



HÔPITAL FONDATION
Adolphe de ROTHSCHILD
LA RÉFÉRENCE TÊTE ET COU



DOSSIER DE PRESSE

PROJET BOOSTER :

**Comment la recherche française
est en passe de changer les *gold* standards mondiaux
de la prise en charge en urgence de l'AVC**

Contacts presse :

Hôpital Fondation Rothschild
Emmanuelle Le Roy
01 48 03 67 51
eleroy@for.paris

LJ Communication
Maryam De Kuyper - Anne-Laure Brisseau
01 45 03 89 94 - 01 45 03 50 36
m.dekuyper@lcom.net -
al.brisseau@lcom.net

LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des maladies fréquentes et graves. Ces maladies nécessitent une prise en charge experte et en urgence.

DEUX TYPES D'ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

10% à 20 % SONT DES AVC HÉMORRAGIQUES. La rupture d'une artère cérébrale, provoque un saignement dans le cerveau. Ils sont associés à une mortalité plus importante : à un an d'une hémorragie cérébrale, on compte seulement 50% de survivants dont la moitié présente des handicaps importants.

- Les principales causes des AVC hémorragiques sont les malformations des vaisseaux du cerveau (par ex, l'anévrisme), l'angiopathie amyloïde et la maladie des petits vaisseaux.

80% à 90% DES AVC SONT ISCHEMIQUES. Un caillot bouche l'une des artères à destination du cerveau. La sévérité d'un AVC est variable, allant de l'accident ischémique transitoire (AIT), mini-AVC (syndrome de menace) qui régresse en quelques minutes sans laisser de séquelle, à l'AVC gravissime conduisant au décès en quelques heures ou quelques jours, sinon à un AVC qui laissera des séquelles définitives.

- Les principales causes des AVC ischémiques sont l'athérosclérose (dépôt de plaques de cholestérol dans les artères carotides), la maladie des petits vaisseaux (oblitération des petits vaisseaux du cerveau) et les sources cardiaques d'embolie (principalement l'arythmie).

Dans l'accident vasculaire cérébral ischémique deux traitements d'urgence sont possibles pour déboucher l'artère obstruée en sus de l'hospitalisation en unité neurovasculaire, qui permet à elle seule de réduire le handicap et la mortalité de 20% :

- Un traitement médicamenteux (thrombolyse intraveineuse),
- Un traitement mécanique (thrombectomie mécanique).

Ces deux traitements peuvent être associés ou être réalisés séparément selon le cas d'AVC ischémique.

Thrombolyse intraveineuse. Il s'agit du traitement médicamenteux de référence de l'AVC ischémique pour dissoudre le caillot sanguin obstruant l'artère. Il doit être administré impérativement dans les 4 heures et demi suivant les premiers symptômes de l'AVC. Son efficacité est démontrée : ce traitement intraveineux qui ne demande aucun geste technique augmente de 30% le nombre de patients guéris ou présentant peu de séquelles.

Ses limites :

- **Concerne peu de patients : Une petite fenêtre temporelle** et de **ses nombreuses contre-indications**, moins de 15% des patients admis en Unité NeuroVasculaire (UNV) peuvent recevoir ce traitement (14,1% taux de thrombolyse en 2017, ce taux était de 1% en 2008),
- **Potentiellement dangereux : Un risque hémorragique intracrânien** responsable **d'une mortalité accrue** la première semaine après l'AVC,
- **Peu efficace : Dans près de 80% des cas, le caillot** responsable de l'occlusion artérielle intracrânienne est **résistant** à la thrombolyse intraveineuse.

Thrombectomie mécanique. Traitement interventionnel de référence réalisé en Neuroradiologie Interventionnelle disponible en France depuis 2015. La thrombectomie consiste à introduire, sous contrôle radioscopique, un cathéter par l'artère fémorale et à le remonter jus'qu'à l'artère obstruée dans le cerveau. Un filet en nickel-titane situé à l'extrémité du cathéter se déploie et accroche le caillot qui est ensuite extrait de l'organisme.

Ce traitement est effectué d'emblée en association à la thrombolyse médicamenteuse ou seul en cas de contre-indication. Ce traitement augmente de 100% (ou double) le nombre de patients guéris ou présentant peu de séquelles.

Ses limites :

- **Concerne peu de patients** : Malgré une fenêtre temporelle élargie à 24 heures, le nombre de thrombectomie mécanique réalisées stagne à près de 7 000 interventions/an.
- **Un acte interventionnel très spécialisé et coûteux** : Le nombre de centres experts pratiquant cette intervention est limité, seuls 37 services de Neuroradiologie Interventionnelle sur tout le territoire, avec peu de perspective d'augmentation de ce nombre à l'avenir.
- **Une efficacité imparfaite** : près de 20% des caillots sont impossibles à retirer complètement avec les techniques actuelles.

