



HAL
open science

Malformations capillaro-veineuses cutanées au cours d'une cavernomatose cérébrale avec mutation KRIT 1

Camille Dubois

► **To cite this version:**

Camille Dubois. Malformations capillaro-veineuses cutanées au cours d'une cavernomatose cérébrale avec mutation KRIT 1. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297477

HAL Id: hal-03297477

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297477v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2018

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

Par Dubois Camille

Le 31 Octobre 2018

**Malformations capillaro-veineuses cutanées au cours
d'une cavernomatose cérébrale avec mutation *KRIT 1***

Président du jury :

Monsieur le Professeur Schmutz Jean-Luc

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Bracard Serge

Madame le Professeur Bursztejn Anne-Claire

Madame le Docteur Humbertjean-Selton Lisa

Monsieur le Docteur Charbit Laurent

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY –
Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE –
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER -
Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET –
Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER -
Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY –
Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre service et transmis vos connaissances ainsi que votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez accompagnés avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Serge BRACARD

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Médecine Vasculaire, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de votre implication et de votre collaboration avec notre équipe.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en dermatologie.

Merci de votre patience, de votre disponibilité et du temps que vous nous avez accordé pour mener à bien ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Lisa HUMBERTJEAN-SELTON

Praticien Hospitalier de Neurologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Laurent CHARBIT

Je te remercie de l'honneur que tu me fais en acceptant de juger et corriger ce travail.

Je te remercie Dr CHARBIT, en tant que chef pour ton savoir que tu nous as transmis.

Je te remercie Dr CHARBIT, en tant qu'ami pour ton soutien et pour tous ces bons moments partagés.

Tu trouveras dans ce travail toute l'expression de mon respect et de notre amitié.

A ma famille

A mes parents, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi tout au long de ce parcours. C'est grâce à vous que j'ai pu arriver au bout de mes études. J'espère avoir été présente dans les moments difficiles que l'on a traversés autant que vous l'avez été pour moi pendant mes études. Je vous remercierai toute ma vie pour tout ce que vous faites pour moi au quotidien. Je vous aime.

A ma sœur, ma Puce d'amour. Ça a été difficile de te voir partir loin de moi, mais malgré la distance tu as su m'apporter ton soutien en permanence, et je te remercie pour tous tes conseils. Je serai toujours là pour toi.

A toi, Romain, mon Titoune (Oui j'ai osé) pour être dans ma vie, pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien. Tu as su me soutenir tous les jours pour me permettre d'y arriver, avec tes conseils précieux, nos moments magiques, et nos fous rires. Merci pour ta compréhension. Je t'aime mon Titoune.

A mon frère Thom, ma belle-sœur Maud et à mes deux puces, vous me comblez d'amour au quotidien, vous avez toujours su être présente pour moi.

A mes beaux-parents, Isabelle et Eric. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour nous, et à tous ces bons petits plats qui m'ont fait tenir dans les moments difficiles ! Je ne pourrai que vous remercier de vos délicates attentions au quotidien.

A mon Jojo, mon beau-frère, pour toutes ces heures passées ensemble à réviser à la BU, pour ton soutien durant ces années, pour m'avoir évité d'arriver à la BU avec mon short jaune, pour l'ami que tu es au quotidien. Je serai toujours là pour toi.

A ma petite mamie, et à mon grand-père qui n'est plus avec nous, merci pour la passion de la vie que tu m'as transmise.

A mon oncle et ma tante, Pascal et Claudiane, à Maelle, mes beaux-frères Jean Christophe et Nigoulad, pour l'intérêt que vous avez pu porter sur mes études et vos encouragements.

A ma belle-sœur, Maelle, pour ta folie, ta gentillesse, pour tous les conseils beauté que tu m'as donné.

A toutes les personnes qui ont contribué à ma formation

Au service de Dermatologie du CHU de Nancy :

Au Dr Claire Poreaux : merci pour toutes les connaissances précieuses que tu m'as apprises, et ta présence pendant ma formation.

Au Dr Florence Granel, merci de m'avoir fait partager tes connaissances sur l'oncodermatologie, ainsi que ton aide et disponibilité à toute épreuve.

Au Dr Fadia Doumat-Batch, merci pour l'aide que tu nous apportes et tes connaissances partagées.

Au Dr Fanny Brault, un grand merci pour ton accompagnement pendant mon internat, à ton soutien psychologique en tant que co-interne, puis chef. Ainsi qu'à tous ces bons moments passés et ces nombreux fous rires en ta compagnie. MERCI.

Au Dr Julie Waton, Dr Estelle Freling, et au Dr Anne-Lise Pinault, merci pour votre aide en dermatologie, et votre disponibilité.

Au service de Dermatologie du CHR de Metz-Thionville :

Au Dr François Truchetet, je vous remercie de m'avoir fait découvrir cette magnifique spécialité pendant mon externat, vous avez su me transmettre votre passion et me donner l'envie d'en faire ma profession. Merci d'avoir fait grandir cette passion tout au long de mon internat, par toutes vos connaissances partagées, et votre implication dans notre formation. Merci pour votre soutien, et votre dévouement pour me permettre d'intégrer le CHR de Metz-Thionville.

Au Dr Jean-François Cuny, je vous remercie pour le partage de vos connaissances pendant ses six mois à l'hôpital Legouest

Au Dr Jean Pouaha, merci pour les conseils que vous m'avez donné en chirurgie dermatologique.

Au Dr Philippe Muller pour nous transmettre vos connaissances dans la bonne humeur.

Au Dr Amélie Schoeffler, et au Dr Liegon Anne-Laure, merci pour votre aide, et votre accompagnement auprès des internes.

Au Dr Axelle Bonhomme, merci pour tout ce que tu m'as transmis pendant ce semestre à Legouest, ainsi que ta précieuse aide pour mon avenir. Je suis heureuse de pouvoir travailler avec toi.

Au Dr Gabrielle Clerc, merci pour la super cointerne que tu as été pendant notre semestre à Thionville, pour ta gentillesse, ta générosité, tu as été présente pour moi dans les moments difficiles, et je t'en remercie.

A tous les médecins rencontrés pendant mon internat et qui m'ont accueilli dans leur spécialité en particulier :

A Christèle, Anne et Barthélémy pour m'avoir fait découvrir la dermatologie libérale, merci de m'avoir partagé votre expérience.

Au service de Diabétologie-Endocrinologie du CHR de Metz-Thionville : au Dr Teresa Crea, au Dr Stéphanie Malvaux, au Dr Coralie Mettavant, Dr Ludovic Coupez et au Dr Nora Chesne pour m'avoir fait découvrir votre spécialité et les connaissances que vous m'avez apporté. Merci pour votre soutien, votre générosité et votre sympathie tout au long de ce semestre.

Au service de Médecine interne du CHRU : au Dr Shirine Mohammed, Dr Joelle Deibener pour avoir partagé le secret de la médecine interne, et m'avoir accompagné pour ce premier semestre d'internat.

Au service de Rhumatologie du CH de Briey : au Dr Yves Deblais et au Dr Anca Pasteanu pour le temps que vous m'avez accordé à me transmettre votre savoir en rhumatologie.

A tous les externes, les infirmières, les secrétaires et aides-soignants que j'ai rencontrés et qui m'ont aidé.

A mes amis, et co-internes

A Eva, Marion, et Lisa : pour toutes ces années de médecine passées ensemble à se soutenir, mais aussi à toutes nos soirées plus ou moins folles ! Un grand merci les filles.

A Anne-Sophie, pour cette amitié depuis la première année de médecine, merci pour l'intérêt que tu as porté sur mes études, ton écoute, tes conseils. Et l'amie que tu es dans ma vie.

A Cyrille, Agathe, John, Claire, Xavier, Alexis, Thomas et Maria, Antoine : merci à chacun de vous pour les encouragements que vous m'avez apportés pour me permettre d'y arriver, à tous ces moments magiques et inoubliables partagés avec vous. Mention particulière à Thomas Debuire pour ton enseignement sur le sauvetage en mer.

A toi mon Lolo, pour ton soutien depuis mon début d'internat en tant que référent, puis à l'ami que tu es devenu à mes yeux, sans toi je n'y serai pas arrivée. Ainsi que pour toutes ces contres visites tellement fun avec toi ! Tu es ma plus belle rencontre de cet internat.

A Alex et Mazen : merci les loulous pour tous ces bons moments passés ensemble et ces nombreux fous rires durant ce semestre, vous avez su m'encourager, me soutenir et me donner de précieux conseils. Et surtout vous avez eu beaucoup de patience pour me supporter !

A Coco et Nora pour votre bonne humeur, c'était un plaisir d'avoir partagé ces six mois avec vous.

A Sandra, pour ta douceur, c'était un plaisir d'avoir pu travailler avec toi, ces jeudis en phlébologie.

