

# Bénéfices de l'injection *in situ* d'agents anti-angiogéniques dans les MAVc



## ► *The BLITZ trial*

***In situ injection of anti-angiogenics in patients with brain arteriovenous malformations not eligible for exclusion treatment: phase I trial.***

*Frédéric Clarençon – Service de Neuroradiologie Interventionnelle.*

*Hôpital Pitié-Salpêtrière. Sorbonne Université*



# Malformations artérioveineuses cérébrales

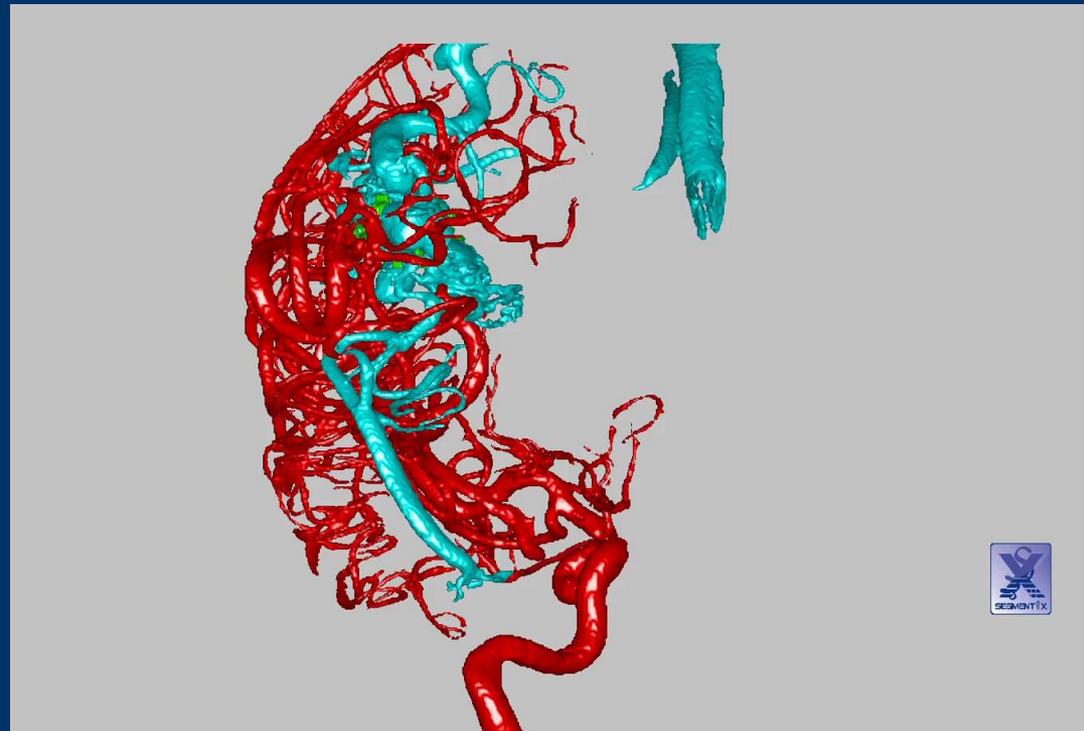
**MAVc** : malformations vasculaires intra-crâniennes rares (1 à 1.5/100 000 hab./an) \*

Risque hémorragique : 2 à 4% par an \*

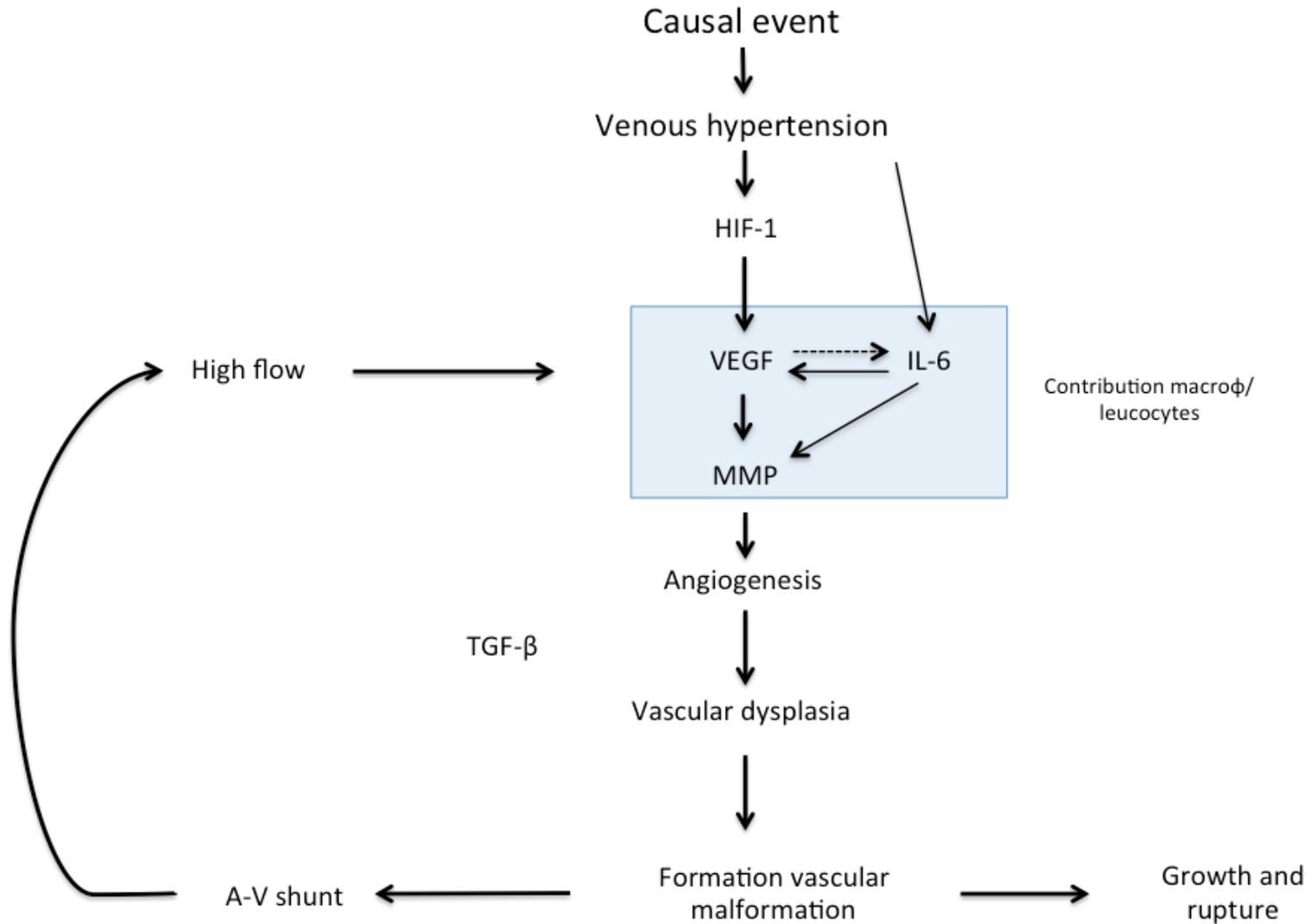
**Traitement d'exclusion** : préférentiellement pour les MAVc rompues

