

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Les malformations artério-veineuses superficielles

Argumentaire

**Sous la direction du Centre de référence maladies vasculaires
rares – Filière FAVA-Multi**



Novembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence constitutif des maladies vasculaires rares (APHP – Lariboisière). Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Malformations artério-veineuses superficielles.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence des maladies vasculaires rares et sur le site de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi.

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
1.1 Tableau 1 : Classification et identification génétique des MAV	6
1.2 Tableau 2 : Traitement des MAV	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	9
Annexe 2. Liste des participants	10
Références bibliographiques	13

Liste des abréviations

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CM-AVM : Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation

CMPP : Centre Médico Psychologique Pédiatrique

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

FGF : Fibroblast Growth Factor

HAS: Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISSVA : International Society for the Study of Vascular Anomalies

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MAVs : Malformation Artério-Veineuses superficielles

MDPH : Maison Départementale des Personnes en Situation de Handicap

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

SESSAD : Service d'Éducation Spéciale et de Soins À Domicile

TDM : Tomo-Densitométrie

TNF : Tumor Necrosis Factor

WSS : Wall Shear Stress

Préambule

Le PNDS sur les malformations artério-veineuses superficielles a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1.1 Tableau 1 : Classification et identification génétique des MAV

Thème	Principales sources (Auteur, année, journal)	Commentaires et apports
Classification	Young AE, Mulliken JB., 1988,	Les MAVs font partie des malformations vasculaires et non des tumeurs.
	Wassef M, et al., 2015,	Révision de la classification des malformations vasculaires.
Génétique	Revenu N, et al., 2013,	Identification de mutations somatiques dans les MAVs sporadiques. Sur 68 sujets. 58 sujets avec mutation somatique. Gène associé : RASA1.
	Amyere M, et al., 2017	Identification de mutations somatiques dans les MAVs sporadiques. Sur 54 sujets. 47 sujets avec mutation somatique. Gène associé : EPHB4.

1.2 Tableau 2 : Traitement des MAV

Thème	Principales sources (Auteur, année, journal)	Commentaires et apports
Prise en charge médicamenteuse	Jiayun Lu et al., JAAD Case Rep. 2018	Sur 1 sujet. Traitement Propranolol (bêta-bloquant) par voie orale pendant 5 mois. Bonne efficacité et bonne tolérance.
	Colletti G et al., Med. Hypotheses. 2015	Les MAVs localisées à la tête et au cou et qui ne peuvent pas subir une excision radicale sont éligibles à un traitement par anti-angiogéniques (Thalidomide, Sirolimus, Bevacizumab, Inhibiteur des métalloprotéinases, Propranolol)
	Lebrin F et al., Nat. Med. 2010	Sur 7 sujets. Traitement Thalidomide par voie orale. Efficacité de 6/7.
	Zhu W et al., Stroke 2018	Thalidomide et lenalidomide améliorent la couverture cellulaire des vaisseaux des MAV cérébrales et réduit l'hémorragie des MAV cérébrales dans le modèle murin.
	Tan HH et al., J Dig Dis. 2011	Sur 10 sujets. Le Thalidomide est un traitement efficace et sûr pour les malformations vasculaires gastrointestinales et les saignements associés.
	Ge ZZ et al., Gastroenterology. 2011	Thalidomide est un traitement efficace et relativement sûr pour les patients avec un saignement réfractaire lié à une malformation vasculaire gastrointestinale.
	Gabeff R et al, Acta Derm Venereol. 2019	Sur 10 sujets dont 7 enfants. Les résultats suggèrent une faible efficacité pour traiter les MAV extracrâniennes.

