Sirolimus (Rapamycin) for slow-flow malformations in children: The observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(11):1289–1298.
8. Bertino FJ, Hawkins CM. Contemporary management of extracranial vascular malformations. *Pediatr Radiol*. 2023;53(8):1600–1617.
9. Leboulanger N, Bisdorff A, Boccara O, Domp Martin A, Guibaud L, Labrèze C, et al. French national diagnosis and care protocol (PNDS, protocole national de diagnostic et de soins): cystic lymphatic malformations Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):10. doi: 10.1186/s13023-022-02608-y.

10. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, Dowd CF, Hoffman WY, Dickman M, Frieden IJ. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(5):556–560.
11. Budge EJ, Khalil Allam MA, Mechie I, Scully M, Agu O, Lim CS. Venous malformations: Coagulopathy control and treatment methods. *Phlebology*. 2021;36(5):361–374.
12. Van Es J, Kappelhof NA, Douma RA, Meijers JCM, Gerdes VEA, van der Horst CMAM. Venous thrombosis and coagulation parameters in patients with pure venous malformations. *Neth J Med*. 2017;75(8):328–334.
13. 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*. 2008;144(7):873–877.
14. Wagner KM, Lokmic Z, Penington AJ. Prolonged antibiotic treatment for infected low flow vascular malformations. *J Pediatr Surg*. 2018;53(4):798–801.
15. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558:540–546.
16. Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic basis and therapies for vascular anomalies. *Circ Res*. 2021;129(1):155–173.
17. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 20):3589–3594.
18. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
19. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1018–1024.

20. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
21. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, Luu M, Oden NL, De Silva L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med*. 2019;21(5):1189–1198.
22. Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera AP, Lorette G, Maruani A. Efficacy and safety of Mammalian Target of Rapamycin inhibitors in vascular anomalies: A systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):448–452.
23. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):191. doi: 10.1186/s13023-018-0934-z.
24. Ji Y, Chen S, Yang K, Zhou J, Zhang X, Jiang X, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. *J Vasc Surg*. 2021;74(5):1673–1681.
25. Harbers VEM, Rongen GAPJM, van der Vleuten CJM, Verhoeven BH, de Laat PCJ, van der Horst CMAM, et al. Patients with congenital low-flow vascular malformation treated with low dose sirolimus. *Adv Ther*. 2021;38(6):3465–3482.
26. Tongruang C, Wananukul S, Chatproedprai S, Narkbunnam N, Nitiyarom R, Sirachainan N, et al. Cost and effectiveness comparison of sirolimus versus standard treatment in Kasabach-Merritt phenomenon: a real-world evidence study in Thailand. *Pediatr Hematol Oncol*. 2024;18:1–11.
27. Labonnelie A, Soupre V, Maruani A, Cisternino S, Hadj-Rabia S, Boccara O. Management of sirolimus treatment for tumours associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(7):e586–e588.

28. Maruani A, Moineau AG, Boccara O, Mazereeuw-Hautier J, Leducq S, Bessis D, et al. Vascular endothelial growth factor, tissue factor, coagulation and fibrinolysis markers in slow-flow vascular malformations: a prospective study of treatment with sirolimus Br J Dermatol. 2023;188(1):152–154.
29. Duong JT, Geddis A, Carlberg K, Rudzinski E, Len M, Zheng HB. Sirolimus for management of GI bleeding in blue rubber bleb nevus syndrome: A case series. Pediatr Blood Cancer. 2022;69(11):e29970.
30. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:191.
31. Seront E, Van Damme A, Legrand C, Bisdorff-Bresson A, Orcel P, Funck-Brentano T, et al. Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. JCI Insight. 8(21):e173095.
32. 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. 2017;27(1):86–90.
33. Wu C, Song D, Guo L, Wang L. Refractory head and neck lymphatic malformation in infants treated with sirolimus: A case series. Front Oncol. 2021;11:616702.
34. Cho YJ, Kwon H, Kwon YJ, Kim SC, Kim DY, Namgoong JM. Effects of sirolimus in the treatment of unresectable infantile hemangioma and vascular malformations in children: A single-center experience. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021;9(6):1488–1494.
35. Rössler J, Baselga E, Davila V, Celis V, Diociaiuti A, El Hachem M, et al. Severe adverse events during sirolimus “off-label” therapy for vascular anomalies. Pediatr Blood Cancer.

2021;68(8):e28936.

