





Malformations artério-veineuses : approche multidisciplinaire, profil génétique et implication thérapeutique

Dr Stéphanie MALLET, Dermatologue, hôpital Timone, Marseille

FAVA-Multi, filière de santé maladies vasculaires rares à atteintes multisystémiques

Centre de compétence anomalies vasculaires superficielles

Consultation pluridisciplinaire anomalies vasculaires:

- 1 mardi/mois pour les adultes, hôpital Conception
- 1 vendredi/mois pour les enfants, hôpital Timone





TABLEAU 1. Résumé des altérations moléculaires décrites dans les malformations vasculaire

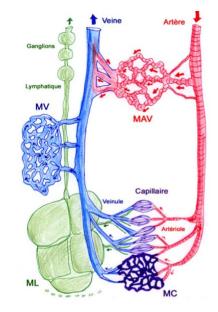
Malformation	Mutated gene	Type of mutation
PI ₃ K/AKT/mTOI	R signaling (PIKopathy)	
VENOUS ANOMALIES		
Sporatic venous malformation (sporatic VM)	TEK (L914F) PIK3CA	Somatic activating mutations
Inherited cutaneo-mucosal venous malformation (VMCM)	TEK (R849W)	Somatic activating mutations
Multifocal venous malformation (MVM)	TEK (double mutation Y897C- R915C)	Somatic activating mutations
Blue rubber bleb nevus syndrome (BRBN)	TEK (double mutations T1105N- T1106P and Y897F-R915L)	Somatic activating mutations
PIK3CA RELATED OVERGROWTH SYNDROME		
Megalencephaly-capillary malformation (MCAP)	PIK3CA	Somatic activating mutations
Congenital Lipomatous Overgrowth with Vascular Anomalies, Epidermal Nevi and Scoliosis (CLOVES)	PIK3CA	Somatic activating mutations
LYMPHATIC ANOMALIES		
Lymphatic malformation (LM)	PIK3CA	Somatic activating mutation
ARTERIO-VENOUS ANOMALIES		
PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)	PTEN	Loss-of function mutations
Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)	ENG , ALK1 , HHT3 , HHT4	
Juvenile polyposis HHT	GDF2 or BMP9 SMAD4	All loss-of-function mutations
RAS/RAF/A	MEK/ERK signaling	
VENOUS ANOMALIES		
Verrucous venous malformation (VVM)	MAP3K3	Somatic activating mutations
Hyperkeratotic cutaneous capillary-venous malformation (HCCVM)	KRIT1	Loss-of-function mutation
LYMPHATIC ANOMALIES		
Gorham-Stout disease (GSD)	KRAS	Activating somatic mutations
Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	NRAS	Activating somatic mutations
CAPILLARY ANOMALIES		
Capillary malformation (CM)/Sturge-Weber syndrome	GNAQ	Activating somatic missense mutations
Capillary malformation-arteriovenous malformation 1 (CM- AVM1)	RASA1	Loss-of-function mutations
Capillary malformation-arteriovenous malformation 2 (CM-	FPHRA	Loss-of-function mutations
ARTERIO-VENOUS ANOMALIES		
Sporadic extracranial ateriovenous malformation (AVM)	MAP2K1 KRAS BRAF	Activating somatic missense mutations
Brain AVM	KRAS	Activating somatic mutation
CEREBRAE CAVERNOOS MAEFORMATIONS		
Cerebral cavernous malformation (CCM)	KRIT1, Malcavernin, PDCD10	Loss-of function mutations

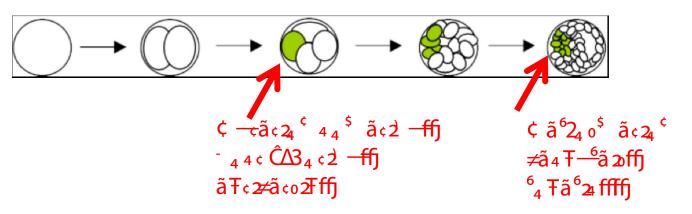
Other signaling pathway

Loss-of-function mutations

Approche pluridisciplinaire des MAV

- Abstention et suivi
- Contention
- Chirurgie
- Radiologie interventionnelle : embolisation
- Médicaments :
 - Bbloquants
 - Anti angiogéniques : Thalidomide
 - Thérapies ciblées (anti MEK+++)