A mes co-internes de dermatologie : Ambre, ma Renée, les liens se sont noués après notre premier semestre en médecine interne, tu as été une co-interne en or à mon égard. A Anne, mon Alsace, pour ton aide précieuse tout au long de mes semestres, pour ta gentillesse, j'espère un jour découvrir le Décathlon à Wittenheim ! A Hélène et Valérie, pour votre soutien quotidien dans les derniers mois (et à Orlando pour son power point qui nous aura fait bien rire) ! A Julie pour ta bonne humeur et le regret de n'avoir passé un semestre en ta compagnie ! A Jordan, Hélène, pour votre soutien psychologique pendant nos pauses déjeuners en allergologie... ! Béatrice pour avoir vécu un séminaire de chirurgie mémorable et notre complicité sans faille ! A Léa pour

ta joie de vivre ! A Laury, Emma, Estelle, Margaux, Sophie pour votre soutien en tant que co internes. A Marion, et Diane avec qui je n'ai pas eu le plaisir de travailler.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	20
I. INTRODUCTION	21
1. Nosologie et classification des anomalies cutanées vasculaires.....	22
2. Les malformations cavernueuses cérébrales	24
3. Les malformations vasculaires veineuses syndromiques	28
3.1. Le syndrome de BEAN ou « Blue Rubber Bleb naevus syndrome ».....	28
3.2. La malformation glomuveineuse (MGV).....	29
4. Bibliographie.....	31
II. ARTICLE	35
1. Résumé.....	37
2. Abstract	38
3. Introduction	39
4. Observation	39
5. Discussion	41
6. Conclusion.....	45
7. Bibliographie.....	46
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	49
1. Bibliographie :.....	54
IV. ANNEXES	56

ABREVIATIONS

MCC : Malformations Caverneuses Cérébrales

MGV : Malformations Glomuveineuses

HCCVM: Hyperkeratotic Cutaneous Capillary-Venous Malformation

HHT : Téliangiectasies Héritaires Hémorragiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ADV: Anomalies du développement veineux

I. INTRODUCTION

1. Nosologie et classification des anomalies cutanées vasculaires

Les malformations vasculaires sont des dysplasies d'origine embryonnaire développées au dépend du système vasculaire. Ces malformations vasculaires congénitales concernent 0,3 à 0,5% de la population ¹. Elles peuvent se développer plus tardivement sous l'effet de différents facteurs comme les facteurs hormonaux. La classification des anomalies vasculaires regroupe les tumeurs et les malformations vasculaires. Ces anomalies étaient désignées sous le nom « d'angiomes », impliquant une confusion dans la terminologie avec l'utilisation des mêmes termes pour désigner des entités différentes. Cette confusion est entretenue par des imprécisions nosologiques concernant la nature tumorale ou malformative avec une prise en charge qui diffère selon l'anomalie vasculaire. D'autres termes sont utilisés dans la littérature : angiomes caverneux, hémangiomes caverneux, cavernomes. Les travaux de J.J. Merland ² ont permis d'aboutir à une classification basée sur la clinique, l'histologie, et l'hémodynamique.

Cette classification divise les anomalies vasculaires en deux groupes : les hémangiomes et les malformations vasculaires superficielles. Une nouvelle classification s'est imposée suite à l'apparition de nouvelles entités. Il s'agit de la classification réalisée par l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) en 1996, revisitée en 2014 puis récemment en 2018³. Cette classification sépare les tumeurs et les malformations vasculaires. Les tumeurs vasculaires sont séparées en trois groupes : les tumeurs vasculaires bénignes, localement agressives, et malignes.

Les malformations vasculaires, quant à elle, sont classées en malformations simples, combinées ou associées à d'autres anomalies non vasculaires (osseuses ou viscérales) représentées par des syndromes dysgénésiques complexes. Les malformations vasculaires peuvent atteindre tous les types de vaisseaux : les capillaires, les veines, les lymphatiques, ou artérioveineuses. Il s'agit

d'anomalies vasculaires simples non tronculaires. Cette classification distingue également les anomalies vasculaires simples de type tronculaire, ce sont les anomalies congénitales de la taille et de forme des troncs vasculaires tels que les aplasies, les hypoplasies, les sténoses, les ectasies, les fistules ou la persistance anormale de vaisseaux embryonnaires.

Les malformations vasculaires combinées comprennent deux ou plusieurs anomalies au sein d'une même lésion, comme les malformations capillaro-veineuses, capillaro-veinolymphatiques ou capillaro-artérioveineuses.

Les malformations capillaires sont représentées par les angiomes plans et les télangiectasies, (incluant la maladie de Rendu Osler ou télangiectasies héréditaires hémorragiques). Pour les malformations veineuses, cette classification distingue les malformations veineuses communes, les malformations veineuses cutanéomuqueuses héréditaires, le syndrome de Bean, la malformation glomuveineuse, le syndrome de Maffucci, ou encore les malformations veineuses verruqueuses. Les malformations lymphatiques sont classées en malformations lymphatiques communes et généralisées. Il faut les différencier des lymphœdèmes, qui correspondent à un œdème d'une partie du corps secondaire à l'accumulation du liquide lymphatique.

Sur le plan hémodynamique, les malformations artério-veineuses sont des malformations vasculaires à haut débit contrairement aux malformations veineuses, capillaires et lymphatiques qui appartiennent aux malformations vasculaires à flux lent. Les malformations cérébrales caverneuses sont quant à elles aussi des malformations vasculaires lentes.

2. Les malformations cavernueuses cérébrales

Les malformations cavernueuses cérébrales (MCC) sont des malformations vasculaires représentées en histologie par des cavités capillaires anormalement dilatées sans interposition de tissus parenchymateux. L'aspect macroscopique est une masse bleuâtre, polylobée parfois kystique prenant un aspect « muriforme »⁴ d'aspect bien limité par rapport au tissu de voisinage. La prévalence des cavernomes cérébraux est estimée entre 0,2 à 0,9% de la population générale⁵. En 2017, Kelly et al estimaient la prévalence des MCC à 0,46% chez des patients âgés de 50 à 89 ans⁶. Les malformations cavernueuses cérébrales représentent 5 à 10% des malformations vasculaires cérébrales⁷. Les cavernomes sont majoritairement localisés dans le système nerveux central, et principalement au niveau supra tentoriel. Les localisations médullaires sont rares et présentes dans 10% des cavernomes cérébraux⁴. Dans 50 à 80% des cas, les cavernomes sont asymptomatiques⁸ et sont découverts fortuitement suite à la réalisation d'une IRM cérébrale. Les symptômes cliniques dépendent de la localisation de ces cavernomes cérébraux, il peut s'agir de crises d'épilepsie, de céphalées, d'hémorragies, ou de signes de focalisation. L'épilepsie est la manifestation neurologique la plus fréquente du fait de la localisation plus importante des cavernomes au niveau supra tentoriel⁹.

Sur le plan radiologique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic des cavernomes cérébraux. L'analyse des cavernomes par une IRM cérébrale a permis de définir une classification neuroradiologique comportant 4 stades⁹. Le type 1 correspond à un hypersignal en T1 et T2 évoquant un saignement aigu. Le type 2 a une association d'hémorragie aiguë et ancienne, pouvant être associé à des calcifications se traduisant par un aspect mixte d'hyper et d'hyposignal, entouré d'un aspect d'hyposignal en T1 et T2. Cet aspect radiologique constitue l'aspect le plus typique. Le type 3 et 4 se traduisent respectivement par des

hyposignaux en T1 et T2 et des hyposignaux en séquence écho de gradient montrant des cavernomes matures, en général asymptomatique. Le type 3 et 4 sont principalement observés dans les formes familiales. Ainsi, les séquences en écho de gradient sont indispensables dans le suivi des formes familiales. L'angiographie ne permet pas de visualiser les cavernomes car ils sont situés au niveau des capillaires, contrairement aux fistules et aux malformations artérioveineuses.

Les principaux diagnostics différentiels sont, chez les sujets âgés, l'angiopathie hypertensive et l'angiopathie amyloïde responsables de saignements intracérébraux et les métastases hémorragiques des néoplasies rénales ou des mélanome chez les patients plus jeunes. D'autres diagnostics différentiels sont à évoquer comme les malformations artério-veineuses thrombosées ou les tumeurs calcifiées.

Le risque hémorragique des cavernomes est estimé entre 0,7 et 4,2%¹⁰. Il est plus important en cas de présentation hémorragique initiale. Dans ce cas, le risque de récurrence hémorragique est de 18% la première année puis décroît autour de 9 % après la deuxième année, pour atteindre 1% après la troisième année¹⁰. Le nombre de lésions ainsi que la taille des cavernomes ne semblent pas être identifiés comme facteurs de risque hémorragiques, cependant ces données diffèrent selon les études¹¹.

Les cavernomes cérébraux peuvent être observés sous forme sporadique ou familiale. Dans les formes héréditaires, ils sont transmis selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance clinique et radiologique incomplète. Les formes familiales ont été rapportées pour la première fois par Kufs en 1928¹². La fréquence de ces formes familiales est estimée à 10% au sein de la population caucasienne¹³ et sont plus fréquentes dans les populations hispanoaméricaines¹³. La particularité des formes familiales est la présence de lésions cérébrales multiples contrairement aux formes sporadiques où les lésions

cérébrales sont uniques et associées à des anomalies du développement veineux (ADV)¹⁴.

Sur le plan génétique, trois gènes ont été identifiés dans ces formes familiales. Il s'agit de *KRIT1*, *CCM2* et *PDCD10*^{15,16}. La mutation *KRIT1*, localisée sur le chromosome 7q, est composée de 16 exons et code pour une protéine nommée KRIT1 (KREV1 interaction trapped 1)¹⁷. *CCM2* contient 10 exons et code pour une protéine nommée malcavernin, *PDCD10* (anciennement CCM3) contient 7 exons et code pour une protéine, PDCD10. Les mutations de ces gènes induisent un codon stop aboutissant à une perte de fonction. La mutation *KRIT1* a été découverte pour la première fois en 1995^{16,18} puis Craig et al en 1998¹⁵ ont rapporté l'existence de deux nouveaux loci : *CCM2* sur le chromosome 7p et *PDCD10* sur le chromosome 3q. La mutation *KRIT1* est la plus fréquente, retrouvée dans 50% des cas. La mutation du gène *CCM2* est présente chez 15% des patients, et 10% des cas pour la mutation du gène *PDCD10*¹⁵. La mutation du gène *CCM3* est associée à une forme plus agressive avec un risque hémorragique plus élevé et des manifestations cliniques plus précoces chez l'enfant, ainsi qu'à la présence de méningiomes¹⁹.

Les atteintes extra neurologiques sont rares et ont été décrites dans les formes familiales. Les atteintes ophtalmologiques et dermatologiques sont les plus fréquemment décrites. La fréquence des atteintes rétiniennes est estimée à 5%²⁰ des cas et celle des manifestations cutanées à 9% selon une étude menée par Sirvente et al²¹. Les signes cutanés peuvent être des malformations capillaires, veineuses, ou capillaro-veineuses hyperkératosiques appelée HCCVM pour « *Hyperkeratotic Cutaneous Capillary-Venous Malformation* »²². Ces lésions d'HCCVM se présentent sous la forme d'une plaque hyperkératosique de couleur rouge-violet foncée associée à une coloration bleutée en périphérie. La lésion s'étend dans le derme et l'hypoderme, et se compose de capillaires dilatés et de canaux veineux avec un épiderme hyperkératosique²². Les lésions

d'HCCVM sont congénitales, non évolutives, et siègent principalement sur la racine des membres.