36. Kalbfell R, Cohen-Cutler S, Grisham E, Bereitschaft C, Borst AJ, Green AM, et al. Infectious complications of vascular anomalies treated with sirolimus: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(1):e30758.
37. Navarro M, Allemang-Trivalle A, Leducq S, Jonville-Bera AP, Maurier A, Zejli T, et al. Indication for a pneumocystis prophylaxis therapy in patients with vascular anomalies treated with PIK3/AKT/mTOR pathway inhibitors: Experts' opinion and systematic review from the literature. *Dermatology*. 2023;239(6):942–951.
38. Braun M, Young J, Reiner CS, Poster D, Krauer F, Kistler AD, et al. Low-dose oral sirolimus and the risk of menstrual-cycle disturbances and ovarian cysts: Analysis of the randomized controlled SUISSE ADPKD trial. *PLoS One*. 2012;7(10):e45868.
39. Alfadhli E, Koh A, Albaker W, Bhargava R, Ackerman T, McDonald C, et al. High prevalence of ovarian cysts in premenopausal women receiving sirolimus and tacrolimus after clinical islet transplantation. *Transpl Int*. 2009;22(6):622–625.
40. Sterba M, Pokorna P, Faberova R, Pinkova B, Skotakova J, Seehofnerova A, et al. Targeted treatment of severe vascular malformations harboring PIK3CA and TEK mutations with alpelisib is highly effective with limited toxicity. *Sci Rep*. 2023;13:10499.
41. Remy A, Tran TH, Dubois J, Gavra P, Lapointe C, Winikoff R, et al. Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(10):e29897.

TABLES

Table 1. Characteristics of patients and vascular malformations (VMs) in the study (n=67 patients)

Variables	Proportion	Missing data
PATIENT CHARACTERISTICS		
Sex, n (%)		0
Females	33 (49.3%)	
Males	34 (50.7%)	
CLINICAL DESCRIPTION		
Type of VM, n (%)		0
Cystic lymphatic malformation	21 (31.3%)	
Combined capillaro-veno-lymphatic malformation	11 (16.4%)	
Blue rubber bleb nevus syndrome	8 (11.9%)	
Segmental venous malformation	6 (9.0%)	
Combined capillaro-venous malformation	2 (3.0%)	
Intramuscular venous malformation	1 (1.5%)	
Lymphatic malformation with visceral involvement	1 (1.5%)	
Fibro-adipose vascular anomaly	1 (1.5%)	
PROS:	16 (23.9%)	
<i>Klippel-Trenaunay syndrome</i>	7 (10.5%)	
<i>CLOVES</i>	6 (9.0%)	
<i>Not specified</i>	3 (4.5%)	
Location, n (%) ^a		5
Lower limb	32 (51.6%)	
Head	13 (21.0%)	
Trunk	12 (19.4%)	
Genitals and gluteal area	12 (19.4%)	
Upper limb	8 (12.9%)	
Neck	7 (11.3%)	
Visceral/mucosal involvement*	11 (17.7%)	
MOLECULAR FINDINGS		
Mutation search, n (%)		0
<i>PIK3CA</i>	17 (25.4%)	
<i>TEK</i>	6 (9.0%)	
<i>PTEN</i>	2 (3.0%)	
<i>GNAI1</i>	1 (1.5%)	
No mutation identified	7 (10.4%)	
PREVIOUS THERAPIES^a, n (%)		
Surgery (partial resection)	24 (35.8%)	0
Sclerotherapy	19 (28.4%)	
Anticoagulation	13 (19.4%)	
Physical methods (laser and radiofrequency)	8 (11.9%)	
Physiotherapy	7 (10.5%)	
Embolization	5 (7.5%)	
Aspirin	4 (6.0%)	
Propranolol	4 (6.0%)	
Exacyl	3 (4.5%)	
Acitretin	2 (3.0%)	
Sildenafil	1 (1.5%)	
Methotrexate	1 (1.5%)	

^aSeveral possibilities for each patient

*Gastro-intestinal involvement (n=5), vesical involvement (n=1), retroperitoneal involvement (n=1), splenic and bone involvement (n=1), anterior mediastinal involvement (n=1), pulmonary involvement (n=1), cerebral involvement (n=1)

PROS: PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum

Table 2. Efficiency of sirolimus by type of vascular malformation (VM)

Symptoms for reported efficacy	Venous malformations* (n=16)	Cystic lymphatic malformations** (n=22)	PROS (n=16)	Combined non-PROS VMs*** (n=13)	Total (n=67)
Reduced volume	0	4.4 ± 3.2	3.6 ± 2.6	2.9 ± 2.8	3.1 ± 3.1
Prevented increase in volume	4.0 ± 3.8	5.3 ± 3.5	4.8 ± 1.5	5.0 ± 2.5	4.7 ± 3.2
Alleviated pain and functional impairment	7.5 ± 2.5	8.2 ± 1.4	6.9 ± 2.1	8.4 ± 2.2	7.7 ± 2.1
Reduced frequency of inflammatory episodes	7.4 ± 1.6	8.1 ± 1.6	7.0 ± 2.6	9.0 ± 1.2	7.9 ± 2.0
Stopped bleeding/oozing	9.1 ± 1.4	8.5 ± 1.0	7.8 ± 1.1	9.8 ± 0.4	8.7 ± 1.3
Healed ulcerations	—	8.0 ± 0	9.7 ± 0.5	—	9.2 ± 1.0
Treated coagulation abnormalities	6.9 ± 2.4	6.0 ± 4.3	6.8 ± 0.4	—	6.7 ± 2.7