PRINCIPALES RAISONS DE L'AUGMENTATION DE 30% DU NOMBRE D'AVC D'ICI 2030 ^{5, 6}

Les facteurs de risque :

Certes, l'âge et la prédisposition héréditaire sont deux facteurs de risque que l'on ne peut pas modifier. **Les autres facteurs de risques, responsables de 90% des AVC, sont, quant à eux, modifiables.**

On peut agir sur :

- L'hypertension artérielle, qui contribue à 40% au risque d'AVC,
- Le tabagisme, qui triple le risque d'AVC,
- L'obésité abdominale qui contribue à hauteur de 36% au risque d'AVC,
- Une alimentation non équilibrée qui contribue à hauteur de 38% au risque d'AVC,
- Le manque d'activité physique,
- La consommation d'alcool,
- L'arythmie cardiaque par fibrillation atriale, 1er facteur de risque d'origine cardiaque, avec un risque multiplié par 4 de faire un AVC,
- Les facteurs psychosociaux (stress, dépression, isolement social...),
- Le diabète,
- Une concentration trop élevée de lipides présents dans le sang (cholestérol, triglycérides...).

De nouveaux facteurs de risques en cours d'exploration, comme **l'état de santé bucco-dentaire**, pourraient exposer à un sur-risque important de survenue d'un AVC ischémique.

Encore 2/3 des patients arrivent tardivement à l'hôpital

Malgré un plan ministériel (2010-2014), **seuls 32 % des AVC arrivent dans les 4 heures suivant les premiers symptômes**. Or, chaque minute compte, 2 millions de neurones meurent par minute et toutes les 30 minutes perdues, c'est 20% de séquelles (mortalité et handicap) supplémentaires à 3 mois.

DONNEES CLEFS DE L'AVC EN FRANCE^{1,2,3}

- + 140 000 victimes d'AVC / an en France
- 1 personne fait un AVC toutes les 4 minutes⁴
- 1 personne sur 6 aura un AVC dans sa vie
- 1/3 des victimes gardent un handicap
- 30% de mortalité à 1 an
- 1^{ère} cause de handicap acquis de l'adulte
- 2^{ème} cause de démence
- 1^{ère} cause de mortalité chez les femmes, avant le cancer du sein

¹ [ibid : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_avc_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_avc_2017.pdf)

² Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A et al. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(5):84-94.

³ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/donnees/#tabs>

⁴ <https://www.accidentvasculairecerebral.fr/avc-tous-concernes>

⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rapport_avc_2017.pdf

⁶ <http://www.strokeeurope.eu/downloads/TheBurdenOfStrokeInEuropeReport.pdf> (p39)

⁷ <https://www.kcl.ac.uk/lsm/newsevents/newsrecords/2017/May/Report-predicts-growth-in-stroke-rates-for-UK>

- 3^{ème} cause de mortalité chez les hommes

LE PROJET BOOSTER* : UN PROJET INNOVANT MENE A L'HOPITAL FONDATION ROTHSCHILD EN PASSE DE CHANGER LES GOLD STANDARDS MONDIAUX DE LA PRISE EN CHARGE EN URGENGE DES AVC

LE PROJET BOOSTER* LAUREAT EN 2019 DE L'APPEL A PROJET RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (RHU)

Piloté par le **Pr Mikael Mazighi**, neuroradiologue et responsable du centre de ressources biologiques à l'Hôpital Fondation Rothschild et chef du Département de neurologie à l'Hôpital Lariboisière, le projet BOOSTER [Brain cLOt persOnalized therapeutic Strategies for sTroke Emergent Reperfusion](#) vise à développer une médecine de précision dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu consécutif à une occlusion de gros vaisseau.

Le projet BOOSTER regroupe des équipes médicales (Fondation A. de Rothschild, Hôpital Lariboisière, Hôpital Foch, CHU de Caen, et FHU de Lyon), des équipes de recherche (Inserm et Hospinommics), des partenaires industriels à visibilité internationale (Stago et Balt) et des startups innovantes nées à l'Inserm et à Polytechnique (Acticor BioTech et Sensome, respectivement). Le projet BOOSTER est coordonné par l'AP-HP.

La validation en clinique de la thrombectomie mécanique en 2015 a été une innovation thérapeutique majeure en permettant la **capture du caillot responsable de l'Accident Vasculaire Cérébral**. Elle a apporté une opportunité inédite, celle de pouvoir recueillir et analyser des caillots dans le cadre de biobanques afin de les étudier. L'équipe de neuroradiologie interventionnelle de la Fondation A. de Rothschild, centre expert de la thrombectomie, a pu ainsi constituer la plus importante biobanque multicentrique de caillots en Europe. Les premières études sur ces caillots ont cherché à comprendre la résistance de ces caillots au traitement de référence, la thrombolyse médicamenteuse. Elle pourrait être liée à l'architecture même des caillots : une coque dure qui protège un coeur de caillot friable.

« *L'objectif du programme de recherche BOOSTER est d'arriver à la **signature unique du caillot de chaque patient pour gagner du temps à chacune des étapes critiques** de la prise en charge des patients atteints d'AVC ischémique en situation d'urgence.* » indique le **Pr Mazighi**.