	Triana P et al., Eur J Pediatr Surg. 2017	Une analyse rétrospective de 41 patients traités par sirolimus. Bonne efficacité dans 80,4% des cas. Bonne tolérance.
	Adams DM et al., Pediatrics. 2016	61 patients inscrits. Bonne efficacité et tolérance du sirolimus des patients avec des anomalies vasculaires complexes.
	Lebrin F et al., Nat Med. 2010	Les résultats démontrent la capacité du Thalidomide provoque un affinage des vaisseaux, ce qui peut-être une stratégie thérapeutique utile dans le traitement des malformations vasculaires.
	Guilhem A et al., PLoS One. 2017	Etude observationnelle de 46 patients. Le traitement par Bevacizumab par intraveineuse semble fournir un bénéfice clinique pour les patients atteints d'une forme sévère de la maladie de Rendu-Osler.
	Ramrada Lekwuttikarn et al., JAMA Dermatol. 2019	Case-report d'un enfant atteint d'une MAV dans le dos. Le patient a été traité par Trametinib avec une dose de 0,5mg journalier pendant un mois puis de 0,5mg deux fois par jour. Trametinib a été efficace pour réduire la taille de la MAV et réduire le flux sanguin jusqu'à la MAV.
	Wei T et al., Sci Rep. 2016	Sur 14 patients avec une MAV extracrânienne. L'étude démontre que l'ARNm et l'expression de protéine MMP-9, mais non MMP-2, est significativement plus élevée dans les tissus de la MAV en comparaison des tissus normaux. Les inhibiteurs spécifiques de MMP-9 sont des traitements prometteurs pour les MAV.
	Burrows PE et al., J Craniofac Surg. 2009	Case study. Traitement du patient à 3 ans par marimastat a contribué à réduire rapidement la douleur et à guérir progressivement la destruction osseuse.
	Goss JA et al., J Craniofac Surg. 2017	Sur 236 sujets. Le propranolol n'a pas été efficace dans les anomalies vasculaires autres que les hémangiomes infantiles.
	Lu J et al., JAAD Case Rep. 2018	Sur 1 sujet. Traitement propranolol par voie orale pendant 5 mois. Bonne efficacité. Bonne tolérance.
Prise en charge chirurgicale	Dov C. Goldenberg et al., Plast Reconstr Surg. 2015	Sur 31 sujets. Résection chirurgicale. Bonne efficacité. Bonne tolérance.
Radiologie Interventionnelle	Colletti G et al., Med Hypotheses. 2015	Les agents emboliques liquides comme la colle (n-butyl cyanoacrylate), l'éthylène vinyl alcool (EVOH) ou l'hydroxyéthyl méthacrylate (pHEMA) sont privilégiés. Chaque matériau a ses avantages et ses inconvénients propres. La colle et le pHEMA présentent l'avantage de ne pas tatouer la peau comme pourrait le faire le tantale utilisé pour rendre l'EVOH radio-opaque.
	Julius Griaude et al., J Vasc Interv Radiol. 2020	Développement de la classification de Yakes permettant de décider de la voie d'abord dans le traitement endovasculaire.
	M J Dobson et al., Clin Radiol. 1997	Sur 14 sujets. Angiographie par résonance magnétique et IRM. Efficacité de 13/14 et bonne tolérance.
	Kazutomo Nakazawa et al., No Shinkei Geka. 2007	Sur 1 sujet. Embolisation trans-artérielle. Bonne efficacité et tolérance.
	L Su al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015	Sur 168 sujets. Embolothérapie à l'éthanol. Efficacité de 56/66 et bonne tolérance.

	M Saeed Kilani et al., Diagn Interv Imaging. 2017	Sur 19 sujets. Embolisation Onyx. Efficacité de 12/19 et bonne tolérance.
	Akira Kitagawa et al., Cardiovasc Intervent Radiol. 2018	Sur 23 sujets. Sclérothérapie au polidocanol associée à une embolisation transartérielle à l'aide d'un agent adhésif liquide (cyanoacryle de n-butyle. Efficacité de 20/23 et bonne tolérance.
	Yunbo Jin et al., Radiology.2018	Sur 32 sujets. Injection interstitielle intralésionnelle de bléomycine. Efficacité de 27/32 et bonne tolérance.
	Kwang Bo Park et al., J Vasc Surg. 2019	Sur 306 sujets. Traitement endovasculaire. Efficacité de 54,2% et 64,3% et bonne tolérance.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed, Sites internet :
Période de recherche	1987 – août 2021
Langues retenues	Français ; Anglais ;
Mots clés utilisés	Superficial AVM OR Peripheral AVM NOT intracranial AVM OR brain AVM
Nombre d'études recensées	99
Nombre d'études retenues	36

Critères de sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés selon leur date de publication, le journal éditeur, l'équipe ou les équipes auteurs. Nous avons regroupé les articles sélectionnés selon deux chapitres. Les tableaux ci-dessus présentent les références de ces articles et, selon les cas, des commentaires de leurs apports principaux. Une analyse de la littérature avec les mots clés suivants (« Veinous Malformation ») a aussi été faite pour prendre en compte l'abondante littérature sur les malformations veineuses, parfois utile pour comparer ou extrapoler les données aux malformations artério-veineuses superficielles.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Annouk Bisdorff Bresson, Centre constitutif des malformations artérioveineuses superficielles de l'enfant et de l'adulte de l'hôpital Lariboisière, sous la direction du Pr Xavier Jeunemaitre et Dr Tristan Mirault du Centre de référence des maladies vasculaires rares de l'HEGP et de la Filière FAVA-Multi (Pr Guillaume Jondeau).