Le pronostic des cavernomes familiaux est mal connu. Un des facteurs pronostic important, en terme de handicap, serait la localisation des cavernomes dans le tronc cérébral ^{4,23}. D'autres facteurs sont mentionnés comme des facteurs aggravants : il s'agit de l'utilisation de traitements anticoagulants, d'antécédents d'hémorragies cérébrales et le sexe féminin ²³. Mais l'implication de ces facteurs en tant que facteurs de risque hémorragiques est controversée dans la littérature¹¹.

Sur le plan thérapeutique, un traitement chirurgical peut être proposé en cas de cavernome unique, facilement accessible en prévention d'une hémorragie cérébrale, ou pour un patient qui nécessiterait un traitement anticoagulant. La prise en charge chirurgicale peut être proposée en cas de cavernome unique et si la lésion est facilement accessible en prévention d'une hémorragie cérébrale, ou pour un patient qui nécessiterait un traitement anticoagulant. Il n'est pas recommandé de survenir à une intervention chirurgicale pour des lésions asymptomatiques en particulier si les cavernomes sont multiples ou situés dans le tronc cérébral. Sur le plan médical, les traitements antiépileptiques sont proposés en première intention pour les patients ayant présenté des crises épileptiques. En cas de résistance à des traitements antiépileptiques, une intervention chirurgicale peut se discuter ²⁴. La radiochirurgie, est une alternative thérapeutique pour les cavernomes uniques et hémorragiques lorsque le risque chirurgical est trop important, notamment dans les localisations du tronc cérébral ²⁵. Cet option thérapeutique n'est pas retenue dans les formes familiales avec des localisations multiples ou pour traiter des cavernomes asymptomatiques.

3. Les malformations vasculaires veineuses syndromiques

3.1. Le syndrome de BEAN ou « Blue Rubber Bleb naevus syndrome »

Le syndrome de Bean a été reconnu pour la première fois par Gascoyen en 1860, puis en 1958, Bean nomma ce syndrome le « Blue Rubber Bleb naevus syndrome ». Le syndrome de Bean est rare, en 2014, seuls 200 cas étaient répertoriés sur la base de données MEDLINE ²⁶. Le syndrome de Bean est représenté par l'association de malformations veineuses cutanées et viscérales. Il n'y a pas de prédominance de sexe dans ce syndrome ²⁶. Les atteintes cutanées peuvent être présentes sur toute la surface cutanée mais prédominent dans la région palmoplantaire ²⁷. Trois types de lésions cutanées ont été décrites dans ce syndrome ²⁸. Il s'agit pour le type 1 d'une large malformation veineuse, augmentant progressivement de taille et obstruant les tissus vitaux. Le type 2 est la forme la plus commune, faite de nodules bleutés en « tétine de caoutchouc », compressibles et principalement indolore à la pression. Une hyperhidrose peut aussi être présente. Le type 3 est représenté par une macule ou une plaque bleu-noire irrégulière qui blanchit rarement à la pression. Dans cette pathologie, les lésions sont généralement présentes dès la naissance et vont augmenter de taille avec l'âge ²⁸. Sur le plan histologique, il s'agit d'une malformation veineuse correspondant à une dilatation vasculaire possédant une fine paroi de cellules musculaires lisses bordées d'une simple couche de cellules endothéliales dans le derme ²⁶.

L'atteinte viscérale la plus fréquemment associée à ces malformations cutanées est l'atteinte gastrointestinale, responsable de saignements digestifs, parfois occultes pouvant être responsable d'une anémie.

La majorité des cas sont des cas sporadiques mais des cas familiaux ont été décrits secondaires à une mutation du gène *TIE* situé sur le chromosome 9p ²⁹.

Ces rares cas familiaux sont transmis selon un mode de transmission autosomique dominant.

Sur le plan thérapeutique, la plupart des lésions cutanées ne nécessitent pas de traitement car elles sont le plus souvent asymptomatiques. Lorsqu'une gêne esthétique existe ou lors de lésions douloureuses soumises à des traumatismes, l'excision chirurgicale des lésions peut être proposée ainsi que la sclérothérapie, ou le laser vasculaire ²⁶.

3.2. La malformation glomuveineuse (MGV)

La malformation glomuveineuse, anciennement connue sous le nom de « glomangiomatose ou tumeur glomique » représente 5% des malformations veineuses. La première description date de 1924 par Masson. Sur le plan clinique il s'agit de lésions vasculaires variant du bleu foncé au bleu-violet, disséminées ou regroupées sous la forme d'un placard, parfois hyperkératosique lorsque les lésions sont situées sur les membres ³⁰. Les lésions cutanées ont une consistance ferme et sont peu compressibles. Les MGV envahissent le tissu cutané et le tissu sous cutané mais n'envahissent pas le tissu musculaire. Les lésions cutanées touchent principalement les extrémités et sont rarement présentes au niveau des muqueuses ³¹. Leur compression est douloureuse dans la majorité des cas, il est décrit l'apparition de nouvelles lésions à la suite d'un traumatisme ³¹.

Dans cette pathologie, aucune prédominance de sexe que ce soit dans les formes familiales ou sporadique n'est trouvée. ³¹.

La plupart des malformations glomuveineuses sont héréditaires, avec une fréquence estimée à 64%.³¹ Les MGV sont liées à une mutation avec perte de fonction du gène de la glomuline située sur le chromosome 1p21-22³²⁻³³. Elles sont transmises selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète. Histologiquement, les MGV ont des lumières vasculaires entourées de cellules glomiques rondes correspondant à des cellules musculaires lisses

anormales³⁴. A l'inverse des malformations veineuses habituelles, les MGV ne sont pas associées à des troubles de la coagulation, et il n'est pas trouvé de phlébolithes³¹.

Sur le plan thérapeutique, il est important de distinguer les MGV des malformations veineuses car le traitement diffère. Le port de contention n'est pas proposé dans les MGV car celui-ci aggraverait les douleurs. Le traitement proposé est souvent chirurgical, lorsqu'il est réalisable. La sclérothérapie est peu efficace et est source de complications avec un risque de nécrose cutanée. La thérapie par laser peut être proposée pour les lésions cutanées de petites tailles.

4. Bibliographie

1. Boon, L. M, Vikkula, M. Vascular Malformations. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 2012.
2. Bisdorff Bresson, A. et al. Classification des anomalies vasculaires superficielles. JMV-J. Médecine Vasc. 2018 ; 43 : 95.
3. Classification International Society for the Study of Vascular Anomalies.2018.
4. Labauge, P., Parker, F., Chapon, F., Tournier-Lasserre, E. Cavernomes du système nerveux central. EMC - Neurol. 2008 ; 5 : 1–7.
5. Otten, P., Pizzolato, G. P., Rilliet, B. & Berney, J. 131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies. Neurochirurgie. 1989 ; 35 : 82–83, 128–131.
6. Flemming, K. D. et al. Population-Based Prevalence of Cerebral Cavernous Malformations in Older Adults : Mayo Clinic Study of Aging. JAMA Neurol. 2017 ; 74 : 801.
7. De Vos, I. J. H. M., Vreeburg, M., Koek, G. H., van Steensel, M. A. M. Review of familial cerebral cavernous malformations and report of seven additional families. Am. J. Med. Genet. A. 2017. 173 : 338–351 .
8. Choquet, H., Pawlikowska, L., Lawton, M. T. & Kim, H. Genetics of cerebral cavernous malformations : current status and futurs prospects. J. Neurosurg. Sci.2015 ; 59 : 211–220.
9. Labauge, P. & Tournier-Lasserre, E. Formes familiales de cavernomes cérébraux. EMC - Neurol. 2009 ; 6 : 1–7.
10. Flemming, K. D., Link, M. J., Christianson, T. J. H. & Brown, R. D. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. Neurology. 2012 ;78 ; 632–636.
11. Gross, B. A. & Du, R. Cerebral cavernous malformations : natural history and clinical management. Expert Rev. Neurother.2015 ; 15 : 771–777.

12. Kufs, H. Über heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut. *Z. Für Gesamte Neurol. Psychiatr.* 1928 ; 113 : 651–686.
13. Rigamonti, D. et al. Cerebral Cavernous Malformations. *N. Engl. J. Med.* 1988 ; 319 : 343–347.
14. Petersen, T. A., Morrison, L. A., Schrader, R. M. & Hart, B. L. Familial versus Sporadic Cavernous Malformations: Differences in Developmental Venous Anomaly Association and Lesion Phenotype. *Am. J. Neuroradiol.* 2010 ; 31 : 377–382.
15. Craig, H. D. et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum. Mol. Genet.* 1989 ; 7 : 1851–1858.
16. Dubovsky, J. et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum. Mol. Genet.* 1995 ; 4 : 453–458.
17. Denier, C. et al. Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann. Neurol.* 2006 ; 60 : 550–556.
18. Marchuk, D. A. et al. A Locus for Cerebral Cavernous Malformations Maps to Chromosome 7q in Two Families. *Genomics.* 1995 ; 28 : 311–314.
19. Garaci, F. et al. Cerebral cavernous malformations associated to meningioma: High penetrance in a novel family mutated in the PDCD10 gene. *Neuroradiol. J.* 2015 ; 28 : 289–293.
20. Labauge, P. Frequency of Retinal Cavernomas in 60 Patients With Familial Cerebral Cavernomas: A Clinical and Genetic Study. *Arch. Ophthalmol.* 2006 ; 124 : 885.
21. Sirvente, J., Enjolras, O., Wassef, M., Tournier-Lasserre, E. & Labauge, P. Frequency and phenotypes of cutaneous vascular malformations in a consecutive series of 417 patients with familial cerebral cavernous malformations. *JEADV.* 2009 ; 23 : 1066–1072.