- 1) **Dans le cadre pré-hospitalier** : avec le développement de biomarqueurs* qui effectueront un diagnostic précoce, guideront l'orientation du patient vers le bon hôpital (avec ou sans infrastructures permettant les gestes de thrombectomie mécanique) et des thérapies qui peuvent être administrées dans l'ambulance, avant les résultats de l'imagerie cérébrale, sans augmenter la durée de la prise en charge et sans augmenter le risque de saignement,
- 2) **A l'hôpital** avec des algorithmes comprenant des données cliniques, biologiques et d'imagerie qui prédiront la résistance au traitement en fonction des caractéristiques du caillot cérébral afin d'individualiser la stratégie de traitement,
- 3) **Avec des thérapies innovantes**, notamment des médicaments et des dispositifs, pour une élimination plus rapide et sûre du caillot cérébral et l'ouverture des vaisseaux en aval de la microcirculation, non accessibles à la thrombectomie mécanique actuelle.

RESULTATS A 3 ANS DU PROGRAMME BOOSTER, DES PROGRES CONCRETS POUR SAUVER LE CERVEAU DES PATIENTS :

En 3 ans : 29 résultats significatifs, 6 brevets, 1 création d'entreprise, 1 centre de données incluant 4300 images, 3 études cliniques avec 2 300 patients inclus, 1 étude sur caillots avec 177 caillots analysés, 38 conférences et de 13 articles publiés.

Particularité du projet BOOSTER : mener une **réflexion médico-économique et éthique** sur l'utilisation de l'intelligence artificielle en santé.

Dans cet objectif les approches économiques et éthiques se complètent pour identifier les principales questions d'un point de vue sociétal sur la valeur ajoutée de l'algorithme d'intelligence artificielle combiné à d'autres approches innovantes développées dans le projet BOOSTER (Hospinommics).

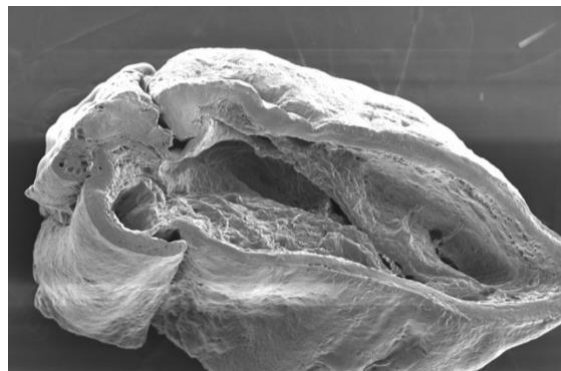
Biologie, médicaments et dispositifs médicaux : Pr Jean-Philippe Désilles, Hôpital Fondation Rothschild & Université Paris-Cité, Service de Neuroradiologie interventionnelle & Centre de Ressources biologiques, Unité INSERM U1144, Equipe 4: Innovation diagnostique et thérapeutiques en pathologies cerebrovasculaires et thrombotiques.

Le projet BOOSTER, associe l'expertise conjointe de chercheurs et de cliniciens, dans l'analyse des caillots à l'origine des AVC ischémiques pour une meilleure compréhension de leur réponse aux traitements et une amélioration de ceux-ci. Ce lien a permis, plusieurs avancées en 3 ans.

DU LABORATOIRE AU LIT DU PATIENT

L'identification par l'équipe INSERM 1144 de plusieurs mécanismes de résistance au traitement pharmacologique de référence pour la dissolution des caillots responsables d'AVC ischémiques (thrombolyse intraveineuse par administration de tPA).

- L'existence d'une **coque riche en plaquettes à action antithrombolytique** (une coque enrichie en inhibiteurs du médicament sensé détruire l'échafaudage de fibrine du thrombus*, une coque si dense que le médicament ne peut pas pénétrer au cœur du thrombus),
- La présence de **filaments d'ADN extracellulaire** issus des neutrophiles qui fournissent un échafaudage alternatif au caillot et qui comme la coque interfèrent avec l'action du médicament sensé détruire la fibrine,
- L'existence de **modifications inflammatoires du réseau de fibrine** (= l'échafaudage du caillot) qui en altèrent les propriétés et la structure, le rendant plus résistant au médicament supposé le **détruire**.



Structure du caillot : coquille + noyau

Face au peu d'efficacité du médicament de référence, de nouvelles pistes de traitements sont identifiées pour contrer ces mécanismes de résistance du caillot

- Pour **détruire l'échafaudage** alternatif composé d'ADN extracellulaire qui interfère avec l'action de la thrombolyse intraveineuse: une nouvelle piste médicamenteuse, la DNase, enzyme qui coupe les fibres d'ADN permettant la dissolution de la coque
- Pour **corriger les modifications inflammatoires de l'échafaudage** de fibrine et en rétablir la sensibilité au médicament de référence : une molécule rétablit la structure initiale de la fibrine, de nouveau sensible à la thrombolyse.
- Pour **dédensifier la coque et faciliter l'action de la thrombolyse** : une nouvelle molécule, le **glenzocimab** (ACTICOR Biotech) cible les plaquettes sanguines compactées dans la coque du caillot, pour les évacuer.