Risque thérapeutique sur Ttt d'exclusion : jusqu'à plus de 20%

Augmente avec la complexité de l'angio-architecture de la MAV (Spetzler–Martin III à V)

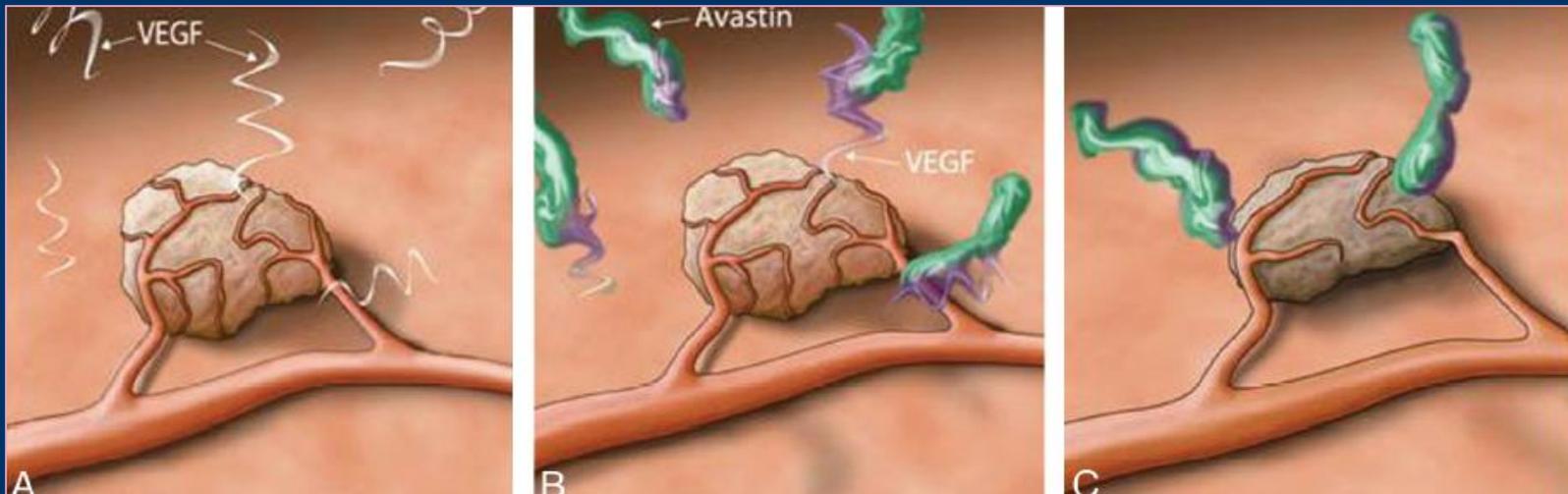


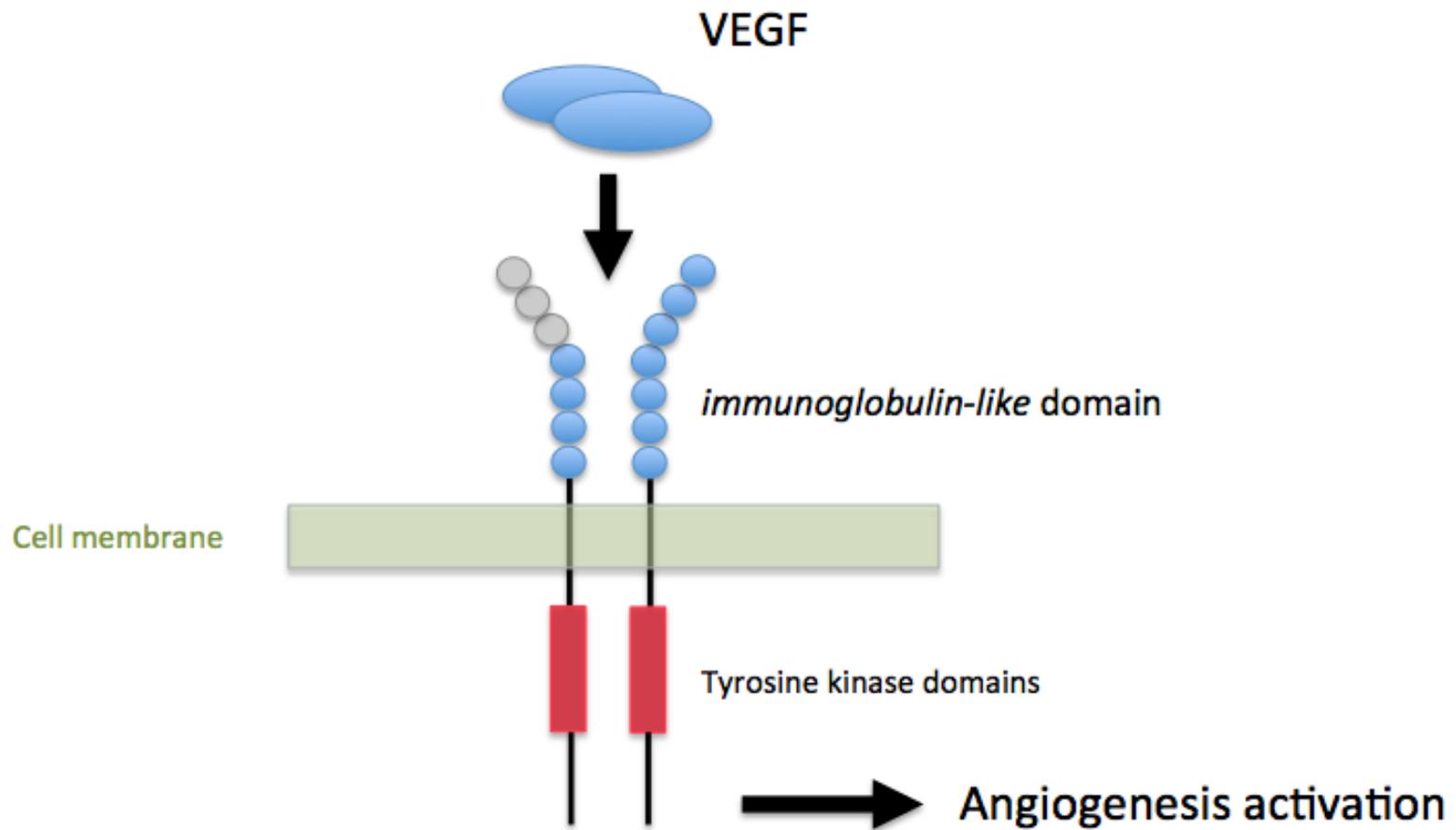
- Origine MAVc : congénitale ?
- **Hypothèse actuelle genèse MAVc :**  
Interaction entre **susceptibilité génétique** et **facteurs environnementaux (acquis)**
- **Théorie “*Response to injury*”**
- **Facteurs génétiques**  
*mutation d'un allèle et perte d'hétérozigotie*
- **Facteurs environnementaux déclenchants :**
  - **Angiogenèse (VEGF, ANG, HIF)**
  - **Inflammation**



# VEGF

- *Glycoprotéine dimérique soluble*
- *Plusieurs sous-types : A-E*
- *Induit angiogénèse en conditions physiologique et pathologique*





