Traitements médicamenteux dans les malformations artérioveineuses superficielles : revue systématique de la littérature

Travail collaboratif porté par le CHU de Nice



C. Chiaverini

chu de Nice



T. Hubiche



S. Leducq



O. Boccara

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

CHRU HÔPITAUX DE TOURS



R. Moschoi



A. Maruani



S. Mallet

Hôpitaux Universitaires de Marseille | ap hm

MAGEC Centre de référence maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique

fimarad Filière Santé Maladies Rares Dermatologiques

SFDP Société Française de Dermatologie Pédiatrique

Traitements médicamenteux dans les malformations artérioveineuses superficielles : revue systématique de la littérature

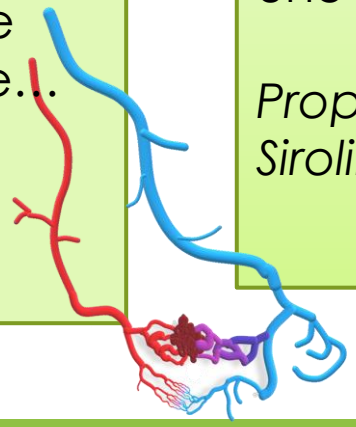
- Vers une stratégie thérapeutique ciblée : une question émergente du groupe de recherche SFDP

Un enjeu clinique majeur :

- Impact fonctionnel et vital.

- Douleurs, Nécrose, ulcération, hémorragie Insuffisance cardiaque…





Prise en charge non codifiée : absence de recommandations

- Aucun traitement pharmacologique avec une AMM

Propranolol, Thalidomide, Sirolimus



Objectif:

Revue systématique de la littérature

Évaluer les indications, l'efficacité et la tolérance des traitements pharmacologiques rapportés dans les malformations artério-veineuses superficielles (MAV)

Travail collaboratif porté par le CHU de Nice

Méthodes

- **Rédaction d'un protocole et enregistrement sur PROSPERO (PICO)**



	Données
Caractéristiques études	Année de publication, financement
Type étude	ECR/cohorte/séries de cas/cas clinique
Caractéristiques des patients	Âge, sexe
Caractéristiques de la MAV	Âge de début, localisation, stade de Schöbinger, génétique, ulcération
Caractéristiques du traitement	Type, âge initiation, dose, durée
Critères de jugement	Efficacité et tolérance

- **Sélection et extraction en doublon indépendant**

	Critères de jugement
Principal	Diminution d'au moins 25% du volume de la MAV sur l'imagerie
Secondaires	Régression de l'ulcération
	Efficacité globale sur le volume
	Efficacité sur la douleur
	Amélioration sur la qualité de vie
	Tolérance



Résultats-1

1432 articles identifiés

Aucun ECR
Étude prospective non randomisée, cohorte, séries de cas, cas cliniques

2008-2025

21 articles inclus

N = 111 patients

Caractéristiques sociodémographiques

- 47,6% d'enfants
- 61,0% de femmes

Caractéristiques de la MAV

- Visage/tête/cou : 66,7%
- Stage III : 49,0%
- Ulcération chez 48,3%
- Âge médian au début des symptômes : 6 ans [0-13]
- Âge médian au début du traitement : 21,5 ans [8-40]

Résultats-2

Durée médiane de traitement : 12 mois [8,5-24,0]

Traitements rapportés

- Trametinib 35 patients — *Stade précoce (I ou II)*
- Sirolimus 33 patients — *Stade III*
- Thalidomide 30 patients — *Stade III*
- Propranolol 8 patients
- Atenolol
- Sotorasib
- Dabrafenib
- Marimastat

Embolisation concomitante : 20,8%

Critères de jugement	Trametinib	Sirolimus	Thalidomide (Pas de données chez l'enfant)
Diminution d'au moins 25% du volume de la MAV sur l'imagerie	Efficace	Peu efficace	Données non rapportées
Régression de l'ulcération	Efficace partielle ou efficace mais peu de données	Efficace partielle ou efficace mais peu de données	Efficace
Efficacité globale sur le volume	Efficace	Peu efficace	Efficace
Efficacité sur la douleur	Données non rapportées	Efficace partielle ou efficace mais peu de données	Efficace
Amélioration sur la qualité de vie	Données non rapportées	Données non rapportées	Données non rapportées

Critères de jugement

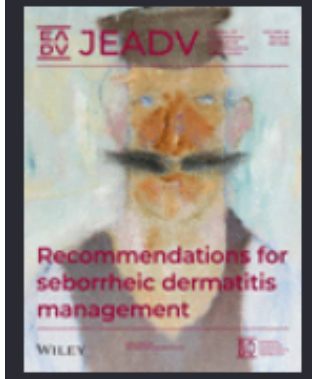
- Efficace
- Peu efficace
- Efficace partielle ou efficace mais peu de données
- Données non rapportées

