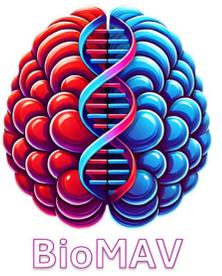


Biopsies liquides pour la mise en évidence de mutations somatiques dans les malformations artérioveineuses (MAV) cérébrales sporadiques

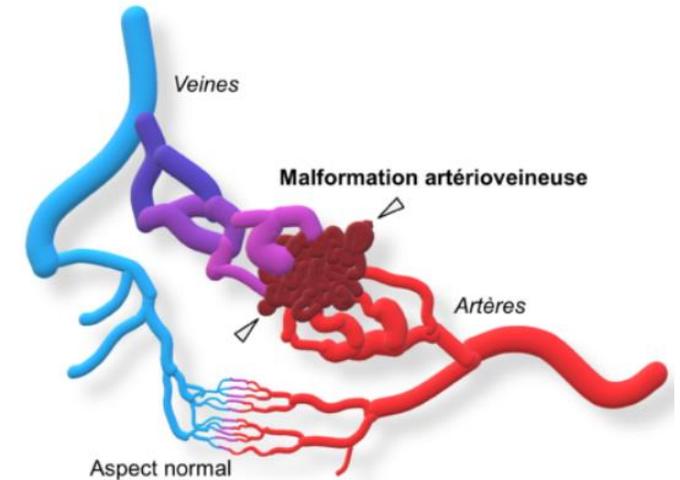
Dr Julien BUREL – CCA – CHU Rouen

MALFORMATIONS ARTERIOVEINEUSES CEREBRALES



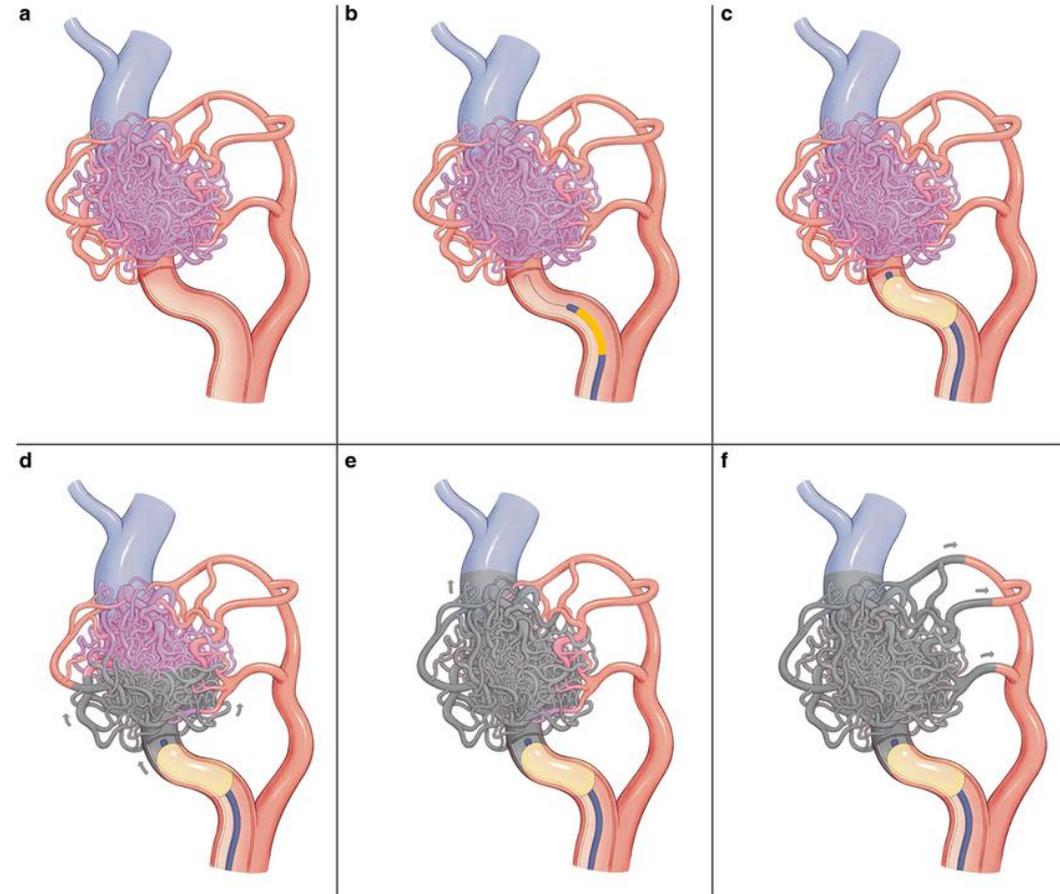
Malformations artérioveineuses cérébrales