Centre constitutif des malformations artério veineuses superficielles de l'enfant et de l'adulte de l'hôpital Lariboisière

Centre maladies vasculaires rares de l'HEGP (Pr X. Jeunemaitre) et de la Filière FAVA-Multi (Pr G. Jondeau)

Secrétariat Mme Natacha Waniak :

Mail. : natacha.waniak@aphp.fr

Tél. : 0033-1 49 95 83 59

2, rue Ambroise Paré

75010 Paris

Email : consultation.angiomes@lrb.aphp.fr

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Dermatologie

Dr Olivia Boccara, Necker (filière FIMARAD)

Dr Françoise Lemarchand Venencie

Pr Annabel Maruani, Tours (filière FIMARAD)

Chirurgie ORL

Dr Pierre Breton, Lyon

Dr Benoît Faucon, Paris Lariboisière

Dr Pierre Fayoux, Lille

Dr Didier Salvan, Paris Lariboisière

Chirurgie pédiatrique

Dr Nathalie Degardin, Marseille

Dr Isabelle James, Lyon
Pr Arnaud Picard, Necker
Dr Michelle Bigorre, Montpellier
Dr Pierre Cerceau, Bichat, Paris
Dr Claude Laurian, Paris Lariboisière, Saint Joseph

Angéiologie, Médecine Vasculaire

Dr Salma Adham, HEGP, Paris
Dr Caroline Chopinet Degrugillier, Lille
Dr Julie Malloizel-Delaunay, Toulouse

Radiologie Interventionnelle

Dr Annouk Bisdorff Bresson, Lariboisière Paris
Dr Armand Aymard, Paris Lariboisière
Pr Denis Herbreteau, Tours (filière FIMARAD)
Dr Loic Viremouneix, Lyon

Cardiologie

Dr Jean Guillaume Dillinger, Paris Lariboisière
Dr Stéphanie Mouton, Lille

Médecine générale

Dr Stéphane Munck, Nice

Patient Partenaire

Mme Elodie Roussel
Mme Delphine Fevre
Mr Cyril Guillot

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les malformations artério-veineuses superficielles ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence maladies vasculaires rares et la filière FAVA-Multi.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique : 2 réunions, les 3 juillet 2018 et 20 novembre 2018

Réunions visioconférence : 1 réunion, le 5 octobre 2021

Références bibliographiques

- 1) Young AE, Mulliken JB. Arteriovenous malformations. In: Mulliken JB, Young AE, editors. Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations. Philadelphia: Saunders; 1988. p. 228e45.
- 2) Wassef M, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–e214.
- 3) Revencu N, et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat*. 2013;34(12):1632-41.
- 4) Amyere M, Revencu N, Helaers R, Pairet E, Baselga E, Cordisco M, 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):1037-48
- 5) Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med*. 2011 Apr;32(2):88-111.
- 6) Goss JA, Konczyk DJ, Alomari MH, et al. Propranolol Treatment of Vascular Anomalies Other Than Infantile Hemangioma. *J Craniofac Surg*. 2017 Nov;28(8):2001-2003.
- 7) Lu J, Anvari R, Wang J, Huang J, et al. Propranolol as a potentially novel treatment of arteriovenous malformations. *JAAD Case Rep*. 2018 Apr 4;4(4):355-358.
- 8) Colletti G, Dalmonde P, Moneghini L, Ferrari D, Allevi F. Adjuvant role of anti-angiogenic drugs in the management of head and neck arteriovenous malformations. *Med Hypotheses*. 2015 Sep;85(3):298-302.
- 9) Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, et al. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):420-8. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia.
- 10) Zhu W, Chen W, Zou D, Wang L et al. Thalidomide Reduces Hemorrhage of Brain Arteriovenous Malformations in a Mouse Model. *Stroke* 2018 May;49(5):1232-1240.
- 11) Tan HH, Ge ZZ, Gao YJ, Chen HM, et al. The role of HIF-1, angiopoietin-2, Dll4 and Notch1 in bleeding gastrointestinal vascular malformations and thalidomide-associated actions: a pilot in vivo study. *J Dig Dis*. 2011 Oct;12(5):349-56