➢ Conclusion

1ère revue systématique de littérature permettant de définir l'impact et les limites des traitements systémiques pharmacologiques pour les MAV

Résultats principaux :

- Nombre d'études disponibles limité (21 études)
- Absence d'ECR
- Critères de jugement principalement subjectifs et hétérogènes
- Critères décrits uniquement en cas d'amélioration
- Absence de données sur la qualité de vie
- Utilisation concomitante d'embolisation limitant l'évaluation d'efficacité



Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
Volume 40, Issue 9
Sep 2026
Pages 1429-1551, e747-e748, 1552-1556, e749-e836

LETTER TO THE EDITOR

Drug therapy for extracranial superficial arteriovenous malformation: A systematic review

View article page

Thomas Hubiche, Sophie Leducq, Stéphanie Mallet, Olivia Boccara, Laura Gautron, Ruxanda Moschoi, Annabel Maruani

4 novembre 2026

11ème journée nationale

Etude des mécanismes pigmentaires au cours de l'Epidermolyse bulleuse simple à PIGmentation Mouchetée (EPIGM)

Marjorie Heim / Dr Christine Chiaverini

Epidermolyse Bulleuse Simple avec Pigmentation Mouchetée (EBS-PM)

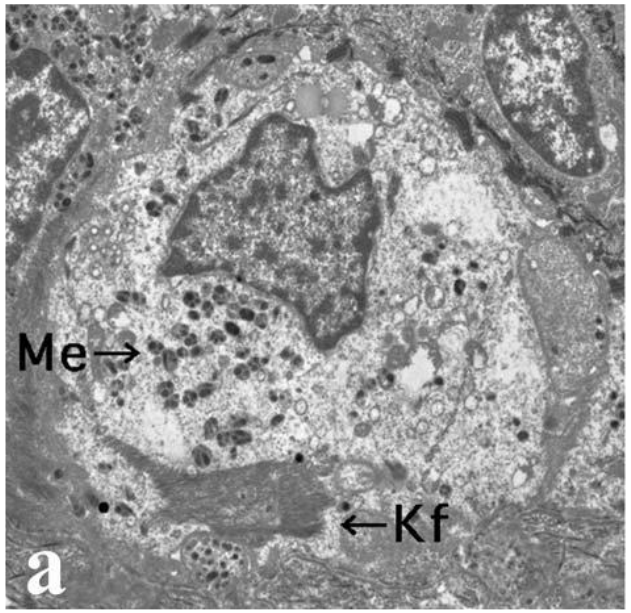
Ce qu'on connait à propos de l'EBS-PM:

- Rare sous-type d'**Epidermolyse Bulleuse Simple** (affecte principalement la **kératine 5 ou 14**)
- **Bulles acrales** qui apparaissent à la naissance ou dans la petite enfance et qui tendent à diminuer avec l'âge
- **Présence d'une hyperpigmentation mouchetée** (tâches de 2-5mm de diamètre), qui apparait plus tard dans l'enfance, se diffuse lentement et ne disparait pas
- **Agrégation de mélanosomes** dans les kératinocytes basaux avec une localisation dispersée dans le cytoplasme. Ne forment pas de coiffe nucléaire.
- **Mutation la plus fréquente**: **KRT5 Pro25Leu** (Uttam, 1996)



CHU de Nice

Kératinocyte, biopsie de patient EBS-PM



Yasukawa, 2005

Epidermolyse Bulleuse Simple avec Pigmentation Mouchetée (EBS-PM)

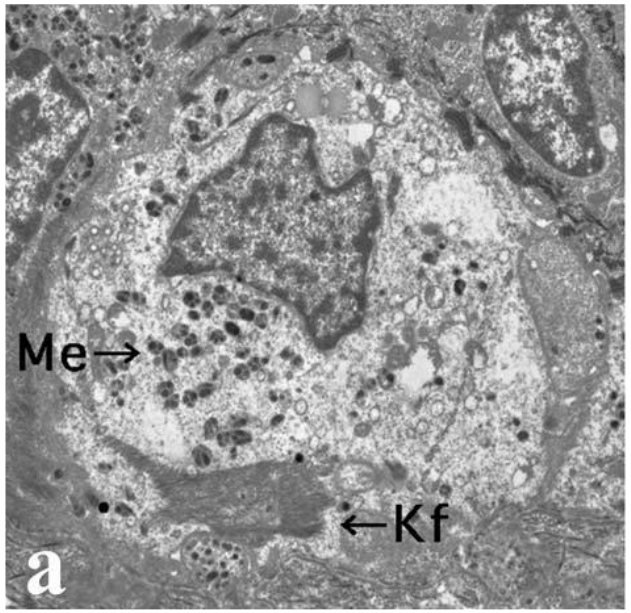
Ce qu'on connait à propos de l'EBS-PM:

- Rare sous-type d'**Epidermolyse Bulleuse Simple** (affecte principalement la **kératine 5 ou 14**)
- **Bulles acrales** qui apparaissent à la naissance ou dans la petite enfance et qui tendent à diminuer avec l'âge
- **Présence d'une hyperpigmentation mouchetée** (tâches de 2-5mm de diamètre), qui apparait plus tard dans l'enfance, se diffuse lentement et ne disparait pas
- **Agrégation de mélanosomes** dans les kératinocytes basaux avec une localisation dispersée dans le cytoplasme. Ne forment pas de coiffe nucléaire.
- **Mutation la plus fréquente**: **KRT5 Pro25Leu** (Uttam, 1996)



CHU de Nice

Kératinocyte, biopsie de patient EBS-PM



Yasukawa, 2005

Ce qu'on ne connait pas:

- **Les mécanismes menant à la pigmentation mouchetée** : Plusieurs troubles pigmentaires avec implication de la kératine 5 ou 14 (Dowling-Degos disease, syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn)
- **Pourquoi cette mutation P25L** en particulier? (~90% des cas)

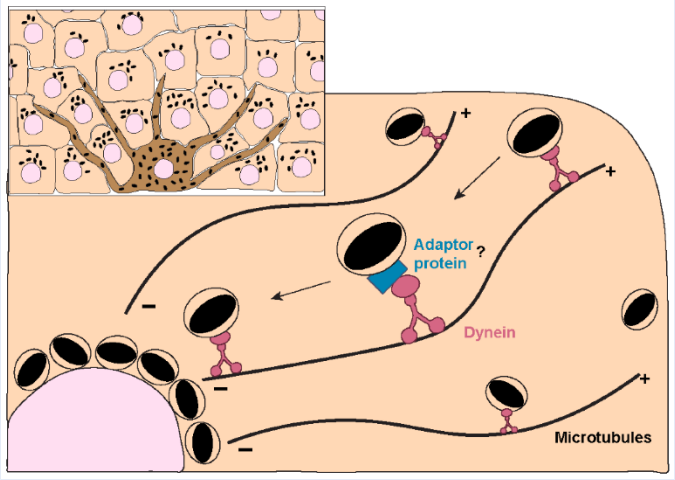
Hypothèses

Sachant que la kératine 5 est exprimée dans la peau par les kératinocytes mais pas par les mélanocytes, les défauts de pigmentation observés dans l'EBS-PM peuvent être causés par :

1) Dysfonctionnement du transport ou de la dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes

Interaction directe ou indirecte de la kératine 5 avec des protéines impliquées dans :

- le transport de mélanosomes dans les kératinocytes (comme la dynéine)
- la dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes (ex : cathepsine V, Rab7b ou des acteurs de l'autophagie)



D'après Bento-Lopes et al, International Journal of Molecular Sciences, 2023

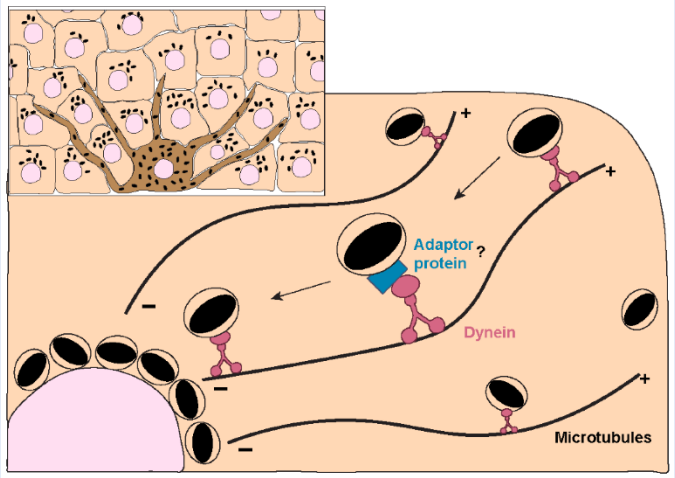
Hypothèses

Sachant que la kératine 5 est exprimée dans la peau par les kératinocytes mais pas par les mélanocytes, les défauts de pigmentation observés dans l'EBS-PM peuvent être causés par :

1) Dysfonctionnement du transport ou de la dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes

Interaction directe ou indirecte de la kératine 5 avec des protéines impliquées dans :

- le transport de mélanosomes dans les kératinocytes (comme la dynéine)
- la dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes (ex : cathepsine V, Rab7b ou des acteurs de l'autophagie)

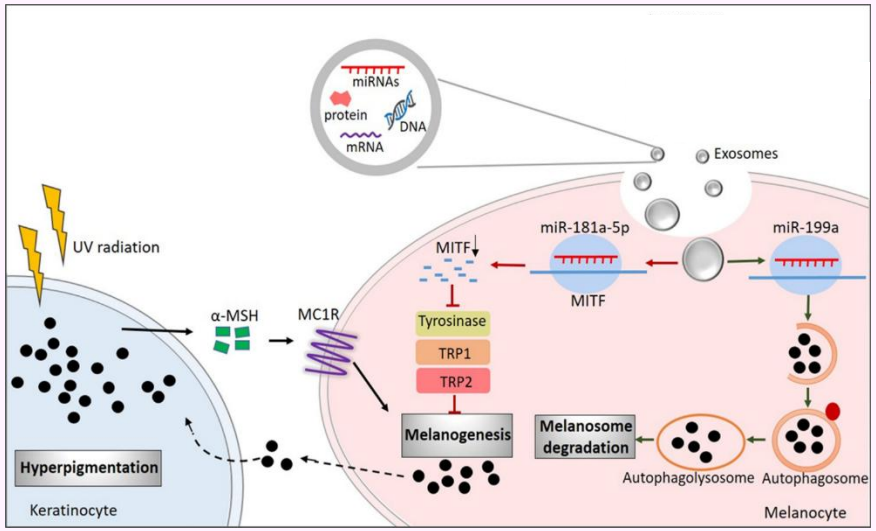


D'après Bento-Lopes et al, International Journal of Molecular Sciences, 2023

2) Altération du dialogue mélanocytes-kératinocytes causant une modification de la mélanogenèse

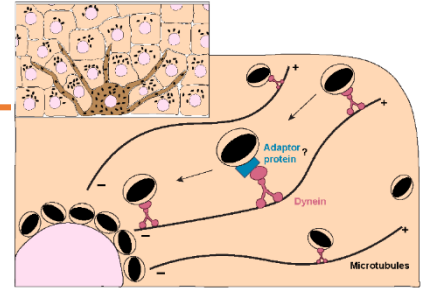
Effet de la kératine 5 sur l'expression ou la sécrétion de facteurs kératinocytaires régulant la mélanogenèse:

- Hormones : α-MSH, ET-1, KGF,…
- miARN exosomaux



D'après Wang et al, Stem Cell research and Therapy, 2021

Résultats liés à la 1ere hypothèse



- **Analyse en spectrométrie de masse des partenaires de K5: Immunoprecipitation de K5 WT, P25L ou D158H à partir de HaCaT lysés**

Protéines enrichies dans les échantillons WT et D158H (seuil : 3x plus)

Protein names	Gene names	function in keratinocytes	Student's T-test Significant	-Log p-value	FC P25_L_WT_D158H	
RNA-binding protein 4;RNA-binding protein 4B	RBM4;RBM4B		+	1,77706027	-1,525577227	
DnaJ homolog subfamily C member 16	DNAJC16		+	2,6856461	-1,564437548	
NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 5	NDUFA5		+	1,70475953	-1,59826088	
DnaJ homolog subfamily B member 12	DNAJB12		+	1,82837968	-1,621256193	
Thyroid hormone receptor-associated protein 3	THRAP3		+	1,4122964	-1,727199872	
Transcription factor 12	TCF12	Cellular differentiation	+	1,58822257	-1,740485191	
PDZ domain-containing protein 11	PDZD11		+	1,70199237	-1,760189374	
Small nuclear ribonucleoprotein F	SNRPF		+	3,62953638	-1,781453133	
39S ribosomal protein L49, mitochondrial	MRPL49	possible contaminant	+	1,63916492	-1,786517143	
Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 6	CPSF6		+	1,31833812	-1,883865674	
Serine/threonine-protein kinase TAO3	TAOK3		+	2,35912606	-1,917908351	
LIM domain-containing protein 1	LIMD1		+	1,79108841	-2,312181155	
Histone-lysine N-methyltransferase SETDB1	SETDB1		+	5,35781114	-6,060032209	
Dynein light chain 1, cytoplasmic;Dynein light chain 2, cytoplasmic	DYNLL1;DYNLL2		+	1,40570804	-0,605010986	(x1,5)
Gremlin-1	**GREM1**			**1,26234587**	**- 5,746572812**	