PROS: PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum

—: Insufficient data

**For analysis, we included segmental venous malformations, intramuscular venous malformations, blue rubber bleb nevus syndrome and fibro-adipose vascular anomalies*

*** This subgroup included cystic lymphatic malformations with or without visceral involvement*

**** This subgroup included combined malformations that were not classified PROS by the investigator (none expressed somatic PIK3CA mutation when performed)*

Table 3a. Serious adverse events* reported in the SIROLO study

Serious adverse events	Sex/Age (year)	Drug attribution	Discontinuation of sirolimus	Evolution
Septic shock	H/44	Possible	Temporary	Recovery after specific treatment
Septic shock ^a	H/23	Possible	Temporary	Recovery after specific treatment
Ovarian cyst	F/20	Probable	Definitive	Resolution after surgery
Ovarian cyst	F/15	Probable	Temporary	Spontaneous resolution < 6 months
Community-acquired pneumonia	F/6	Possible	Temporary	Recovery after specific treatment
Gastrointestinal bleeding ^b	F/8	Unlikely	Temporary	Spontaneous resolution

*Serious adverse events were defined as events that required hospitalization for at least 24 hours whatever the cause

M: male; F: female

^aThe same patient experienced two septic shocks originating from a gastrointestinal infection

^bLinked to gastrointestinal involvement of the vascular malformation

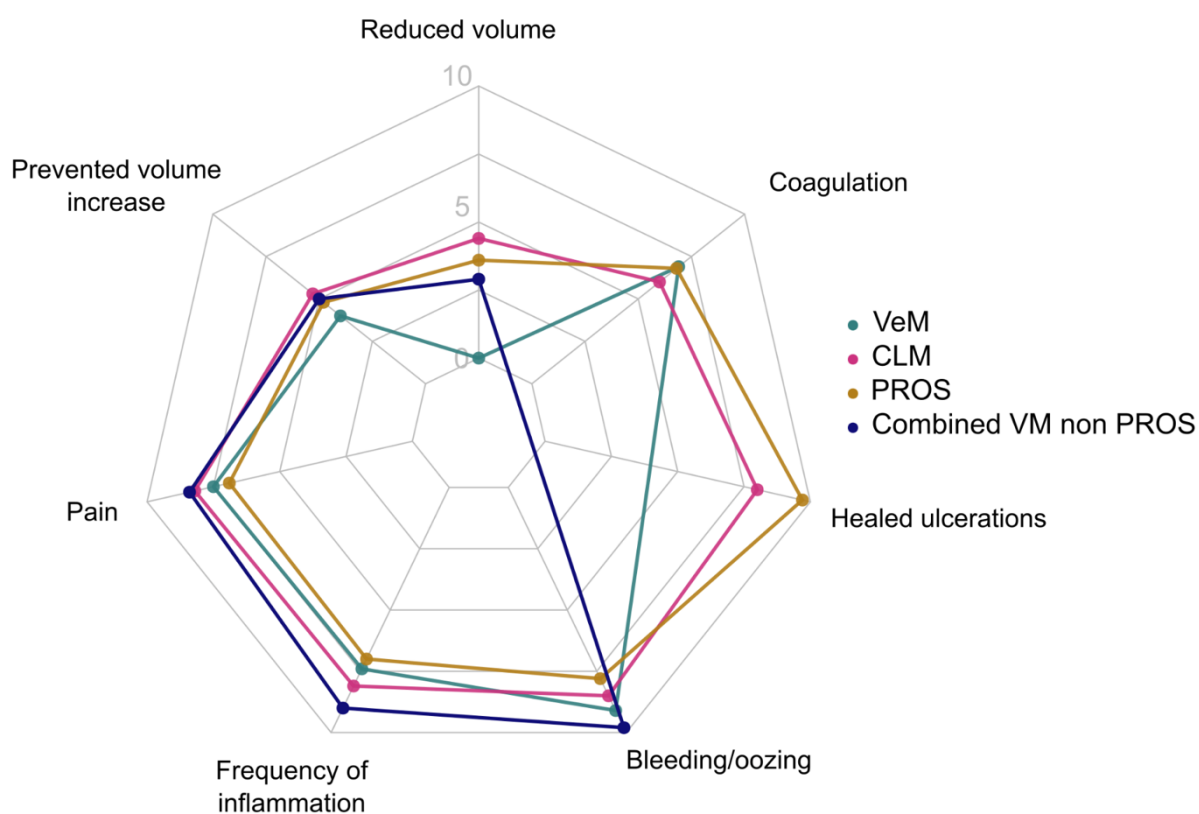
Table 3b. Non serious adverse events reported in the SIROLO study that led to temporary or definitive discontinuation of sirolimus