22. Labauge, P. et al. An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann. Neurol.* 1999 ; 45 : 250–254.
23. Salman, R. A.-S. et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2012 ;11 ; 217–224.
24. Akers, A. et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery.* 2017 ; 80 ; 665–680.
25. Monaco, E. A. et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurg. Focus.* 2010; 29 : 11.
26. Jin, X.-L. Blue rubber bleb nevus syndrome: A case report and literature review. *World J. Gastroenterol.* 2014 ; 20 : 17254.
27. Casanova, D., Boon, L.-M. & Vikkula, M. Les malformations veineuses : aspects cliniques et diagnostic différentiel. *Ann. Chir. Plast. Esthét.* 2006 ; 51 : 373–387.
28. Nahm, W. K. et al. Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: variable onset of presentation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004 ; 50 : 101-106.
29. Soblet, J. et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *J. Invest. Dermatol.* 2017 ; 137 : 207–216.
30. Barreau, M. & Domp martin, A. Les malformations cutanées vasculaires non syndromiques. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 2014 ; 141 : 56–67.
31. Boon, L. M., Mulliken, J. B., Enjolras, O. & Vikkula, M. Glomuvenous Malformation (Glomangioma) and Venous Malformation: Distinct Clinicopathologic and Genetic Entities. *Arch. Dermatol.* 2014 ; 140.

32. Ostberg, A. et al. Genetic analysis of a family with hereditary glomuvenous malformations. *Australas. J. Dermatol.* 2007 ; 48 : 170–173
33. Boon, L. M. et al. A Gene for Inherited Cutaneous Venous Anomalies (“Glomangiomas”) Localizes to Chromosome 1p21-22. *Am. J. Hum. Genet.* 1999 ; 65 : 125–133.
34. Mulliken, J. B. & Glowacki, J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg.* 1982 ; 69 : 412–422.

II. ARTICLE

Hématome ponto bulbaire responsable d'un syndrome alterne chez une patiente de 77 ans révélant une cavernomatose cérébrale héréditaire associé à de multiples malformations veineuses cutanées.

Ponto bulbar hematoma responsible for the alternative syndrome on a 77-year-old patient, revealing hereditary cerebral cavernomatosis associated with multiple venous venous malformations.

C. Dubois¹, L. Humbertjean-Selton², L. Charbit¹, J-L. Schmutz¹, Anne-Claire Bursztejn¹.

¹ Département de Dermatologie et Vénérologie, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

² Département de Neurologie, CHU de Nancy, avenue du Marechal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France.

Correspondance :

Camille Dubois, Département de Dermatologie et Allergologie, CHU Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Tel : + 33 3 83 15 71 00

Fax : + 33 3 83 15 70 12

E-mail : c.dubois200@gmail.com

Mots clés : cavernomes cérébraux, malformations veineuses cutanées, mutation KRIT1.

Keywords : cerebral cavernomas, cutaneous venous malformations, KRIT1 mutation.

Conflit d'intérêts : aucun

1. Résumé

Introduction. Les cavernomes cérébraux sont des malformations vasculaires rares du système nerveux central, caractérisés en histologie par des cavités capillaires anormalement dilatées sans interposition de tissus parenchymateux. Nous présentons le cas d'une patiente atteinte d'une cavernomatose cérébrale héréditaire découverte à l'âge de 77 ans, associée à une atteinte extra neurologique cutanée et hépatique.

Observation. Une patiente de 77 ans a été prise en charge dans les suites d'un syndrome alterne. Une IRM cérébrale montrait un hématome ponto-bulbaire d'un cavernome. Le bilan d'extension montrait la présence d'un cavernome médullaire, et une angiomatose hépatique. Elle présentait de multiples nodules bleutés sous cutanés, ainsi qu'une volumineuse lésion bleutée du dos du pied gauche dont l'aspect clinique était évocateur d'une malformation veineuse, confirmé à l'histologie. Une analyse moléculaire a mis en évidence une mutation du gène KRIT1 confirmant le diagnostic d'une cavernomatose héréditaire.

Discussion. Les MCC peuvent être observées sous forme sporadique ou familiale et dans ce cas elles sont transmises selon un mode autosomique dominant. Trois gènes ont été identifiés dans les formes familiales : KRIT1, CCM2 et PDCD10. Les localisations extra neurologiques les plus fréquentes sont dermatologiques et ophtalmologiques et sont présentes chez 9% et 5% des patients respectivement. L'atteinte cutanée est faite de malformations capillaires, veineuses ou capillaro-veineuses hyperkératosiques appelées « HCCVM » spécifiques des cavernomatoses. Ces lésions cutanées peuvent faire discuter les diagnostics de syndrome de Bean ou de glomangiomatose. En raison du caractère asymptomatique de certains cavernomes, une IRM cérébrale doit être proposée chez des patients présentant de multiples malformations veineuses cutanées pour ne pas méconnaître une cavernomatose.

2. Abstract

Background. Cerebral cavernomas are rare vascular malformations of the central nervous system characterized in histology by abnormally dilated capillary cavities without interposition of parenchymal tissues. The case of a patient with hereditary cerebral cavernomatosis discovered at the age of 77 years, associated with cutaneous and hepatic neurological involvement is presented.

Observation. A 77-year-old patient was treated in the aftermath of an alternating syndrome. A brain MRI showed a ponto-bulbar hematoma of a cavernoma. The extension assessment showed the presence of a medullary cavernoma, and a hepatic angiomas. It had multiple subcutaneous bluish nodules, as well as a large bluish lesion on the back of the left foot, the clinical aspect of which was suggestive of a venous malformation confirmed by histology. Molecular analysis revealed mutation of KRIT1 gene confirming diagnosis of hereditary cavernomatosis

Discussion. MCCs can be observed in sporadic or familial form and in this case they are transmitted in an autosomal dominant trend. Three genes have been identified in similar forms: *KRIT1*, *CCM2* and *PDCD10*. The most frequent extra neurological locations are dermatological and ophthalmological and are present in 9% and 5% of patients respectively. The cutaneous involvement is made of capillary, venous or capillaro-venous hyperkeratotic malformations called "HCCVM" specific cavernomatoses. Skin lesion challenge the Bean syndrom diagnostic or glomangiomas. Due to the asymptomatic nature of cavernomas, brain MRI should be proposed in patients with multiple venous malformation.

3. Introduction

Les cavernomes cérébraux sont des malformations vasculaires rares de type capillaires atteignant le système nerveux central. Les cavernomes cérébraux peuvent être observés sous forme sporadique ou héréditaire et dans ce cas, ils évoluent selon un mode de transmission autosomique dominant. Dans ces formes héréditaires, l'atteinte cutanée est la manifestation extra neurologique la plus fréquente. Nous rapportons le cas d'une patiente présentant une cavernomatose cérébrale familiale associée à des malformations vasculaires cutanées, et hépatiques, diagnostiquée tardivement à l'âge de 77 ans.

4. Observation

Une patiente de 77 ans était suivie dans le service de neurologie suite à l'apparition brutale d'un syndrome alterne avec un hémisindrome cérébelleux droit, hémiparésie droite, paralysie faciale périphérique gauche, associée à une paralysie des nerfs crâniens gauche III partiel, VI totale, IX et X traduisant une atteinte de la fosse postérieure, notamment du tronc cérébral. Ses antécédents médicaux étaient marqués par une hypertension artérielle traitée par l'association d'un inhibiteur calcique et inhibiteur de l'enzyme de conversion. Il n'y avait aucun antécédent familial cutané ou neurologique (Figure 1). La patiente rapportait deux épisodes neurologiques, un premier survenu à l'âge de 71 ans marqué par des sensations vertigineuses, et le second, par une paralysie brutale du nerf crânien VI gauche pour lesquels des imageries cérébrales avaient été réalisées. Le scanner cérébral non injecté montrait des lésions nodulaires calcifiées et disséminées, et l'IRM cérébrale la présence d'une cavernomatose diffuse. Suite à l'apparition de ce syndrome alterne, de nouvelles explorations cérébrales ont été réalisées. Le scanner cérébral mettait en évidence de multiples formations pseudo nodulaires intra parenchymateuse sus et sous tentorielles,

évoquant des cavernomes multiples, ainsi qu'une lésion du quatrième ventricule, latéralisé à gauche. L'IRM cérébrale montrait un hématome ponto-bulbaire récent sur un cavernome avec de nombreux hypo signaux en T2* entrant dans le cadre d'une cavernomatose diffuse (Figure 2). Un bilan d'extension de cette cavernomatose était proposé. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montrait une angiomatose hépatique, il n'y avait pas de signe en faveur d'une hémorragie digestive. Le fond d'œil était normal. L'IRM médullaire montrait un cavernome intra-canalair localisé à la pointe du cône médullaire. Le bilan biologique n'avait pas mis en évidence d'anémie ou de carence martiale. A l'examen clinique, la patiente présentait de nombreuses lésions cutanées (Figure 3) présentes depuis plusieurs années pour lesquelles un diagnostic de syndrome de Bean ou glomangiomatose avait été évoqué. On constatait une masse bleutée, indolore et compressible du dos du pied gauche associée à de multiples papules bleutées, disséminées prédominant sur le décolleté et le visage, dans les régions malaires et la lèvre inférieure. Il existait également des nodules bleutés sous cutanés, indolores sur l'abdomen, l'avant-bras droit, l'épaule gauche, ainsi que sur le décolleté. On trouvait une macule rouge violacée correspondant à un angiome plan nuchal, et quelques angiomes rubis du tronc. Il n'y avait pas d'atteinte des muqueuses, ni d'hyperhidrose et la région palmoplantaire était respectée. Une échographie tissulaire réalisée sur les lésions nodulaires sous cutanées montrait plusieurs formations nodulaires hétérogènes bien limitées, et hypervascularisées. La lésion du dos du pied gauche était le siège de lacs veineux compressibles avec présence d'un phlébolithe sans signe de thrombose. Deux biopsies cutanées ont été réalisées sur les lésions de l'avant-bras droit (Figure 4). L'analyse histologique montrait une prolifération vasculaire nodulaire bien limitée de siège dermique constituée de vastes ectasies, parfois thrombosées. Le deuxième prélèvement montrait une lésion localisée dans le derme et partiellement dans l'hypoderme constituée de structures vasculaires dilatées avec en bordure la présence de structures veineuses à paroi musculaire

d'épaisseur variable parfois remaniées par de la fibrose évoquant une malformation veineuse. Une analyse moléculaire a permis de mettre en évidence une mutation du gène *KRIT1* c.1362-1363.dup posant le diagnostic d'une cavernomatose cérébrale familiale. Cette duplication de l'exon 13 entraînait l'apparition d'un codon stop une perte de fonction de la protéine, déjà rapportée. En accord avec la patiente, une information a été délivrée et un dépistage génétique proposé chez les apparentés à ses deux filles mais ce dernier a été refusé, du fait de la pénétrance clinique incomplète de la maladie. Dans ce contexte, la réalisation d'une IRM cérébrale avec des séquence T2* chez les sujets apparentés asymptomatiques pourrait également être proposée du fait de la bonne sensibilité de l'examen dans cette pathologie¹.