- **VEGF : induit *vasculogenèse* et *angiogenèse* \***
- **Perte de 2 allèles codant pour VEGF chez souris : mort in utero due à anomalie développement du système cardio-vasculaire \*\***
- **Impliqué dans néo-angiogenèse des lésions tumorales**
- **Surexpression VEGF dans les MAVc humaines \*\*\***

\* Moftakhar P. Neurosurg Focus 2009

\*\* Carmeliet P. Nature. 1996

\*\*\* Hashimoto T. Neurosurgery. 2005

# **HIF**

## **(Hypoxia-inducible factor)**

- **Facteur de transcription activé par hypoxie**
- **Stimulation HIF induit une sur-expression de VEGF**
- **Surexpression dans MAVc embolisées vs MAVc traitées par chirurgie \***

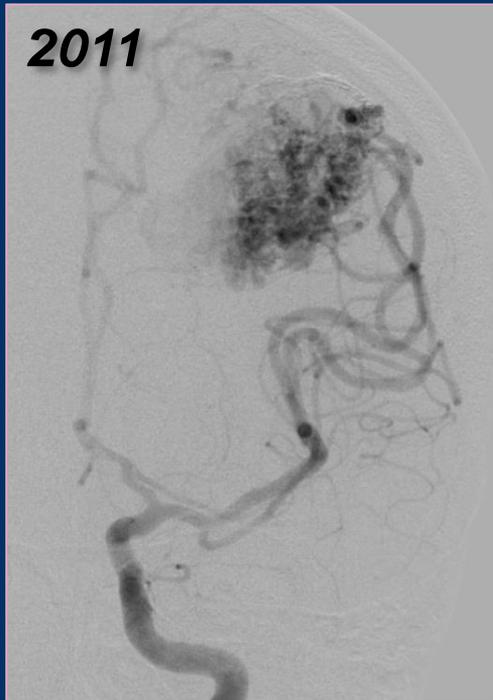
*\* Sure U. Clin Neurol and Neurosurg. 2001*