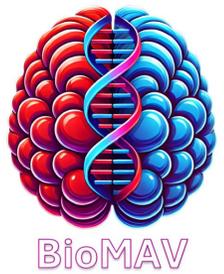
- **Malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc)**
 - Vaisseaux anormaux à la surface ou au sein du parenchyme cérébral
 - Pas d'interposition de lit capillaire
 - Risque principal = rupture (gravité variable)
- **Epidémiologie**
 - Prévalence \approx 1/5000 à 1/10000
 - Complication hémorragique grave
 - Non rompues : 2-3% par an
 - Rompues : 4-8% par an
 - Pic chez l'adulte jeune (30-40 ans)



Traitements des MAVc

- Traitement conservateur (surveillance)
- Embolisation endovasculaire
- Microchirurgie
- Radiochirurgie
 - Peuvent être combinés





Evolution naturelle et traitements des MAVc

Evolution naturelle

Traitements

NON ROMPUES VERSUS ROMPUES

GRADE DE SPETZLER-MARTIN

GRADE DE SPETZLER-MARTIN

I/II

I/II

III

III

IV/V

IV/V

Evolution naturelle et traitements des MAVc

Evolution naturelle

Traitements

NON ROMPUES VERSUS ROMPUES

GRADE DE SPETZLER-MARTIN

I/II

III ?

IV/V

GRADE DE SPETZLER-MARTIN

I/II

III ?

IV/V

Evolution naturelle et traitements des MAVc

Evolution naturelle

Traitements

NON ROMPUES VERSUS ROMPUES

GRADE DE SPETZLER-MARTIN

I/II

III ?

IV/V

GRADE DE SPETZLER-MARTIN

I/II

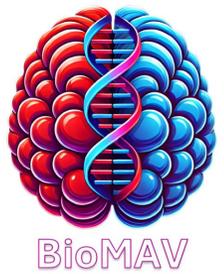
III ?

IV/V

MAVc de grades IV et V, a fortiori rompues

GENETIQUE DES MAVc





Génétique des MAVc

- Certaines MAVc = origine génétique clairement identifiée (< 5%)
 - Exemple : Maladie de Rendu-Osler
- **Sporadiques (= non familiales) = longtemps considérées non génétiques**
- Récemment (2018), mise en évidence sur pièce chirurgicale de **mutations somatiques (= uniquement certaines cellules) dans les MAVc sporadiques**
 - « Voie de signalisation MAPK »

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Somatic Activating *KRAS* Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain

S.I. Nikolaev, S. Vetiska, X. Bonilla, E. Boudreau, S. Jauhiainen, B. Rezai Jahromi, N. Khyzha, P.V. DiStefano, S. Suutarinen, T.-R. Kiehl, V. Mendes Pereira, A.M. Herman, T. Krings, H. Andrade-Barazarte, T. Tung, T. Valiante, G. Zadeh, M. Tymianski, T. Rauramaa, S. Ylä-Herttuala, J.D. Wythe, S.E. Antonarakis, J. Frösen, J.E. Fish, and I. Radovanovic

