

Malformations vasculaires : un nouvel espoir grâce aux thérapies ciblées antitumorales

Emmanuel Seront, MD PhD¹, Valérie Dekeuleneer, MD², Julien Coulie, MD², Ann Van Damme, MD PhD³, Laurence Boon, MD PhD^{2,4}, Miikka Vikkula, MD PhD⁴

Vascular malformations: a new hope due to molecular targeted anti-tumor strategies

Vascular malformations are rare diseases that result from disturbances in the angiogenesis process. These malformations are subdivided into capillary, lymphatic, venous, arteriovenous, and mixed malformations, according to the type of affected vessels. Until a few years ago, therapeutic options were limited to sclerotherapy or surgery, but these latter treatments were only rarely curative in nature or often not feasible. The majority of vascular malformations are caused by inherited or somatic mutations in various genes. Of note is that these mutations are similar to oncogenic mutations detected in cancer conditions, causing hyperactivity of essential signaling pathways, including the MAPK and PI3K/AKT/mTOR cascades. In this article, we have highlighted the role of targeted molecular inhibitors as possible therapies for vascular anomalies via repurposing of anticancer drugs;

Key-message

- Current anti-cancer agents are promising therapeutic options in the management of vascular malformations
- Detecting mutations in these anomalies could help identify molecular targeted agents
- The improved understanding of the molecular pathways pertaining to vascular malformations could help identify new targets and targeting strategies, which could similarly represent future therapeutic options for cancer treatment.

KEY WORDS

Vascular malformations, rapamycin, sirolimus, alpelisib, trametinib

Les malformations vasculaires sont une entité orpheline et complexe. Ces malformations résultent d'anomalies dans le processus d'angiogenèse et sont subdivisées en malformations capillaires, lymphatiques, veineuses, artérioveineuses et mixtes, selon le type de vaisseaux affectés. Jusqu'à il y a quelques années, les options thérapeutiques se limitaient à la sclérothérapie et/ou à la chirurgie, mais ces traitements restaient rarement curatifs ou irréalisables. Ces malformations vasculaires sont, pour la plupart, induites par des mutations impliquant différents gènes et similaires aux mutations oncogéniques. Ces mutations conduisent à une activation excessive des voies de signalisation telles que la voie MAPK et la voie PI3K / AKT / mTOR. Nous soulignons le rôle des thérapies ciblées utilisées en oncologie en tant que traitement de ces anomalies vasculaires.

Messages-clés

- Les agents anticancéreux actuels sont des agents prometteurs pour le traitement des malformations vasculaires.
- La détection des mutations dans ces anomalies pourrait aider à identifier des agents moléculaires ciblés
- La meilleure compréhension des voies moléculaires dans les malformations vasculaires pourrait aider à identifier de nouvelles cibles et de nouvelles stratégies de ciblage, qui pourraient être utiles dans les futures options anticancéreuses.

INTRODUCTION

Les malformations vasculaires résultent d'une anomalie dans le processus d'angiogenèse, entraînant la formation de vaisseaux anormaux et dysfonctionnels. Ces malformations sont en général présentes à la naissance et grandissent avec le développement du patient, infiltrant de plus en plus les tissus profonds et environnants. Ces malformations altèrent considérablement la qualité de vie de ces patients, en provoquant des douleurs intenses et quotidiennes, une limitation fonctionnelle importante, des saignements, des suintements et une destruction locale des tissus... Même si le traitement local tel que la sclérothérapie ou la chirurgie reste le traitement standard dans les malformations vasculaires, ces procédures sont rarement curatives ou sont irréalisables en raison de l'étendue des lésions, du risque élevé de récurrence et de la morbidité chirurgicale élevée.

Les malformations vasculaires apparaissent en général suite à la survenue de mutations sporadiques de certains gènes au niveau somatique (1), alors que les formes familiales (mutation germinales) sont relativement rares. Ces gènes dans lesquels les mutations apparaissent jouent un rôle important dans la survie, la prolifération et la croissance cellulaire, ainsi que dans les processus angiogéniques. Ces mêmes mutations sont également rencontrées dans le développement de cancers (2).

DIFFÉRENTS TYPES DE MALFORMATIONS VASCULAIRES ...

Les malformations vasculaires sont classées selon le type de vaisseau qu'elles affectent (3). **La figure 1** illustre différents types de malformations vasculaires.