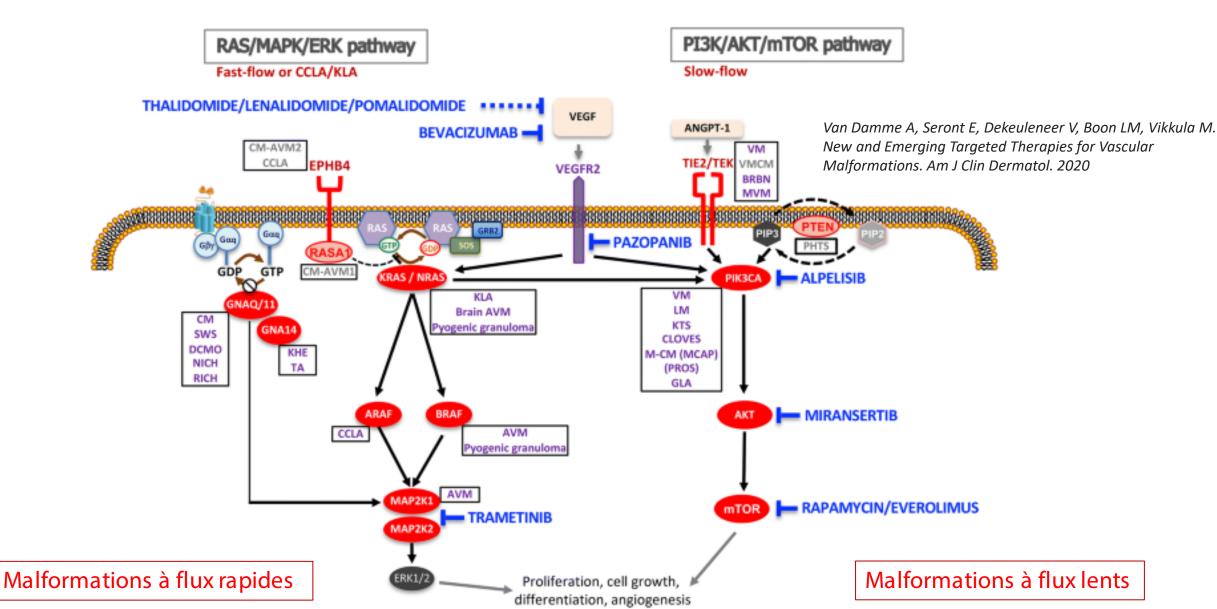




Choix thérapeutique : âge/sexe du patient et taille/localisation MAV

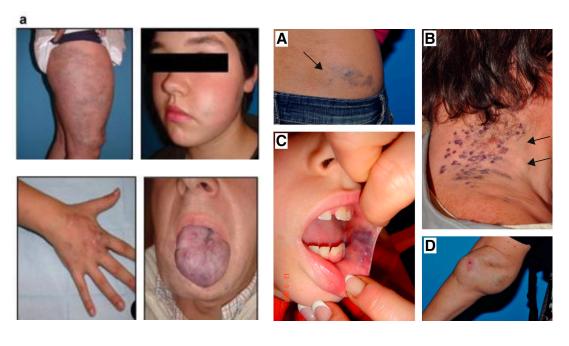
 $G^{\$}$ \tilde{a}^{c} $-fff^{a}$ ff_{94} c $\tilde{A}\tilde{a}^{6}$ ff_{94} f \tilde{A} \tilde{a}^{6} ff_{94} \tilde{a}^{6} ff_{94} ff_{94

Profil génétique et implication thérapeutique



$\hat{\zeta} \tilde{a}^{6} 2_{4} \, o^{\$} \tilde{a}_{\varsigma} 2_{4} \, \stackrel{c}{\neq} ff_{2} ff_{3} + ff_{4}$

$¢ \tilde{a}^{6}2_{4} o^{5} \tilde{a}_{5} c_{24} c_{4} c_{4} c_{5} c_{2} c_{4} c_{5} c_{2} c_{4} c_{5} c_{2} c_{4} c_{5} c_{5} c_{2} c_{4} c_{5} c_$



¢ — cãc24 co2 ffjã Tc2≠ãco2 ffjøGw øhGt ₹
¢ — cãc24 co2 ffjã Tc2≠ãco2 ffj° hwP; ₺₹





Mutation somatique activatrice PIK3CA (80%)