2007

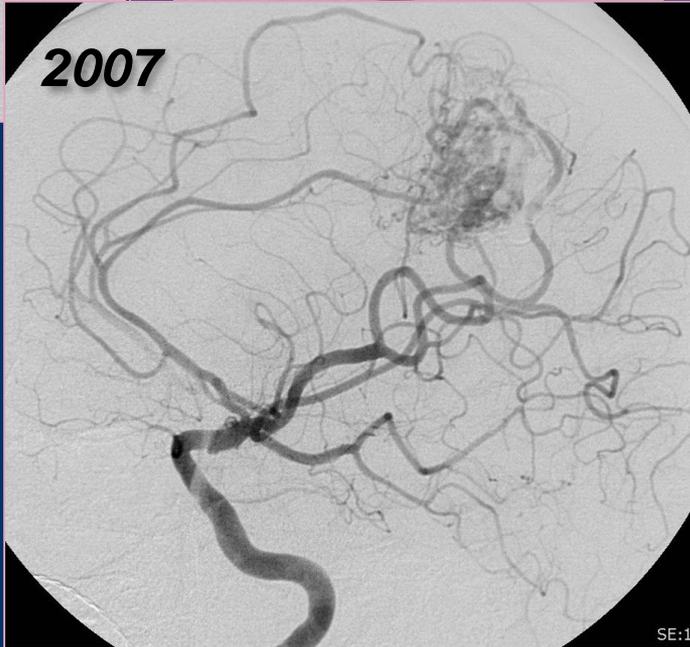
30/11



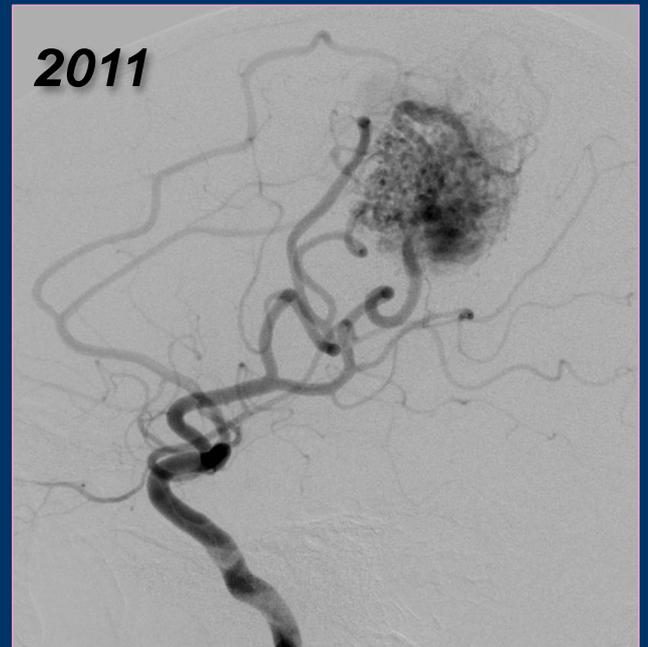
2011



2007



2011

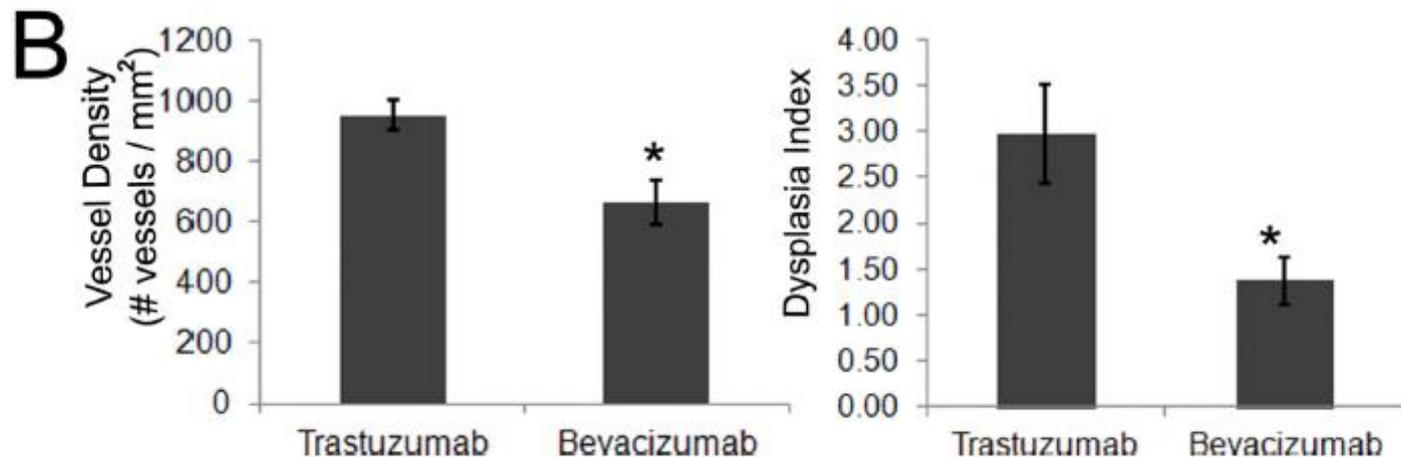
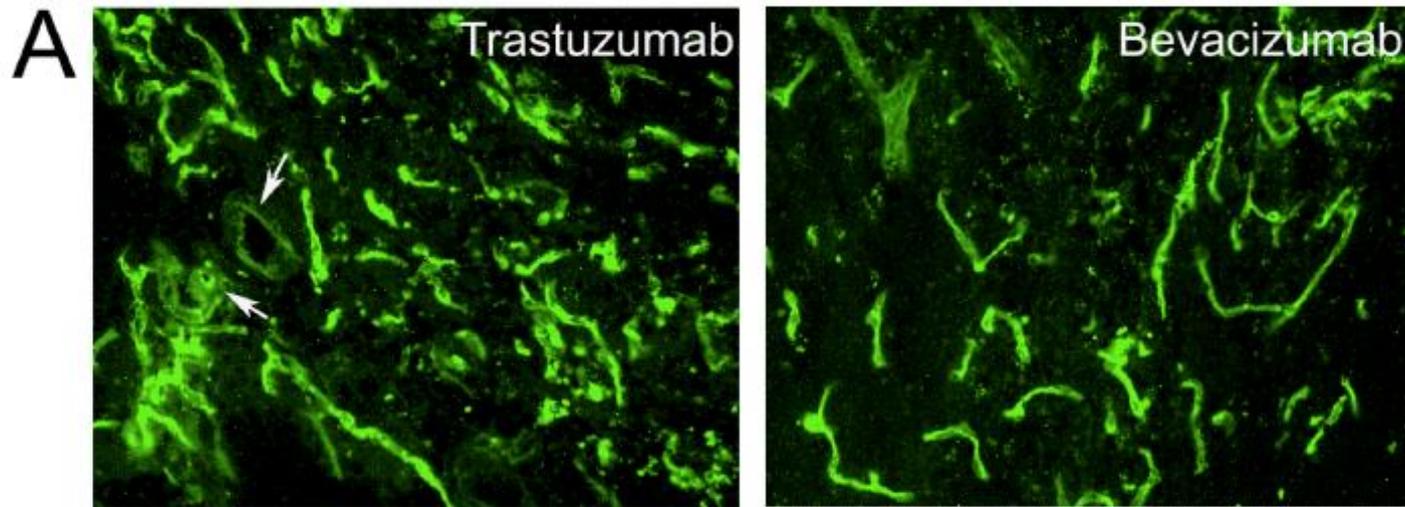


# *Changement de paradigme du traitement des MAVc ?*

- *Anti-angiogéniques pourrait guérir, ou au moins réduire la taille des MAVc*
- *Étude pilote modèle murin de MAVc a montré le potentiel des agents anti-angiogéniques pour le traitement des MAVc \**

*\* Walker EJ. Stroke. 2012*

- **Cas : souris avec délétion ALK-1**
- **Controles : souris “wild-type”**
- **Angiogenèse induite / injection d’un vecteur viral exprimant VEGF humain (AAV-VEGF)**
- **À 6 semaines : bevacizumab ou trastuzumab (Herceptin, controle bevacizumab) injecté / voie intra-peritonéale**
- **Évaluation densité vasculaire et index de dysplasie**



