

AVC

Gagner la course
contre la montre

D'ici 2026, il sera possible d'établir un premier diagnostic d'AVC dès la prise en charge du patient par ambulance. Cette prouesse, qui permettra d'aiguiller correctement les patients vers un centre approprié à leur cas, constitue la première étape d'un traitement individualisé. C'est l'un des objectifs du projet Booster.

Agir vite. C'est la consigne à suivre en priorité en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC). Plus tôt il est pris en charge, moins il laissera de séquelles. En effet, l'AVC se traduit par une diminution de la circulation sanguine dans le cerveau, aux conséquences très lourdes : « Cette baisse de l'apport sanguin occasionne la perte d'environ 2 millions de neurones par minutes, illustre **Mikaël Mazighi**, professeur de neurologie et chercheur au Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle, à Paris. C'est une vraie course contre la montre. » Mais pour agir vite, encore faut-il savoir comment. Or, face à un AVC, la prise en charge n'est pas simple puisqu'elle dépend de l'origine de l'accident : hémorragique, c'est-à-dire dû à la rupture d'une artère cérébrale, ou ischémique, conséquence de l'obstruction d'une artère par un caillot. Dans ce dernier cas, la composition du caillot détermine également la marche à suivre.

Le caillot comme fil rouge

Le caillot de sang, c'est le fil rouge du projet Booster, que dirige Mikaël Mazighi. Selon lui, chaque caillot possède une signature unique qui délivre de précieuses informations. En 2016, le chercheur et ses collaborateurs ont créé une biobanque de caillots, collectés auprès de patients victimes d'AVC. Jusqu'alors considérés

comme de simples déchets médicaux destinés aux poubelles des blocs opératoires, ils se sont, en réalité, avérés extrêmement utiles. En analysant la composition de centaines d'entre eux, l'équipe a découvert que leurs caractéristiques peuvent être exploitées afin de mettre au point un test diagnostique rapide. C'est le premier axe du projet : « Nous souhaitons développer un test embarqué dans l'ambulance, dans lequel une solution biologique révélera la présence d'un caillot et sa nature, grâce à une simple goutte de sang, explique le chercheur. En effet, le sang contient des biomarqueurs qui nous fournissent des indices sur la présence du caillot dans les artères cérébrales, et sur sa résistance. » Le résultat de ce test permettra non seulement de confirmer, le cas échéant, qu'il s'agit bien d'un AVC, mais aussi sa cause, qui déterminera l'intervention.

En effet, il existe deux traitements pour les AVC ischémiques. La thrombectomie mécanique consiste à retirer le caillot (ou thrombus) à l'aide d'une sorte de harpon – un stent – introduit dans l'artère bouchée,

depuis l'aîne du patient. C'est un traitement récent, qui a été validé il y a à peine cinq ans. C'est grâce à cette intervention que Mikaël Mazighi a pu constituer sa biobanque, avec la participation de sept centres français. Quant à la thrombolyse, il s'agit d'un traitement médicamenteux qui vise à dissoudre le thrombus, mais qui fonctionne dans 30 % des cas seulement. Grâce au résultat du test sanguin, le patient pourra être pris en charge selon une approche personnalisée :

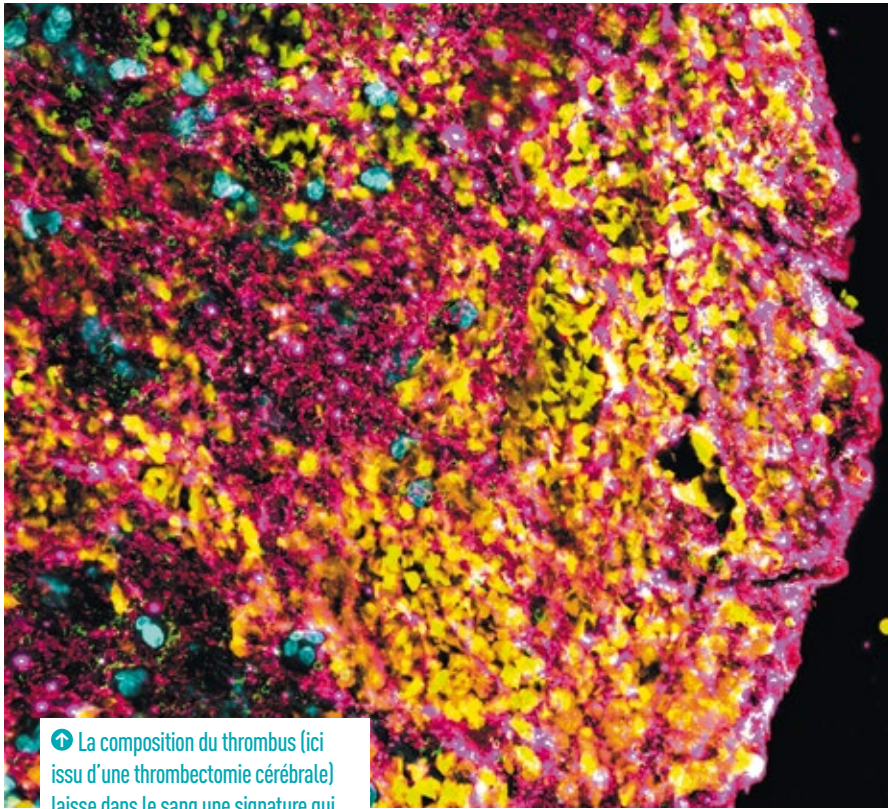
« Nous souhaitons développer un test embarqué dans l'ambulance, dans lequel une solution biologique révélera la présence d'un caillot et sa nature »