Non serious adverse events	Sex/Age (year)	Drug attribution	Discontinuation of sirolimus	Evolution
Bradykinin angioedema	M/17	Probable	Temporary	Resolution after discontinuation – sirolimus was reintroduced with decreased dosage without recurrence
Community-acquired pneumonia	F/7	Possible	Temporary	Recovery after specific treatment
Upper respiratory infections	F/7	Possible	Temporary	Recovery after specific treatment
Upper respiratory infections	F/41	Possible	Temporary	Recovery after specific treatment
SARS-COV-2	H/60	Improbable	Temporary	Recovery
Lymphopenia < 500/mm ³	H/25	Possible	Temporary	Resolution after discontinuation

M: male; F: female

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Radar chart showing efficacy of sirolimus assessed by investigators on the different symptoms according to the type of vascular malformation



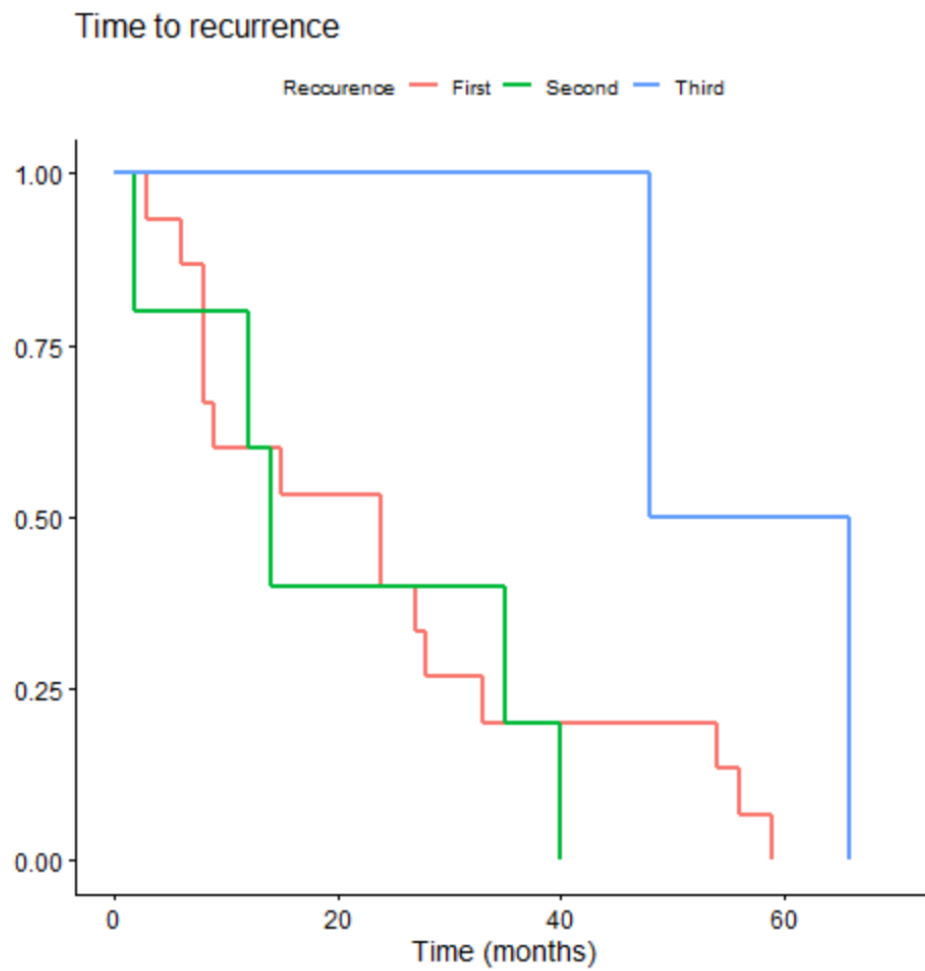
CLM: cystic lymphatic malformation

PROS: PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum

VeM: venous malformation

VM: vascular malformation

Figure 2. Survival curve showing time to recurrence of symptoms requiring sirolimus retaken after temporary withdrawal



Supplemental File 1. Phenotype–genotype associations for vascular malformations found on molecular biology analysis (n=33)