L'étude GREEN, évalue l'efficacité du glenzocimab, en association avec la thrombectomie mécanique par rapport à la thrombectomie mécanique seule, sur le devenir du handicap à 90 jours. Cette étude, qui a démarré fin 2022, inclura près de 260 patients éligibles à la thrombectomie mécanique dans 12 unités neurovasculaires françaises et institutions d'excellence.

« Ces 3 médicaments innovants découverts et/ou développés dans le cadre du RHU BOOSTER vont révolutionner la prise en charge des AVC dans les années à venir. L'objectif ultime est d'aboutir à un cocktail médicamenteux tellement efficace que la thrombectomie mécanique deviendra obsolète » tient à préciser le **Pr Désilles**.

UNE SIMPLE GOUTTE DE SANG POUR REALISER, EN URGENCE, UN DIAGNOSTIC PRECOCE ET GAGNER DU TEMPS

Le projet BOOSTER cherche à réduire le délai de prise en charge de l'AVC. Aujourd'hui, en France, il faut compter en moyenne **160 minutes avant l'arrivée du patient à l'hôpital, puis plus de 60 minutes jusqu'à la mise en œuvre du traitement**. « Nous sommes vraiment dans l'émergence de la médecine personnalisée des AVC, avec des parcours patients qui ne seront plus les mêmes en fonction du type d'AVC et de sa gravité », précise le **Pr Mazighi, neurologue à l'Hôpital Fondation Rothschild**. L'objectif sous-jacent est aussi de réduire « l'embouteillage » aux urgences ou dans les services spécialisés, en évitant l'arrivée de patients dont l'état ne nécessite pas une intervention de haute technicité.

La participation du groupe STAGO, partenaire industriel de BOOSTER et leader mondial des biomarqueurs, qui a une **expertise technologique dédiée aux automates « point-of-care » (mini-laboratoire de biologie entièrement automatisé et miniaturisé, capable de donner des résultats de prise en sang, au lit du patient, et en quelques minutes)**, permet au projet BOOSTER de rentrer dans le domaine de la biologie délocalisée.

- De **concevoir un test** répondant au besoin clinique, c'est-à-dire permettant de trier les patients avec AVC les plus graves, sur le lieu de l'accident, pour orienter, en urgence, le patient vers l'hôpital ou le centre spécialisé le plus adéquat (centre réalisant ou non une thrombectomie mécanique),
- De **bénéficier d'une étude clinique** multicentrique très en amont, incluant un très grand nombre de patients, en particulier de l'Hôpital Fondation A. de Rothschild, pour offrir un concept de test validé pour son application clinico-biologique,

D'argumenter **les choix sur la base de données clinico-économiques**, issues de l'analyse de la pertinence économique et de la valeur sociale des innovations du projet BOOSTER.

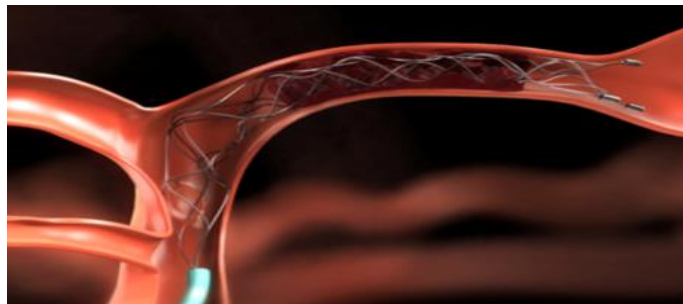
DES OUTILS DE NOUVELLE GENERATION POUR AGIR VITE AVEC UNE PRECISION INEGALEE

Le pronostic du patient est fortement lié au nombre de tentatives de thrombectomie mécanique nécessaires pour enlever le caillot. Plusieurs études soulignent l'influence de propriétés du caillot, comme sa longueur et sa composition sur l'efficacité de ce retrait.

Le projet BOOSTER, développe **3 différents types de dispositif** pour une élimination plus rapide et plus sûre du caillot cérébral.

Un guide connecté Clotild®, (Sensome), élaboré pour analyser les caillots durant la thrombectomie mécanique. Clotild® vise à fournir aux médecins des informations critiques sur le caillot en temps réel pour les aider pendant la procédure.

Deux études cliniques menées dans le cadre du projet BOOSTER analysent les liens entre la mesure d'impédance* et la thrombectomie. L'étude ex-vivo a déjà franchi le cap des 33% de son objectif d'inclusion, tandis que la phase clinique sera lancée l'année prochaine.



Thrombectomie

Deux guides de nouvelle génération améliorés par des molécules « ligand » nées de la collaboration entre équipe de recherche (INSERM) et industriels (Balt Extrusion, partenaire de BOOSTER et leader européen du matériel de neuroradiologie interventionnelle).