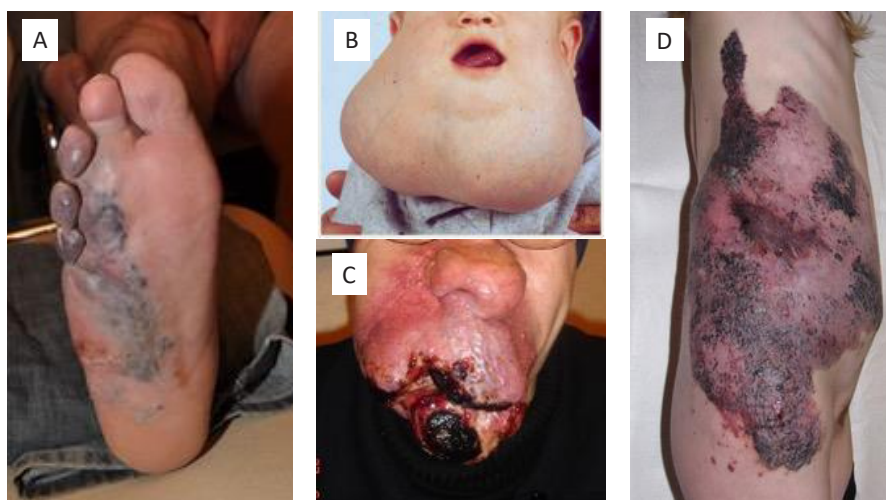
Les malformations veineuses (MV) affectent le réseau veineux. Les MV sont souvent superficielles, entreprenant

la peau ou les muqueuses ; elles sont de couleur bleue, non pulsatiles et compressibles. Au niveau histologique, il s'agit de cellules endothéliales formant des veines élargies, incontinentes et désordonnées, entourées de cellules musculaires lisses (péricytes) désorganisées (4). Les malformations lymphatiques (MLs) sont des lésions composées de vaisseaux lymphatiques cutanés et/ou sous-cutanés dilatés. Ces MLs sont constitués de kystes (macro - ou microkystiques) remplis de lymphes qui sont recouverts d'une seule couche de cellules endothéliales lymphatiques. Elles sont principalement situées au niveau de la région cervico-faciale. Les malformations capillaires (MsC), connues comme « tache de vin de Porto » sont des malformations vasculaires courantes, entreprenant le lit capillaire. Ces lésions sont constituées d'un nombre accru de capillaires ectatiques dans le derme papillaire. Il s'agit de lésions cutanées plates qui sont généralement situées dans la région de la tête et du cou et changent de couleur du rose au violet avec l'âge (5). Ces MVs, MLs et MCs représentent la majorité des malformations à flux lent (slow-flow).

Les malformations artério-veineuses (MAVs) sont des malformations vasculaires à flux rapide (*fast-flow*). Elles consistent en un réseau vasculaire malformatif induisant des connexions anormales entre les artères et les veines. Ces MAVs peuvent se développer dans tout organe ou région du corps, y compris les le système nerveux central. Ils détruisent souvent les structures nobles adjacentes au cours de leur développement. L'ablation complète de la lésion par embolisation et/ou chirurgie n'est souvent pas réalisable et une résection incomplète peut entraîner une aggravation des MAV (6).

Au fur et à mesure de leur développement, ces malformations vasculaires infiltrent les tissus environnants, altérant considérablement la qualité de vie des patients, et pouvant menacer le pronostic des patients dans les cas les plus graves.

FIGURE 1. Malformations vasculaires



- A: malformation veineuse du pied
B: malformation lymphatique du cou
C: malformation artério-veineuse cervico-faciale
D: CLOVE syndrome

DEUX VOIES SIGNALÉTIQUES IMPLIQUÉES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MALFORMATIONS VASCULAIRES

La voie PI3K-AKT-mTOR (*phosphoinositol-3 kinase-AKT-mammalian target of rapamycin*) et la voie MAPK (*Mitogen activated protein kinase*) sont deux voies cruciales dans notre homéostasie, régulant positivement la croissance, la survie, le métabolisme et l'angiogénèse (7).

Le récepteur tyrosine kinase TIE2, situé sur les cellules endothéliales et codé par *TEK*, est activé par l'angiopoïétine-1 (ANGPT1), sécrétée par les péricytes. Sous l'action de stimuli angiogéniques, l'activation de TIE2 par son ligand entraîne, suite au recrutement de la sous-unité régulatrice p85 de PI3K, l'activation de la sous-unité catalytique p110. PI3K induit alors, par l'intermédiaire de différentes protéines, la phosphorylation d'AKT (sur le résidu Thr308). Une seconde phosphorylation (sur le

résidu Ser473), induite par mTORC2, est nécessaire à AKT pour activer différents facteurs de transcription tels que FOXO. Ceci entraîne une baisse des différents facteurs de croissance (PDGF-b), menant ainsi à un détachement des péricytes de la couche de cellules endothéliales, ce qui permet alors aux cellules endothéliales de pouvoir proliférer et de former de nouveaux vaisseaux. PTEN (phosphatase et homologue de la tensine), encodé par le gène *PTEN*, freine l'activation d'AKT par PI3K (2).

