

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 artério-veineuses cérébrales

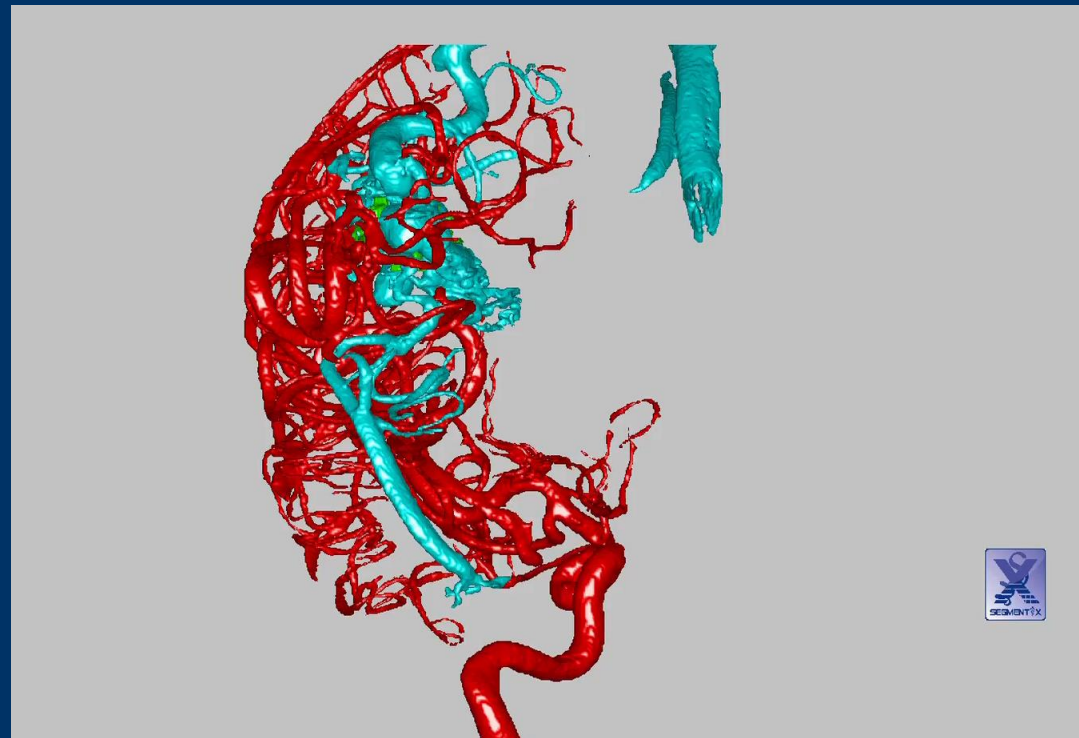
MAVc : malformations vasculaires intra-crâniennes rares (1 à 1.5/100 000 hab./an) *

Risque hémorragique : 2 à 4% par an *

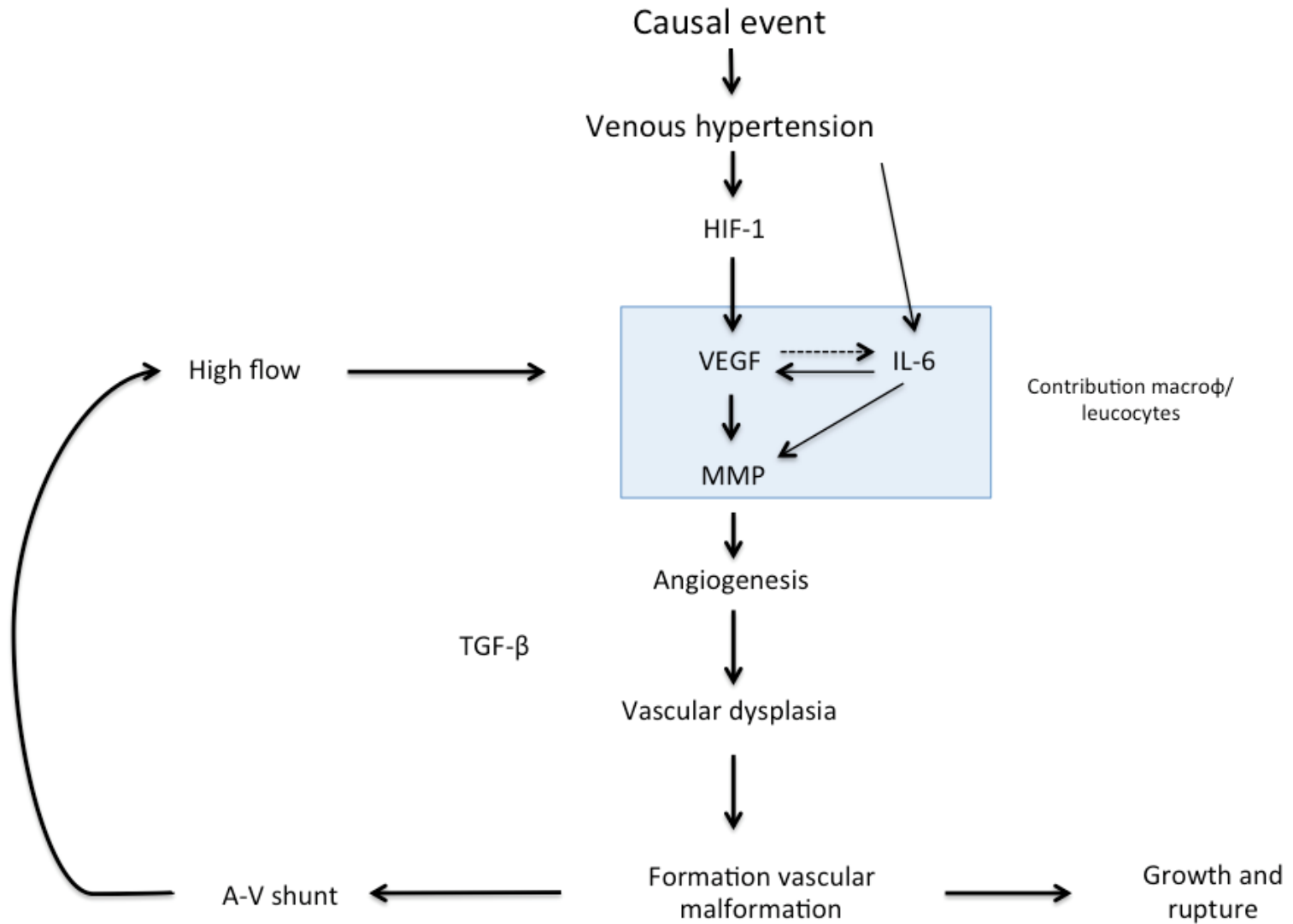
Traitement d'exclusion : préférentiellement pour les MAVc rompues