Cette patiente bénéficie d'une surveillance clinico-radiologique.

5. Discussion

Nous rapportons le cas d'une patiente atteinte d'une cavernomatose cérébrale héréditaire confirmée par la mise en évidence d'une mutation du gène *KRIT1* associée à une atteinte cutanée, hépatique et médullaire.

Les cavernomes sont des malformations vasculaires rares, intéressant les capillaires, qui atteignent le système nerveux central. Une étude rétrospective en 1989 menée par Otten et al estime la prévalence des cavernomes à 0,5% dans la population générale². Ils représentent environ 5 à 10% de l'ensemble des malformations artério veineuses et environ 20% des patients atteints ont une forme génétique de l'affection. Les malformations cavernueuses cérébrales (MCC) peuvent être observées soit sous forme sporadique avec absence de contexte familial et sur des lésions plutôt uniques, soit familiale avec un tableau radiologique de lésions multiples et dans ce cas elles sont transmises selon un mode de transmission autosomique dominant, avec une pénétrance clinique et neuroradiologique incomplète¹. Trois gènes, impliqués dans l'angiogenèse, ont

été identifiés dans ces formes familiales, impliqués dans l'angiogenèse : *KRIT1* (anciennement *CCM1*), *CCM2* et *PDCD10* (anciennement *CCM3*). Le gène *KRIT1*, localisé sur le chromosome 7q est le plus fréquemment muté. Il code pour la protéine krit1 (*KREVI interaction trapped 1*)^{3,4}. Les circonstances de découverte de la maladie sont principalement des symptômes neurologiques, qui dépendent de la localisation des cavernomes. Ainsi, lorsque les cavernomes sont situés au niveau supratentorial, il s'agit le plus souvent de crises d'épilepsies, manifestations les plus fréquentes⁵, et au niveau sous tentorial, de déficits neurologiques focaux faisant suite à des saignements des cavernomes. Les céphalées isolées peuvent aussi être révélateurs de la maladie.

L'âge moyen de survenue du premier événement hémorragique est de 25 ans et autour de 38 ans pour les autres symptômes, d'une façon plus général l'âge moyen de découverte de la pathologie est autour de la troisième décennie⁶. Dans une étude menée par Gault et al⁷, l'âge moyen des premiers signes cliniques étaient de 47,9 ans chez les patients mutés *KRIT1*, et de 20,1 ans selon l'étude de De Vos et al⁵. De plus, toutes mutations confondues, 20% des patients ont présenté leur premier événement neurologique avant l'âge de 15 ans⁸. Dans le cas présenté, le premier événement neurologique est survenu à l'âge de 71 ans avec un diagnostic posé tardivement à l'âge de 77 ans après l'apparition d'un syndrome alterne dans les suites d'un hématome ponto-bulbaire d'un cavernome. Les patients porteurs de la mutation *KRIT1* semblent présenter des manifestations hémorragiques moins sévères, mais présentent plus fréquemment des crises d'épilepsies ainsi que des manifestations extra-neurologiques telles que des malformations vasculaires cutanées. Pour les porteurs d'une mutation du gène *CCM2*, ils présenteraient moins de cavernomes cérébraux avec un développement plus lent des cavernomes, contrairement aux patients avec une mutations de *PDCD10* qui sont exposés à plus d'évènements hémorragiques et à des formes cliniques plus sévères et plus précoces⁸.

Concernant les localisations extra neurologiques, les localisations les plus fréquentes sont dermatologiques et ophtalmologiques. L'atteinte hépatique a également été décrite comme c'est le cas chez notre patiente qui présente une angiomatose hépatique^{9,10}. La localisation médullaire est considérée comme rare. Une étude portant sur les cavernomes médullaires a montré l'association avec une atteinte cérébrale chez 16% des patients et 12% des patients avaient une histoire familiale de cavernomes¹¹.

L'atteinte cutanée dans les MCC est estimée à 9%¹² et peut être le seul signe révélateur de la maladie¹³. Il peut s'agir de malformations capillaires, veineuses, ou de malformations capillaro-veineuses hyperkératosiques appelées « HCCVM » pour *Hyperkeratotic Cutaneous Capillary-Venous Malformation*¹⁴. Ces lésions d'HCCVM se présentent sous la forme d'une plaque hyperkératosique de couleur rouge-violet associée à une coloration bleutée en périphérie. En histologie, la lésion s'étend dans le derme et l'hypoderme, et se compose de capillaires dilatés et de canaux veineux avec un épiderme hyperkératosique¹⁴. Les lésions d'HCCVM sont non évolutives, uniques, et siègent principalement sur la racine des membres⁵. Les lésions d'HCCVM sont décrites comme pathognomoniques des patients porteurs d'une mutation du gène KRIT1¹⁴, et ne sont pas présentes dans la population générale ou dans les formes sporadiques. Dans la littérature, les lésions cutanées décrites dans les cas de cavernomatoses cérébrales sont des nodules sous cutanés bleutés¹⁵, des papules bleutées¹², des angiomes rubis multiples¹⁶ et des angiokératomes¹⁷⁻¹⁹. Les lésions cutanées dans la cavernomatose peuvent être congénitales lorsqu'il s'agit des lésions HCCVM, ou apparaître pendant l'enfance ou à l'âge adulte pour les autres types de lésions¹³. En 2009, Sirvente et al¹² s'était intéressé à la fréquence de ces manifestations cutanées dans les cavernomatoses cérébrales familiales et à leurs caractéristiques cliniques. Ainsi 417 patients atteints de MCC familiales ont été inclus, 38 patients présentaient des malformations vasculaires cutanées, soit un total de 9%. Ce taux est plus important que dans la population générale

estimé à 0,3%¹². Les lésions d'HCCVM sont présentes dans 3,5% des cavernomatoses cérébrales familiales avec mutation du gène *KRIT1*, les malformations veineuses sont présentes dans 1,9% des cas avec mutation du gène *KRIT1* ou *PDCD10*¹². Aucune malformation lymphatique ou artérioveineuse n'étaient décrites dans cette étude. Chez les patients ayant une atteinte cutanée, les lésions d'HCCVM étaient les plus fréquentes : 39% des cas, et toutes étaient associées à la mutation du gène *KRIT1*, 34% des patients avaient des malformations capillaires et 21% des malformations veineuses. Un cas unique de cavernomatose cérébrale avec mutation du gène *PDCD10* porteur de lésions d'HCCMV a été rapporté²⁰. Récemment, la présence de malformations artérioveineuses chez une patiente atteinte d'une cavernomatose familiale avec présence de la mutation du gène *KRIT1* a été décrite²¹. Le risque de développer des symptômes neurologiques est plus élevé dans les cas de malformations veineuses multiples et de cavernomes multiples²².

Chez cette patiente, il avait été évoqué la possibilité d'un « Blue Rubber Bleb naevus syndrome », il s'agit du principal diagnostic différentiel à évoquer devant les multiples malformations veineuses cutanées. Mais l'absence de lésion congénitale et le respect de la région palmoplantaire ne sont pas en faveur du diagnostic, de même que l'absence de saignement digestif (rectorragies, méléna ou hématémèse) en lien avec une éventuelle localisation gastro intestinale. Le bilan biologique ne mettait pas en évidence d'anémie ou de carence martiale pour un saignement occulte.

Le second diagnostic différentiel à évoquer, est une malformation glomuveineuse. Les lésions cutanées dans cette pathologie sont douloureuses à la pression ce qui n'était pas le cas chez la patiente. Il y avait également la présence d'un phlébolithe sur l'échographie de la lésion du dos du pied gauche, qui n'est pas présent dans les malformations glomuveineuses. De plus, l'analyse histologique ne mettait pas en évidence de cellules glomiques.

Au total, il s'agit d'un cas particulier sur plusieurs points, il s'agit d'une patiente qui présentait des lésions dermatologiques asymptomatiques évoluant depuis plusieurs années associées à un évènement neurologique survenu tardivement, ce qui est rare dans cette pathologie avec des symptômes neurologiques qui surviennent plus précocement.

6. Conclusion

L'atteinte dermatologique des cavernomatoses cérébrales familiales est rare bien qu'il s'agisse de la manifestation extra neurologique la plus fréquente. Elle mérite d'être connue en raison du caractère initial possiblement asymptomatique des cavernomes cérébraux afin de porter un diagnostic précoce et permettre une surveillance adaptée. En effet, les cavernomes peuvent entraîner des saignements intra cérébraux graves avec de lourdes séquelles neurologiques, et il existe des moyens thérapeutiques pour diminuer le risque de saignement, notamment la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaires comprenant l'équilibre tensionnel, ou l'adaptation d'un traitement anticoagulant. Ainsi, la présence de multiples malformations veineuses cutanées incite à la réalisation d'une IRM cérébrale avec des séquences T2* afin de ne pas méconnaître le diagnostic d'une cavernomatose cérébrale.