La voie de signalisation MAPK est constituée d'une cascade de protéines s'activant les unes après les autres. Sous l'action de stimuli angiogéniques, les récepteurs tyrosine kinase entraînent l'activation de la cascade protéique RAS-RAF-MEK. MEK à son tour phosphoryle et active ERK, qui après translocation nucléaire, active de multiples facteurs de transcription (c-fos, c-jun, c-myc) impliqués dans la prolifération cellulaire et le métabolisme (Figure 2) (7).

FIGURE 2. Pathophysiologie des malformations veineuses

Figure 2A

Physiological regulation of venous homeostasis

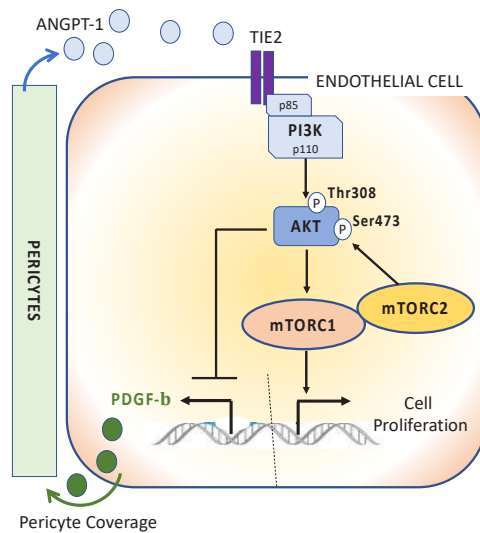
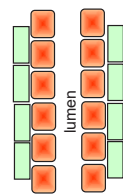
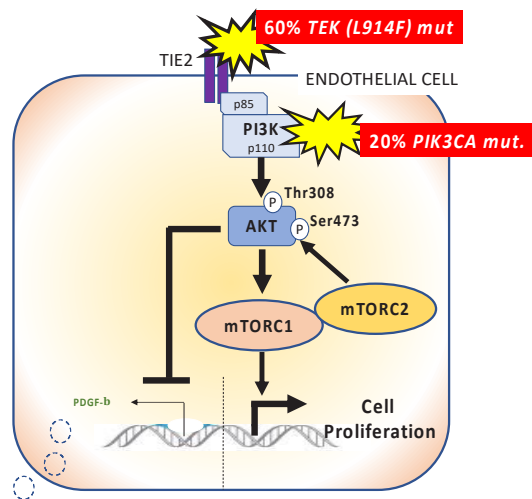
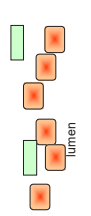


Figure 2B

Pathophysiology of venous malformation



ANGPT-1= angiopoietin-1
 PI3K= Phosphoinositol-3 kinase
 mTORC1(2)= mammalian Target of Rapamycin Complex 1(2)
 PDGF= Platelet Derived Growth Factor

STIMULATION EXCESSIVE DE L'AXE TIE2-PI3K-AKT DANS LES MALFORMATIONS VASCULAIRES (TABLEAU 1)

Dans 60% des MVs sporadiques ainsi que dans certaines MVs multifocales (MVM), dans toutes les VM cutanéomuqueuses héréditaires (VMCM) et dans certains syndromes (Blue Rubber Bleb Nevus, BRBN), une mutation activatrice du gène *TEK* (L914F) est détectée, ce qui entraîne une activation continue et soutenue du récepteur TIE2 et une activation subséquente de la cascade PI3K/AKT/mTOR (Figure 2 et 3) (8-10).

Environ 25% des MVs présentent une mutation du gène *PIK3CA*, qui code pour la sous-unité catalytique p110α de PI3K, entraînant une activation soutenue de PI3K. Les mutations Hot-spot sont p.Glu542Lys, p.Glu545Lys (domaine hélicoïdal) et p.His1047Arg (domaine kinase), qui sont partagées avec les mutations oncogéniques. Les mutations activatrices de *PIK3CA* sont également une cause fréquente du développement de MLs, dans les syndromes PROS (*PIK3CA*-related overgrowth syndrome, associé à une croissance excessive de certaines parties du corps), CLOVES (prolifération asymétrique lipomateuse congénitale du tronc, malformations lymphatiques, capillaires, veineuses et complexes, naevi épidermiques, et anomalies squelettiques et rachidiennes) et le syndrome de Klippel-Trenaunay (KTS) (5,11).