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)

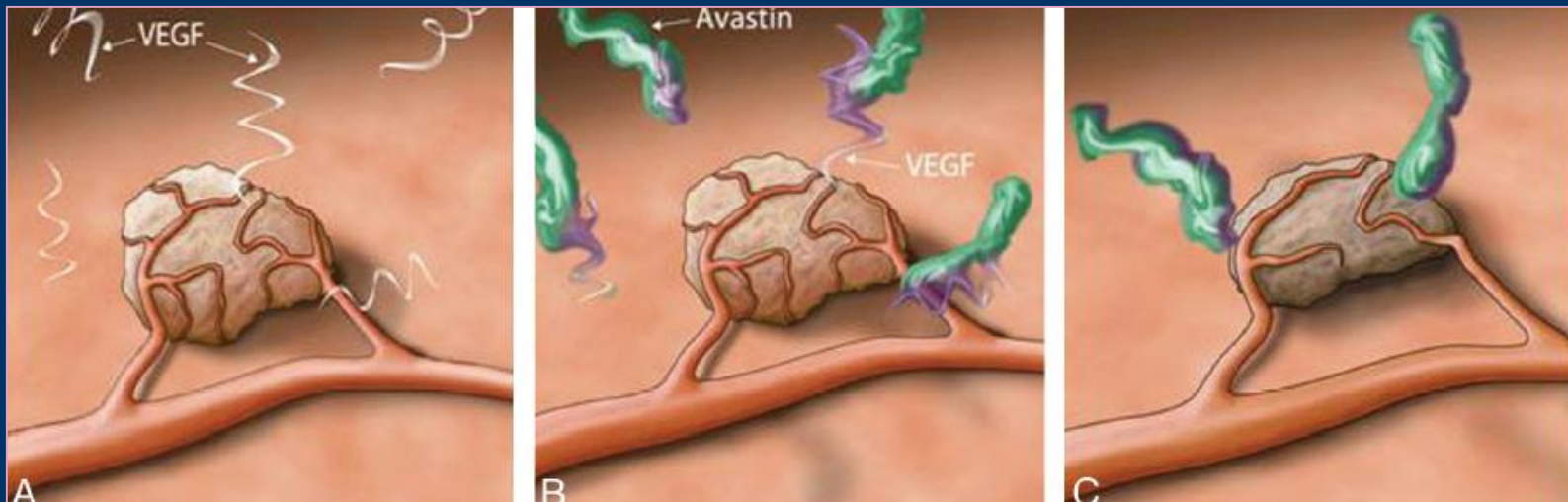


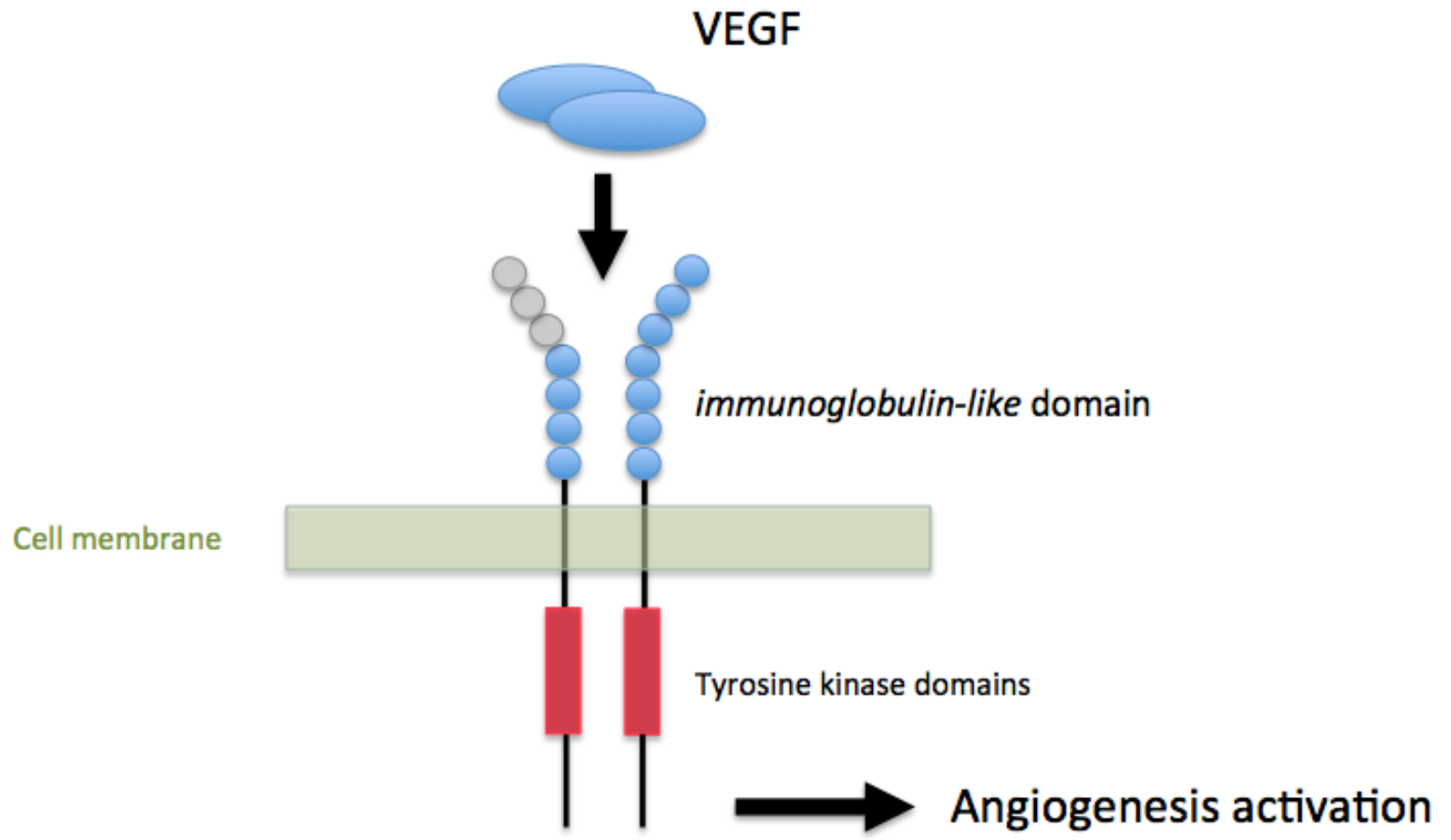
- Origine MAVc : congénitale ?
- **Hypothèse actuelle genèse MAVc :**
Interaction entre **susceptibilité génétique** et **facteurs environnementaux (acquis)**
- **Théorie “*Response to injury*”**
- **Facteurs génétiques**
mutation d'un allèle et perte d'hétérozigotie
- **Facteurs environnementaux déclenchants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