** Each investigator from the tertiary centers for vascular anomalies involved in the study established*

Mutations identified (n)	Type of vascular malformation and diagnosis* (n)
<i>TEK</i> (6)	Blue rubber bleb nevus syndrome (4) Segmental venous malformation (2)
<i>PTEN</i> (2)	Combined capillaro-veno-lymphatic malformation (2)
<i>PIK3CA</i> (17)	Cystic lymphatic malformation (5) Klippel-Trenaunay syndrome (5) CLOVES syndrome (4) PROS entity – not specified (3)
<i>GNAII</i> (1)	Combined capillaro-venous malformation (1)
No mutation identified (7)	Cystic lymphatic malformation (4) FAVA (1) Combined capillaro-venous malformation (1) Combined capillaro-veno-lymphatic malformation (1)

the diagnosis on the basis of clinical, radiological and pathological symptoms

CLOVES: Congenital Lipomatous (fatty) Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi and Scoliosis/skeletal/spinal anomalies

PROS: PI3CA-Related Overgrowth Spectrum

FAVA: Fibro-Adipose Vascular Anomaly

V. CONCLUSION GÉNÉRALE :

Ce travail de thèse a évalué l'efficacité et les modalités de prise en charge au long court du sirolimus pour les malformations vasculaires de bas débit (MVBD) à travers une étude rétrospective multicentrique menée dans 15 centres de référence/compétence français. Les résultats de cette étude montrent que le sirolimus est globalement bien toléré et efficace sur la gestion des symptômes tels que la douleur, les saignements, les ulcérations et les poussées inflammatoires, bien que son impact sur la réduction du volume des MVBD soit limité. Quelques effets indésirables graves, principalement des infections respiratoires, mais aussi 2 cas de kystes ovariens, ont été observés chez une faible proportion de patients, nécessitant rarement l'arrêt définitif du traitement.

Les données indiquent que la durée moyenne de traitement par sirolimus est de 5,4 ans, avec une tendance à diminuer la posologie pour atteindre la dose minimale efficace au fil du temps. Une des préoccupations majeures est la gestion au long court du sirolimus, notamment en ce qui concerne la durée optimale du traitement et le temps de réapparition des symptômes après l'arrêt du médicament. La récurrence des symptômes après l'interruption du sirolimus est survenue en moyenne après 6,4 mois, suggérant une nécessité de reprendre le traitement pour maintenir les bénéfices thérapeutiques, et ainsi nous pourrions proposer un schéma séquentiel de prise du traitement.

Cette étude souligne également l'hétérogénéité des MVBD et l'importance d'une approche personnalisée dans la gestion des traitements. Les observations recueillies enrichissent la compréhension actuelle des MVBD et fournissent des informations précieuses pour orienter les pratiques cliniques et les futurs protocoles de traitement, y compris l'utilisation potentielle de nouvelles thérapies ciblées comme l'alpelisib pour les patients présentant des mutations activatrices de *PIK3CA*.

Ainsi, ce travail apporte des éléments de réponse aux questions des patients et de leurs

parents sur la prise en charge au long court par sirolimus des MVBD, qui sont des affections chroniques et sans traitement curatif à ce jour.

VI. ANNEXES :

Fichier supplémentaire : Avis du groupe d'éthique



**GROUPE ETHIQUE D'AIDE A LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE
RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH**

AVIS

Responsable de la recherche : Pr MARUANI Annabel et Mme MAILLET Cécilia

Titre du projet de recherche : Sirolimus (rapamycine) au long cours pour les malformations vasculaires : étude multicentrique rétrospective des modalités d'utilisation en vraie vie (protocole SIROLO)

N° du projet : 2023 029

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

☒ FAVORABLE

☐ DÉFAVORABLE

☐ SURSIS A STATUER

☐ DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE

au projet de recherche n° 2023 029

A Tours, le 21/07/2023

Dr Béatrice Birmelé
Présidente du Groupe Ethique Clinique

Fichier supplémentaire - CRF (Case Report Form) :

Rappel des critères d'inclusion :

Tout enfant ou adulte ayant reçu du sirolimus pendant > 3 ans, avec ou sans périodes d'arrêt, traitement en cours ou arrêté, pour traiter une malformation vasculaire (tumeurs et PKM exclus).

Données générales

Date du jour : / /

- Initiales (Prénom/Nom) : /
- Âge actuel : ans mois
- Sexe : ☐ F ☐ M
- Âge lors de la première introduction du sirolimus : an(s) mois
- Si fille réglée, contraception en place ? ☐ Oui ☐ Non