Après avoir criblé une bibliothèque de 16 ligands* sont sélectionnés deux ligands particulièrement performants en termes de capture de l'échaffaudage d'ADN présent à la surface des caillots. Ces deux ligands ont ensuite été utilisés pour revêtir les dispositifs de thrombectomie couramment utilisés en clinique. Les résultats ont été extrêmement positifs : non seulement le thrombus principal reste solidement accroché et peut être retiré en une seule manœuvre, mais les fragments formés au passage des mailles du dispositif dans le thrombus restent également accrochés, limitant ainsi les retraits incomplets des caillots.

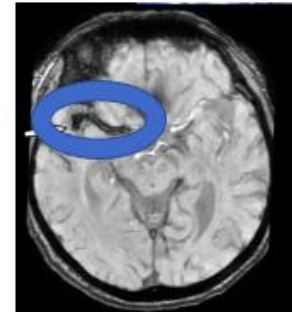
Pour les patients à la phase aiguë :

- D'ores et déjà, dans le cadre d'essai clinique, **l'administration de nouvelles molécules**, pour les patients à la phase aiguë de l'AVC. La présence de l'étude GREEN dans ~25% des centres français pratiquant la thrombectomie mécanique garanti un accès au glenzocimab à la population française.
- Le test de triage, permettra lorsqu'il sera disponible une **prise en charge plus rapide des patients, l'instauration du traitement le plus adapté** au patient selon la nature de l'AVC, et la **réduction des inégalités territoriales** d'accès à des centres spécialisés de prise en charge de l'AVC.

Ces changements sont attendus parallèlement au déploiement de centres spécialisés dans la thrombectomie. Un récent rapport de la HAS prévoit ce déploiement à court et moyen terme sur l'ensemble du territoire, pour rendre accessible à un maximum de patients éligibles une prise en charge plus efficace.

- Une nouvelle approche quant à l'administration de ces nouvelles molécules par rapport aux médicaments actuels en raison de leur grande sûreté, en particulier d'un point de vue du risque hémorragique : administration très précoce, dès la prise en charge, et avant l'imagerie. Des outils nouvelle génération pour gagner du temps, diminuer le handicap.

Un gain de temps pour une meilleure efficacité (« *Time is brain* »).



Caillot dans l'imagerie cérébrale

IMAGERIE CEREBRALE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AUTRE VOLET DU PROJET BOOSTER

Des algorithmes d'imagerie de prédiction de handicaps sévères afin d'adapter en situation d'urgence vitale les traitements

Le projet BOOSTER va développer et valider des **algorithmes prédictifs de reperfusion**.

En effet, de nombreux patients sont admis avec des AVC ischémiques de taille moyenne à grande et un bénéfice attendu de la reperfusion incertain. Prédire l'évolution des lésions ischémiques est un objectif majeur de la recherche sur les AVC ischémiques.

Les bases de données émergentes de thrombectomie mécanique utilisent pour la plupart une échelle qualitative, le score TICI (*Thrombolysis In Cerebral Ischemia*)*, pour évaluer la reperfusion.

Le projet BOOSTER vise à répondre au besoin non satisfait d'une **cartographie quantitative**, basée sur les voxels de la reperfusion après thrombectomie mécanique et thrombolyse.

Cette mesure est cruciale pour **évaluer les nouvelles stratégies de reperfusion ciblant des sous-types spécifiques de caillots** et pour développer une médecine de précision de l'AVC.

Pour cela deux algorithmes sont développés dans le projet BOOSTER.

Un algorithme de réponse au traitement basé sur l'analyse de l'imagerie du caillot. Grâce au projet BOOSTER, une base unique d'imagerie cérébrale de la phase aiguë de l'AVC ischémique a été développée avec actuellement plus de 10 000 examens disponibles au sein d'un cloud sécurisé.

Cette base d'images permet le développement d'un algorithme de traitement automatique de l'imagerie cérébrale basé sur le volume du caillot, et la segmentation du caillot qui occlut l'artère cérébrale. Le but,

accélérer le diagnostic de l'AVC ischémique, gagner du temps à l'initiation du traitement et permettre une médecine de précision basée sur les paramètres du caillot (Hôpital Foch).

Un algorithme d'évaluation de la reperfusion et de prédiction du risque d'infarctus basé sur le voxel dont les objectifs sont multiples :

- **Evaluer** la reperfusion post-thrombectomie mécanique et/ou thrombolyse intraveineuse en utilisant l'imagerie,
- Evaluer l'œdème cérébral comme marqueur de la blessure de reperfusion,
- Et, **prédire** le risque d'AVC ischémique basé sur le voxel en utilisant l'apprentissage automatique.

Le but, établir des modèles prédictifs de l'AVC final et du résultat clinique chez les patients victimes d'un AVC traités par thrombectomie mécanique, afin de parvenir à des soins plus efficaces et personnalisés.