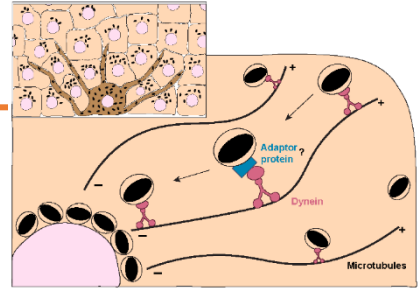
-> RNA processing, spliceosome

-> cellular stress and membrane organization

->transcriptional regulation, chromatine

-> mitochondria related

Résultats liés à la 1ere hypothèse

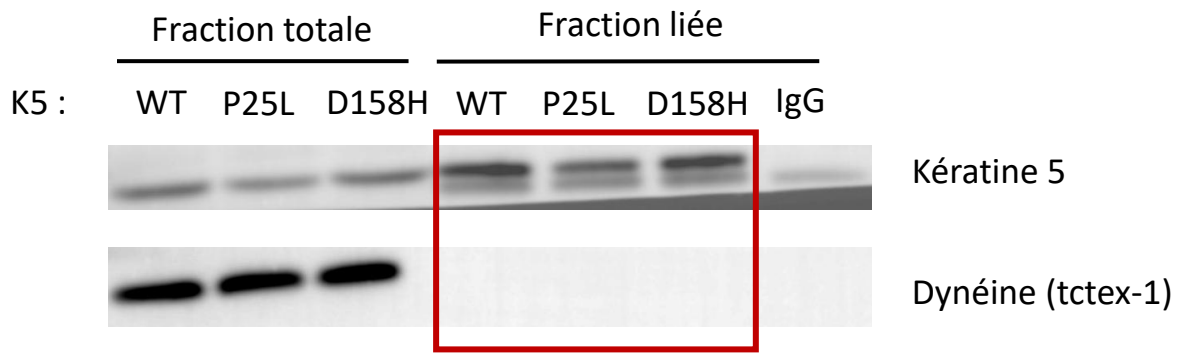


- **Analyse en spectrométrie de masse des partenaires de K5: Immunoprécipitation de K5 WT, P25L ou D158H à partir de HaCaT lysés**

Protéines enrichies dans les échantillons WT et D158H

-> DYNLL1 : chaine légère de la dynéine (différente de tctex-1)
Impliquée dans le transport dépendant de la dynéine mais également dans l'organisation du cytosquelette, l'apoptose et différentes voies de signalisation

- **Pas d'interaction K5/dynéine (tctex-1)**
  Résultats préliminaires à l'analyse en spectrométrie de masse



Co-immunoprécipitation à partir de lysats de cellules HaCaT

- **En cours :**
  - Nouvelle co-IP avec cross-linking (création de liaison chimiques solides entre les protéines)
  - Si résultats intéressants : Proximity Assay Ligation (observation de la proximité entre protéines en microscopie à fluorescence)

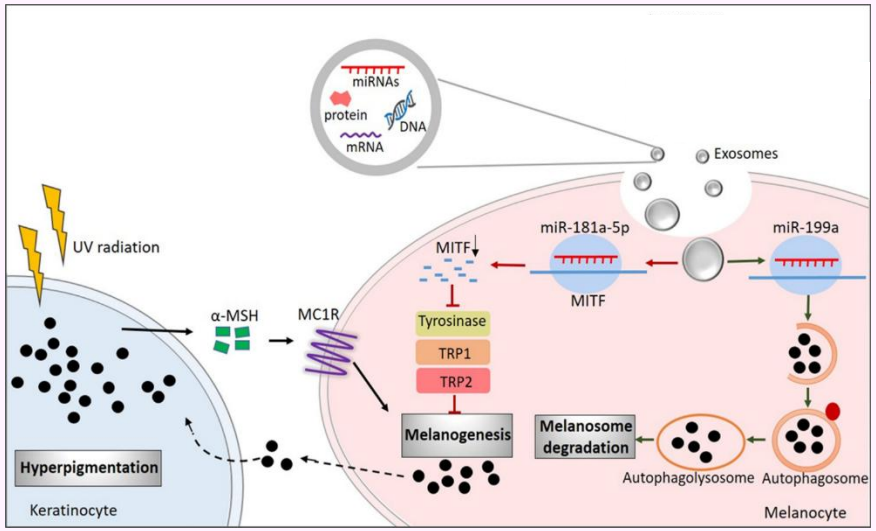
Hypothèses

Sachant que la kératine 5 est exprimée dans la peau par les kératinocytes mais pas par les mélanocytes, les défauts de pigmentation observés dans l'EBS-PM peuvent être causés par :