Données sur la pathologie

- Type de malformation :
 - ☐ Veineuse cutanée segmentaire ☐ Veineuse cutanée multifocale
 - ☐ Veineuse intramusculaire ☐ Sd de blue rubber bleb nevus (Bean)
 - ☐ Combinée capillaro-veineuse ☐ Combinée capillaro-veino-lymphatique complexe
 - ☐ Syndrome de Gorham ☐ Malformation lymphatique macrokystique
 - ☐ Malformation lymphatique microkystique ou mixte
 - ☐ Malformation lymphatique avec atteinte viscérale ☐ Lymphangiomatose viscérale
 - ☐ Syndrome de Klippel-Trenaunay ☐ Syndrome CLOVES
 - ☐ Malformation artério-veineuse
 - ☐ FAVA ☐ PHOST ☐ MCAP ☐ Autre : préciser _____
- Localisation :
 - ☐ Membre supérieur droit ☐ Membre supérieur gauche
 - ☐ Membre inférieur droit ☐ Membre inférieur gauche
 - ☐ Tronc ☐ Zone glutéale/organes génitaux ☐ Face ☐ Région ORL
 - ☐ Localisation profonde (préciser : _____)
- Recherche de mutation : ☐ Oui ☐ Non Identification de mutation : ☐ Oui ☐ Non
 - ☐ TEK (TIE2) ☐ PTEN ☐ PIK3CA ☐ GNAQ ☐ GNA11 ☐ MAP2K1 ☐ Autre : préciser _____

Données sur le sirolimus et autres interventions

- Traitements antérieurs à l'introduction de sirolimus pour la malformation :
 - ☐ Chirurgie ☐ Embolisation (voie artérielle)
 - ☐ Sclérose percutanée (préciser le nombre de séances au total : _____ et préciser les produits sclérosants si connu _____)
 - ☐ Propranolol ☐ Aspirine au long court ☐ Exacyl ☐ Sildénafil
 - ☐ Anticoagulants (préciser le(s)quel(s) : _____)
 - ☐ Autre(s) : préciser _____
- Indication(s) initiale(s) du sirolimus (*plusieurs possibles*) :
 - ☐ Réduire le volume de la malformation
 - ☐ Prévenir l'augmentation de volume
 - ☐ Traitement de la douleur et de la gêne fonctionnelle

- ☐ Traitement les complications à type de saignements & suintements
- ☐ Traitement les complications à type d'ulcérations
- ☐ Traitement d'une anomalie de la coagulation

- Année de la première introduction de sirolimus ? _____
- Année de fin du sirolimus (si arrêté) : _____ ☐ Non applicable
- **Sirolimus en cours actuellement ?** ☐ Oui ☐ Non
- **Durée totale de prise du sirolimus (sans compter les pauses) :** _____ ans _____ mois

SI SIROLIMUS ARRÊTÉ COMPLÈTEMENT, REMPLIR CET ENCADRÉ :

○ Si sirolimus arrêté définitivement, motif(s) d'arrêt principal (aux) ? ○ ☐ insuffisamment efficace ○ ☐ régression complète de la malformation ○ ☐ efficacité suffisante pour permettre l'arrêt du traitement ○ ☐ EIG ○ ☐ Mauvaise tolérance globale sans EIG (préciser : _____) ○ ☐ Demande du patient car « ras le bol » ○ Si sirolimus arrêté définitivement, un traitement a-t-il été pris après ? ○ ☐ Nouvelle(s) séance(s) de sclérose (nombre de séances : _____, molécule(s) utilisée(s) : _____) ○ ☐ Embolisation ○ ☐ Chirurgie ○ ☐ Abstention ○ ☐ Alpelisib ○ ☐ Autre : préciser (_____)

- Dosage posologie plutôt actuel du sirolimus (ou lors des 3 derniers mois si sirolimus arrêté : _____ mg/jour)
- Prise en : ☐ 1 fois/jour ☐ 2 fois/jour

3 dernières concentrations résiduelles de sirolimus :

1) _____ ng/ml 2) _____ ng/ml 3) _____ ng/ml ☐ non disponibles

- Dosage initial du sirolimus : _____ mg/jour
- Prise en : ☐ 1 fois/jour ☐ 2 fois/jour

3 premières concentrations résiduelles de sirolimus

1) _____ ng/ml 2) _____ ng/ml 3) _____ ng/ml ☐ non disponibles

- Au cours des ans, le dosage de sirolimus prescrit a-t-il globalement été :
☐ diminué ☐ maintenu stable ☐ augmenté

- Durant le traitement par sirolimus, des médicaments concomitants notables pour une période de plus de 1 mois ont-ils été pris ?
 - ☐ Aspirine ☐ Anticoagulants ☐ Exacyl ☐ Compression veineuse
 - ☐ Autre(s) :
- Une prévention de la pneumocystose a-t-elle été prescrite ? ☐ Oui ☐ Non

SI OUI :

Molécule : _____

- ☐ Durant toute la période du sirolimus ?
- ☐ Durant les premiers mois de sirolimus ?
- ☐ Durant les derniers mois de sirolimus ?
- ☐ À un moment donné : expliquer _____

Périodes d'arrêt du sirolimus durant le traitement

- Nombre d'arrêts de traitement de plus de 1 mois durant la période sous sirolimus :
 - ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ > 5

S'il y a eu des périodes d'arrêt (sinon, passer au prochain item) :

- 1^{ère} période d'arrêt

Délai entre initiation du sirolimus et première période d'arrêt : _____ mois

Durée de l'arrêt : _____ mois

Motif(s) :