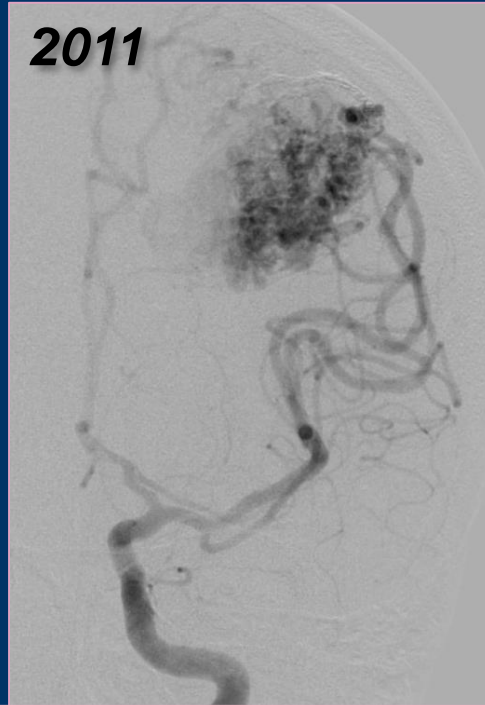
** Sure U. Clin Neurol and Neurosurg. 2001*

2007

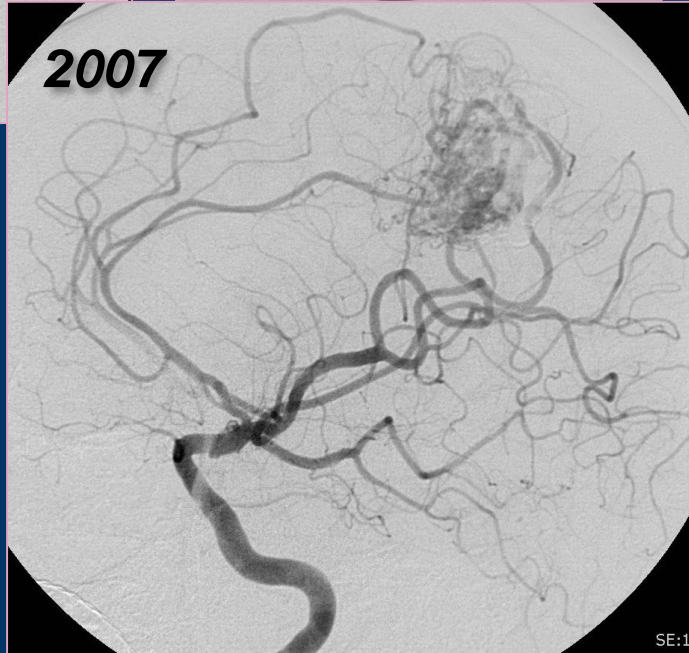
30/11



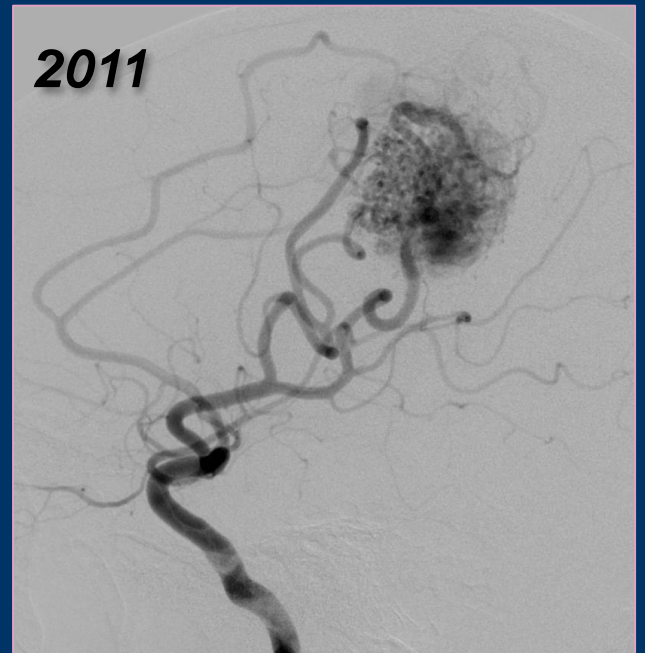