LES ATOUTS DE L'HOPITAL FONDATION ADOLPHE DE ROTHSCHILD DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'AVC

■ RAPIDITE DE LA PRISE EN CHARGE : TOUTES LES COMPETENCES ET PLATEAUX TECHNIQUES SUR UN MEME SITE



Chaque jour, à la Fondation, 3 personnes sont prises en charge en urgence pour un AVC

L'Hôpital Fondation Rothschild est l'un des leaders français de la prise en charge médicale, de la formation et de la recherche sur la phase aiguë des AVC. Situées sur un même lieu, à quelques mètres de distance, des équipes expertes et complémentaires (imagerie, anesthésie-réanimation, neurochirurgie, NRI, neurovasculaire, recherche et paramédicaux) interviennent avec rapidité pour proposer à chaque patient une prise en charge personnalisée d'excellence, de la phase aiguë à la phase post-AVC en Unité NeuroVasculaire (UNV). Grâce à une organisation médicale et spatiale qui permet de compresser le temps au maximum et de réduire les déplacements au sein de l'hôpital, on estime qu'il s'écoule en moyenne moins de 40 minutes entre l'arrivée en urgence d'un patient, l'examen clinique et l'examen d'imagerie cérébrale, la pose du diagnostic et la mise en route du traitement.

En France, selon le rapport AVC de la Haute Autorité de Santé, le délai médian « arrivée et Imagerie en première intention » est de 1h49. Lorsque les patients arrivent dans des délais compatibles avec la thrombolyse, 56 % ont une imagerie dans l'heure suivant leur admission. Le taux de patients thrombolysés est aujourd'hui de plus de 14 %. Le taux de patients arrivant rapidement dans les établissements de santé reste faible, seuls 32 % des AVC arrivent dans les 4 heures suivant les premiers symptômes. Il est par conséquent nécessaire de renouveler l'information de la population sur la détection de l'AVC et l'urgence de la prise en charge.

L'HOPITAL FONDATION ROTHSCHILD EST L'UN DES HOPITAUX EN EUROPE QUI PRATIQUE LE PLUS DE THROMBECTOMIES

Chaque jour, 1 personne prise en charge pour un AVC à la Fondation est opérée par thrombectomie.

En 2018, sur plus de 1 000 personnes prises en charge en urgence pour un AVC à l'Hôpital Fondation



Rothschild, 339 patients ont pu bénéficier d'une thrombectomie mécanique. Disponible depuis 2014 à la l'hôpital Fondation Rothschild, cette technique de NeuroRadiologie Interventionnelle (NRI) a constitué un important progrès dans le traitement des AVC.

On estime qu'avec cette technique, 1 patient sur 3 vit sans séquelles neurologiques 3 mois après son AVC, contre 1 sur 5 avant l'apparition de cette innovation. Cette technique nécessite à la fois un geste très expert et un plateau technique de pointe (bloc de NRI), puis un environnement de soins intensifs neurovasculaires. Peu d'hôpitaux en France sont en capacité de la proposer à leurs patients.

Environ 80% des patients ayant bénéficié de cette technique à la Fondation ont été adressés par d'autres établissements hospitaliers.

L'Hôpital Fondation Rothschild est l'un des hôpitaux en Europe qui pratique le plus de thrombectomies avec environ 400 thrombectomies/an (soit 8% des thrombectomies pratiquées en France).

LES PARTENAIRES



Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 38 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université Paris Cité ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université Paris Cité ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Etroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte huit instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE, FOReSIGHT, PROMETHEUS, InovAND, Re-Connect, THEMA) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 750 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année plus de 10000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP qui agit en lien direct avec les soignants afin de soutenir l'organisation des soins, le personnel hospitalier et la recherche au sein de l'AP-HP.

Inserm UMR-S 1144



Equipe 4 de l'INSERM 1144 « Innovation diagnostique et thérapeutiques en pathologies cerebrovasculaires et thrombotiques » co-dirigée par le Dr Benoit Ho-Tin-Noé et le Pr Mikael Mazighi, une équipe spécialisée depuis une dizaine d'année dans la recherche translationnelle dans le domaine des AVC en associant des chercheurs INSERM biologistes sensibilisés aux principaux enjeux cliniques de cette maladie à des neurologues eux-mêmes formés à la recherche préclinique. Après avoir obtenu un doctorat en hémostase et biologie vasculaire (Université Paris Diderot) au cours duquel il a étudié les mécanismes d'activation du plasminogène cellulaire, le Dr Benoit Ho-Tin-Noé a initié une série d'études sur le rôle des plaquettes dans le maintien de l'intégrité vasculaire dans les organes enflammés et les tumeurs solides. En janvier 2023, son groupe a rejoint le Laboratoire Opten (Optimisation Thérapeutique en Neurologie) à la Faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Cité. Ses recherches portent sur l'étude de la contribution de la thromboinflammation à la physiopathologie des maladies thrombotiques et sur l'optimisation de l'efficacité et de la sécurité des thérapies thrombolytiques et antithrombotiques.



Le Groupe Stago a développé et acquis son expertise depuis plus de 60 ans, doublée d'une solide expérience industrielle **dans le domaine du diagnostic *in vitro* (DIV)** reconnue sans discontinuer par la communauté scientifique et médicale.