Activation de la voie PIK3/AKT/mTOR

Malformations artério-veineuses



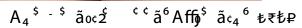


a : stade de quiescence

b : stade d'expansion

c : stade de destruction







 $\exists c_2 \neq \tilde{a} \in 2_4$ 'nfff $\tilde{a} \neq_4 2ff$, a ¢ 'w2 \tilde{a}_4 fff



Original Article

Somatic mutational landscape of extracranial arteriovenous malformations and phenotypic correlations

F.N. El Sissy, M. Wassef, B. Faucon, D. Salvan, S. Nadaud, F. Coulet, H. Adle-Biassette, F. Soubrier, A. Bisdorff, M. Eyries ⋈

First published: 02 March 2022 | https://doi.org/10.1111/jdv.18046

Conflict of interest

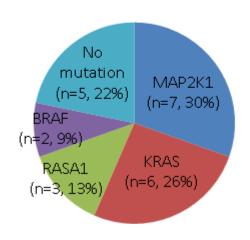
None.

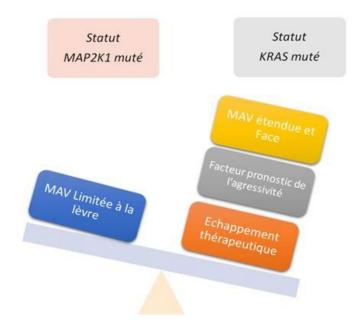
Funding source

This work was supported by the rare disease network 'FAVA-Multi'.

- Cohorte de 23 patients atteints de MAV superficielles suivis à la Consultation Multidisciplinaire des Angiomes (Hôpital Lariboisière)
- Patients opérés pour lesquels du tissu congelé en zone lésionnelle était disponible
 - Corrélation entre le génotype et la sévérité clinique des MAV

Identification d'une mutation chez 78 % des patients analysés





Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations

Laurence M. Boon 1,2 , Valérie Dekeuleneer¹, Julien Coulie 1, Liliane Marot³, Anne-Christine Bataille¹,³, Frank Hammer⁴, Philippe Clapuyt 5, Anne Jeanjean 4, Anne Dompmartin 7 and Miikka Vikkula 1,2 2022

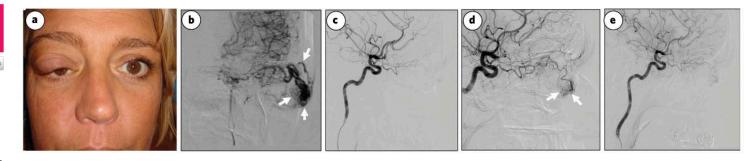


Fig. 2 | Patient 5 with AVM of the right upper eyelid. a-d, Before surgery (a), preoperative arteriography showing the nidus of the AVM (b), arteriography 1 year after surgery showing no residual nidus (c) and arteriography 2 years after surgery showing recurrence of the AVM in the lacrymal gland (d).

e, Arteriography 19 months after thalidomide treatment showing complete cure of the AVM.

Thalidomide

- Effet anti-angiogénique multimodal
- Anti-inflammatoire grâce à l'inhibition du TNF-alpha et du NO.

• Étude observationnelle expérimentale prospective

- 18 patients, MAV extra crâniennes réfractaires
- 50 à 200 mg/j pd 22 mois (2 52 mois)
- Suivi d'au moins 4 ans

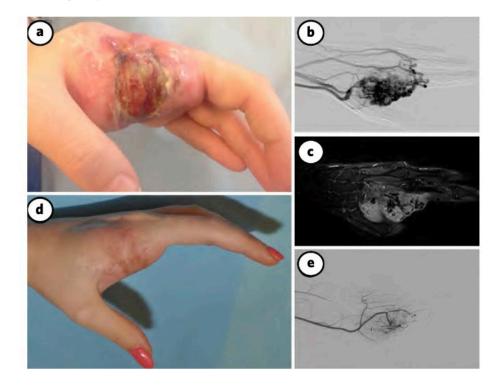


Fig. 3 | Patient 12 with AVM of the hand. a-c, The AVM recurred clinically (**a**) and radiologically, on arteriography (**b**) and on MRI (**c**), despite amputation of the second finger. Note associated painful ulceration. **d**, **e**, Complete healing (**d**) and important reduction of the nidus on arteriography (**e**) after 2 years of thalidomide treatment.



Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations

Laurence M. Boon[©], Valérie Dekeuleneer¹, Julien Coulie[©]¹, Liliane Marot³, Anne-Christine Bataille¹,³, Frank Hammer⁴, Philippe Clapuyt[©]⁵, Anne Jeanjean^{6,8}, Anne Dompmartin[©]¹ and Miikka Vikkula[©]¹,² ₺₹₺₺

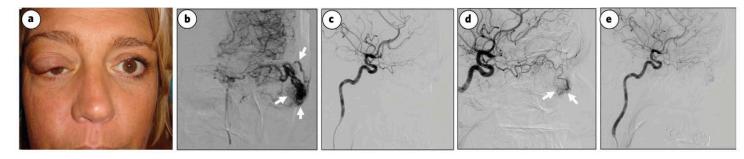


Fig. 2 | Patient 5 with AVM of the right upper eyelid. a-d, Before surgery (a), preoperative arteriography showing the nidus of the AVM (b), arteriography 1 year after surgery showing no residual nidus (c) and arteriography 2 years after surgery showing recurrence of the AVM in the lacrymal gland (d).

e, Arteriography 19 months after thalidomide treatment showing complete cure of the AVM.

• Efficacité :

- 100% de réduction de la douleur (n=18/18)
- 100 % arrêt du saignement (n=11/11)
- 100% d'ulcérations cicatrisées (n=8/8)
- stabilité pendant plusieurs mois après l'arrêt du médicament (moyenne 6 mois, médiane 10 mois (3-36 mois)

• Effets II^{aires} dose dépendants:

- asthénie (n=18/18)
- polyneuropathie réversible (n=11/18)
- → switch Lenalidomide?

Faire bio et EMG de base line et suivi +++

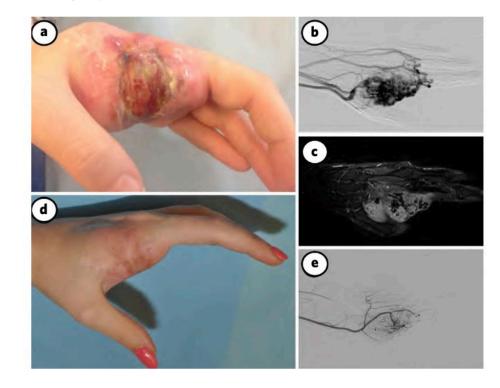


Fig. 3 | Patient 12 with AVM of the hand. a-c, The AVM recurred clinically (a) and radiologically, on arteriography (b) and on MRI (c), despite amputation of the second finger. Note associated painful ulceration. d, e, Complete healing (d) and important reduction of the nidus on arteriography (e) after 2 years of thalidomide treatment.

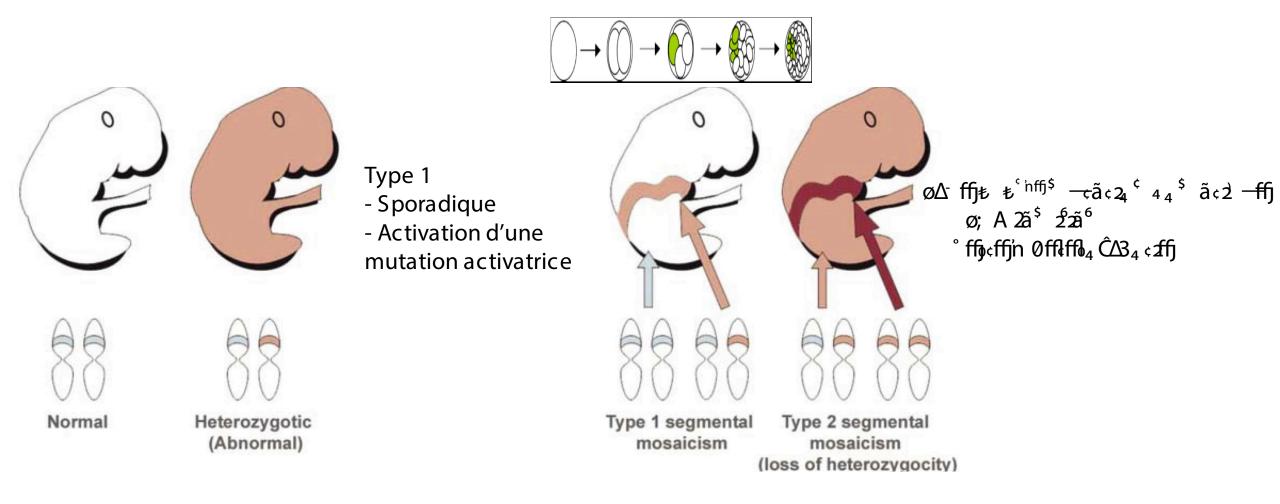
¢ Áffið ac ca¢ Gw coã fið 2 1)