La perte du gène suppresseur de tumeur *PTEN* est fréquemment retrouvée dans différents cancers et est transmise de façon autosomique dominante, conduisant à une activation constitutive de l'AKT. Cette perte de *PTEN* est également liée au développement de MAVs. Ces patients porteurs du syndrome PHTS, en plus de développer une

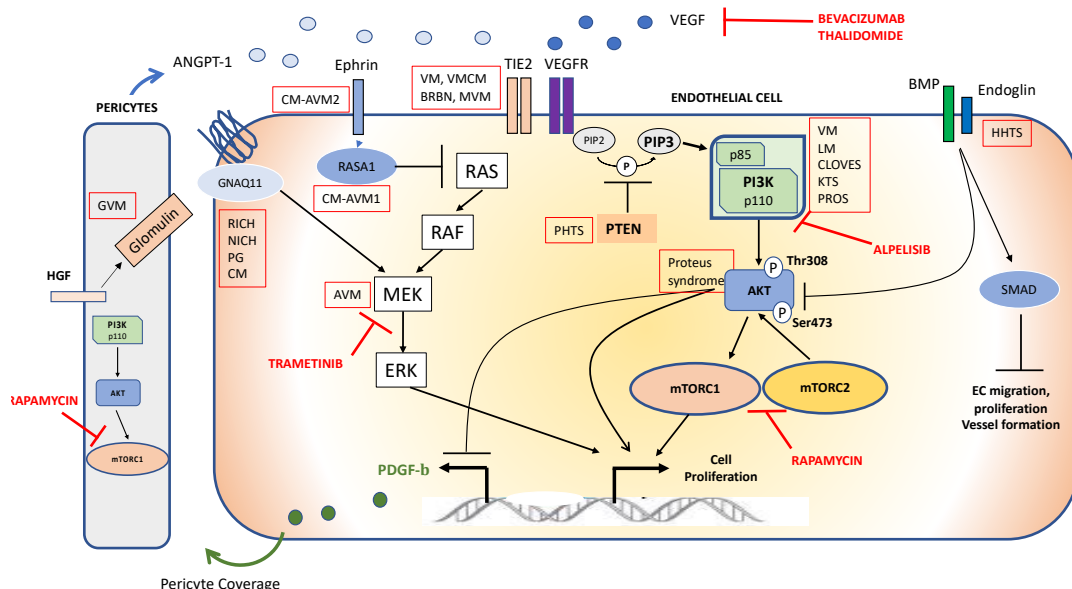
MAV, sont également porteurs d'une macrocéphalie et de lésions vasculaires cutanées non pathognomiques. Ils sont également prédisposés à plusieurs types de cancers (12).

Le syndrome Télangiectasie Hémorragique Héritaire (HHT) est caractérisé par une mutation dans un des gènes *ALK1*, *BMP9/10* et *endogline* qui activent la voie AKT/mTOR, entraînant de ce fait une angiodyplasie et des saignements persistants (13,14)

STIMULATION EXCESSIVE DE LA VOIE MAPK DANS LES MALFORMATIONS VASCULAIRES (TABLEAU 1)

Le gène *RASA1* (*RAS p21 protein activator 1*) code la protéine RASA1 qui régule négativement la protéine RAS. Une mutation inactivatrice de *RASA1* a été identifiée chez environ 70% des patients atteints de malformation capillaire-MAV (CM-AVM de type 1), qui se caractérise par l'association de malformations capillaires cutanées multifocales avec des MAVs cérébrales et extra-cérébrales. Un deuxième sous-type de CM-MAV (CM-AVM de type 2) résulte d'une mutation inactivatrice du récepteur EPHB4, qui utilise RASA1 pour réguler la cascade MAPK. De plus, des mutations somatiques activatrices de *MAP2K1* codant pour la protéine MEK1 ont été identifiées chez 70% des patients présentant une MAV sporadique. Des mutations somatiques *KRAS* et *BRAF* ont également été identifiées dans des MAVs cérébrales sporadiques. Toutes ces anomalies moléculaires entraînent donc une activation excessive de la voie MAPK, conduisant à un dysfonctionnement des cellules endothéliales et au développement de MAVs (Figure 2 et 3) (15-19).

