

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 14<sup>ème</sup> bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons une **étude sur une nouvelle modalité de classification des malformations artério-veineuses médullaires permettant une compréhension optimisée de ces lésions et conduisant à une meilleure approche thérapeutique.** Le projet est porté par le Centre de Référence (CRMR) des Anomalies Vasculaires Neurologiques et Crânio-faciales (AVANCE).

Bonne lecture !



**Les malformations artério-veineuses (MAV) médullaires** sont des lésions vasculaires faisant communiquer, de façon pathologique, une artère avec une veine, créant un shunt ou court-circuit anormal artério-veineux situé au niveau de la moelle épinière et conduisant à l'apparition d'anomalies de circulation sanguine, pouvant être responsables de modifications de la pression sanguine locale et ayant comme effets des symptômes neurologiques déficitaires progressifs voire aigus liés le plus souvent à des hémorragies locales.

# FOCUS |

Les études sont promues par le service de Neuroradiologie Diagnostique et Thérapeutique de l'Hôpital FOCH, et coordonnées par le Docteur Georges RODESCH.

**L'objectif de l'étude** est de mettre au point et de définir une nouvelle modalité de classification des malformations artério-veineuses médullaires permettant une meilleure compréhension et une nouvelle approche thérapeutique optimisée.

**La méthodologie** : Il s'agit d'un groupe d'études rétrospectives. Ce sont des recherches observationnelles au plan anatomique réalisées principalement en utilisant les données d'IRM et d'angiographie avec cathétérisme super sélectif à partir d'une base contenant les données de plus de 200 patients atteints de MAV médullaires intradurales.

---

## En quelques chiffres :

- **Nombre de Patients : 215**
  - **Age des Patients : 2 à 70 ans**
-



## Neuroradiologue / Chef de service

Centre de Référence (site constitutif) des Anomalies Vasculaires Neurologiques et Crânio-faciales  
Hôpital Foch, Suresnes

### Comment est né le projet de cette étude ?

Depuis plusieurs années, je m'intéresse particulièrement aux malformations artério-veineuses (MAV) médullaires qui sont des pathologies très handicapantes et qui peuvent mettre en jeu la vie des patients atteints. Ces MAV médullaires intradurales, qui affectent la moelle épinière, sont des maladies extrêmement rares puisqu'elles sont 100 fois moins fréquentes qu'un anévrisme cérébral et 10 fois moins fréquentes qu'une MAV cérébrale. Jusqu'à présent, les classifications de ces malformations étaient faites à partir de descriptions assez subjectives et comportaient un grand nombre d'erreurs. De plus, ces diverses classifications n'ont pas bénéficié d'un apport moderne des nouvelles connaissances neuroscientifiques pour ces malformations. De ce fait, nous avons voulu mettre au point une nouvelle modalité de regard sur des MAV médullaires qui serait objective et qui permettrait une meilleure compréhension des ces dernières conduisant ainsi à une meilleure prise en charge des patients atteints. Il se trouve que nous avons la chance d'avoir l'une des plus larges bases de données mondiales pour les pathologies vasculaires médullaires avec plus de 210 patients vus, suivis ou pris en charge ce qui nous a permis de devenir un centre de maladies rares.

### Quels sont les résultats obtenus ?

A partir de ce moment là et en collaboration avec un *fellw* neurochirurgien japonais, qui s'est intéressé au sujet, nous avons travaillé sur les données de tous nos patients atteints de MAV médullaires afin de définir une nouvelle classification basée sur des données non pas subjectives mais résolument objectives grâce à l'IRM et à l'angiographie avec cathétérisme super sélectif afin de comprendre et d'identifier les différents types de MAV médullaires que l'on peut avoir. Nous avons intégré les données recensées avec les nouvelles connaissances neuroscientifiques, qui considèrent que la moelle n'est pas un organe unique mais qu'elle est formée de 5 unités histogénétiques différentes, qui possèdent une activité biologique et génétique propre. Nous avons voulu savoir si les MAV se retrouvaient de façon égale dans toutes les unités histogénétiques médullaires ou plutôt préférentiellement dans certaines d'entre elles. Nos résultats nous ont permis de définir pour la première fois qu'il existait 5 types très précis de MAV médullaires en fonction de l'anatomie vasculaire de la lésion, de sa localisation à l'intérieur ou en superficie de la moelle et de l'unité histogénétique dans laquelle elles se situent. Ces résultats nous ont également permis une analyse très précise des MAV avec une meilleure compréhension de leur fonctionnement et de leur symptômes permettant, de ce fait, une prise en charge thérapeutique plus précise et donc plus efficace.

### Qui sont les patients qui ont été concernés dans l'étude ?

Tous les patients, à la fois des enfants et des adultes, présentant une malformation artério-veineuse médullaire, en provenance de pays européens ou extra-européens.

### Et après, quelles sont vos perspectives ?

L'intégration de notre analyse de données avec celles des nouvelles connaissances neuroscientifiques notamment celles des unités histogénétiques pourrait permettre de mieux appréhender l'histoire naturelle de ces MAV médullaires et d'initier de nouvelles études futures qui permettront d'aller encore plus loin dans la compréhension et dans la prise en charge de ces pathologies difficiles.