2011



2007



2011

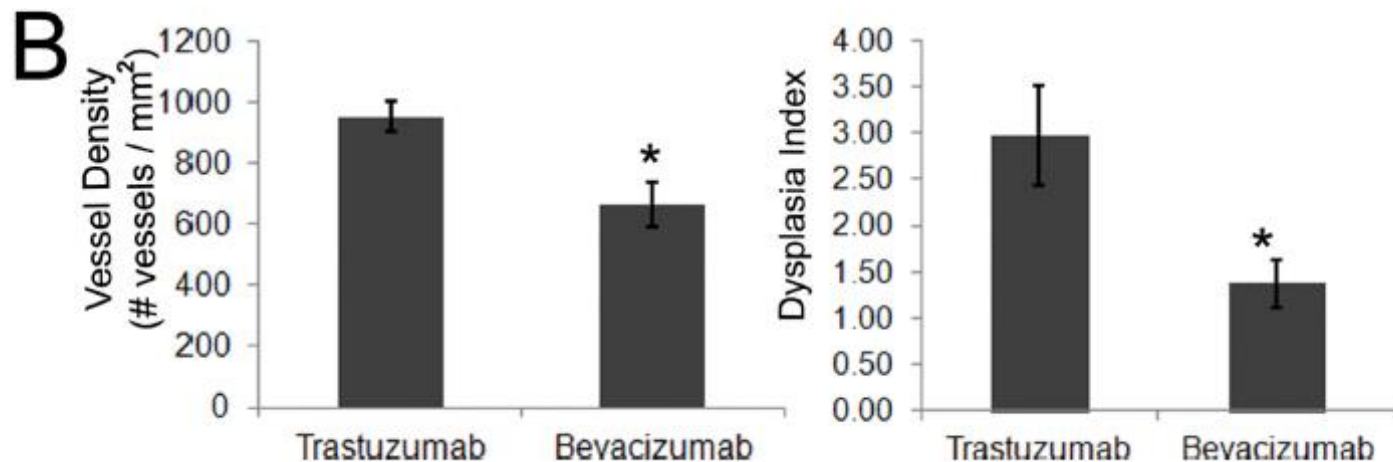
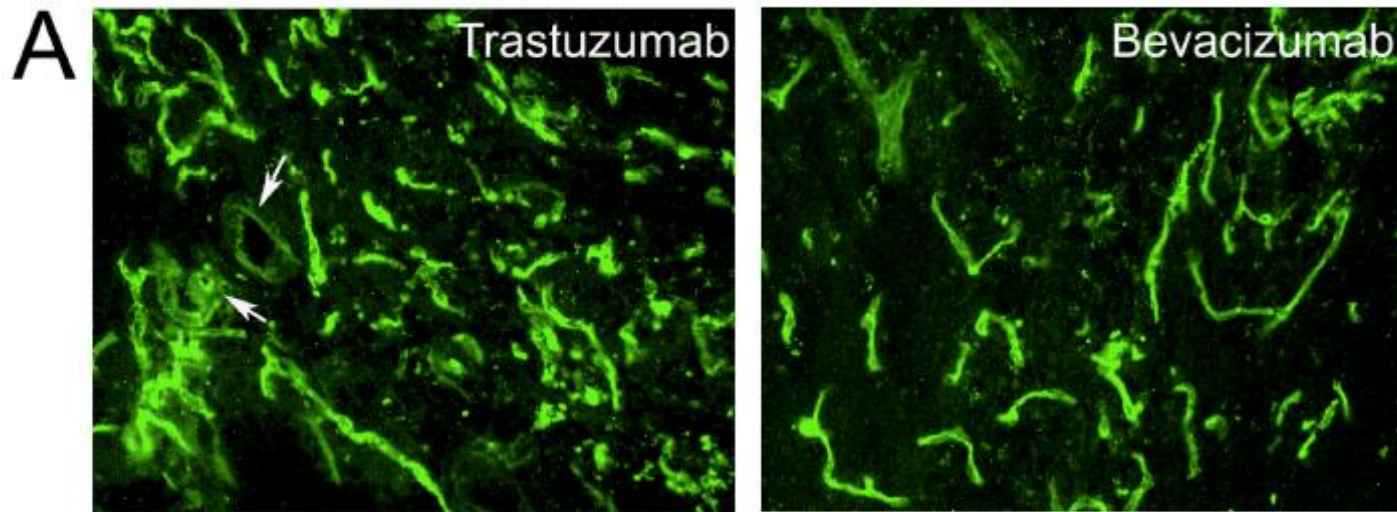


Changement de paradigme du traitement des MAVc ?