Référence et leader dans son domaine, Stago attache une importance cruciale à la satisfaction de ses clients. Stago, entreprise internationale représentée dans plus de 110 pays, s'engage à améliorer la qualité des soins en offrant aux laboratoires des systèmes de tests avancés en utilisant les technologies les plus innovantes et des services dont la qualité est reconnue.

Spécialisée dans les domaines de l'hémostase et de la thrombose, Stago investit dans la recherche et l'innovation pour développer de nouveaux réactifs, systèmes et solutions plus performants. **La recherche et développement (R&D) se situe au cœur de l'activité et de la performance** du groupe Stago ; elle représente **20% de ses effectifs**.

Le Groupe Stago a élargi son savoir-faire en 2017 en intégrant la Société HemoSonics qui apporte avec elle une **expertise technologique dédiée au Point-Of-Care (POC)**. Le Groupe Stago est entré dans

le domaine de la biologie délocalisée en proposant un système de prévention des risques hémorragiques utilisable par tous les professionnels de santé à partir d'un simple échantillon de sang total. Le système Quantra est destiné à guider au chevet du patient, la stratégie transfusionnelle des professionnels de santé confrontés à la gestion d'urgence du saignement massif.



Acticor Biotech (ISIN : FR0014005OJ5 – ALACT) est une entreprise de biotechnologie au stade clinique, spin-off de l'INSERM, dédiée au développement du glenzocimab, un médicament innovant pour le traitement des urgences cardiovasculaires, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques.

Acticor Biotech, a annoncé en 2022 des résultats positifs de son étude clinique **ACTIMIS**, de phase 1b/2a évaluant le glenzocimab, en association avec le traitement de référence (thrombolyse avec ou sans thrombectomie mécanique), chez des patients atteints d'un AVC ischémique aigu.

Le glenzocimab comparé au placebo a montré une très bonne tolérance (critère principal) et a permis de réduire la mortalité ainsi que les hémorragies intracérébrales. Une étude récente de l'imagerie par intelligence artificielle (BRAINOMIX, UK) a confirmé la réduction du volume des lésions à 24h dans le groupe traité par le glenzocimab.

Glenzocimab fait aujourd'hui l'objet d'une étude adaptative de phase 2/3 (ACTISAVE) en Europe, aux USA, en Israël et en UK. Plus de 380 patients ont été inclus à ce jour.



Sensome a développé une technologie de capteur révolutionnaire qui transforme les dispositifs médicaux invasifs en dispositifs de santé connectés. Cette technologie brevetée combine les micro-capteurs basés sur l'impédance les plus petits au monde avec des algorithmes d'apprentissage machine pour identifier les tissus biologiques en temps réel.



Le laboratoire INSERM U1148, connu sous le nom de "*Laboratory for Vascular Translational Science*," s'est consacré depuis des années à l'application médicale des stratégies innovantes dans le domaine des pathologies vasculaires. Forts d'une expertise considérable dans la conception et le développement de revêtements pour les dispositifs endovasculaires, nous avons également acquis des compétences avancées en immunologie. En particulier, nos recherches sur la formation et la distribution des "NETs" (*Neutrophil Extracellular Traps*) dans les thrombus responsables des AVC, basées sur le matériel retiré lors de thrombectomies, nous ont inspiré à exploiter ces structures pour "accrocher" les caillots et leurs fragments grâce à des ligands spécifiques immobilisés sur les dispositifs de thrombectomie.



Balt Extrusion, entreprise française fondée à Montmorency (95), est pionnière dans le domaine de la neuroradiologie interventionnelle avec une expertise reconnue depuis 45 ans. Seul fabricant européen de dispositifs médicaux de neuroradiologie interventionnelle sur un marché dominé par les multinationales américaines, elle offre une large palette de produits innovants. L'histoire de Balt s'est construite autour de la recherche et développement et Balt continue d'innover afin d'apporter les meilleurs dispositifs médicaux aux neuroradiologues pour traiter les patients atteints d'AVC.



L'hôpital Foch est un établissement de santé privé d'intérêt collectif (à but non lucratif) de près de 600 lits accueillant des patients de chirurgie et de médecine en hospitalisation complète ou en hospitalisation ambulatoire. C'est aussi un établissement universitaire, adossé à l'Université Versailles Saint-Quentin. L'hôpital Foch dispose également d'une Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, qui peut

promouvoir des études cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux. L'hôpital Foch dispose d'un pôle neurosciences comprenant un service de Neurologie, une unité Neurovasculaire, un service de Neurochirurgie et un service de Neuroradiologie diagnostique et interventionnel lui permettant de répondre à l'ensemble de la prise en charge des patients.



Les Hospices Civils de Lyon (HCL) : Centre intégré de recherche, de soins et d'enseignement, le CHU de Lyon prend en charge les patients atteints de tous types de cancers, à tous âges de la vie, et est expert du traitement des tumeurs rares et complexes. En lien avec l'ensemble des acteurs de santé du territoire, les HCL placent la recherche au cœur de leur approche pour répondre aux avancées médicales d'aujourd'hui et anticiper les défis thérapeutiques de demain.