il sera orienté vers la structure la plus adaptée. Car les traitements ne sont pas proposés dans tous les hôpitaux : en France, seuls 40 centres proposent la première technique, 140 la seconde. Ce manque d'accessibilité se reflète hélas dans les statistiques : seulement 15 % des victimes d'AVC bénéficient d'une thrombolyse, et 5 % d'une thrombectomie. Parmi elles, la moitié vont conserver un handicap sévère. Le test sanguin pourrait contribuer à améliorer cette situation en déterminant immédiatement vers quelle structure le patient doit être acheminé. D'ici



Thrombectomie réalisée sous artériographie cérébrale sur un patient présentant les symptômes d'un AVC à l'unité neurovasculaire du CHU de Bordeaux

© Burger/Phanie



⬆ La composition du thrombus (ici issu d'une thrombectomie cérébrale) laisse dans le sang une signature qui permet d'établir un diagnostic rapide.

© Team of Inserm U1148 / MRI Hôpital Fondation Rothschild

thrombectomie. L'analyse des caillots a, par exemple, fourni d'importantes informations concernant la structure de la coque : « Nous avons découvert qu'elle est constituée d'un réseau de fragments d'ADN, recrachés par des globules blancs – les neutrophiles ⚡ », indique le neurologue. Cet ADN constitue une nouvelle cible thérapeutique : « Nous sommes en train de développer un stent bioactif recouvert d'une fine couche de molécules lui conférant une forte affinité pour l'ADN. Le but est d'augmenter les chances de capturer le caillot du premier coup, ce qui influence fortement le pronostic. » Ces stents pourront entrer en production dans quatre ou cinq ans. Parallèlement, de nouveaux médicaments antithrombotiques sont testés. « La contrainte à laquelle nous sommes confrontés, c'est que le cerveau a tendance à saigner à la phase aiguë de l'AVC, ce qu'il faut éviter à tout prix. Or la thrombolyse peut aggraver l'hémorragie, explique Mikaël Mazighi. Nous développons donc des médicaments qui ont un effet sur le caillot, mais pas de conséquences néfastes sur le risque hémorragique. Ces médicaments sont actuellement évalués par des essais cliniques. »

Ces nouveautés thérapeutiques sont attendues avec impatience. L'AVC est en effet la première cause de handicap, la première cause de mortalité chez les femmes (avant le cancer du sein) en France et, d'ici 2035, le nombre d'AVC devrait augmenter de 34 % en Europe.

Bruno Scala

cinq ans, selon Mikaël Mazighi, il aura été validé sur une cohorte de plusieurs milliers de patients.

Pour une prise en charge ciblée

Le projet Booster ne s'arrête pas là cependant. Les chercheurs veulent aller plus loin dans l'approche personnalisée concernant les AVC. « Une fois arrivé à l'hôpital, le patient passera une imagerie cérébrale, qui fournira de nouvelles informations sur le caillot. Grâce à des algorithmes fondés sur l'intelligence artificielle, nous souhaitons individualiser le traitement, explique le chercheur. Il s'agit de prédire le niveau de résistance du caillot au traitement, et d'adapter la thérapeutique en conséquence. » En effet, tous les caillots ne se ressemblent pas : ils diffèrent par leur taille et leur robustesse. « À l'image d'une noix, un caillot contient un cœur mou entouré d'une coque dure qui lui confère sa solidité », illustre le chercheur.

⚡ **Neutrophiles.** Classe de globules blancs (leucocytes) la plus abondante qui forment la première ligne de défense de l'organisme contre les infections bactériennes

Plus celle-ci est élevée, plus les traitements devront être puissants. Or, doser le traitement est primordial pour réduire le risque d'hémorragie cérébrale.

Enfin, le projet porte également l'ambition de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour améliorer la thrombolyse et la

⬇ Stockage et conservation des caillots de la biobanque du projet Booster



© Hôpital Fondation Rothschild