- *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**



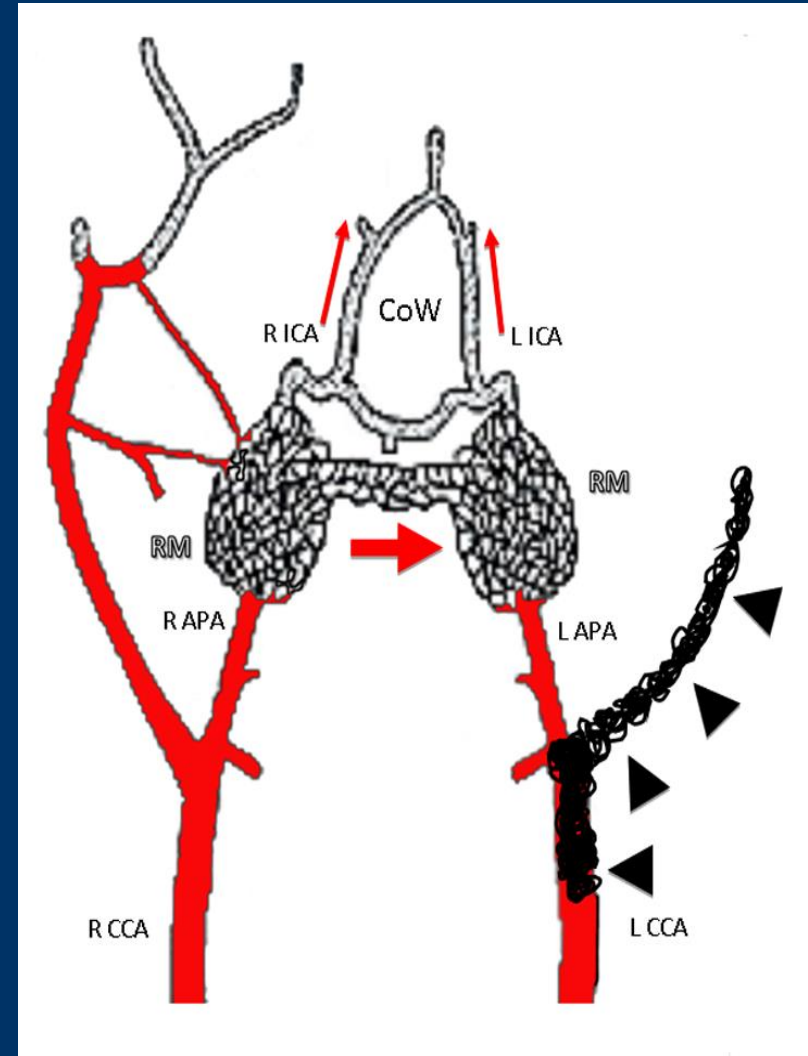
Résultats sur le modèle murin de MAV

Walker EJ. Stroke. 2012

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

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

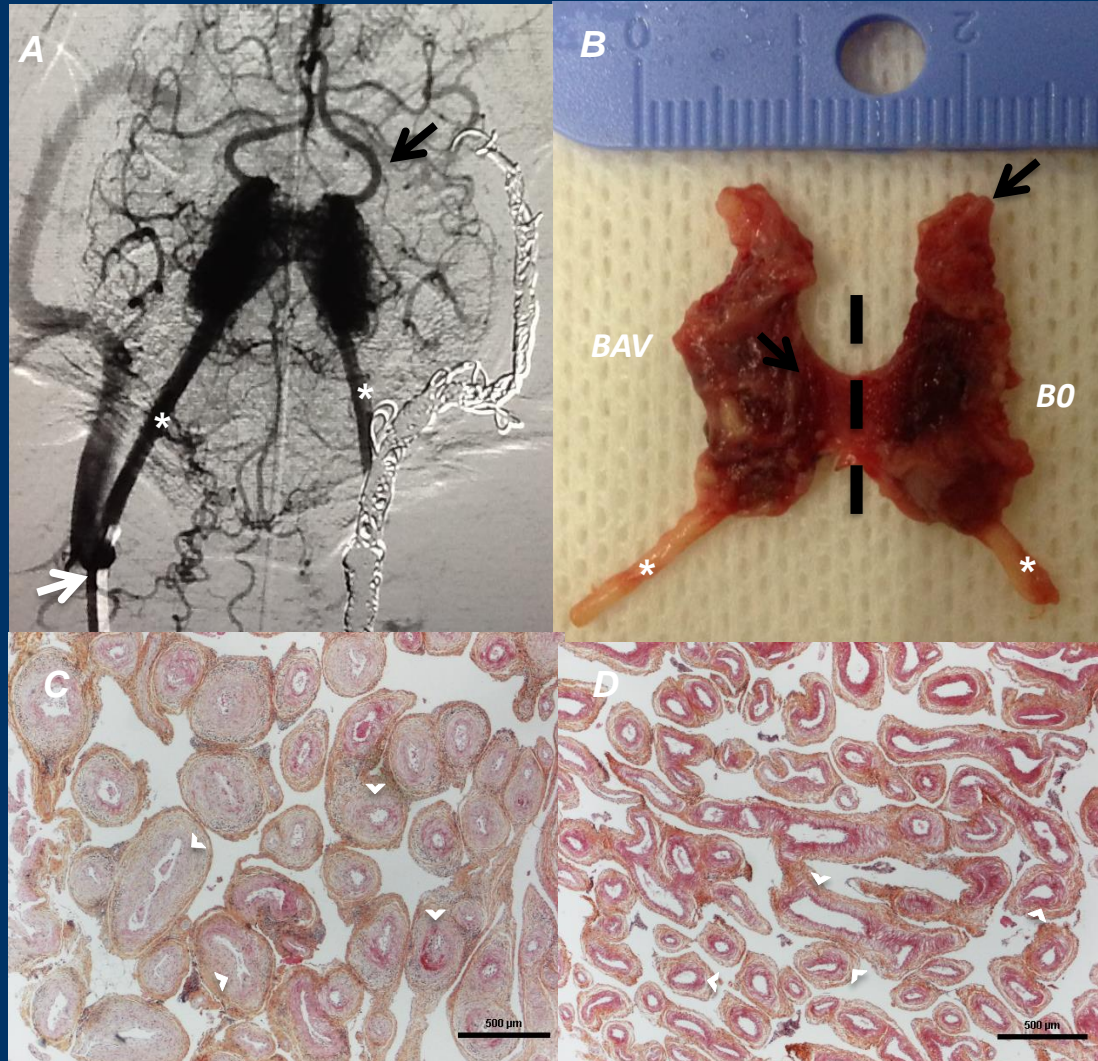
**Injection in situ
(APA) d' *Avastin*®
(10 mg/kg) IV SE à 1
mois occlusion**