L'École d'Économie de Paris, Fondation (PSE), est une fondation scientifique de renommée internationale en économie (classée 7ème mondial), regroupant six institutions : le CNRS, l'EHESS, Paris Tech, l'ENS, l'INRA et Paris 1 Panthéon-Sorbonne. PSE contribue à une culture de recherche originale et dynamique en maintenant des contacts étroits avec les décideurs publics et privés à travers de nombreux centres de recherche.

L'AP-HP et le PSE ont conjointement créé en 2014 une chaire de recherche en économie de la santé, HOSPINNOMICS (Hospital/Innovation/Economics), qui réunit des économistes et des chercheurs d'autres sciences sociales travaillant sur la prise de décision en matière de santé en utilisant une approche multidisciplinaire. Pr Lise Rochaix, professeure agrégée des universités en sciences économiques à l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, affiliée à PSE, ancienne membre du Collège de la Haute Autorité de Santé et ancienne présidente de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP), est la responsable scientifique de cette chaire.

La chaire a une activité au niveau national et international. Elle intervient sur des projets uniquement issus de financements publics français et européens.

ANNEXES

EXPERTS DE L'HÔPITAL FONDATION ROTHSCHILD

Pr Mikael MAZIGHI

Responsable du Centre de Ressources Biologique et du Centre de formation aux AVC de l'Hôpital Fondation Rothschild

Chef du département de Neurologie de l'Hôpital Lariboisière, APHP, Paris

Unité INSERM 1144 (OPTEN) Université Paris-Cité



Ancien Interne des hôpitaux de Paris, il a une double formation en neurologie vasculaire et de neuroradiologie interventionnelle. Il est Professeur de Neurologie à l'Université de Paris – Cité depuis 2013, et partage ses activités entre la neurologie et la neuroradiologie interventionnelle pour la prise en charge des pathologies cérébrovasculaires. Ses travaux de recherche sont centrés sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, le développement et l'évaluation de nouveaux traitements à la phase aiguë de l'AVC. Il est le premier neurologue « interventionnel » en France. Mikael Mazighi est le responsable du Département de Neurologie de l'hôpital Lariboisière.

A la Fondation A. de Rothschild, en neuroradiologie interventionnelle, et avec la collaboration de nombreuses autres équipes (neurologie vasculaire, imagerie, anesthésie, réanimation, neurochirurgie, recherche clinique...), il a développé un Centre de recherche et formation en pathologie neurovasculaire et un Centre de ressources biologiques. Coordonnateur et investigateur principal de nombreuses études à financement public (PHRC, PRME...) et lauréat du RHU 2019 (Agence Nationale de Recherche) avec le projet BOOSTER (prise en charge en urgence de l'AVC).

Ses travaux de recherche sont à l'origine de plus de 300 articles et chapitres de livres. Investi dans la formation, il coordonne l'enseignement de la spécialité de neurologie en Ile-de-France. Il est également impliqué dans des missions plus transversales en qualité de président de la commission sur la thrombectomie dans l'AVC à la DGOS et d'ancien Président du Club NeuroVasculaire Ile de France. Il est impliqué dans les enseignements de multiples diplômes universitaires nationaux et de formations européennes comme les winter school des European Stroke Organization - European Society of NeuroRadiology - European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy. Il est coordonnateur des programmes scientifiques et éducatifs pour le Stroke council de la société européenne de cardiologie, ainsi que co-rédacteur des recommandations européennes sur le traitement endovasculaire de l'AVC de 2016, 2018, 2019 et 2022.

Pr Jean-Philippe DESILLES

Hôpital Fondation Rothschild, Service de Neuro Radiologie Interventionnelle & Centre de Ressources biologiques

Unité INSERM 1144 (OPTEN) Université Paris-Cité



Ancien interne des hôpitaux de Lyon, il a suivi à la fois un cursus clinique en neurologie vasculaire puis en neuroradiologie interventionnelle et un cursus de recherche fondamentale en biologie vasculaire et thrombose.

Lauréat du programme Fellowship, soutenu par les Fondations Edmond de Rothschild, et du Prix Jeunes chercheurs de la Fondation Bettencourt-Schuller en 2019, il réalise un post-doctorat dans un laboratoire de recherche de l'Université Harvard aux USA.

Il revient en 2020 à l'Hôpital Fondation Rothschild où il vient d'être nommé Professeur de Neurologie de l'Université Paris-Cité. Le Professeur Désilles partage ses activités entre la neuroradiologie interventionnelle et la recherche en biologie principalement dans des projets de recherche translationnelle menés en partenariat entre l'hôpital Fondation A. De Rothschild et l'unité INSERM U1144, dont il est également membre.

Ses travaux de recherche sont centrés sur l'identification et l'élaboration de nouvelles stratégies thrombolytiques et neuro-protectrices des AVC ischémiques. Il est le coordonnateur de la biobanque nationale de caillots issus d'AVC ischémiques (réseau CompoCLOT) et est le coordonnateur et investigateur principal de 3 études interventionnelles médicamenteuses (étude NETS-target, étude BevacizuMAV et étude GALICE) en cours.