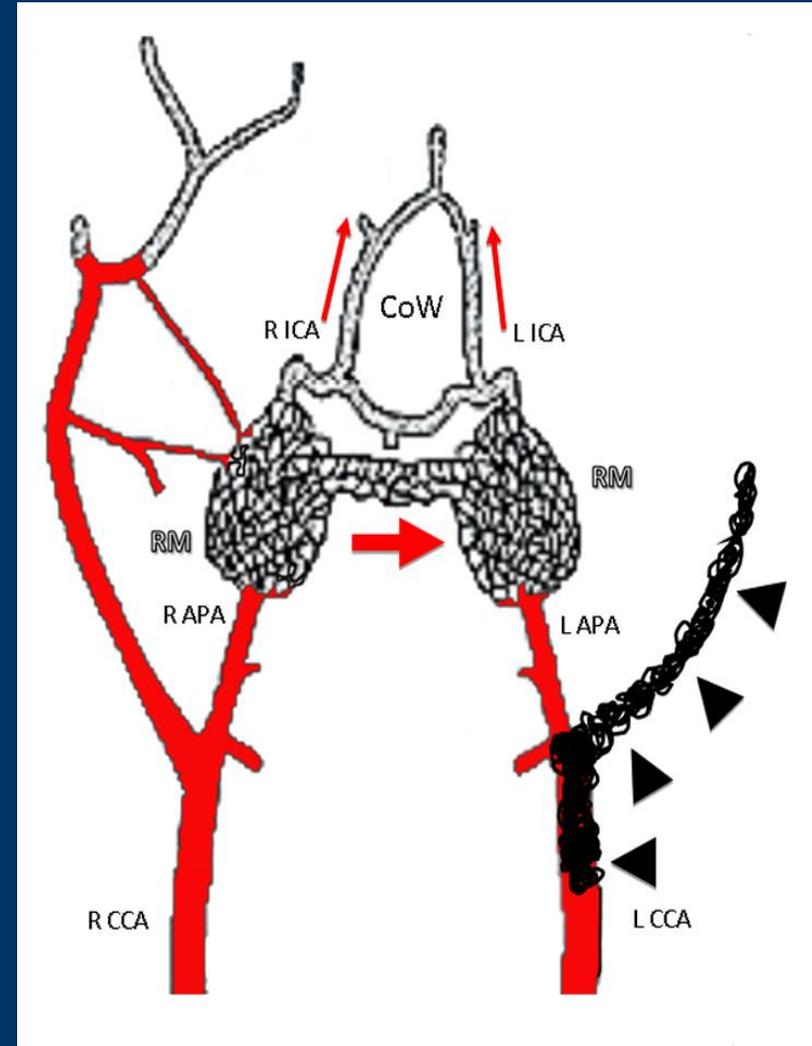
*Résultats sur le modèle murin de MAV*

*Walker EJ. Stroke. 2012*

# *Effet d'une injection in situ d'anti-angiogéniques sur modèle porcin*

**5 modèles porcins  
avec occlusion  
ACC + ACE**

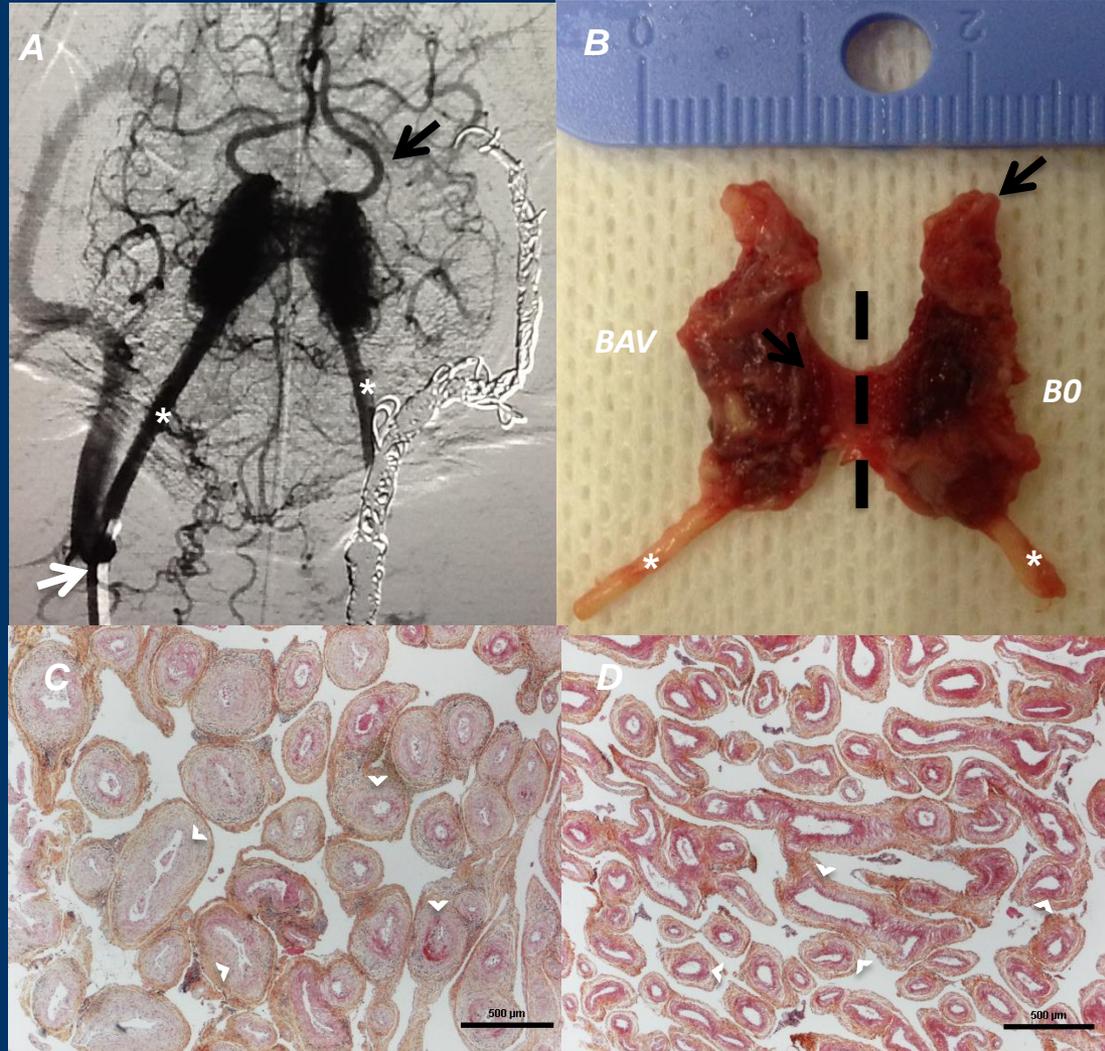
**Injection in situ  
(APA) d' *Avastin*®  
(10 mg/kg) IV SE à 1  
mois occlusion**



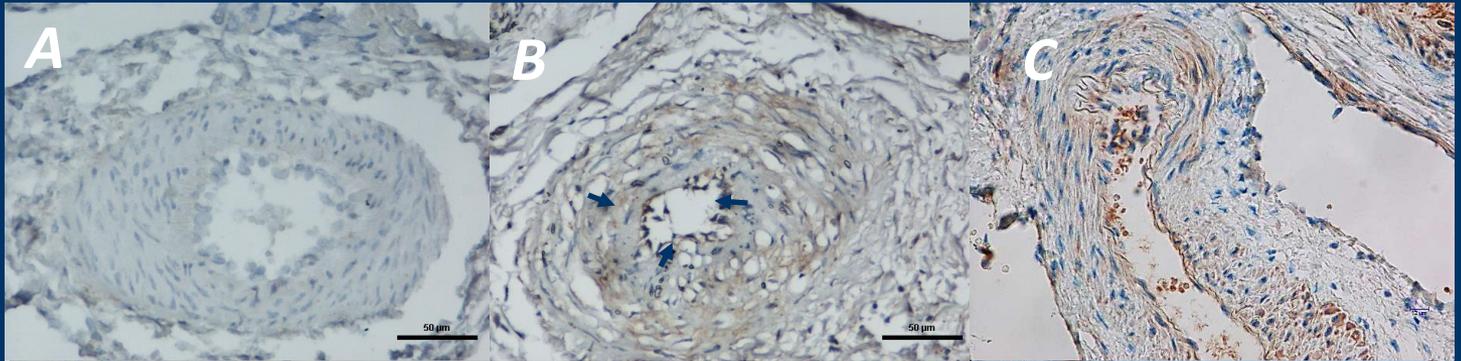
- **Angio. à 3 mois**
- **Extraction rete**
- **Analyse histo.**
- **Analyse immuno-histo :**
  - **Ac R VEGF**
  - **Ac iL-6**
  - **Ki67**

### **Résultats :**

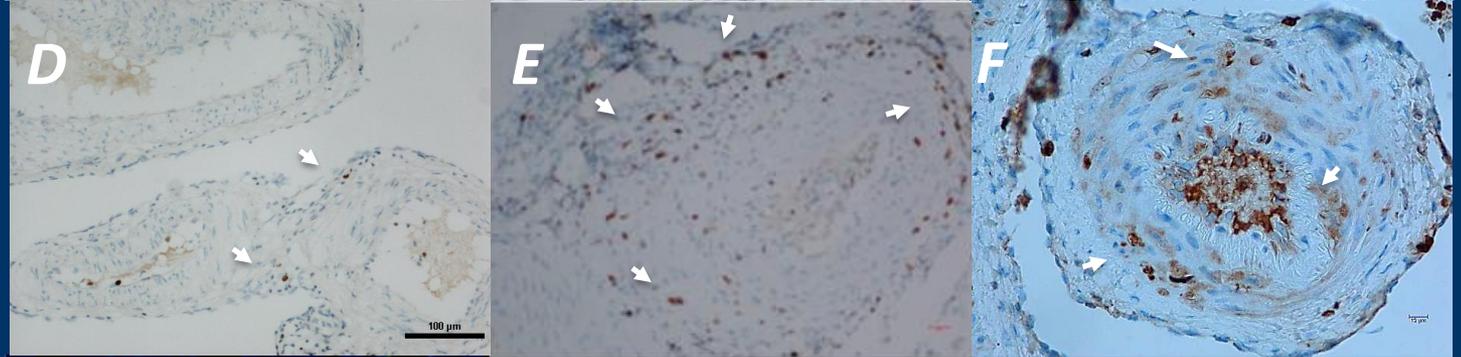
- **Pas de modification volume rete occlusion vs occlusion + Avastin @ 3m**
- **Amincissement média**
- **Plus d'expression du R-VEGF du coté injection Avastin**