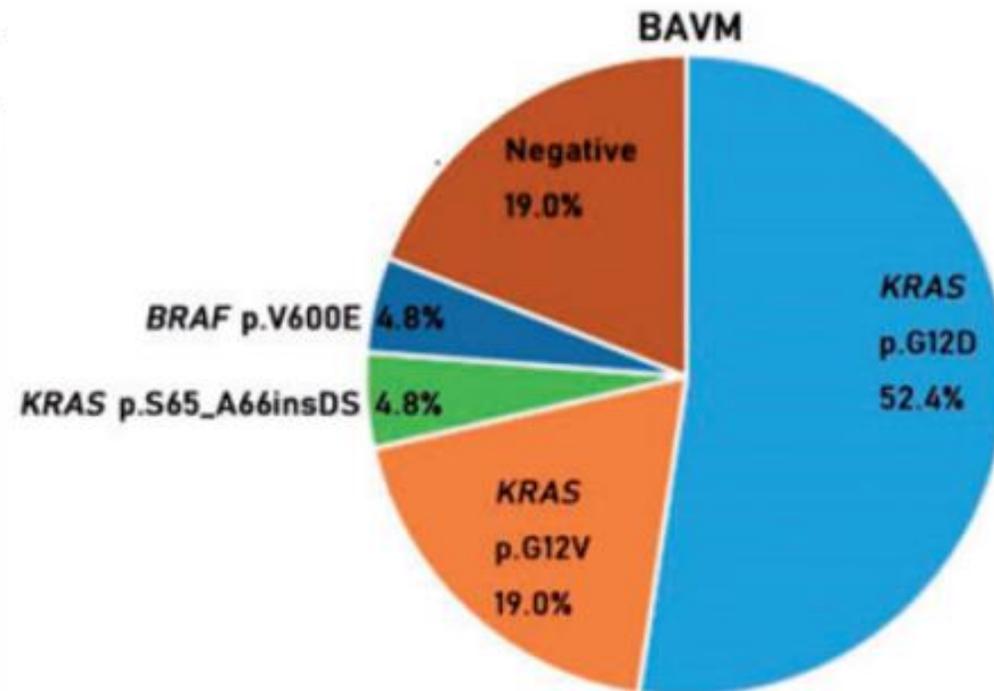
Génétique des MAVc

- Mutations somatiques dans les MAVc sporadiques
 - KRAS
 - BRAF



High prevalence of KRAS/BRAF somatic mutations in brain and spinal cord arteriovenous malformations

Tao Hong,^{1*} Yupeng Yan,^{2*} Jingwei Li,^{1*} Ivan Radovanovic,³ Xiangyuan Ma,⁴ Yang W. Shao,^{4,5} Jiaying Yu,¹ Yongjie Ma,¹ Peng Zhang,¹ Feng Ling,¹ Shuchen Huang,² Hongqi Zhang¹ and Yibo Wang²



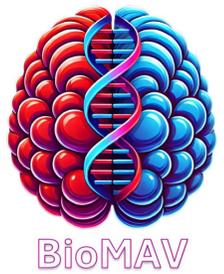
Mise en évidence des mutations

- Biopsies « classiques » ?
 - **Non**
 - **Malformations vasculaires**
- **Biopsies liquides = prélèvements sanguins**
 - Détection d'ADN circulant « muté » sur biopsies liquides
 - Peu invasif (**prélèvement sanguin**)
 - Proche de la malformation
 - Veine périphérique
 - Obtention du statut muté/non muté **sans nécessité de chirurgie**



Illustration libre de droit

Performances



- Bonnes pour les **MAV extra-SNC**



Cell-free DNA next-generation sequencing liquid biopsy as a new revolutionary approach for arteriovenous malformation

Maria Palmieri, MS,^a Aurora Currò, MD,^{a,b} Andrea Tommasi, MD,^{a,b} Laura Di Sarno, MS,^b Gabriella Doddato, MS,^a Margheria Baldassarri, MD,^b Elisa Frullanti, MS,^a Ann Rita Giliberti, MS,^a Chiara Fallerini, MS,^a Angelo Spinazzola, MD,^c Anna Maria Pinto, MD, PhD,^b Alessandra Renieri, MD, PhD,^{a,b} and Massimo Vaghi, MD,^{c,d} *Siena and Crema, Italy*