- ☐ insuffisamment efficace
- ☐ efficacité suffisante pour essayer d'arrêter le sirolimus
- ☐ EIG (préciser : _____)
- ☐ mauvaise tolérance globale sans EIG

(préciser : _____)

- ☐ demande du patient car « ras le bol »

Reprise au bout de combien de temps : _____ mois

Motif(s) de la reprise :

- ☐ augmentation de la douleur/gêne fonctionnelle
- ☐ augmentation des saignements/suintements
- ☐ augmentation du volume (au bout de combien de temps : _____ semaines)
- 2^{ème} période d'arrêt

Délai entre initiation du sirolimus et première période d'arrêt : _____ mois

Durée de l'arrêt : _____ mois

Motif(s) :

- ☐ insuffisamment efficace
- ☐ efficacité suffisante pour essayer d'arrêter le sirolimus
- ☐ EIG (préciser : _____)
- ☐ mauvaise tolérance globale sans EIG

(préciser : _____)

- ☐ demande du patient car « ras le bol »

Reprise au bout de combien de temps : _____ mois

Motifs de la reprise :

- ☐ augmentation de la douleur/gêne fonctionnelle
- ☐ augmentation des saignements/suintements

- ☐ augmentation du volume (au bout de combien de temps : _____ semaines)
- 3^{ème} période d'arrêt

Délai entre initiation du sirolimus et première période d'arrêt : _____ mois

Durée de l'arrêt : _____ mois

Motif(s) :

- ☐ insuffisamment efficace
- ☐ efficacité suffisante pour essayer d'arrêter le sirolimus
- ☐ EIG (préciser : _____)
- ☐ mauvaise tolérance globale sans EIG

(préciser : _____)

- ☐ demande du patient car « ras le bol »

Reprise au bout de combien de temps : _____ mois

Motifs de la reprise :

- ☐ augmentation de la douleur/gêne fonctionnelle
- ☐ augmentation des saignements/suintements
- ☐ augmentation du volume (au bout de combien de temps : _____ semaines)
- 4^{ème} période d'arrêt

Délai entre initiation du sirolimus et première période d'arrêt : _____ mois

Durée de l'arrêt : _____ mois

Motif(s) :

- ☐ insuffisamment efficace
- ☐ efficacité suffisante pour essayer d'arrêter le sirolimus
- ☐ EIG (préciser : _____)
- ☐ mauvaise tolérance globale sans EIG

(préciser : _____)

- ☐ demande du patient car « ras le bol »

Reprise au bout de combien de temps : _____ mois

Motifs de la reprise :

- ☐ augmentation de la douleur/gêne fonctionnelle
- ☐ augmentation des saignements/suintements
- ☐ augmentation du volume (au bout de combien de temps : _____ semaines)
- 5^{ème} période d'arrêt

Délai entre initiation du sirolimus et première période d'arrêt : _____ mois

Durée de l'arrêt : _____ mois

Motif(s) :

- ☐ insuffisamment efficace
- ☐ efficacité suffisante pour essayer d'arrêter le sirolimus
- ☐ EIG (préciser : _____)
- ☐ mauvaise tolérance globale sans EIG

(préciser : _____)

- ☐ demande du patient car « ras le bol »

Reprise au bout de combien de temps : _____ mois

Motifs de la reprise :

- ☐ augmentation de la douleur/gêne fonctionnelle

- ☐ augmentation des saignements/suintements
- ☐ augmentation du volume (au bout de combien de temps : _____ semaines)

Efficacité du sirolimus

Le traitement par sirolimus a été maintenu au moins 3 ans chez ce patient. Merci de donner une note entre 0 et 10 d'efficacité pour chaque item :

- Réduction du volume de la malformation : _____/10 ☐ Non applicable
- Prévention de l'augmentation de volume : _____/10 ☐ Non applicable
- Traitement de la douleur et de la gêne fonctionnelle : _____/10 ☐ Non applicable
- Espacer les poussées inflammatoires : _____/10 ☐ Non applicable
- Traitement les complications à type de saignements/suintements : _____/10 ☐ Non applicable
- Traitement les complications à type d'ulcérations : _____/10 ☐ Non applicable
- Traitement d'une anomalie de la coagulation : _____/10 ☐ Non applicable

Tolérance du sirolimus

Sur une échelle de 0 (tolérance extrêmement mauvaise) à 10 (tolérance excellente), comment qualifieriez-vous la tolérance du sirolimus à long terme chez ce patient ? _____/10

Y a-t-il eu des événements indésirables graves (EIG), i.e. nécessitant l'hospitalisation durant la période de prise de sirolimus ? ☐ Oui ☐ Non (*Si non, recueil terminé, merci !*)

Si oui : nombre d'EIG ? ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ > 5