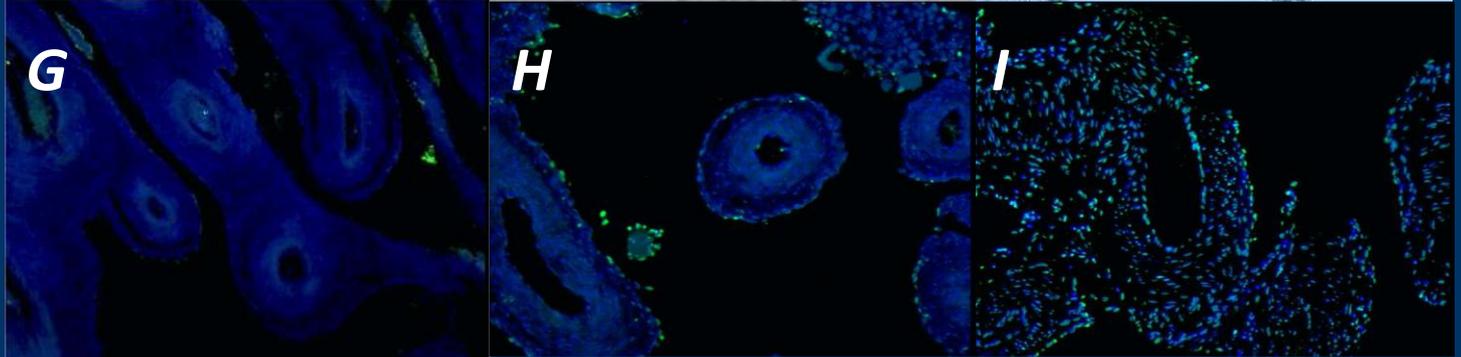
**R-VEGF**



**Ki-67**



**TUNEL**



**Témoign**

**Occlusion**

**Occlusion  
+ Avastin**

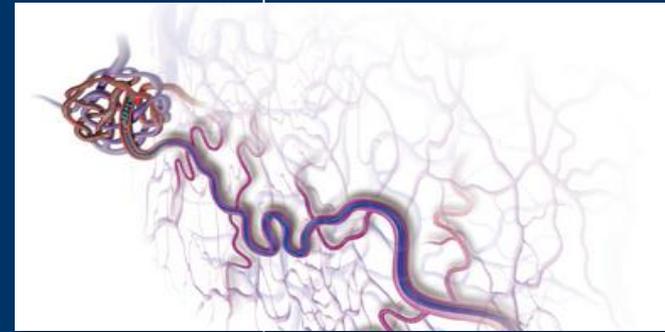
# Étude BLITZ :

*Essai de phase 1 sur le bénéfice de l'injection in situ d'agents anti-angiogéniques pour la prise en charge des MAVc à risque opératoire élevé*



## *Critères d'inclusion :*

- *âge  $\geq 18$  et  $< 65$  ans au moment de l'injection de l'anti-angiogénique*
- *MAVc Spetzler-Martin grade IV – V*
- *MAVc considérée comme à risque élevé pour une thérapeutique d'exclusion*
- *Absence d'anomalie à l'hémogramme*



- *Nombre de centres : 6*
- *Nombre de patients à inclure : 20*
- *Injection de 3 doses croissantes de Bevacizumab en intra-artériel : 5 mg/kg, 7,5 mg/kg et 10 mg/kg*

# ***Critères d'inclusion***

- **Age  $\geq 18$  ans et  $< 65$  ans au moment de l'inclusion**
- **MAVc (c'est-à-dire : localisée dans le cerveau, tronc cérébral ou cervelet)**
- **Grade IV-V selon l'échelle Spetzler-Martin selon une IRM cérébrale réalisée dans les 2 mois avant l'inclusion**
- **Antécédent de rupture et/ou présentant des symptômes intraitables liés à la MAVc (c'est-à-dire crises convulsives réfractaires, phénomène de vol vasculaire, symptômes compressifs)**
- **MAVc jugée non-éligible pour un traitement d'exclusion invasif**
- **Pas d'anomalie de l'hémogramme à l'inclusion :**
  - **Taux d'hémoglobine (Hb)  $>$  à 13,5 g/dL chez les hommes et à 12,5 g/dL chez les femmes**
  - **Taux de plaquettes  $\geq 150$  G/L**
  - **Taux de leucocytes  $\geq 3000/\mu\text{l}$**
  - **Taux de neutrophiles  $\geq 1500/\mu\text{L}$**

## ***Critères d'inclusion (suite)***

- **Fonction hépatique normale (alanine transaminase [ALAT] < 56 UI/L et aspartate aminotransférase [ASAT] < 40 UI/L) à l'inclusion**
- **Fonction rénale normale (clairance de la créatinine  $\geq$  30 mL/min calculée selon la formule Cockcroft-Gault) à l'inclusion**
- **Schéma complet de vaccination contre la COVID-19, selon les recommandations françaises**
- **Affiliation au régime de sécurité sociale Français (hors AME)**
- **Recueil du consentement libre, éclairé et écrit**

# ***Critères d'exclusion***

- **MAVc diffuse (comme une angiopathie proliférative) pour laquelle le volume ne peut pas être mesuré en IRM**
- **Incapacité/contre-indication à l'IRM (Pacemaker, métal/fer dans le corps, implants cochléaires, claustrophobie)**
- **Troubles de la coagulation (taux de prothrombine < 50% ou plaquettes < 150 G/L)**
- **Toute prédisposition congénitale à des troubles de la coagulation**
- **Toute maladie nécessitant une anticoagulation efficace**
- **Antécédent de cancer, à l'exception d'un carcinome baso-cellulaire**
- **Insuffisance cardiaque congestive**
- **Maladie coronarienne préexistante**
- **Maladie psychiatrique ou médicale non-stabilisée**
- **Tout antécédent d'épisode thrombotique cliniquement significatif**
- **Tout antécédent de fibrillation atriale**
- **Protéinurie (taux d'excrétion d'albumine > 30 mg/jour)**
- **Hypertension artérielle grade  $\geq$  II (CTACE v5.0, 2017)**

# ***Critères d'exclusion (suite)***

- **Antécédent de fistule gastro-intestinale**
- **Antécédent de fistule vaginale**
- **Antécédent de chirurgie ouverte au cours des derniers 28 jours**
- **Syndrome infectieux au cours du dernier mois**
- **Toute autre contre-indication à l'administration du Bevacizumab**
- **Toute contre-indication à une anesthésie générale**
- **Femme enceinte ou allaitante**
- **Femme sans contraception efficace (pilule contraceptive, implant contraceptif ou dispositif intra-utérin) pendant toute la durée de participation dans l'étude (pour les femmes en âge de procréer)**
- **Séropositivité au VIH, VHC ou VHB**
- **Allergie sévère et avérée aux produits de contraste iodé ou au gadolinium**
- **Participation à une autre recherche interventionnelle évaluant un produit de santé ou toute autre recherche randomisée**
- **Patient sous mesure de protection légale (tutelle ou curatelle) ou patient privé de liberté**

- *Durée de l'étude : 37 mois*
- *Durée des inclusions : 24 mois*
- *Doses croissantes 3 + 3 : 3 patients pour chaque dose + 3 patients à la dose maximale*
- *Sous AG, par un microcathéter in situ, au PSE sur 90 min*
- *Visites à 1, 3, 6 et 12 mois*
- *IRM injectée pré-Ttt, à 6 et 12 mois.  
Mesure du volume du nidus*