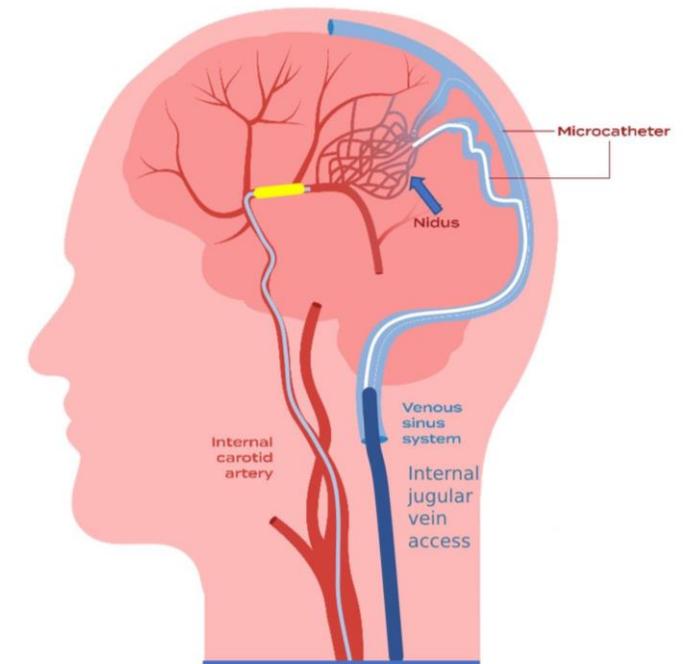
- Inconnues pour les MAVc

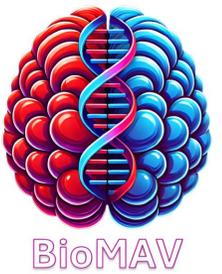
PROJET



Projet

- Preuve de concept
 - **Valider si les biopsies liquides peuvent être utilisées** pour détecter les mutations somatiques dans les MAVc
 - Biopsies liquides sur artère à proximité immédiate du nidus de MAVc
 - Biopsies liquides sur veine à proximité immédiate du nidus de MAVc
 - Biopsies liquides sur veine périphérique
 - **Recherche d'ADN muté** sur ces biopsies liquides





Perspectives : Essais cliniques

- Principe :
 - Mise en évidence des mutations par **biopsies liquides**
 - Traitement par **inhibiteurs spécifiques**

- Applications possibles :
 - « **Traitement néo-adjuvant** » : patients non traitables avec les modalités actuelles => patients traitables
 - « **Traitement adjuvant** » : résidus post-embolisation +/- résidus post-chirurgie

RESUME



Pr G. NICOLAS
Directeur

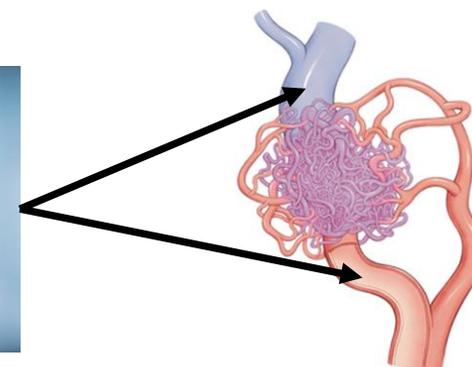
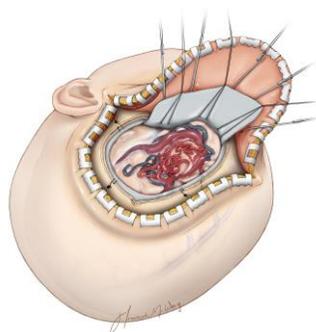
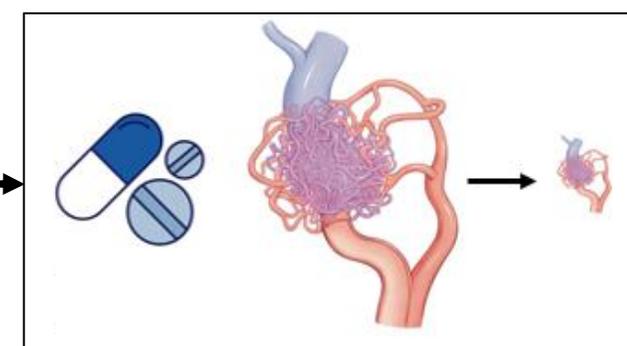
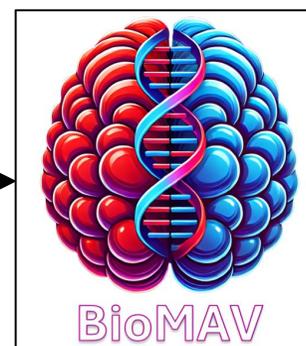


Pr F. CLARENÇON
Co-Directeur

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Somatic Activating *KRAS* Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain

S.I. Nikolaev, S. Vetiska, X. Bonilla, E. Boudreau, S. Jauhiainen, B. Rezai Jahromi,
N. Khyzha, P.V. DiStefano, S. Suutarinen, T.-R. Kiehl, V. Mendes Pereira,
A.M. Herman, T. Krings, H. Andrade-Barazarte, T. Tung, T. Valiante, G. Zadeh,
M. Tymianski, T. Rauramaa, S. Ylä-Herttuala, J.D. Wythe, S.E. Antonarakis,
J. Frösen, J.E. Fish, and I. Radovanovic



Merci de votre attention