FIGURE 3. Signaling pathways and treatment options



AVM= arteriovenous malformations; BMP = bone morphogenetic protein; BRBN = blue rubber bleb nevus syndrome; CCM = cerebral cavernous malformation; CLOVES = congenital lipomatous overgrowth with vascular anomalies epidermal nevi and scoliosis; CM = capillary malformation; GVM = glomuvenous malformations; HHT = hereditary hemorrhagic telangiectasia; KTS = Klippel Trenaunay Syndrome; LM = lymphatic malformation; MVM = multifocal venous malformation; NICH = Non-involuting congenital hemangioma; PG = pyogenic granuloma; RICH = rapidly involuting congenital hemangioma; VEGF = vascular endothelial growth factor; VM = venous malformation; VMCM = cutaneo-mucosal venous malformations;

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

Malformation	Mutated gene	Type of mutation
PI3K/AKT/mTOR signaling (PIKopathy)		
VENOUS ANOMALIES		
Sporadic venous malformation (sporadic VM)	<i>TEK</i> (L914F) <i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutations
Inherited cutaneo-mucosal venous malformation (VMCM)	<i>TEK</i> (R849W)	Somatic activating mutations
Multifocal venous malformation (MVM)	<i>TEK</i> (double mutation Y897C-R915C)	Somatic activating mutations
Blue rubber bleb nevus syndrome (BRBN)	<i>TEK</i> (double mutations T1105N-T1106P and Y897F-R915L)	Somatic activating mutations
PIK3CA RELATED OVERGROWTH SYNDROME		
Megalencephaly-capillary malformation (MCAP)	<i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutations
Congenital Lipomatous Overgrowth with Vascular Anomalies, Epidermal Nevi and Scoliosis (CLOVES)	<i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutations
LYMPHATIC ANOMALIES		
Lymphatic malformation (LM)	<i>PIK3CA</i>	Somatic activating mutation
ARTERIO-VENOUS ANOMALIES		
PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)	<i>PTEN</i>	Loss-of function mutations
Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)	<i>ENG</i> , <i>ALK1</i> , <i>HHT3</i> , <i>HHT4</i>	All loss-of-function mutations
Juvenile polyposis HHT	<i>GDF2</i> or <i>BMP9</i> <i>SMAD4</i>	
RAS/RAF/MEK/ERK signaling		
VENOUS ANOMALIES		
Verrucous venous malformation (VVM)	<i>MAP3K3</i>	Somatic activating mutations
Hyperkeratotic cutaneous capillary-venous malformation (HCCVM)	<i>KRIT1</i>	Loss-of-function mutation
LYMPHATIC ANOMALIES		
Gorham-Stout disease (GSD)	<i>KRAS</i>	Activating somatic mutations
Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	<i>NRAS</i>	Activating somatic mutations
CAPILLARY ANOMALIES		
Capillary malformation (CM)/Sturge-Weber syndrome	<i>GNAQ</i>	Activating somatic missense mutations
Capillary malformation-arteriovenous malformation 1 (CM-AVM1)	<i>RASA1</i>	Loss-of-function mutations
Capillary malformation-arteriovenous malformation 2 (CM-AVM2)	<i>EPHB4</i>	Loss-of-function mutations
ARTERIO-VENOUS ANOMALIES		
Sporadic extracranial arteriovenous malformation (AVM)	<i>MAP2K1</i> <i>KRAS</i> <i>BRAF</i>	Activating somatic missense mutations
Brain AVM	<i>KRAS</i>	Activating somatic mutation
CEREBRAL CAVERNOUS MALFORMATIONS		
Cerebral cavernous malformation (CCM)	<i>KRIT1</i> , <i>Malcavernin</i> , <i>PDCD10</i> <i>CCM4</i>	Loss-of function mutations
Other signaling pathway		
VENOUS ANOMALIES		
Glomuvenous malformation (GVM)	<i>Glomulin</i>	Loss-of-function mutations

TRAITEMENT MÉDICAL DES MALFORMATIONS VASCULAIRES

LA RAPAMYCINE, PREMIER TRAITEMENT CIBLÉ DES MALFORMATIONS VASCULAIRES

La rapamycine, appelée aussi sirolimus, est une molécule connue depuis plusieurs décennies; Extraite d'une algue récoltée sur l'île de Pâque (appelée aussi Rapa-Nui), elle a permis, grâce à ses propriétés antimycotique, bactéricide, immunosuppressive et antiproliférative, d'identifier la cible de la rapamycine, la protéine mTOR. La rapamycine ou ses dérivés (évérolimus) est utilisée couramment en pratique clinique comme immunosuppresseur dans la prévention des rejets de greffe et comme agent anticancéreux dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique, le cancer neuroendocrine métastatique et le cancer du rein métastatique (**Figure 3**).