2) Altération du dialogue mélanocytes-kératinocytes causant une modification de la mélanogenèse

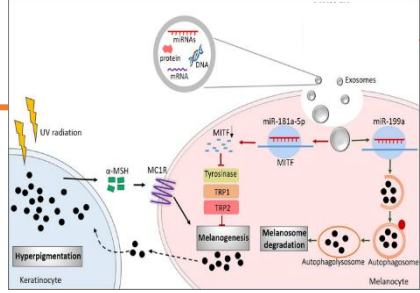
Effet de la kératine 5 sur l'expression ou la sécrétion de facteurs kératinocytaires régulant la mélanogenèse:

- Hormones : α-MSH, ET-1, KGF,…
- miARN exosomaux



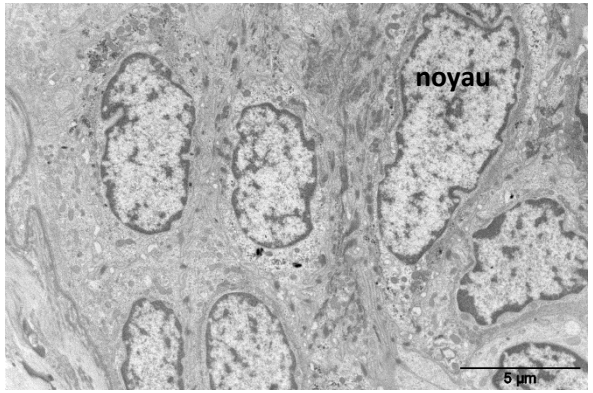
D'après Wang et al, Stem Cell research and Therapy, 2021

Observation des biopsies de patient EBS-MP

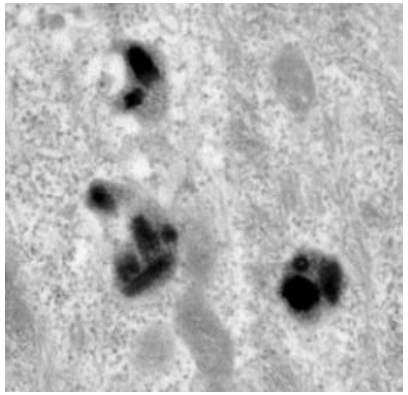


→ Différence de mélanogenèse entre les zones normales et les zones hyperpigmentées ?

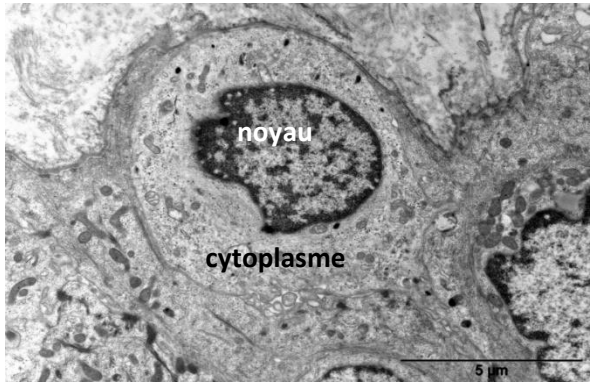
Zone normale



kératinocytes



mélanosomes

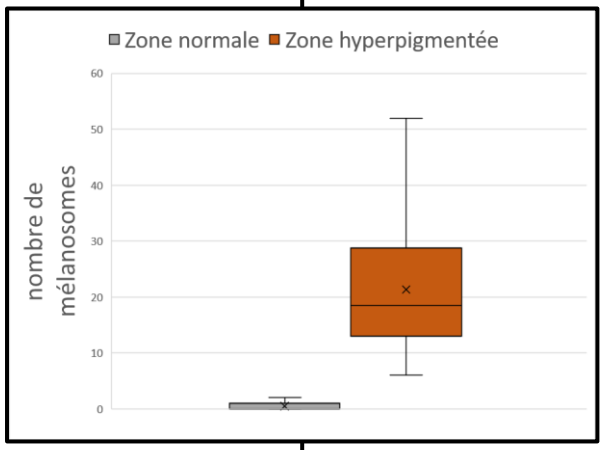


mélanocyte

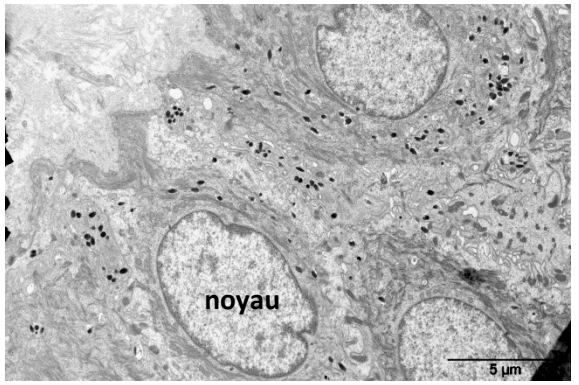
→ **Très peu de mélanosomes visibles dans les kératinocytes**