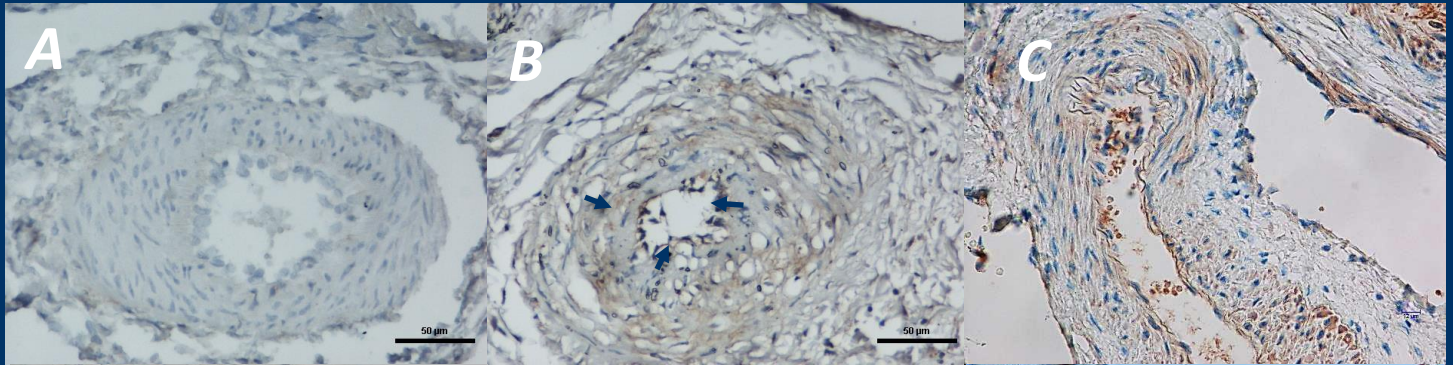
- **Angio. à 3 mois**
- **Extraction rete**
- **Analyse histo.**
- **Analyse immuno-histo :**
 - **Ac R VEGF**
 - **Ac iL-6**
 - **Ki67**

Résultats :

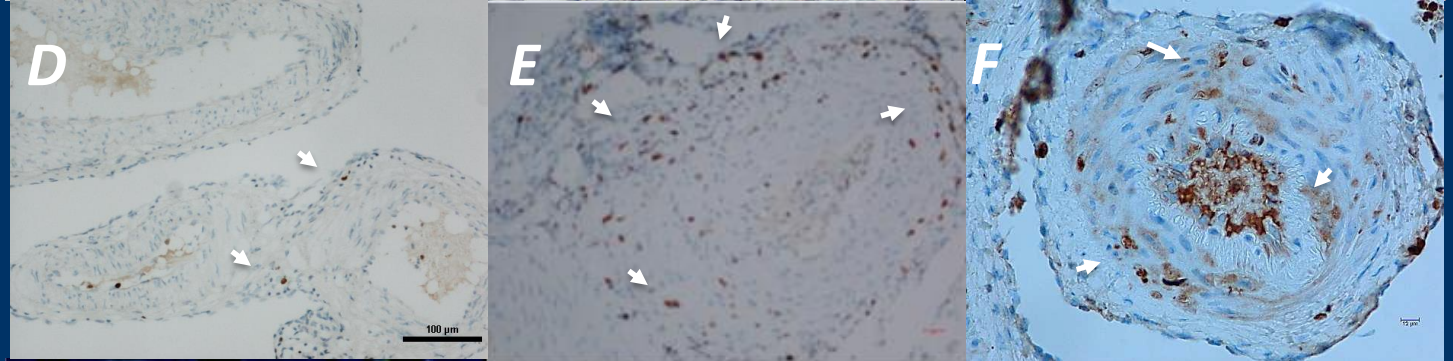
- **Pas de modification volume rete occlusion vs occlusion + Avastin @ 3m**
- **Amincissement média**
- **Plus d'expression du R-VEGF du coté injection Avastin**