Efficacité préclinique et clinique de la rapamycine dans les MVs

Le développement de modèles murins *TIE2*^{L914F} ou *PIK3CA*^{H1047R} mutés a permis l'évaluation de la rapamycine dans les MVs et les MLs. Dans ces modèles, la rapamycine a réduit le volume des lésions vasculaires, en rétablissant un tissu normalement vascularisé avec des vaisseaux de nouveau fonctionnels et une couverture péricytaire normalisée. Cette normalisation de la vascularisation est médiée par l'inhibition de l'activité d'AKT par la rapamycine. En déstabilisant de façon allostérique le complexe mTORC2, la rapamycine l'empêche ainsi de phosphoryler AKT (20-22).

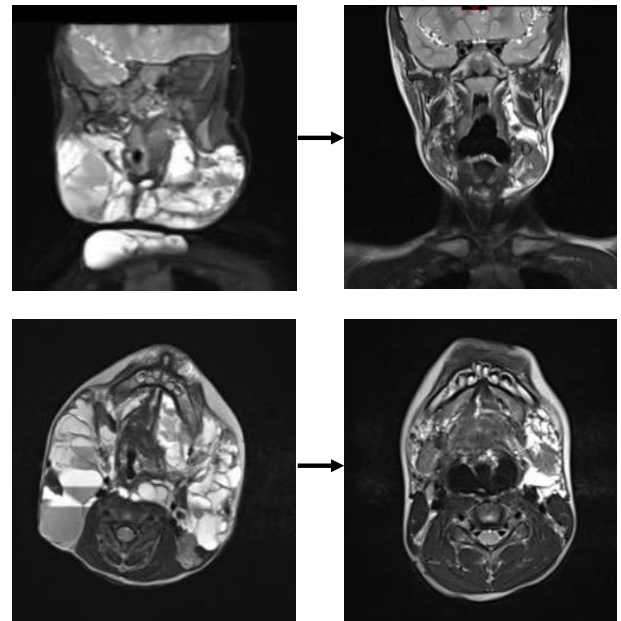
Efficacité clinique de la rapamycine dans les malformations « slow-flow »

Après un premier essai pilote portant sur 6 patients, nous avons réalisé un essai prospectif de phase II qui a recruté 19 patients (3-64 ans, âge médian de 15 ans) présentant des malformations vasculaires à flux lent étendues, dont 6 MLs et 7 MVs. Tous ces patients présentaient des symptômes graves et une mauvaise qualité de vie. La rapamycine a été commencée à 2 mg par jour pour les adultes et à 0,8 mg/m² deux fois par jour pour les enfants. Tous les patients (100%) ont présenté une amélioration significative de la mobilité, une réduction de la douleur, des saignements, des suintements, des infections (20,23).

Nous menons (Seront E, Van Damme A, Boon L) actuellement la plus grande étude prospective de phase III (étude VASE), chez des patients présentant des malformations vasculaires complexes « slow-flow », réfractaires au traitement standard (NCT02638389). À ce jour, 200 patients ont déjà été recrutés. Tous ces patients sont symptomatiques et ont une qualité de vie fortement dégradée. La rapamycine est administrée pendant une durée de 2 ans et est ensuite arrêtée mais peut être réintroduite en cas de résurgence des symptômes. Les résultats préliminaires concernant les

101 premiers patients (74 adultes et 27 enfants) ont été présentés au congrès ISSVA 2021. Quarante-vingt-sept pourcents des patients ont présenté une amélioration significative de la douleur, de la limitation fonctionnelle et / ou de la qualité de vie; plus de 40% des patients ont également montré une amélioration de plus de 75% de la douleur et de la limitation fonctionnelle dans les 3 premiers mois de traitement, soulignant l'effet rapide de la rapamycine sur le système vasculaire. Des analyses sont actuellement en cours afin d'évaluer une corrélation entre tests génomiques (*PIK3CA*, *TEK*, *PTEN*, *GNAQ*, *GVM*...) et réponse à la rapamycine. **La figure 4** décrit l'effet de la rapamycine chez un patient atteint de ML. La rapamycine est globalement bien tolérée; même si 85% des patients rapportent un effet secondaire, ceux-ci sont en général modérés et facilement gérables. Les effets indésirables les plus fréquents sont: fatigue (grade 1-2 : 63 %, grade 3-4 : 6 %), stomatite (grade 1-2 : 52 %, grade 3-4 : 8 %), diarrhée (grade 1-2 : 32 %, grade 3-4 : 3 %) et éruption cutanée (grade 1-2 : 28 % et grade 3-4 : 2 %). Aucune toxicité hématologique et aucune infection liée à la rapamycine n'ont été signalées (24).