7. Bibliographie

1. Labauge P, Tournier-Lasserre E. Formes familiales de cavernomes cérébraux. *EMC - Neurol.* 2009 ; 6 (4) : 1-7.
2. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, Berney J. A propos de 131 cas d'angiomes caverneux du système nerveux central repérés par l'analyse rétrospectives de 24 535 autopsies. *Neurochirurgie.* 1989; 35 (2) : 82-83 et 128-131.
3. Craig HD, Günel M, Cepeda O, Johnson EW, Ptacek L, Steinberg GK, et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet.* 1998 ; 7 (12) : 1851-1858.
4. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J, Spetzler RF, Rich SS, Orr HT, et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet.* 1995 ; 4(3) : 453-458.
5. De Vos IJHM, Vreeburg M, Koek GH, et al. Review of familial cerebral cavernous malformations and report of seven additional families. *Am J Med Genet.* 2017 ; 173 (2) : 338-351.
6. Labauge P, Parker F, Chapon F, Tournier-Lasserre E. Cavernomes du système nerveux central. *EMC - Neurol.* 2008 ; 5 (1) : 1-7.
7. Gault, J., Sain, S., Hu, L.-J. & Awad, I. A spectrum of genotype and clinical manifestations in cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery.* 2006 ; 59 : 1278–1285.
8. Denier C, Labauge P, Bergametti F, Marchelli F, Riant F, Arnoult M, et al. Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann Neurol.* 2006 ; 60 (5) : 550-556.
9. Wood MW, White RJ, Kernohan JW. Cavernous hemangiomas involving the brain, spinal cord, heart, skin and kidney: report of case. *Neurosurg Rev.* 2008 ; 31 : 11-17.

10. Drigo P, Battistella PA, Mammi I. Familial cerebral, hepatic, and retinal cavernous angiomas. *Pediatr Neurosurg.* 1995 ; 11 (2) : 65-66.
11. Badhiwala JH, Farrokhyar F, Alhazzani W, Yarascavitch B, Aref M, Algird A, et al. Surgical outcomes and natural history of intramedullary spinal cord cavernous malformations : a single-center series and meta-analysis of individual patient data : Clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2014 ; 21 (4) : 662-676.
12. Sirvente J, Enjolras O, Wassef M, Tournier-Lasserre E, Labauge P. Frequency and phenotypes of cutaneous vascular malformations in a consecutive series of 417 patients with familial cerebral cavernous malformations. *JEADV.* 2009 ; 23 (9) :1066-1072.
13. Escudero-Góngora, M. M., Bauzá, A., Giacaman, A. & Martín-Santiago, A. Cerebral Cavernous Malformation: When the Key to Diagnosis Is on the Skin. *Actas Dermosifiliogr.* 2017 ; 108 : 680–683.
14. Labauge P, Enjolras O, Bonerandi JJ, Laberge S, Dandurand M, Joujoux JM, et al. An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann Neurol.* 1999 ; 45(2) : 250-254.
15. Grippaudo FR, Piane M, Amoroso M, Longo B, Penco S, Chessa L, et al. Cutaneous Venous Malformations Related to KRIT1 Mutation : Case Report and Literature Review. *J Mol Neurosci.* 2013 ; 51(2) : 442-445.
16. Clatterbuck RE, Rigamonti D. Cherry angiomas associated with familial cerebral cavernous malformations : Case illustration. *J Neurosurg.* 2002 ; 96(5) : 964-964.
17. Ostlere L, Hart Y, Misch KJ. Cutaneous and cerebral haemangiomas associated with eruptive angiokeratomas. *Br J Dermatol.* 1996 ; 135(1) : 98-101.
18. Whitworth WW, Hick RW, Nelson KC, Sidhu-Malik NK. Cerebral cavernous malformations associated with cutaneous angiokeratomas and hemangiomas. *Cutis.* 2015 ; 96 (5) : 329-332.

19. Zlotoff BJ, Bang RH, Padilla RS, Morrison L. Cutaneous angiokeratoma and venous malformations in a Hispanic-American patient with cerebral cavernous malformations. *Br J Dermatol.* 2007 ; 157 (1) : 210-212.
20. Bilo L, Antenora A, Peluso S, Procaccini EM, Quarantelli M, Mansueto G, et al. CCM3/PDCD10 gene mutation in cerebral cavernous malformations associated with hyperkeratotic cutaneous capillary venous malformations. *J Dermatol.* 2016 ; 43(8) : 962-963.
21. Bellon N, Cordoliani F, Tournier-Lasserre E, Riant F, Bagot M, Guibal F. Un nouveau signe cutané de cavernomatose familiale. *Ann Dermatol Venereol.* 2013 ; 140 (12) : 611.
22. Oka M, Sakaguchi M, Fukumoto T, Seki S, Nishigori C. Rare case of vascular malformations in both skin and brain: Case report and published work review. *J Dermatol.* 2017 ; 44 (7) : 813-817.

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous avons présenté un cas de cavernomatose cérébrale héréditaire associée à une atteinte extra neurologique cutanée et hépatique chez une patiente dont aucun de ses apparentés n'étaient connus comme porteur d'une cavernomatose cérébrale. Le caractère multiple des cavernomes et l'atteinte extra neurologique orientaient vers une forme familiale. En effet, l'absence d'antécédents familiaux ne permet pas d'écarter une forme familiale du fait de l'existence de néo mutations et de la pénétrance incomplète de la pathologie. Une étude menée par Labauge et al en 1998 ¹ avait mis en évidence la présence de cavernomes à l'IRM cérébrale dans 75% des sujets apparentés atteints de lésions multiples, se présentant comme des cas sporadiques. Une mutation d'un de ces gènes était également présente chez 75% de cette population¹. Certains facteurs sont nécessaires à la formation des cavernomes et ceux-ci sont spécifiques du système nerveux central et du tissu cutané pouvant expliquer cette atteinte neuro-cutanée. Dans ce sens, il faut rappeler que le tissu cutané et le système nerveux central ont la même origine ectodermique, expliquant les similitudes histologiques des cavernomes cérébraux et cutanés. De Vos IJHH ² a proposé le terme de « malformations caverneuses cutanées avec ou sans composante hyperkératosique » pour désigner les lésions cutanées des cavernomatoses. Les malformations caverneuses cérébrales peuvent entrer dans le cadre des syndromes neuro-cutanés. La triade neuro-oculo-cutanée est rare. Une étude portant sur 96 patients atteints de cavernomes rétiens, montrait une atteinte cutanée dans 13% des cas et une atteinte complète neuro-oculo-cutanée dans seulement 6% des cas³.

Dans les formes familiales, les cavernomes rétiens sont principalement bilatéraux comme pour les atteintes cutanées et neurologiques avec des localisations multiples ³.

D'une façon plus générale, l'étude génétique des malformations vasculaires a permis d'identifier de nouveaux gènes responsables de ces malformations vasculaires.

Dans le cadre des malformations capillaires, il a été mis en évidence une mutation du gène *GNAQ/GNA11* dans les formes sporadiques⁴. Récemment, des mutations de *GNA11* ont été identifiées dans les mélanocytoses dermiques étendues et des mutations de *GNAQ* et *GNA11* dans la phacomatose pigmento-vasculaire, montrant une variabilité d'expression du phénotype lié à ces mutations^{5,6}. Une forme de malformations capillaires associée à des malformations artério veineuses a été découverte, cette forme est appelée MC-MAV pour « Malformation Capillaire-Malformation Artério Veineuse ». Il s'agit d'une entité liée à une mutation autosomique dominante du gène *RASA1*^{7,8}.

Concernant les malformations veineuses, il existe une malformation nommée MVCM, pour « malformations veineuses cutanéomuqueuses ». Cette malformation est causée par une mutation du récepteur endothélial des tyrosine kinases *TIE2* codant pour le gène *TEK* avec une mutation par gain de fonction^{9,10}. Cette mutation a été découverte récemment dans le syndrome de Bean¹⁰.

D'autres gènes ont été identifiés dans les malformations vasculaires : le gène de la *glomuline* responsable des malformations glomuveineuses¹¹, et le gène *MAP3K3* responsable des malformations veineuses verruqueuses¹², cliniquement proche des lésions d'HCCVM présentes dans les malformations cavernieuses avec mutation du gène *KRIT1*.

Deux principales voies de signalisations ont été mises en évidence dans ces malformations vasculaires (Figure 5). Il s'agit de la voie RAS/ MAPK / BRAF /MEK d'une part et PI3K /AKT /mTOR d'autre part. Les mutations des gènes *GNAQ/GNA11*, *RASA1*, *MAP3K3*, et *KRIT1*, cités précédemment, utilisent la voie de signalisation RAS/MAPK/BRAF/MEK, et les mutations du gène *TIE2* la

voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. La mutation du gène de la *glomuline*, fait intervenir la voie du récepteur TGF-B^{13,14}. (Figure 5)

Jusqu'à présent les options thérapeutiques sont limitées à la chirurgie, à la sclérothérapie, et la thérapie par laser. Par la connaissance de ces voies de signalisation, de nouvelles thérapies peuvent être proposées.

Ainsi, pour les malformations vasculaires utilisant la voie de signalisation « mTOR » elles peuvent bénéficier des inhibiteurs de mTOR : la rapamycine. Celle-ci est capable de stopper la croissance des malformations veineuses et de diminuer les douleurs, les saignements et le risque de coagulation intra vasculaire disséminée et ainsi contribuer à améliorer la qualité de vie des patients¹⁵. Concernant les malformations vasculaires utilisant la voie de signalisation RAS/MAPK/BRAF/MEK, l'immunothérapie par anti BRAF et anti MEK , utilisée actuellement dans le traitement du mélanome métastatique, est une voie d'avenir dans le traitement avec une réponse encourageante dans les essais animaliers¹⁶. Dans la maladie de Rendu Osler nommée « télangiectasie héréditaires hémorragique (HHT) » des traitements sont proposés comme le thalidomide ou le bévacizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, le VEGF, qui intervient dans la voie de signalisation de l'HHT^{17,18}. Le récepteur TGF-B, impliqué dans les malformations glomuveineuses, pourrait être une cible thérapeutique, cependant la physiopathologie reste encore incomplète.

Pour les cavernomatoses, la voie de signalisation utilisée est la voie RAS/MAPK¹³. Une mutation par perte de fonction des trois protéines KRIT1 (*KRIT1*), malcavernin (*CCM2*), et PDCD10 (*CCM3*) contribue à la formation des cavernomes cérébraux. Ces molécules forment un complexe où KRIT1 va interagir avec CCM2 et CCM2 avec PDCD10. Lorsque les protéines KRIT1 et CCM2 ne sont plus exprimés au sein de la cellule endothéliale, il en résulte une activation inappropriée de MAP3K3 (Figure 5). Les inhibiteurs de la voie de la

MAP3K3 semblent être des traitements prometteurs dans ces malformations cavernieuses.