- 12)Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1629-37.
- 13)Zhi-Zheng Ge et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology*. 2011
- 14)Gabeff R, Boccara O, Soupre V, Lorette G, Bodemer C, Herbreteau D, Tavernier E, Maruani A. Efficacy and Tolerance of Sirolimus (Rapamycin) for Extracranial Arteriovenous Malformations in Children and Adults *Acta Derm Venereol*. 2019 Nov 1;99(12):1105-1109.
- 15)Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM,et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2).
- 16)Ramrada Lekwuttikarn et al. Genotype-Guided Successful Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. *JAMA Dermatol*. 2019 Feb 1; 155(2): 256–257.
- 17)Lara Al-Olabi et al.,: Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest*. 2018 Apr 2;128(4):1496-1508.
- 18)Philip E. Lapinski et al. Somatic second hit mutation of RASA1 in vascular endothelial cells in capillary malformation-arteriovenous malformation. *Eur J Med Genet*. 2018 Jan;61(1):11-16.
- 19)Whitney L Wooderchak-Donahue et al.,: Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. *Eur J Hum Genet*. 2018 Oct;26(10):1521-1536.
- 20)Couto JA et al. Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am J Hum Genet*. 2017 Mar 2; 100(3): 546–554.
- 21)Chakraborty Ret al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):3007-15.
- 22)Nicole Revencu et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat*. 2013 Dec;34(12):1632-41.
- 23)Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017 Feb;27(1):86-90.
- 24)Adrienne M. Hammill et al., *Pediatr Blood Cancer*. 2011 : Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children

- 25)Guilhem A, Fargeton AE, Simon AC, Duffau P, Harle JR, Lavigne C, Carette MF, Bletry O, Kaminsky P, Leguy V, Lerolle N, Roux D, Lambert M, Chinet T, Bonnet D, Dupuis-Girod S, Rivière S. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. PLoS One. 2017 Nov 30;12(11):e0188943.
- 26) Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Nat Med. 2010 Apr;16(4):420-8.
- 27)Wei T, Zhang H, Cetin N, Miller E, et al. Elevated Expression of Matrix Metalloproteinase-9 not Matrix Metalloproteinase-2 Contributes to Progression of Extracranial Arteriovenous Malformation. Sci Rep. 2016 Apr 14;6:24378.
- 28)Burrows PE, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Pharmacological treatment of a diffuse arteriovenous malformation of the upper extremity in a child. J Craniofac Surg. 2009 Mar;20 Suppl 1:597-602.
- 29)Dov C. Goldenberg et al. Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a series of 31 patients. Plast Reconstr Surg. 2015 Feb;135(2):543-552
- 30)Julius Griauzde et al. Endovascular Treatment of Arteriovenous Malformations of the Head and Neck: Focus on the Yakes Classification and Outcomes. J Vasc Interv Radiol. 2020 Nov;31(11):1810-1816.
- 31)Kwang Bo Park et al. Endovascular treatment results and risk factors for complications of body and extremity arteriovenous malformations J Vasc Surg. 2019 Apr;69(4):1207-1218.
- 32) Yunbo Jin et al. Treatment of Early-stage Extracranial Arteriovenous Malformations with Intralesional Interstitial Bleomycin Injection: A Pilot Study Radiology. 2018 Apr;287(1):194-204.
- 33)Akira Kitagawa et al. Polidocanol Sclerotherapy Combined with Transarterial Embolization Using n-Butyl Cyanoacrylate for Extracranial Arteriovenous Malformations. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Jun;41(6):856-866.
- 34)M Saeed Kilani et al. Embolization of peripheral high-flow arteriovenous malformations with Onyx. Diagn Interv Imaging. 2017 Mar;98(3):217-226.
- 35)L Su al. Absolute Ethanol Embolization of Infiltrating-diffuse Extracranial Arteriovenous Malformations in the Head and Neck. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Jul;50(1):114-21.

- 36)Kazutomo Nakazawa et al. A case report of arteriovenous malformation of the tongue: vascular anatomy and note for transarterial embolization. No Shinkei Geka. 2007 Nov;35(11):1103-8.
- 37)M J Dobson et al. MR angiography and MR imaging of symptomatic vascular malformations. Clin Radiol. 1997 Aug;52(8):595-602.