FIGURE 4. Efficacité de la rapamycine dans une malformation lymphatique cervico-faciale chez un enfant



Diminution importante du volume de la malformation après 1 an de traitement par rapamycine.

LES INHIBITEURS DE LA VOIE PI3K-AKT

Les inhibiteurs spécifiques de PI3K pourraient être plus prometteurs que la rapamycine dans les malformations vasculaires avec mutation *PIK3CA*. Dans les modèles murins avec mutation *PIK3CA*, l'alpélisib induit une réponse plus importante qu'un inhibiteur mTOR avec une diminution plus importante du volume de VM et une augmentation de l'apoptose (20-22). L'alpélisib est une molécule orale inhibant la protéine PI3K et est déjà utilisé dans le cancer du sein métastatique et hormono-dépendant pour lequel

une mutation *PIK3CA* a été mise en évidence. Dans les modèles murins de type PROS, l'alpélisib semblait être plus efficace que la rapamycine pour diminuer les lésions vasculaires. L'alpélisib a été testé dans une étude clinique traitant 19 patients atteints d'un syndrome PROS, avec une dose quotidienne initiale de 250 mg pour les adultes et de 50 mg pour les enfants. L'alpélisib a amélioré la symptomatologie chez tous les patients, diminuant la taille de la lésion, améliorant l'insuffisance cardiaque congestive et réduisant l'hémi-hypertrophie. Trois patients ont présenté une hyperglycémie transitoire (22). L'inhibiteur d'AKT Miransertib est actuellement évalué dans une étude clinique de phase I/II chez des patients atteints du syndrome PROS et Proteus (étude MOSAIC) (**Figure 3**).

LES INHIBITEURS DE LA VOIE MAPK

Inhibiteur MEK dans les MAVs.

Le tramétinib est également prometteur dans le traitement des MAVs. Un enfant de 11 ans présentant une MAVs avec mutation *MAP2K1* a été traitée par tramétinib (0,5 mg/jour, suivi d'une augmentation de la dose à 0,5 mg deux fois par jour) avec une diminution significative du volume de la MAV et une amélioration de la symptomatologie ; seule une acné légère a été signalée (25). Nous menons (Coulie J, Seront E, Boon L) actuellement un essai prospectif de phase II, TRAMAV, utilisant le tramétinib pour traiter les patients atteints de MAVs (EudraCT 2019-003573-26). Dix-neuf patients ont déjà été recrutés avec une amélioration de 90% de la symptomatologie. Ces résultats seront présentés au congrès ISSVA 2022 en mai (**Figure 3**).

LES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENÈSE

L'angiogenèse est la pierre angulaire dans la tumorigenèse, le VEGF jouant un rôle important dans la croissance tumorale, le processus d'invasion et de métastase. La thalidomide est un puissant agent immunosuppresseur et anti-angiogénique ayant montré une efficacité dans les maladies inflammatoires et dans divers cancers. La

thalidomide a permis de réduire les saignements chez les patients atteints de HHT, en diminuant les concentrations intralésionnelles de VEGF. La thalidomide présente également une efficacité dans des modèles murins avec des MAVs, réduisant l'hémorragie et améliorant la couverture pericytaire. Les effets de la thalidomide résultent également de propriétés immunosuppressives, car il a été démontré que l'inflammation contribuait à la progression des MAVs (26). Le bévacizumab est un anticorps monoclonal empêchant la liaison du VEGF au VEGFR. Il est utilisé fréquemment dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer de l'ovaire métastatique. Chez les patients atteints de HHT, le bévacizumab a réduit les saignements et amélioré l'anémie, la fonction cardiaque et la qualité de vie (27) (**Figure 3**).