→ **Mélanocytes contenant peu de mélanosomes**

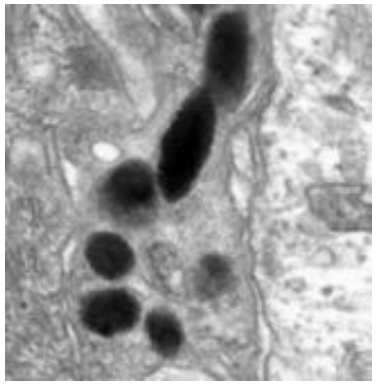
→ **Aspect des mélanosomes : certains larges and isolés, mais plusieurs petits regroupés en cluster (typique des peaux claires)**



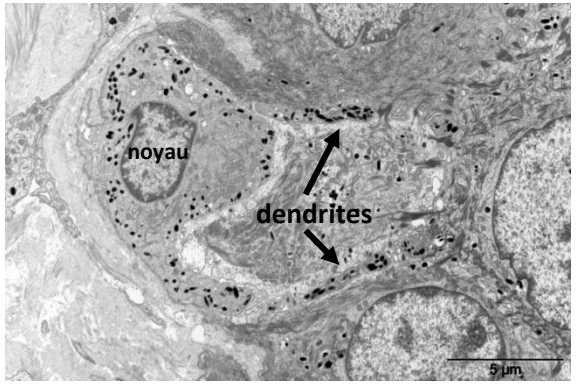
Zone hyperpigmentée



kératinocytes



mélanosomes



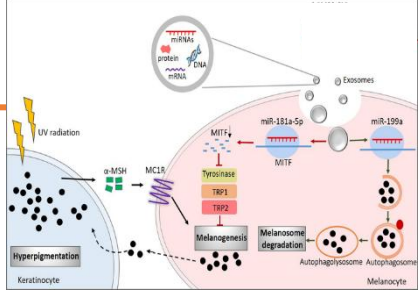
mélanocyte

→ **Beaucoup de mélanosomes visibles dans les kératinocytes, présents aussi dans les couches supérieures de l'épiderme**

→ **Mélanocytes remplis de mélanosomes**

→ **Aspect des mélanosomes : larges et isolés (typique des peaux sombres)**

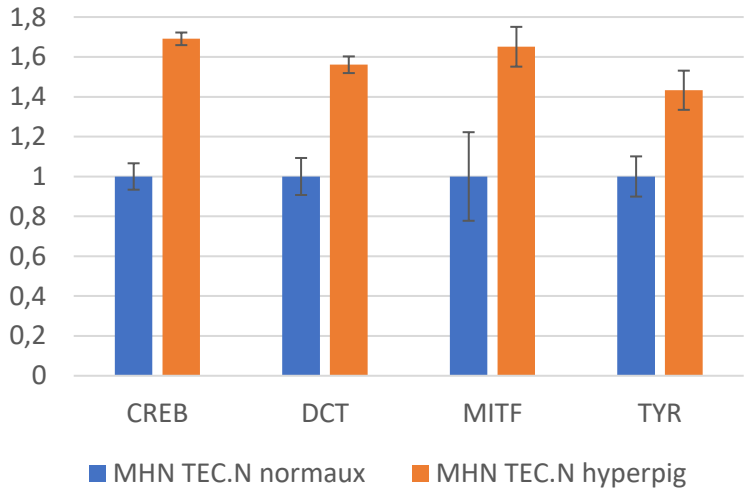
Observation des biopsies de patient EBS-MP



→ Différence de mélanogenèse entre les zones normales et les zones hyperpigmentées ?

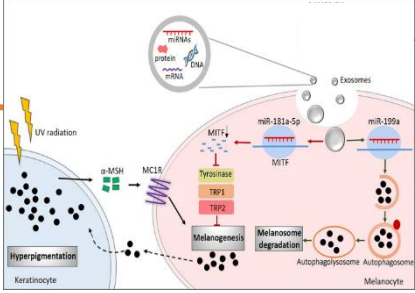
- **Augmentation de l'expression des gènes de la mélanogenèse dans les MHN isolés de la zone hyperpigmentée (cellules en culture plusieurs semaines sans kératinocytes)**

qPCR : RNA extracted from the MHN of patient TEC.

