

Cibles thérapeutiques potentielles et molécules existantes

Rencontres scientifiques : réflexions et échanges sur les anti-angiogéniques dans les maladies vasculaires rares

Laura Tourvieille

Pharmacienne en charge de l'observatoire des traitements

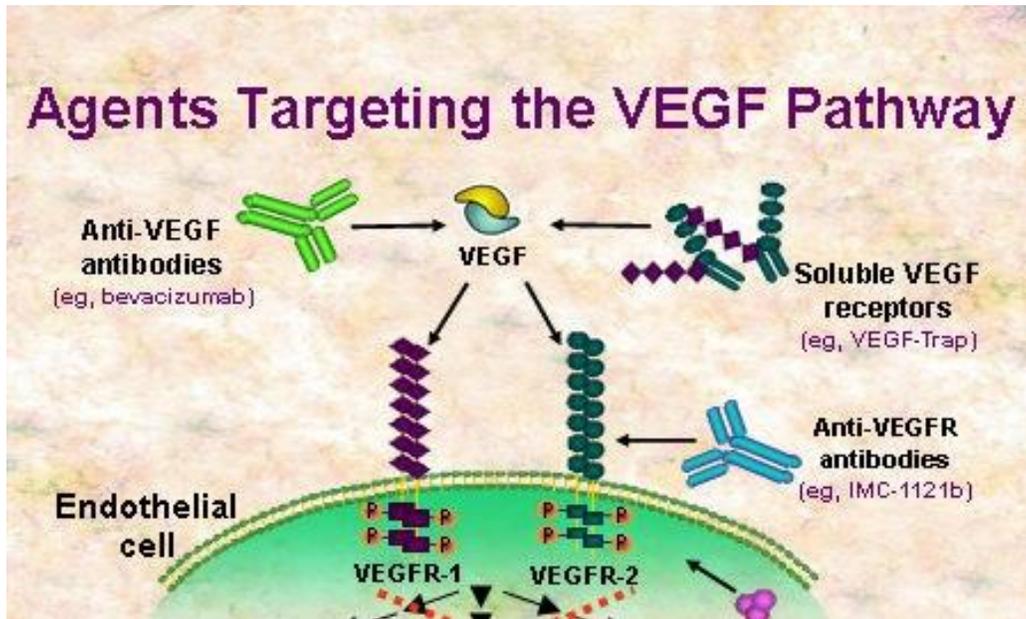
Filières FAVA-Multi et MHEMO

laura.tourvieille@chu-lyon.fr

Stratégies possibles

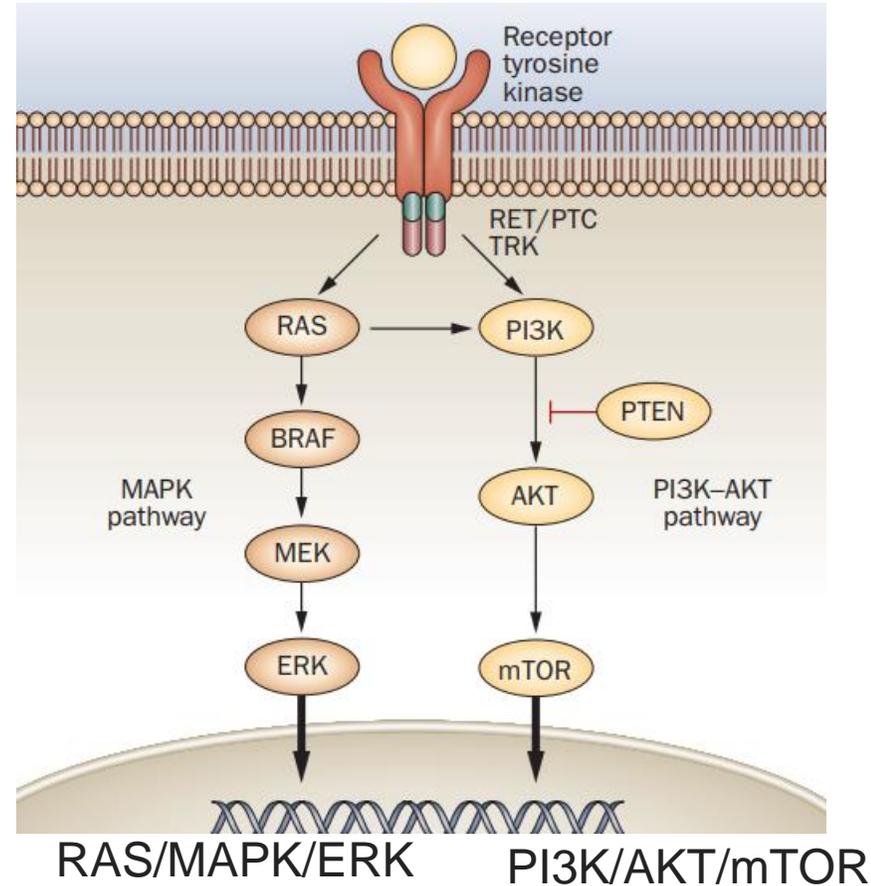
1

Cibler le VEGF et le VEGF-R



2

Cibler les voies de signalisation intracellulaires

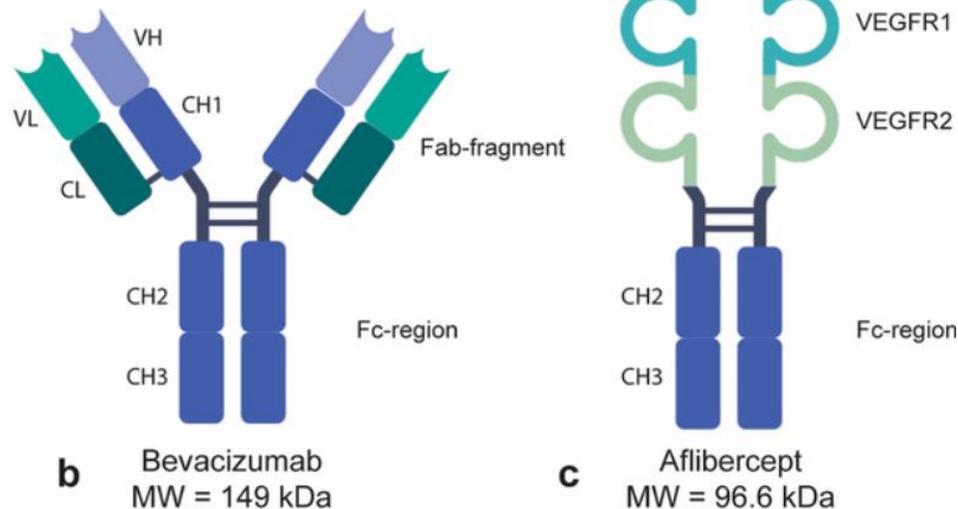


1 – Cibler le VEGF et VEGF-R

Bévacizumab: anti-VEGF

Utilisé dans la maladie de Rendu-Osler depuis 2009 (essais cliniques METAFORE, BABH, études rétrospectives, case reports...)

[NCT06264531](#): BevacizuMAV dans les MAV cérébrales symptomatiques (CRMR AVANCE)



Lode et al. (2019). A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Scientific Reports*. 9. 10.1038/s41598-019-54226-7.

Original research

Proof-of-concept single-arm trial of bevacizumab therapy for brain arteriovenous malformation [📄](#)

[👤](#) Rachel Muster ¹, [👤](#) Nerissa Ko ², [👤](#) Wade Smith ², [👤](#) Hua Su ³, [👤](#) Melissa A Dickey ⁴, [👤](#) Jeffrey Nelson ³, [👤](#) Charles E McCulloch ⁵, [👤](#) Patricia K Sneed ⁶, [👤](#) Jennifer L Clarke ², [👤](#) David A Saloner ⁴, [👤](#) Laura Eisenmenger ⁷, [👤](#) Helen Kim ³ and [👤](#) Daniel L Cooke ⁴