D'autres traitements sont en cours d'évaluation dans le traitement des cavernomatoses comme le fasudil, un inhibiteur de la voie des RHO kinases, impliqués dans les cavernomatoses avec mutation du gène *KRIT1*. Dans les études animales, le fasudil a montré une diminution de la taille des cavernomes associée à une diminution des hémorragies cérébrales. Il pourrait être un traitement d'avenir chez les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical.¹⁹

Ainsi, l'amélioration des connaissances de la physiopathologie de ces malformations vasculaires a permis la découverte de nouvelles perspectives thérapeutiques.

1. Bibliographie

1. Labauge, P., Laberge, S., Brunereau, L., Levy, C. & Tournier-Lasserre, E. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Lancet* 1998 ; 352 : 1892–1897.
2. De Vos, I. J. H. M., Vreeburg, M., Koek, G. H. & van Steensel, M. A. M. Review of familial cerebral cavernous malformations and report of seven additional families. *Am J Med Genet.* 2017 ; 173 : 338–351.
3. Wang, W, Chen, L. Cavernous hemangioma of the retina : A Comprehensive Review of the Literature. *Retina.* 2017. 37 ; 611–621.
4. Frigerio, A. *et al.* Genetic Variants Associated with Port-Wine Stains. *PLOS ONE.* 2015.
5. Thomas, A. C. *et al.* Mosaic Activating Mutations in GNA11 and GNAQ Are Associated with Phakomatosis Pigmentovascularis and Extensive Dermal Melanocytosis. *J Invest Dermatol* 2016 ; 136 : 770–778.
6. Al-Olabi, L. *et al.* Spectre clinique des syndromes en mosaïque avec atteinte cutanée vasculaire ou pigmentaire par mutations GNAQ et GNA11. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 ; 143 : 132.
7. Eerola, I. *et al.* Capillary Malformation–Arteriovenous Malformation, a New Clinical and Genetic Disorder Caused by RASA1 Mutations. *Am J Hum Genet.* 2003 ; 73, 1240–1249.
8. Revencu, N. *et al.* RASA1 Mutations and Associated Phenotypes in 68 Families with Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation. *Hum Mutat.* 2013 ; 34 ; 1632–1641.
9. Limaye, N. *et al.* Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet.* 2009 ; 41 : 118–124.
10. Soblet, J. *et al.* Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *J Invest Dermatol.* 2017 ; 137 : 207–216.

11. Brouillard, P. et al. Genotypes and phenotypes of 162 families with a glomulin mutation. *Mol Syndromol*. 2013 ; 4 ; 157–164.
12. Couto, J. A. et al. A Somatic MAP3K3 Mutation Is Associated with Verrucous Venous Malformation. *Am J Hum Genet*. 2015 ; 96 : 480–486.
13. Queisser, A., Boon, L. M., Vikkula, M. Etiology and Genetics of Congenital Vascular Lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 ; 51 : 41–53.
14. Nguyen, H.-L., Boon, L., Vikkula, M. Vascular Anomalies Caused by Abnormal Signaling within Endothelial Cells: Targets for Novel Therapies. *Seminars in Interventional Radiology*. 2017 ; 34, 233–238.
15. Boscolo, E. et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. *J Clin Invest*. 2015 ; 125 : 3491–3504.
16. Al-Olabi, L. et al. Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest*. 2018 ; 128 : 1496–1508.
17. Halderman, A. A. et al. Bevacizumab for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: An Evidence-based Review. *American Journal of Rhinology & Allergy*; 2018. 32 (1).
18. Halderman, A. A. et al. Medical treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-based review: Medical treatment of epistaxis in HHT. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018 ; 8 : 713–728.
19. McDonald, D. A. et al. Fasudil Decreases Lesion Burden in a Murine Model of Cerebral Cavernous Malformation Disease. *Stroke*. 2012 ; 43 : 571–574.

IV. ANNEXES

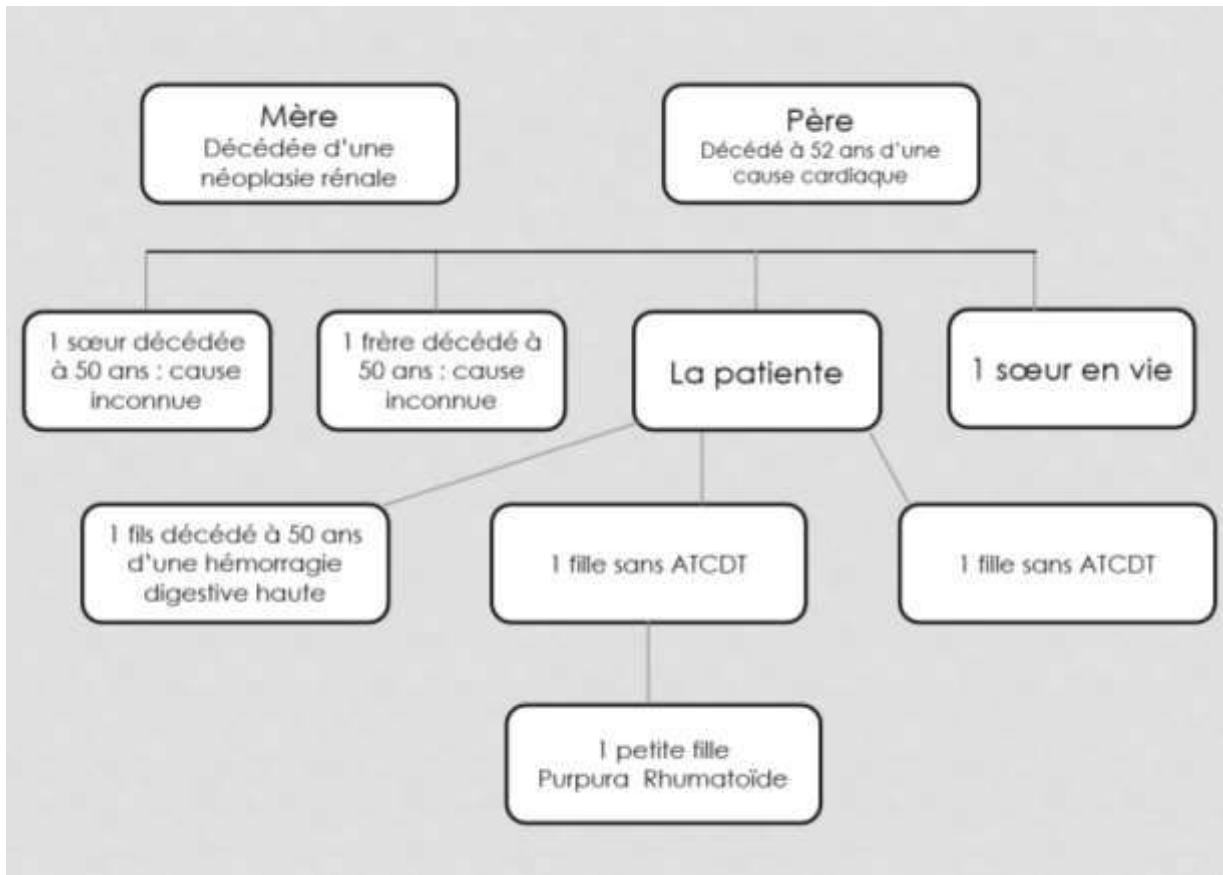
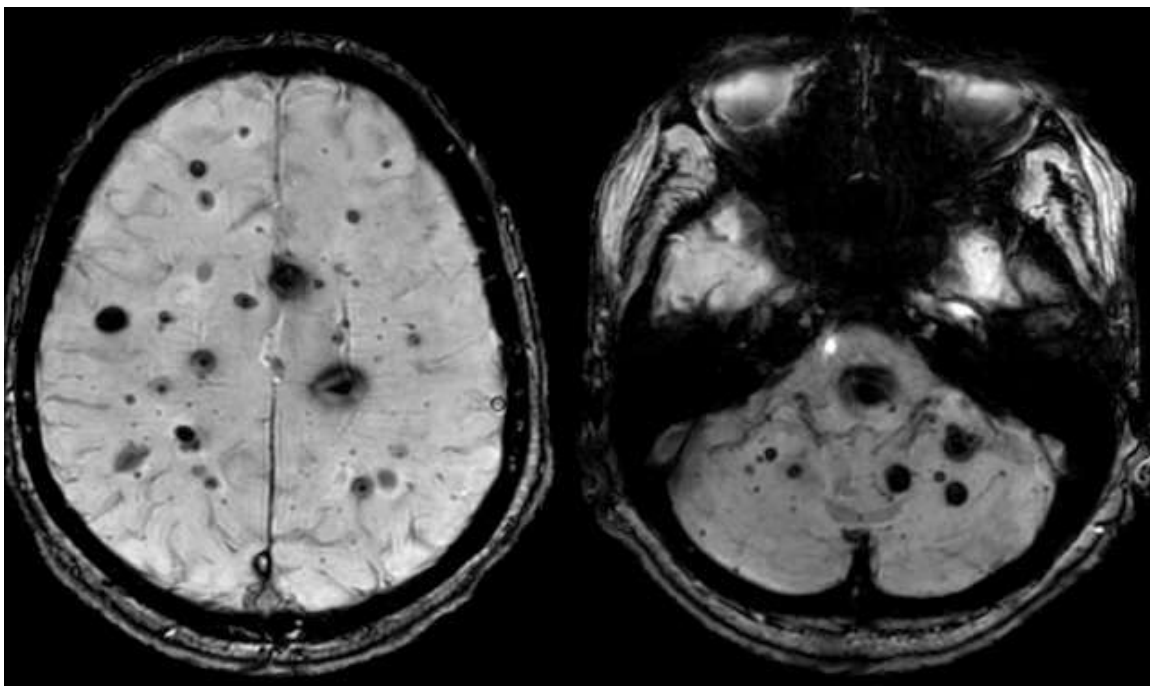


Figure 1 : Antécédent familiaux de la patiente



A.