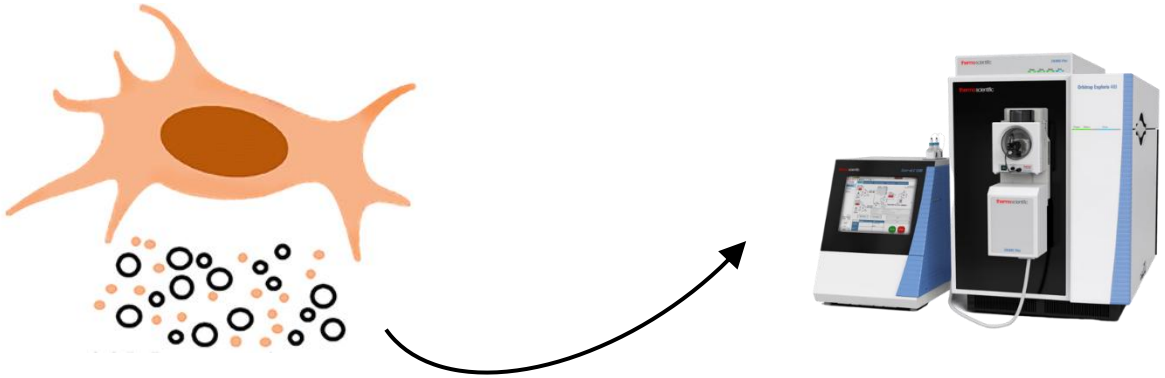


- Pas juste un problème mécanique de transport de mélanosomes dans les Kc
- K5 est exprimé dans les Kc : **des facteurs sécrétés agissent sur la mélanogenèse dans les Mc** (hormones, miRNA)
- Expression stable dans le temps : mécanisme épigénétique ? Implication de miRNA ?

Résultats liés à la 2nde hypothèse



- **Comparaison des sécrétomes de HaCaT K5 WT/ P25L/ D158H**

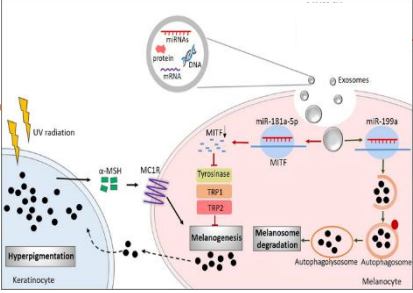


-> Protéines retrouvées en plus grande abondance dans condition P25L:

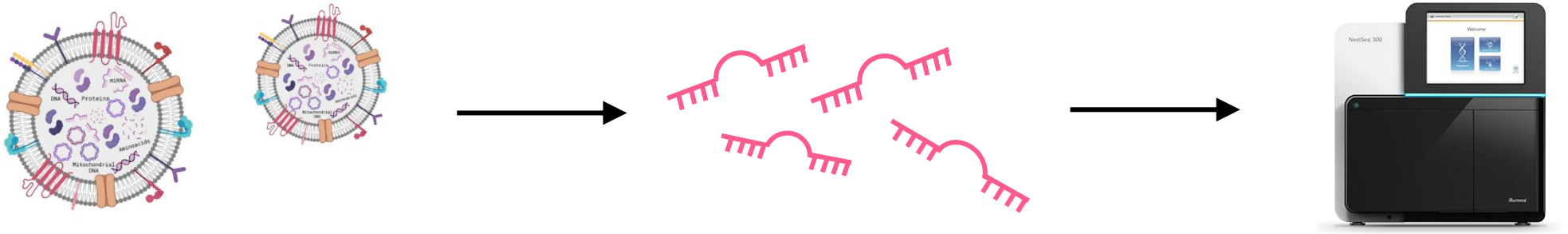
- Acteurs de la protéolyse extracellulaire
- Famille du TGF-β
- Réponse au stress protéotoxique

L'exploitation des résultats de cette analyse sera l'objet d'un stage M2 d'une étudiante interne en dermo-pédiatrie

Résultats liés à la 2nde hypothèse



- **Comparaison des miRNA exosomaux des HaCaT K5 WT/ P25L/ D158H / mCherry**



-> **protocole optimisé**

- concentration des sécrétomes avec Pierce concentrator 3kDa MW cut-off
- extraction des exosomes avec exoeasy maxi kit
- extraction des miRNA avec Total exosome RNA and protein isolation kit (invitrogen)
- vérification de la présence d'un miR sélectionné: 203a avec kit Taqman Advanced miRNA assays

-> **En cours** : avant d'envoyer pour RNA sequencing, observation si variations d'expression de candidats miR (connus pour jouer un rôle dans la mélanogenèse) entre les différentes conditions avec le Taqman miR assays