CONCLUSION

Les malformations vasculaires dégradent considérablement la qualité de vie des patients et restent une entité orpheline. La meilleure compréhension de la pathogenèse a permis d'identifier différentes mutations responsables de leur développement. Le ciblage de ces anomalies moléculaires avec des traitements communément utilisés en oncologie apportent l'espoir d'améliorer significativement le devenir de ces patients et d'améliorer leur qualité de vie. L'apport de la génétique est évidemment devenu très précieux étant donné que le ciblage thérapeutique est de plus en plus précis. Une analyse moléculaire tissulaire peut nous aider à décider du meilleur traitement à débiter mais également à comprendre les mécanismes de résistance qui nécessiteraient un changement thérapeutique ou une association médicamenteuse. La recherche d'ADN circulant est une technique prometteuse qui pourrait à l'avenir remplacer la biopsie tissulaire, notamment dans les cas où celle-ci ne peut être réalisée (malformation vasculaire trop profonde ou risques de saignements/ complication accrus). Nous insistons sur l'importance de l'inclusion de ces patients dans des études cliniques permettant un contrôle strict et rigoureux de l'efficacité de ces médicaments.

RÉFÉRENCES

1. Queisser A, Boon LM and Vikkula M. Etiology and Genetics of Congenital Vascular Lesions. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):41-53.
2. Pang C, Lim CS, Brookes J, *et al.* Emerging importance of molecular pathogenesis of vascular malformations in clinical practice and classifications. *Vasc Med.* 2020;25(4):364-377.
3. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ. *Mulliken and Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations.* 2013; 2nd ed: Oxford University Press
4. Frigerio A, Stevenson DA and Grimmer JF. The genetics of vascular anomalies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(6):527-532.
5. Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, *et al.* Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation. *Nat Commun.* 2020; 11(1):2869.
6. Brouillard P and Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet.* 2007;16 Spec No. 2:R140-149.
7. Queisser A, Seront E, Boon LM, *et al.* Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* 2021;129(1):155-173.
8. Soblet J, Limaye N, Uebelhoer M, *et al.* Variable Somatic TIE2 Mutations in Half of Sporadic Venous Malformations. *Mol Syndromol.* 2013;4(4):179-183.
9. Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, *et al.* Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet.* 2009;41(1):118-124.
10. Uebelhoer M, Natynki M, Kangas J, *et al.* Venous malformation-causative TIE2 mutations mediate an AKT-dependent decrease in PDGFB. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(17):3438-3448.
11. Limaye N, Kangas J, Mendola A, *et al.* Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):914-921.
12. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, *et al.* Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607-16.
13. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, *et al.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet.* 2013;40(8):585-590.
14. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, *et al.* BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2013;93(3):530-537.
15. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1997-2007.
16. Groesser L, Peterhof E, Evert M, *et al.* BRAF and RAS Mutations in Sporadic and Secondary Pyogenic Granuloma. *J Invest Dermatol.* 2016;136(2):481-486.
17. Boon LM, Mulliken JB and Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15(3):265-269.
18. Amyere M, Revencu N, Helaers R, *et al.* Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation.* 2017;136(11):1037-1048.
19. Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ, *et al.* Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am J Hum Genet.* 2017;100(3):546-554.
20. Boscolo E, Limaye N, Huang L, *et al.* Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3491-3504.
21. Osborn AJ, Dickie P, Neilson DE, *et al.* Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations. *Hum Mol Genet.* 2015;24(4):926-938.
22. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, *et al.* Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018; 558:540-546
23. Hammer J, Seront E, Duez S, *et al.* Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:191.
24. Seront E, Van Damme A, Bisdorff-Bresson *et al.* Prospective Phase III Clinical Trial VASE. Mid-term Results on Efficacy: Sirolimus Sensitivity and Genetic Profiles. International Society for the Study of Vascular Anomalies congress May 2020.
25. Lekwuttikarn R, Lim YH, Admani S, *et al.* Genotype-guided medical treatment of an arteriovenous malformation in a child. *JAMA Dermatol.* 2019;155:256-257.
26. Lebrin F, Srun S, Raymond K, *et al.* Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med.* 2010; 16:420-428.
27. Halderman AA, Ryan MW, Marple BF, *et al.* Bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-based review. *Am J Rhinol Allergy.* 2018; 32:258-268.

AFFILIATIONS

1. Department of oncology, Cliniques universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium
2. Centre for Vascular Anomalies, Division of Plastic Surgery, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium
3. Department of pediatry, Cliniques universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium
4. Human Molecular Genetics, de Duve Institute, University of Louvain, Brussels, Belgium

CORRESPONDANCE

DR. EMMANUEL SERONT MD PHD
Cliniques universitaires Saint Luc
Department of oncology
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Brussels, Belgium
Tel : +32764 5106
Emmanuel.seront@saintluc.uclouvain.be