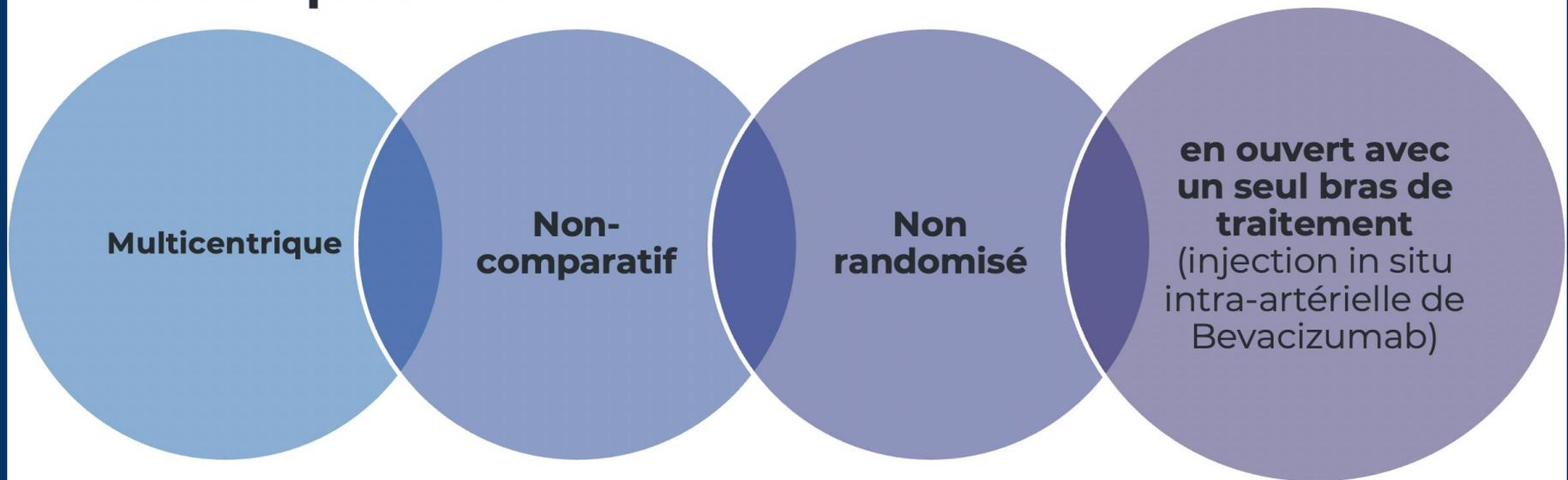


*Critère de jugement principal : toxicité dose-limitante (DLT).  
Complications ischémiques/hémorragiques, épilepsie*

*Critères de jugement secondaire : réduction de la taille du nidus*

# *Méthodologie de la recherche*

## Essai de phase 1



# Méthodologie de la recherche

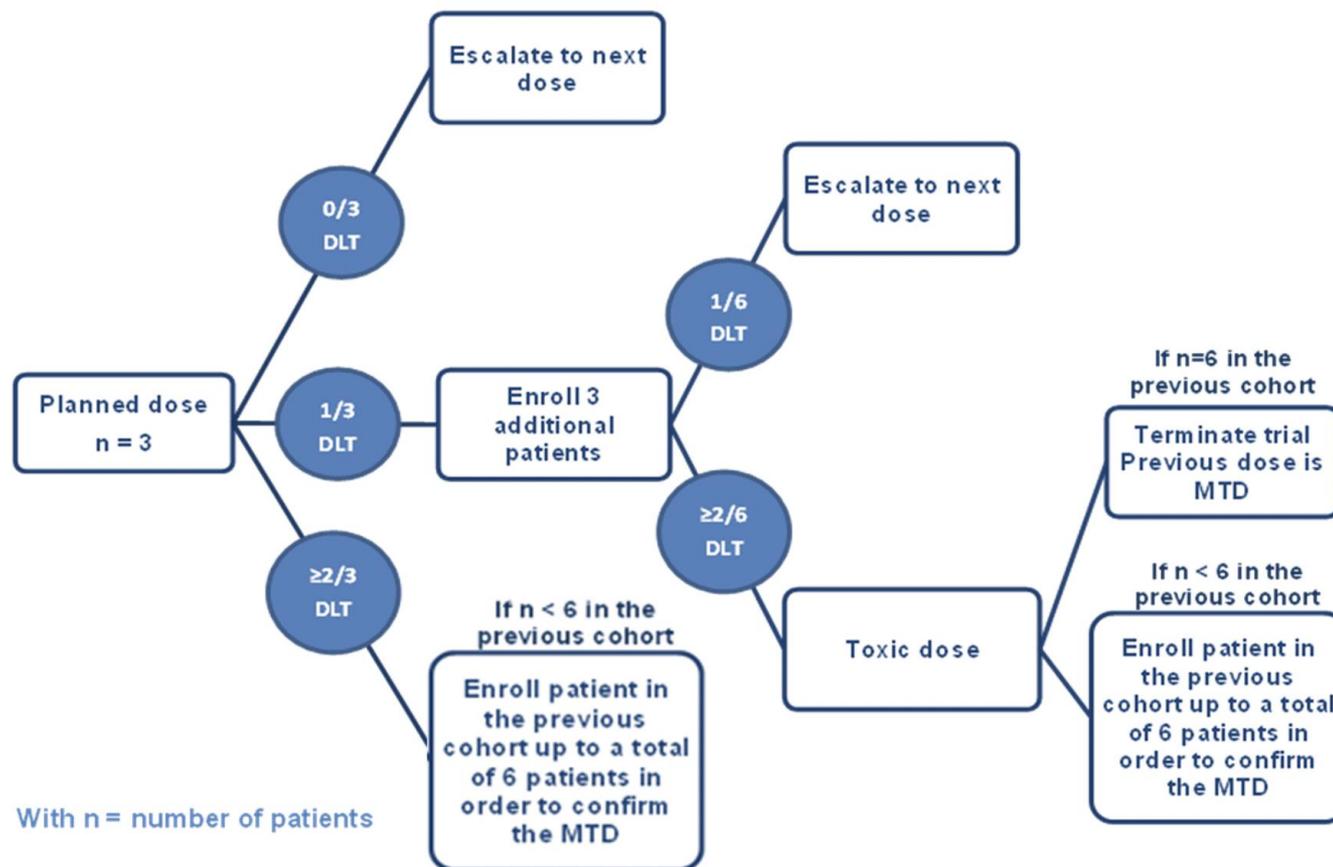
Essai d'escalade de doses  
(3+3)

5 mg/kg (dose  
faible)