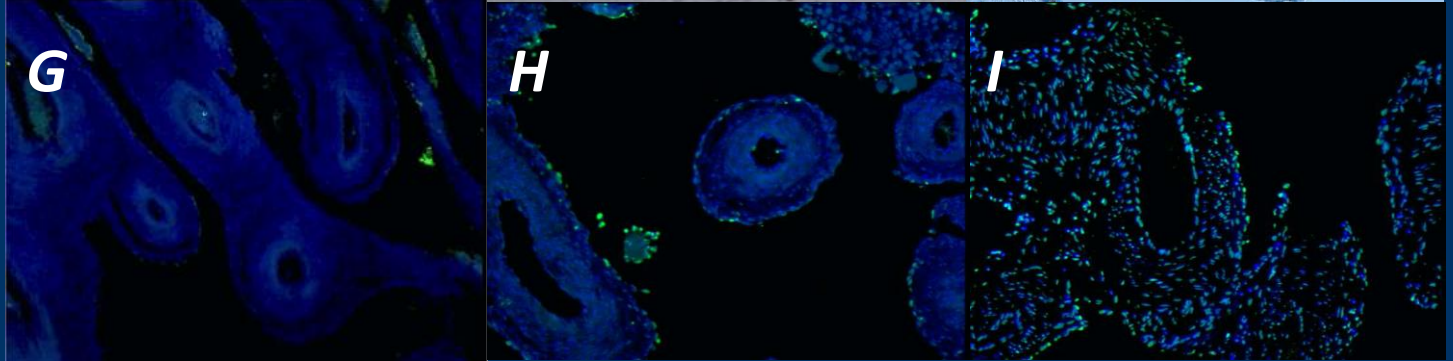
R-VEGF



Ki-67



TUNEL



Témoign

Occlusion

**Occlusion
+ Avastin**

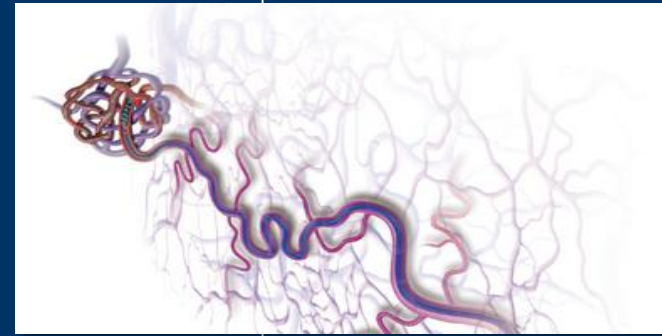
Étude BLITZ :

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 ≥ 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/ μ l**
- **Taux de neutrophiles \geq 1500/ μ 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*

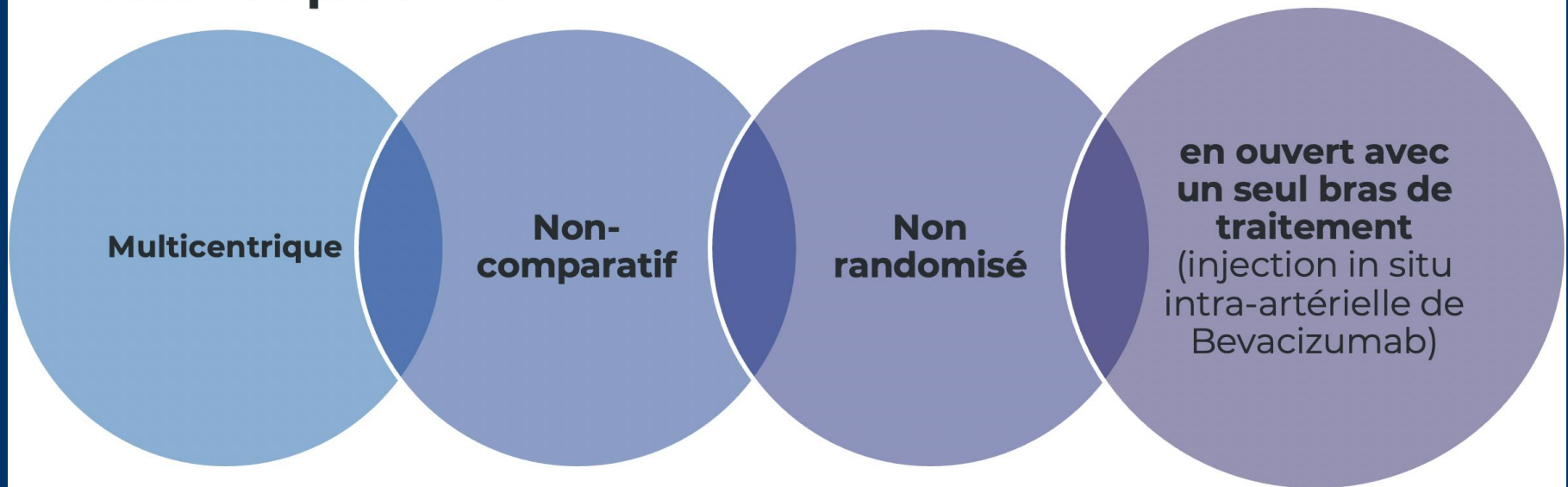


*Critère de jugement principal : toxicité dose-limitante (DLT).
Complications ischémiques/hémorragiques, épilepsie*