Correspondence to Dr Daniel L Cooke; daniel.cooke@ucsf.edu

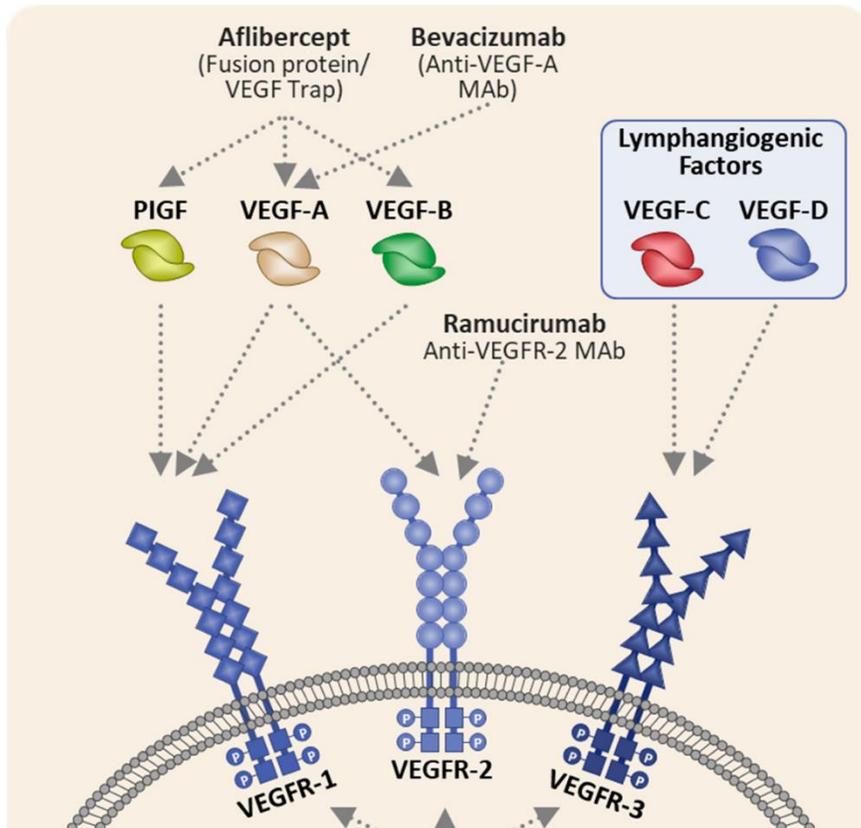
Aflibercept =VEGF trap, **EYLEA®** (Bayer) et **ZALTRAP®** (Sanofi)

Aflibercept for Gastrointestinal Bleeding in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Case Report

by [👤](#) Bernat Villanueva ^{1,2} [✉](#), [👤](#) Adriana Iriarte ^{1,2} [✉](#), [👤](#) Raquel Torres-Iglesias ^{1,2} [✉](#), [👤](#) Miriam Muñoz Bolaño ³ [✉](#), [👤](#) Pau Cerdà ^{1,2} [✉](#) and [👤](#) Antoni Riera-Mestre ^{1,2,4,*} [✉](#) [👤](#)

Patiente en échec de bevacizumab (mais pas de dosage de taux résiduels)
Après 6 mois: Augmentation de l'Hb, réduction des besoin en fer IV et des transfusions, amélioration de l'atteinte cardiaque