- ₺₹ ã¢细f ¢4 coãæff4 'n ₺ã ° 4 —2#2- 'n ã ° 4 ° ff 4 —ff →2 co2 ff3 co2ff
- ¢ã⁶Δ₄ffj²çffjş ffhããaffj hìaÁ ₺₹₺₽ ₺ \$ 424 nffj4—2#2₺₽ \$ 424
 - \$₹4 c Ř 26 ã c ffffjin ã c c Gw \$ ãooflc 4 2 fffDzFã Fzfflffs ₽ 4 0 fffDffs4 hãz ffs
 - A offff ffinffjøøø f 4 2
 - Gh ffb-c2 c4 a T ffb2 of ffb offboffb 22ffjs a offc a offc a a n Gh3oazffj
- GŌzFãŦzffl4 -4 fff 4 zzffj

Ø0ff8ã-ffj +2 -ffjnff ¢ Á offj 4424 fff fff ff

- Thalidomide/Lenalidomide (traitements anti angiogéniques)
 - En 1ère intention si pas de mutation identifiée
 - Règle de prescription (renouvellement mensuel par onco)
 - Suivi bio et EMG+++
- Anti-MEK (Trametinib développé dans le mélanome+++)
 - Essai européen de phase II, TRAMAV (Coulie et al., in preparation)
 - Efficacité suspensive
- Combinais on pour effet synergique?
 - Réduire la résistance aux médicaments?
 - Dose thérapeutique minimale efficace plus faible afin d'atténuer les effets II aires?
- Positionnement?
 - Permettre l'accessibilité à un traitement radio-chirurgical?
 - Eviter la récidive après traitement?

Anomalies tissulaires en mosaïque



Type 1 and type 2 segmental mosaicism in autosomal dominant diseases (R Happle) = Anomalies post-zygotiques apparaissant fortuitement au cours du développement embryonnaire

$^{\circ}$ $\tilde{a}^{6}\Delta_{4}$ ff \tilde{a}^{6} 3 ff \tilde{a}^{6} \tilde{a}^{6}

Malformation vasculaire sporadique

 $a \rightarrow 2 T_{24}$ 'nffj 2_{40} ffj0ffbff h_{2} ã $_{2}$ ffjnffj $^{\$}$ ã $^{6}2_{40}$ ã ϵ_{24} ' $\neq \tilde{a}_{4}$ T $\stackrel{6}{=}$ ã $_{2}$ ffj

Activation de la voie RAS/MAP Kinase Malformations vasculaires à flux rapide

Activation de la voie PIK3/AKT/mTOR Malformation vasculaire à flux lent

¢ãºã'n∡ffjn—, fff 'n—" ₄ºffø	EBG, ACVRL1, SMAD4, BMP9	Au moins 2 critères de Curaçao
CM-AVM	RASA1-EPHB4	Malf capillaires multifocales MAV SNC pédiatriques
Malf Veineuses Cutanéo-muqueuses	TEK	Malf Veineuses multifocales Histoire familiale
Malformation glomuveineuse	GLMN	Malf Veineuses cut-muq Histoire familiale
Sd tumoral hamartomateux lié à PTEN (Cowden)	PTEN	Macrocéphalie + MAV

<u>°ã°∆4ffj44^{\$}ã¢2 —ffj</u> 924⁻42ffjT -¢ã°ffffj 924⁻42ffj⁶2 —znffj A£ F20F—⁶ã°¢ Analyse constitutionnelle: Prélèvement sanguin

°ã[¢]fff£_a

Si NGS négatif, WGS





ANOMALIES

→ Coordinateurde l'ensemble des AVS de

l'adulte et l'enfant Lariboisière APHP





2 Centres constitutifs

12 Centres Compétence

Amiens/Brest/Caen/Clermont Ferrand/Nancy/Strasbourg/Rennes/Toulouse/Marseil

le/Grenoble/Lille/Reunion





++Relayer également auprès des autres sociétés visibilité ++

SFM\

International:

• SFF

NSVA/VASpain ...

SFNR/JFR

Chir vasculaire ?

SEODI

PARIS, FRANCE 25-35 APRIL 2075
ISSVA DEBATES AND UPDATES 2025

ISSVA

International

Society study of

Vascular

Anomalies