○ EIG1 :

Description brève de l'EIG :

Imputabilité du sirolimus ? ☐ improbable ☐ Possible ☐ Probable

Sirolimus arrêté temporairement puis remis ? ☐ Oui ☐ Non

Sirolimus arrêté définitivement après cet effet ? ☐ Oui ☐ Non

○ EIG2 :

Description brève de l'EIG :

Imputabilité du sirolimus ? ☐ improbable ☐ Possible ☐ Probable

Sirolimus arrêté temporairement puis remis ? ☐ Oui ☐ Non

Sirolimus arrêté définitivement après cet effet ? ☐ Oui ☐ Non

○ EIG3 :

Description brève de l'EIG :

Imputabilité du sirolimus ? ☐ improbable ☐ Possible ☐ Probable

Sirolimus arrêté temporairement puis remis ? ☐ Oui ☐ Non

Sirolimus arrêté définitivement après cet effet ? ☐ Oui ☐ Non

○ EIG4 :

Description brève de l'EIG :

Imputabilité du sirolimus ? ☐ improbable ☐ Possible ☐ Probable

Sirolimus arrêté temporairement puis remis ? ☐ Oui ☐ Non

Sirolimus arrêté définitivement après cet effet ? ☐ Oui ☐ Non

○ EIG5 :

Description brève de l'EIG :

Imputabilité du sirolimus ? ☐ improbable ☐ Possible ☐ Probable

Sirolimus arrêté temporairement puis remis ? ☐ Oui ☐ Non

Sirolimus arrêté définitivement après cet effet ? ☐ Oui ☐ Non

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized cross or star shape with a vertical line through the center.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**

MAILLET Cécilia

55 pages – 5 tableaux – 2 figures

Résumé : Effets à long terme du sirolimus sur les malformations vasculaires à flux lent : données réelles de l'étude observationnelle multicentrique française SIROLO

Contexte. Le sirolimus est un traitement des malformations vasculaires de bas débit (MVBD). Cependant, son utilisation à long terme soulève des questionnements.

Objectifs. L'étude SIROLO visait à évaluer les effets à long terme et la prise en charge en vraie vie du sirolimus oral pour les MVBD en examinant les données de 15 centres français spécialisés dans les anomalies vasculaires.

Méthodes. Les participants ont été inclus rétrospectivement s'ils présentaient une MVBD qui avait été traitée par sirolimus pendant au moins 3 ans au total, en continu ou pas. Les données sur les objectifs de traitement lors de l'initiation du sirolimus, l'efficacité rapportée par les investigateurs, la tolérance, les posologies et l'arrêt du traitement ont été recueillies.

Résultats. Cette cohorte comprenait 67 patients atteints de divers types de MVBD, d'âge moyen 19,6 ans $\pm$ écart-type (ET) de 12,5 ans, dont 35 enfants (52,2%). Il a été constaté une hétérogénéité des objectifs de traitement prédéfinis, le plus fréquent étant l'arrêt de la douleur. La durée moyenne du traitement était de 5,4 ans $\pm$ ET 1,7. La concentration plasmatique moyenne en sirolimus était de 6,4 ng/ml $\pm$ ET 3,7 au cours des 6 premiers mois, et avait tendance à diminuer avec le temps (concentration moyenne au cours des 6 derniers mois : 4,2 $\pm$ 3,2 ng/ml), probablement pour cibler la posologie minimale efficace. Dans l'ensemble, le sirolimus était considéré par les investigateurs comme d'une efficacité continue sur les saignements, les ulcérations et la douleur, et moins efficace pour réduire le volume. Il était considéré comme bien toléré, bien que 6 événements indésirables sérieux aient été rapportés, principalement des infections respiratoires. Dans l'ensemble, 11 patients (16,4%) ont connu au moins une période d'arrêt temporaire, entraînant une réapparition des symptômes et de la reprise du sirolimus en un temps moyen de 6,4 mois $\pm$ ET 9,6. Huit patients (11,9%) sont passés à l'alpélisib en raison de l'efficacité insuffisante du sirolimus.

Conclusion. Cette étude en vie réelle apporte des réponses aux questions fréquemment posées par les patients et les parents avant l'initiation du sirolimus pour les MVBD, telles que la persistance de l'efficacité dans le temps, les effets secondaires à long terme et le délai de réapparition en cas de retrait.

Mots clés : Malformations vasculaires ; Malformations lymphatiques kystiques ; Malformations veineuses ; PI3KCA ; Sirolimus ; Sécurité.

Jury :

Président du Jury: Professeur émérite Gérard LORETTE

Directeur de thèse: Professeur Annabel MARUANI
Membres du Jury: Professeur Denis HERBRETEAU
Docteur Emmanuelle LE BIDRE
Docteur Aline JOLY

Date de soutenance: 26 juin 2024