1 – Cibler le VEGF et VEGF-R



Anticorps anti-VEGFR2

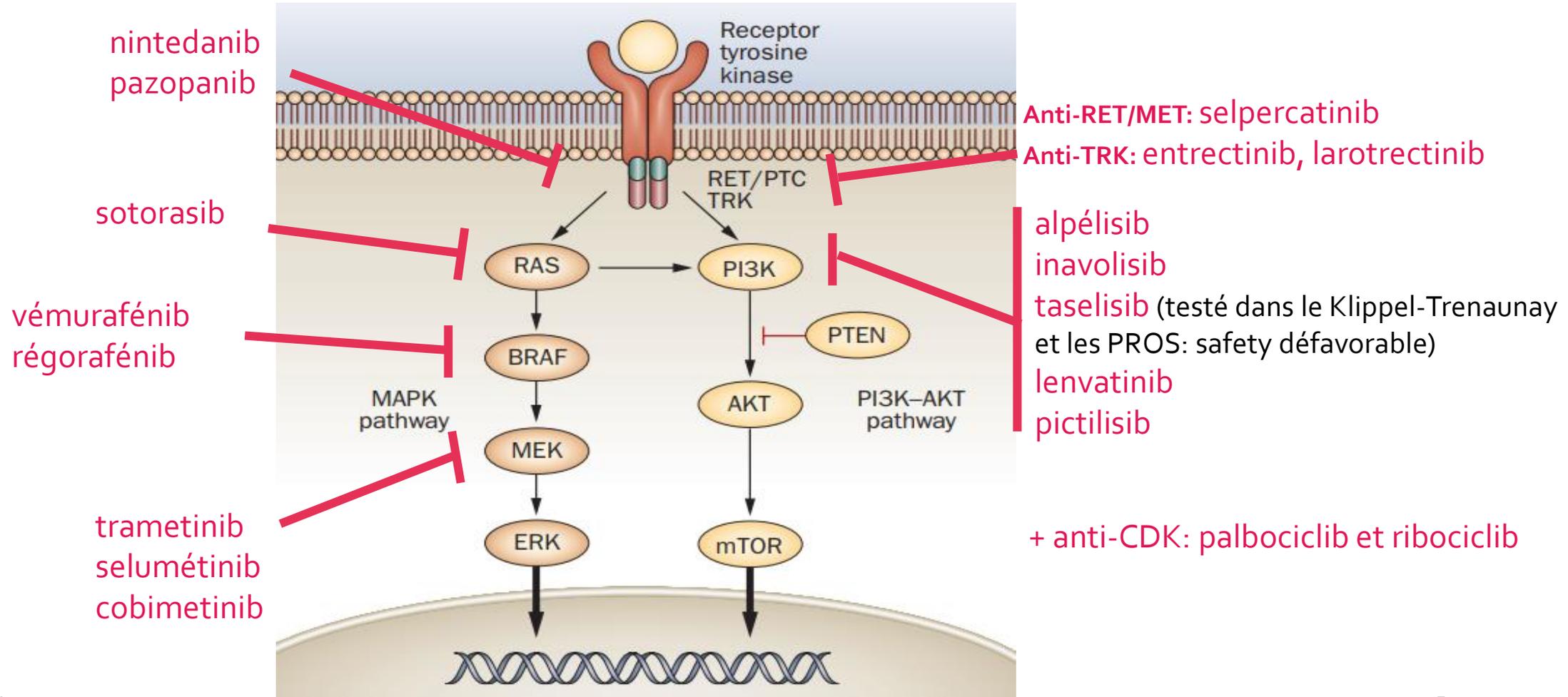
Ramucirumab (CYRAMZA®, Lilly)

Commercialisé dans les cancers gastriques, colorectaux, bronchiques NPC et le carcinome hépatocellulaire

Action anti-angiogénique mais aucune étude dans les maladies vasculaires

Muro K, Salinardi T, Singh AR, Macarulla T. Safety of Aflibercept in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature Review and Expert Perspective on Clinical and Real-World Data. *Cancers*. 2020; 12(4):844. <https://doi.org/10.3390/cancers12040844>

2 - Cibler les voies de signalisation intracellulaires



2 - Cibler les voies de signalisation intracellulaires

Voie mTOR et calcineurine/FKBP12

Sirolimus

NCT02042326

Prospective Evaluation of the Efficacy of Sirolimus in the Treatment of Severe Arteriovenous Malformations (MAV-RAPA) Pr DEVAUCHELLE au CHU Amiens

Améliorations cliniques (6 études sur 7 mais biais de publication) dans les MAV extra-crâniennes ou intracrâniennes, dans les malformations lymphatiques, chez l'adulte et l'enfant

Profil de tolérance majoritairement bon mais possibles mucites, acné, troubles ioniques (K,P), glycémiques, hyperlipidémie...

Antiangiogenic agent as a novel treatment for pediatric intracranial arteriovenous malformations: case report

Ken Maynard MD, Melissa LoPresti MD, Ionela Iacobas MD, Peter Kan MD, MPH, a...

Publication Date: 04 Oct 2019

Page Range: 673-679

Volume/Issue: Volume 24: Issue 6

DOI link: <https://doi.org/10.3171/2019.7.PEDS1976>

Review > Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 Aug;279(8):3801-3810. doi: 10.1007/s00405-022-07378-8. Epub 2022 May 8.

Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck

S Wiegand¹, A Dietz², G Wichmann²

Affiliations + expand

PMID: 35526176 PMID: PMC9249683 DOI: 10.1007/s00405-022-07378-8

> Orphanet J Rare Dis. 2018 Oct 29;13(1):191. doi: 10.1186/s13023-018-0934-z.

Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study

Jennifer Hammer, Emmanuel Seront¹, Steven Duez², Sophie Dupont³, An Van Damme⁴, Sandra Schmitz⁵, Claire Hoyoux⁶, Caroline Chopinet⁷, Philippe Clapuyt⁸, Frank Hammer⁹, Miikka Vakkula¹⁰, Laurence M Boon^{11, 12}

Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children[†]

Adrienne M. Hammill MD, PhD ✉, MarySue Wentzel RN, Anita Gupta MD, Stephen Nelson MD, Anne Lucky MD, Ravi Elluru MD, PhD, Roshni Dasgupta MD, Richard G. Azizkhan MD, Denise M. Adams MD

First published: 28 March 2011 | <https://doi.org/10.1002/pbc.23124> | Citations: 436

Management of Complex Arteriovenous Malformations Using a Novel Combination Therapeutic Algorithm

Malcolm Pyles Chelliah, BA^{1,2}, Huy M. Do, MD^{3,4}, Zachary Zinn, MD⁵, et al

> Author Affiliations

JAMA Dermatol. 2018;154(11):1316-1319. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3039

Efficacy and Tolerance of Sirolimus (Rapamycin) for Extracranial Arteriovenous Malformations in Children and Adults

Romain GABEFFI^{1,2*}, Olivia BOCCARA^{3*}, Véronique SOUPRE⁴, Gérard LORETTE^{1,3}, Christine BODEMER⁴, Denis HERBRETEAU^{1,2,4*}, Elsa TAVERNIER^{1,4} and Annabel MARUANI^{1,3,4}
¹University of Tours, ²Department of Dermatology, Unit of Pediatric Dermatology, ³Department of Neuroradiology and Interventional Radiology, CHRU Tours, ⁴Center of reference for genodermatoses and rare skin diseases (MAGEC), Tours, ⁵Department of Dermatology and Center of reference for genodermatoses and rare skin diseases (MAGEC), University Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, Institute Imagine, ⁶Department of Maxillo-Facial Surgery and Stomatology, University Hospital Necker-Enfants Malades, Paris, ⁷Clinical Investigation Center-INSERM 1415, Tours, and ⁸INSERM 1246-SPHERE, University of Tours and Nantes, France
^{*}These authors contributed equally and should be considered as first authors.

> Eur J Pediatr. 2015 Dec;174(12):1579-84. doi: 10.1007/s00431-015-2572-y. Epub 2015 Jun 4.

Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies

Herwig Lackner¹, Anna Karastaneva², Wolfgang Schwinger³, Martin Benesch⁴, Petra Sovinz⁵, Markus Seidel⁶, Daniela Sperl⁷, Sofia Lanz⁸, Emir Haxhija⁹, Friedrich Reiterer¹⁰, Erich Sorantin¹¹, Christian E Urban¹²

Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies

Paloma Triana, Mariela Dore, Vanesa Nuñez Cerezo, Manuel Cervantes, Alejandra Vilanova Sánchez, Miriam Miguel Ferrero, Mercedes Díaz González, Juan Carlos Lopez-Gutierrez

Tacrolimus

08/03/2024

2 - Cibler les voies de signalisation intracellulaires

IMiD (immunomodulateurs)

Thalidomide:

Utilisé dans les anomalies vasculaires superficielles avec un consensus fort

Voie des inhibiteurs de tyrosine kinase

VEGFR-ITK

Etudes dans la maladie de Rendu-Osler :

Nintédanib (Ofev®, Boehringer): études EPICURE + EPISTOP ~100 patients

Pazopanib (Votrient®, Novartis): [NCT03850964](#) phase III randomisée aux États-Unis, 70 patients prévus

Rebastinib: Tie-2-ITK

Non commercialisé en France (phase I/II) mais case report espagnol chez un patient en impasse thérapeutique (usage compassionnel)

Bonne amélioration et bon profil de tolérance (meilleur que dans les essais où étaient décrits 20~25% faiblesses musculaires)

Désignation orpheline en Europe pour le K de l'ovaire

Activity of a TIE2 inhibitor (rebastinib) in a patient with a life-threatening cervicofacial venous malformation

Paloma Triana¹, Juan Carlos Lopez-Gutierrez¹

2 - Cibler les voies de signalisation intracellulaires

Alpélisib (Piqray® , Novartis) → AMM dans le cancer du sein
Autorisation FDA pour les PIK₃CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)

› [Pediatr Blood Cancer](#). 2022 Oct;69(10):e29897. doi: 10.1002/pbc.29897. Epub 2022 Jul 25.

Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data

Amandine Remy¹, Thai Hoa Tran^{2 3 4}, Josée Dubois^{3 4 5}, Paul Gavra⁶, Chantal Lapointe^{3 7}, Rochelle Winikoff^{2 3}, Garcia-Bournissen Facundo⁸, Yves Théorêt^{4 6 9}, Niina Kleiber^{3 4 6 9 10}

› [Genet Med](#). 2023 Dec;25(12):100969. doi: 10.1016/j.gim.2023.100969. Epub 2023 Aug 24.

Alpelisib for treatment of patients with PIK₃CA-related overgrowth spectrum (PROS)

Guillaume Canaud¹, Juan Carlos Lopez Gutierrez², Alan D Irvine³, Pierre Vabres⁴, Jordan R Hansford⁵, Nii Ankrah⁶, Fabrice Branle⁷, Athanasia Papadimitriou⁷, Antonia Ridolfi⁸, Paul O'Connell⁹, Stuart Turner¹⁰, Denise M Adams¹¹

Vémurafénib (Zelboraf® , Roche) → AMM dans le mélanome
Pas de publication sur l'utilisation du médicament mais sur la voie de signalisation

› [HGG Adv](#). 2022 Mar 15;3(2):100101. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100101. eCollection 2022 Apr 14

Somatic activating *BRAF* variants cause isolated lymphatic malformations

Kaitlyn Zenner^{1 2}, Dana M Jensen³, Victoria Dmyterko³, Giridhar M Shivaram⁴, Candace T Myers⁵, Cate R Paschal⁵, Erin R Rudzinski⁵, Minh-Hang M Pham⁶, V Chi Cheng⁶, Scott C Manning¹, Randall A Bly^{1 2}, Sheila Ganti^{1 2 7}, Jonathan A Perkins^{1 2}, James T Bennett^{2 3 8}

[Interv Neuroradiol](#). 2021 Aug; 27(4): 539–546.

Published online 2021 Jan 5. doi: [10.1177/1591019920982810](https://doi.org/10.1177/1591019920982810)

PMCID: PMC8580534

PMID: [33401991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33401991/)

KRAS/*BRAF* mutations in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis

[Omid Bameri](#), [Morteza Salarzaei](#), and [Fateme Parooie](#)

2 - Cibler les voies de signalisation intracellulaires

Tramétinib (Mekinist®, Novartis) et autres anti-MEK

[NCT04258046](#) Traitement des MAV extra crâniennes compliquées par tramétinib en ouvert → fin prévue 12/2024

[NCT05125471](#) Traitement des MAV extra crâniennes par cobimétinib en ouvert (adulte et enfant) → fin prévue 2026

[NCT06098872](#) Traitement des MAV par tramétinib dans les 60 jours avant la chirurgie → fin prévue 11/2025

[2019-003573-26](#) Traitement des MAV réfractaires (adulte et enfant) → fin prévue ?

Successful management of an arteriovenous malformation with trametinib in a patient with capillary-malformation arteriovenous malformation syndrome and cardiac compromise

Cynthia L. Nicholson MD, Siobhan Flanagan MD, Michael Murati MD, Christina Boull MD, Erin McGough NP, Rebecca Ameduri MD, Brenda Weigel MD, Sheilagh Maguiness MD 

First published: 10 January 2022 | <https://doi.org/10.1111/pde.14912> | Citations: 10

CASE REPORTS | SEPTEMBER 01 2020

Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype-Targeted Therapy

Emily A. Edwards, MD ; Andrew S. Phelps, MD; Daniel Cooke, MD; Ilona J. Frieden, MD; Matthew A. Zapala, MD, PhD; Heather J. Fullerton, MD; Kristin A. Shimano, MD

December 19, 2018

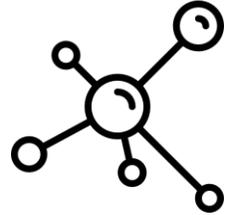
Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child

Ramrada Lekwuttikarn, MD^{1,2}; Young H. Lim, BS^{3,4,5}; Shehla Admani, MD¹; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA Dermatol. 2019;155(2):256-257. doi:10.1001/jamadermatol.2018.4653

Conclusion



Beaucoup de cibles moléculaires dans la voie de signalisation du VEGF



Des médicaments qui existent ou qui sont en cours de développement



Bonne cohérence physiopathologique



Mais peu de preuves cliniques