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

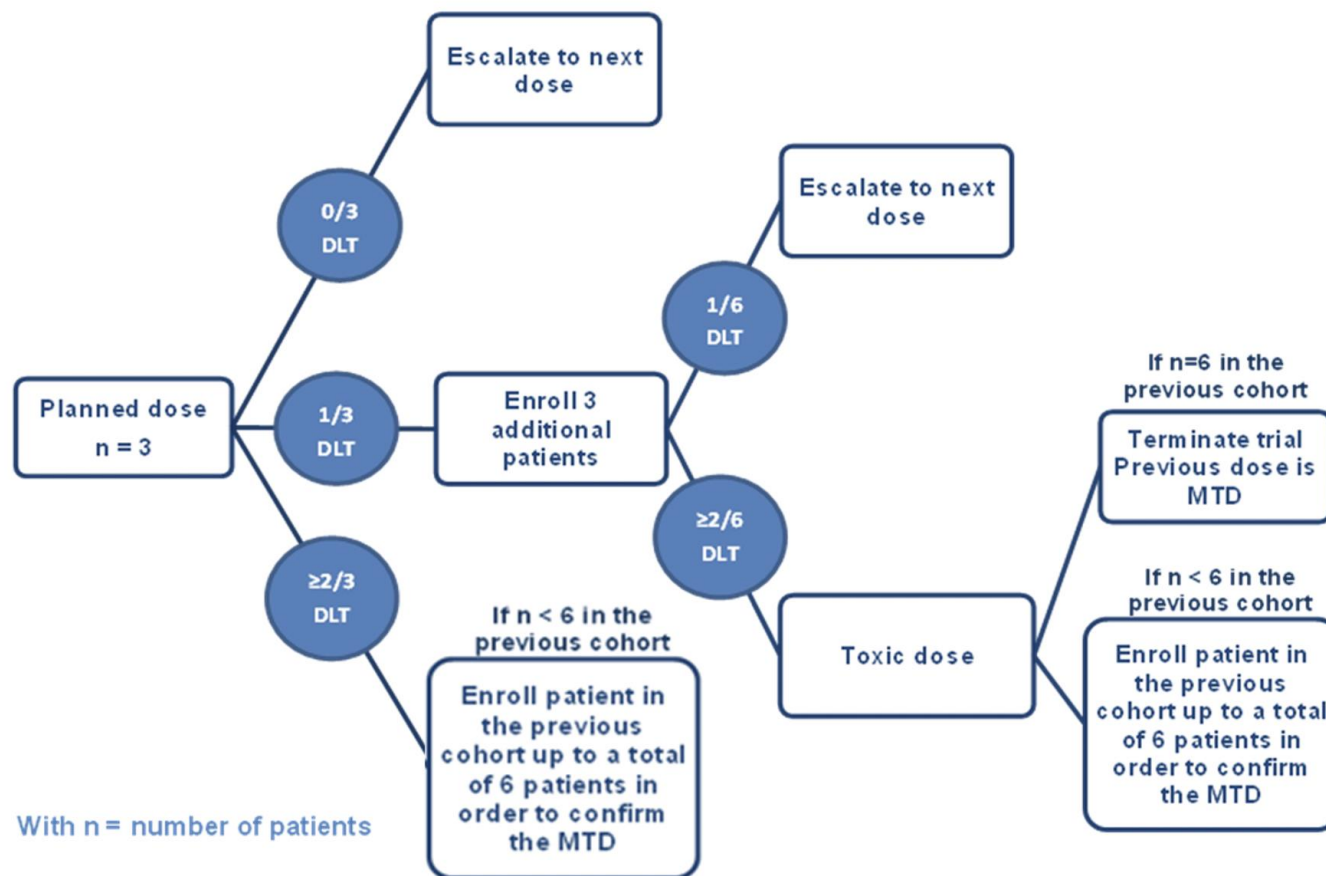
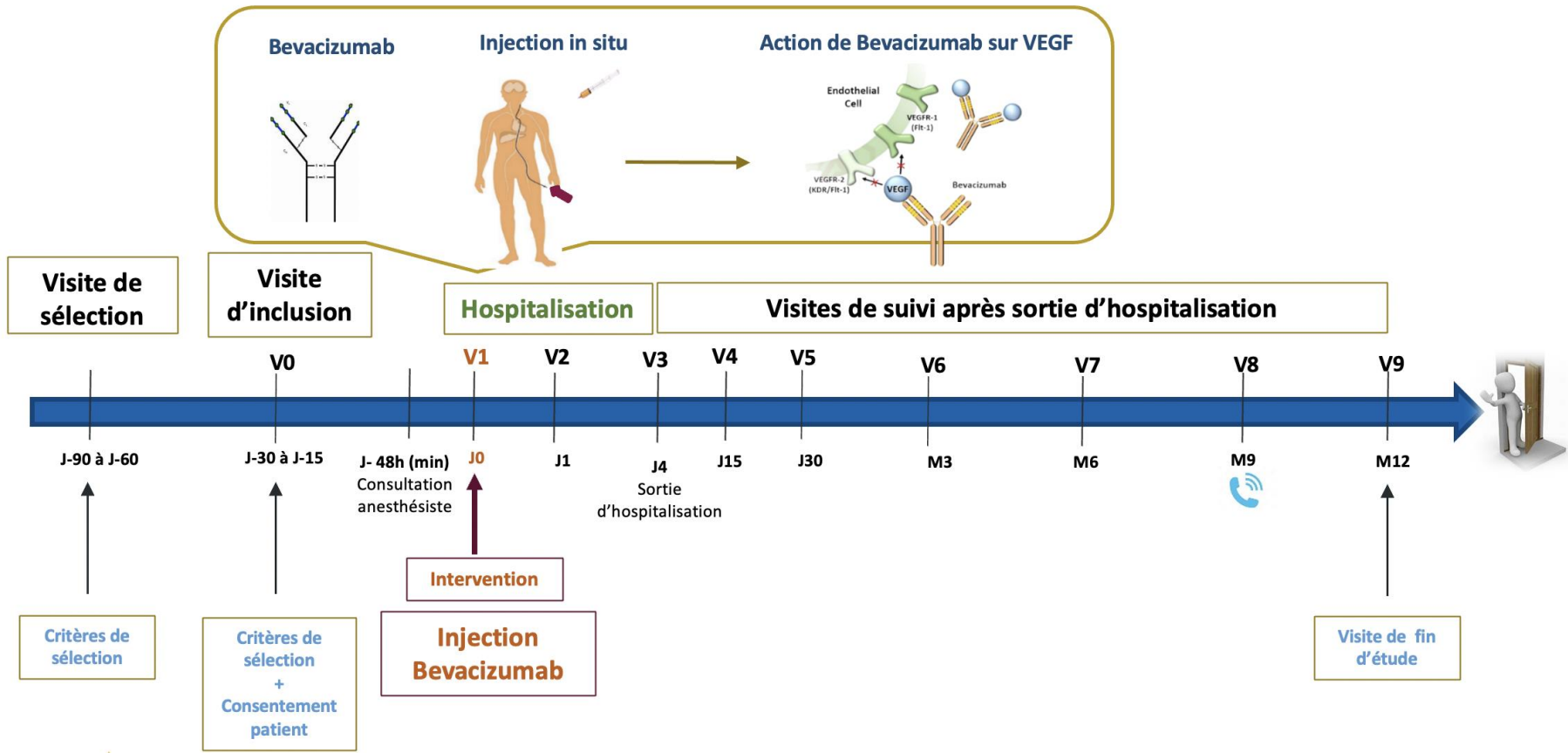


Schéma de l'étude



Merci de votre attention



frederic.clarencon@aphp.fr