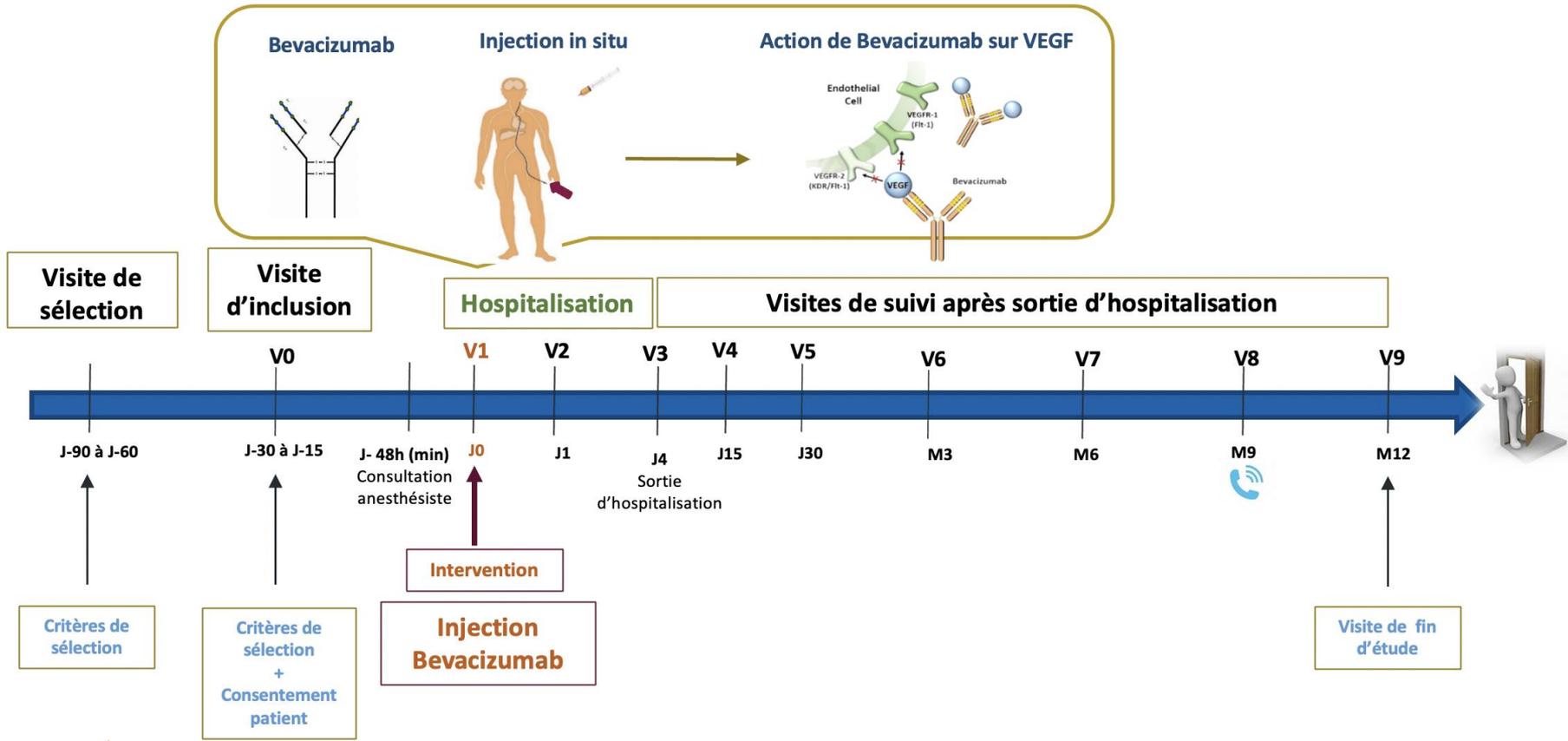
7.5 mg/kg  
(dose  
intermédiaire)

10 mg/kg  
(dose élevée)

# Schéma escalade de dose 3+3

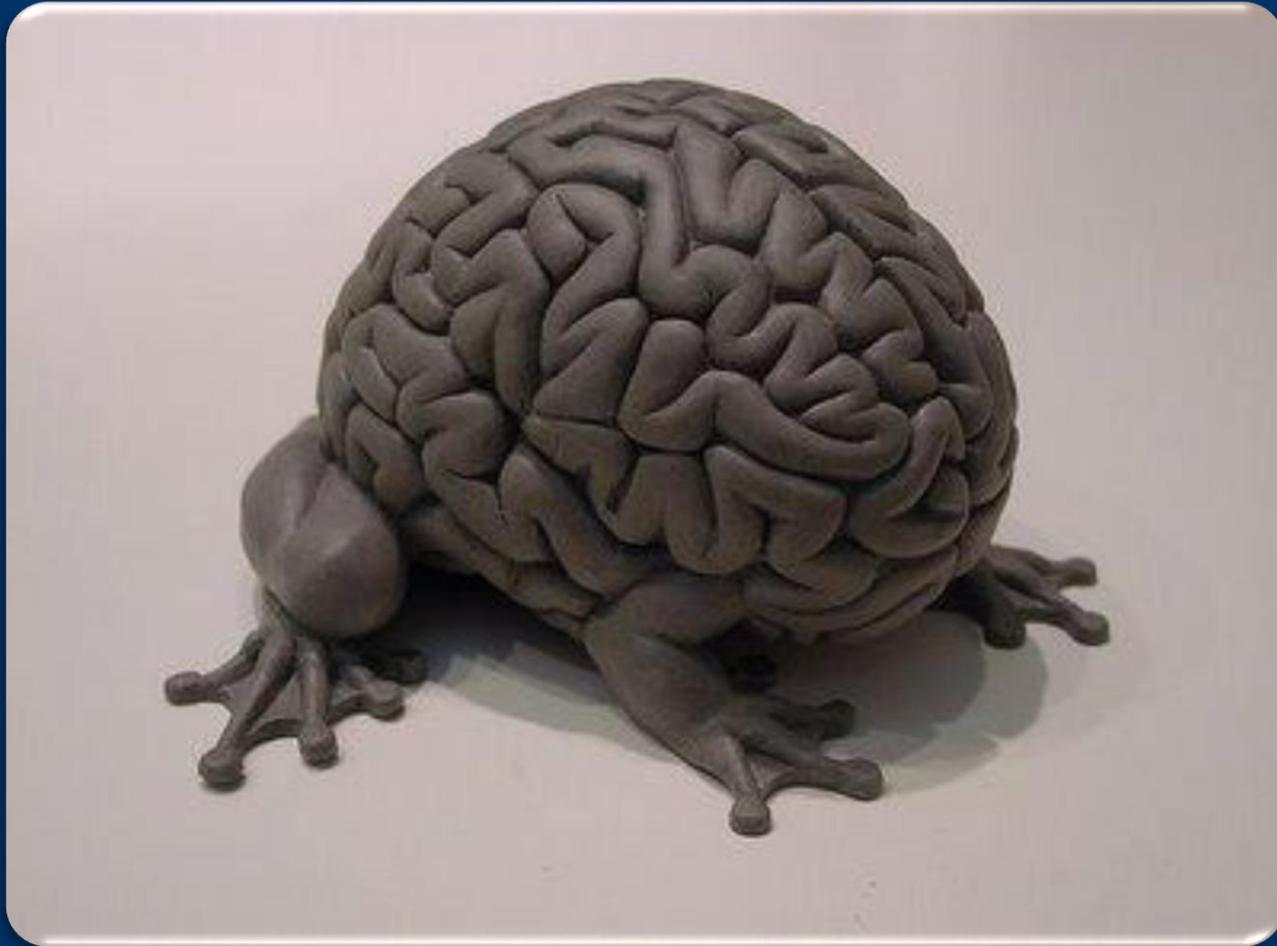


# Schéma de l'étude



***Merci de votre attention***

---



***frederic.clarencon@aphp.fr***