B.

Figure 2

A. IRM cérébrale axiale. Séquence T2. Saignement récent d'un cavernome frontal inférieur.
B. IRM cérébrale axiale en susceptibilité magnétique. Hyposignaux sus et sous tentoriels traduisant les nombreux cavernomes cérébraux.



A



B



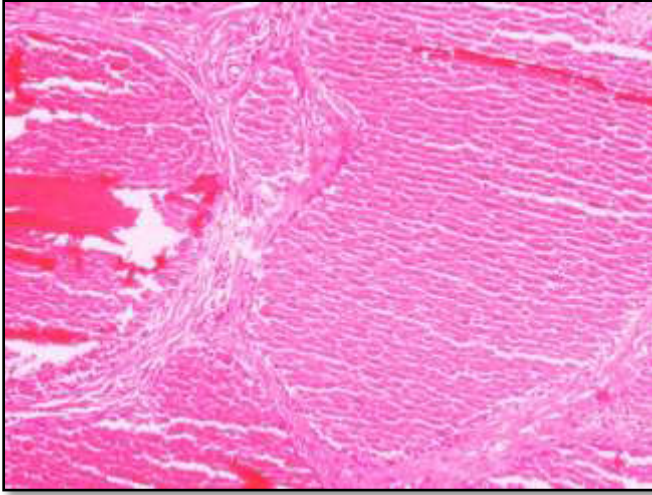
C



D

Figure 3

- A. Volumineuse malformations veineuses du dos du pied gauche.
- B et C. Nodule sous cutané bleuté du tronc, épaule gauche.
- D. Multiples papules bleutées du décolleté.



A. Grossissement 1,25. Coloration HES
Localisation de la lésion vasculaire
dans le derme profond



B. Grossissement 4. Coloration HES.
Prolifération de structures veinulaires
dilatées à paroi fine, gorgées de sang

Figure 4 : A et B : Histologie de la lésion du bras droit.

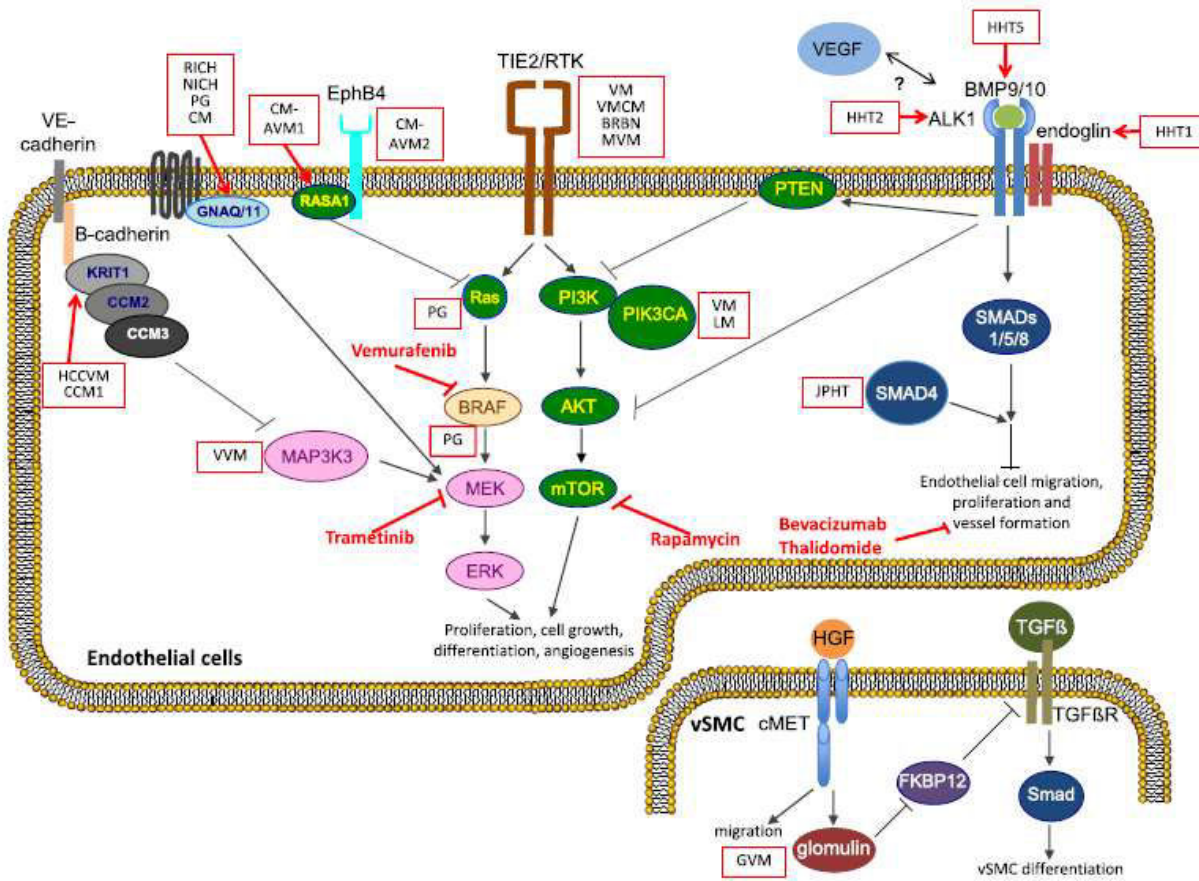


Figure 5 : Mutations and signaling pathways involved in vascular diseases and vascular tumors and hypothetical treatment options.

Queisser A, Boon LM, Vikkula M. Etiology and Genetics of Congenital Vascular Lesions. *Otolaryngol Clin North*. 2018 ; 51(1) : 41-53.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction. Les cavernomes cérébraux sont des malformations vasculaires rares du système nerveux central, caractérisés en histologie par des cavités capillaires anormalement dilatées sans interposition de tissus parenchymateux. Il existe des formes sporadiques et héréditaires transmises selon un mode autosomique dominant. Des atteintes extra cutanées sont décrites dans les formes familiales dont les plus fréquentes sont cutanées et ophtalmologiques. Nous rapportons un cas de cavernomatose cérébrale découverte tardivement à l'âge de 77 ans avec mise en évidence de la mutation KRIT1, chez une patiente qui présentait des malformations veineuses cutanées, asymptomatiques, évoluant depuis plusieurs années.

Observation. Une patiente de 77 ans a été hospitalisée pour la prise en charge d'un syndrome alterne. L'IRM cérébrale montrait un hématome ponto-bulbaire d'un cavernome entrant dans le cadre d'une cavernomatose diffuse. Concernant le bilan d'extension, le scanner thoraco-abdomino-pelvien montrait une angiomatose hépatique, il n'y avait pas de signe en faveur d'une hémorragie digestive. Le fond d'œil était normal. L'IRM médullaire montrait un cavernome intra canalaire localisé à la pointe du cône médullaire. Sur le plan cutané, elle présentait de multiples nodules bleutés sous cutanés, et une lésion plus volumineuse du dos du pied gauche dont l'aspect clinique était évocateur d'une malformation veineuse, confirmé à l'histologie. On pouvait constater de multiples papules bleutées, disséminées prédominant sur le décolleté, le visage, dans les régions malaires ainsi qu'une atteinte labiale inférieure. Sur le plan génétique, il a été mis en évidence une mutation du gène CCM1 confirmant le diagnostic d'une cavernomatose familiale associée à des manifestations extra neurologiques. Il n'y avait pas d'antécédents neurologiques ou dermatologiques familiaux connus.

Discussion. Les cavernomes cérébraux sont des malformations vasculaires rares avec une prévalence estimée à 0,5% de la population générale. Les circonstances de découvertes font suite à l'apparition de crises d'épilepsies, de déficits neurologiques survenant sur des saignements, ou devant des céphalées isolées. L'âge moyen de découverte de la maladie est autour de la troisième décennie. Chez notre patiente, elle était âgée de 71 ans lors de la première manifestation neurologique avec un diagnostic posé à l'âge de 77ans ce qui est inhabituel. Les malformations cavernomateuses cérébrales (CCM) peuvent être observées sous formes sporadique ou familiale et dans ce cas elles sont transmises selon un mode autosomique dominant. Trois gènes ont été identifiés dans ces formes familiales, impliqués dans l'angiogenèse : CCM1 (KRIT1) CCM2 (malcavernin) et CCM3 (PDCD10). Les localisations extra neurologiques ont été décrites dans les formes familiales, les plus fréquentes sont les atteintes dermatologiques et ophtalmologiques. Les atteintes cutanées des cavernomatoses représentent 9% des patients et 5% pour l'atteinte ophtalmologique. Sur le plan cutané, il s'agit de malformations capillaires, veineuses ou capillaro-veineuses hyperkératosiques appelées « HCCVM » pour Hyperkeratotic Cutaneous Capillary-Venous Malformation pathognomoniques des cavernomatoses. Les principaux diagnostics différentiels à évoquer chez cette patiente qui présente des malformations veineuses cutanées sont le syndrome de Bean et la glomangiomatose sur le plan dermatologique. Il n'y avait pas de carence martiale, ou de saignement digestif extériorisé pouvant orienter vers un syndrome de Bean. De plus, l'histologie n'avait pas mis en évidence de cellules glomiques excluant une glomangiomatose. Sur le plan neurologique, l'angiopathie amyloïde et l'angiopathie hypertensive doivent être évoqué étant donné l'âge de la patiente. Devant le caractère asymptomatique de certains cavernomes, une IRM cérébrale doit être proposée chez des patients présentant de multiples malformations veineuses cutanées pour ne pas méconnaître une cavernomatose. En effet, la découverte d'une cavernomatose impose le contrôle des facteurs préventifs d'hémorragie intra cérébrale, comme le contrôle de la tension artérielle ou l'adaptation d'un traitement anticoagulant.

TITRE EN ANGLAIS : Cutaneous capillary venous malformations during cerebral cavernous malformations with KRIT1 mutation

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

MOTS CLEFS : cavernomes cérébraux, malformations veineuses cutanées, mutation KRIT1.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