	<b>Titre</b>	<b>Investigateur/ Coordonnateur</b>	<b>Statut/ N° ClinicalTrials ou financement</b>
<b>SYNDROME DE MARFAN &amp; MALADIES APPARENTES</b>	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012
	Etude de la fonction aortique et de la fonction myocardique en IRM au cours d'un exercice pour des patients atteints du syndrome de Marfan ou formes apparentées	Dr Laurence Bal-Theoleyre	En cours/Recrutement NCT02018835
	Atteinte neuromusculaire dans le syndrome de Marfan pédiatrique.	Dr Mélodie Aubart	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le Syndrome de Marfan et syndromes apparentés.	Pr Sylvie Odent	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	MarfanPower : Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire à l'effort des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan : une étude interventionnelle, prospective, monocentrique.	Dr Thomas Edouard	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Recherche des bases moléculaires des syndromes marfanoides avec déficience intellectuelle	Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE	Financement par le conseil régional de Bourgogne
	Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan : Apport de l'OCT (Optical Coherence Tomography)	Dr Sophie Dupuis-Girod	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	DADI : Dissection of Descending Aorta : Imaging	Pr Guillaume Jondeau	Recrutement terminé, suivi en cours / NCT01648881 CRC 2011
<b>MALADIE DE RENDU-OSLER</b>	Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale PHRC I 2009
	Efficacité du Timolol en administration nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de RO. Essai randomisé en double aveugle contre placebo : PHRC TEMPO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions terminées en juin 2017 NCT02484716
	Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	En cours, AAP AMRO 2017, Phase qualitative publiée : 2020 Qual Life Res
	Recherche d'une nouvelle Thérapie pour la maladie de Rendu-Osler ciblant la voie de signalisation BMP9/ALK1/ENG : Etude RETRO	Sabine Bailly	Recherche fondamentale Appel à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Tacrolimus en pommade nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée en double insu contre placebo : TACRO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions en cours NCT03152019 Appels à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Bévacicumab pour le traitement des hémorragies sévères chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler. Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III. PHRC N BABH	Dr Sophie Dupuis-Girod	En cours. Inclusions terminées NCT 03227263
	Evaluation des complications obstétricales et néonatales dans la maladie de Rendu-Osler – Etude CONCERTO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Terminée, en cours de publication, NCT03691142

(suite)	<p>Efficacité du Nintedanib par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée, en double insu versus placebo. PHRCN 2018 - EPICURE</p>	<p>Dr Sophie Dupuis-Girod</p>	<p>Etude en cours NCT03954782</p>
	<p>Etude prospective de la population lymphocytaire T angiogénique chez les sujets atteints de la maladie de Rendu-Osler.</p>	<p>Alexandre Ghuilhem</p>	<p>En cours NCT03572556 AAP AMRO 2017 + AAP CHU Dijon</p>
	<p>Etude EPERO : Efficacité du Propranolol par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la MRO</p>	<p>Anne Contis</p>	<p>En cours AOI CHU Bordeaux + Appel à projets AMRO 2017</p>
MALADIES VASCULAIRES RARES	<p>Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours/Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013</p>
	<p>Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST</p>	<p>Dr Sébastien Gaertner</p>	<p>En cours/Recrutement NCT02250456</p>
	<p>Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire</p>	<p>Dr Juliette Albuison</p>	<p>Recrutement terminé Appel à projets AFSED 2015</p>
	<p>Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>Recrutement terminé NCT02597361</p>
	<p>Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours RaDiCo</p>
	<p>Etude génétique de la Dysplasie fibromusculaire (FMD)</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours/ ANR jeune chercheur / ERC, starting grant</p>
	<p>Identification de nouveaux gènes et axes thérapeutiques dans 2 maladies artérielles rares</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>Appel à projet annuel "Equipe FRM"</p>
ANOMALIES VASCULAIRES NEUROLOGIQUES ET CRANIOFACIALES	<p>Intérêt des nouvelles séquences IRM dans le suivi des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV-IRM)</p>	<p>Dr Raphaël Blanc</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT02896881</p>
	<p>Suivi à long terme des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV endovas)</p>	<p>Dr Raphaël Blanc</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT02879071</p>
	<p>Etude sur le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (TOBAS)</p>	<p>Pr Jean Raymond</p>	<p>CHU de Montréal NCT02098252</p>
	<p>Evaluation de l'ONYX dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT02180958</p>
	<p>Evaluation du PHIL dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT03341039</p>
	<p>Evaluation de l'agent embolique SQUID pour le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT03413852</p>
	<p>Biologie des Malformations Artério-Veineuses cérébrales : Étude du lien entre des biomarqueurs sanguins et le pronostic hémorragique des MAV cérébrales (BIOMAV)</p>	<p>Dr Jean-Philippe Desilles</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT03676868</p>
	<p>Histoire naturelle, classification et devenir des malformations artérioveineuses de la moëlle et de ses enveloppes, de l'enfant à l'adulte</p>	<p>Dr Georges Rodesch</p>	<p>Hôpital FOCH</p>
	<p>Malformations vasculaires intracrâniennes dures pédiatriques. Types lésionnels, histoire naturelle et prise en charge adaptée</p>	<p>Dr Georges Rodesch</p>	<p>Hôpital FOCH, Fondation Rothschild</p>