

Evaluation du traitement par Système de Diversion de flux (ou flow diverter) intravasculaire des anévrismes intracrâniens

Etude observationnelle prospective

Comité scientifique :

**Dr Jérôme BERGE ; Investigateur principal ; Bordeaux
Pr Alain BONAFE ; Investigateur principal ; Montpellier
Pr Laurent PIEROT ; Investigateur principal ; Reims
Pr Laurent SPELLE ; Investigateur principal ; Paris
Pr Francis TURJMAN ; Investigateur principal ; Lyon
Pr François CHAPUIS ; Méthodologiste ; Lyon**

Promoteur :

La Société Française de Neuroradiologie (SFNR)

**En collaboration avec : L'Agence Nationale de
Sécurité du Médicament et des produits de santé
(ANSM)**

1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE LA RECHERCHE

Après la publication des résultats de l'étude ISAT, le traitement endovasculaire est devenu la première approche thérapeutique dans la **prise en charge des anévrismes intracrâniens** (1). Le traitement endovasculaire a initialement consisté en la mise en place de spirales métalliques ou coils au sein de la poche anévrismale (1-2). Des techniques se sont ensuite développées, notamment pour le traitement de certains anévrismes à l'anatomie complexe, par exemple à collet large : la technique de remodeling (3-4). Ces évolutions techniques n'ont cependant pas permis de traiter de façon satisfaisante certaines formes très complexes d'anévrismes, comme les anévrismes fusiformes, les anévrismes larges et géants ou les anévrismes avec un rapport sac/collet très défavorable.

Par ailleurs, l'évaluation des résultats anatomiques à long terme a montré la possibilité d'une recanalisation anévrismale à distance du traitement endovasculaire de l'anévrisme (5).

Pour essayer de répondre à ces situations cliniques complexes et prévenir la recanalisation anévrismale, un traitement associant stenting et coïling a été proposé (6-8). Une nouvelle modalité thérapeutique est apparue récemment dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens complexes : les dispositifs dits flow diverters (9-19).

Les **flow diverters** sont des stents à mailles très serrées. Plusieurs dispositifs sont actuellement disponibles en France (pourvus d'un marquage CE).

Les deux premiers dispositifs évalués et mis sur le marché en 2008 étaient :

- Le Pipeline™ Embolization Device (PED – Covidien / EV3, Irvine, CA) est un dispositif cylindrique auto-expansible, flexible, composé de 25% de platine tungstène et 75% de Cobalt Chromium. Le Pipeline™ a un diamètre compris entre 2,5 et 5 mm et une longueur de 10 à 35 mm.

- Le Silk™ (BALT, Montmorency, France) est un stent auto-expansible, flexible, composé de 48 filaments tressés, dont 4 radio-opaques sur toute leur longueur qui

permettent de visualiser l'intégralité du dispositif une fois déployé. Le Silk™ a un diamètre de 2,0 à 5,5 mm et une longueur de 15 à 40 mm. Une version conique avec un diamètre proximal supérieur au diamètre distal est également disponible.

D'autres dispositifs ont depuis été développés : le Surpass NeuroEndoGraft™ (Stryker / Surpass Medical) ; le FRED™ (Terumo / Microvention, Tustin, CA) ; et le p64 Flow Modulation Device (Phenox, Bochum, Germany).

Les flow diverters vont promouvoir la guérison de l'anévrisme par deux mécanismes :

- La redirection du flux : le flow diverter est placé dans le vaisseau porteur de l'anévrisme, en regard du collet anévrisimal et il contribue à la re-direction du flux sanguin vers la distalité du vaisseau porteur, réduisant le flux intra-anévrisimal. Cette réduction du flux intra-anévrisimal va provoquer une stase au sein du sac et une thrombose.

- La croissance tissulaire : le flow diverter représente un support pour le développement d'un tissu endothélial et néo-intimal en regard du collet.

Il faut noter que ces deux effets (redirection du flux et développement tissulaire) sont proportionnels à la couverture métallique du collet anévrisimal par le flow diverter.

Des études animales pré-cliniques ont montré une efficacité et une sécurité satisfaisante des flow diverters dans le traitement des anévrismes (9).

Les flow diverters étant d'utilisation extrêmement récente en pratique clinique, les données de la littérature sont encore assez peu nombreuses (11-21).

Dans la plupart des séries publiées, la faisabilité apparaît satisfaisante. Lylyk et al ne rapportent pas d'échec de pose dans une série de 53 patients porteurs de 63 anévrismes (11). Le traitement a été réalisé à l'aide d'un seul Pipeline™ pour 44 anévrismes et avec deux ou trois Pipeline™ dans 19 cas. Dans la série de Szikora et al, comportant 18 patients avec 19 anévrismes, le traitement avec Pipeline™ a été toujours possible (12). Un ou plusieurs Pipeline™ ont été utilisés dans 10 anévrismes et une combinaison de Pipeline™ et de coils a été utilisée dans 9 cas. Dans la récente série

multicentrique rapportée par Byrne et al comprenant 70 patients avec 70 anévrismes, le traitement par Silk™ n'a pas été possible dans 3 cas (4%) (13). Le traitement a été réalisé avec un seul Silk™ pour 47 anévrismes (81%) et avec une combinaison de Silk™ et de coils pour 10 anévrismes (14%). Dans la série de Lubicz et al comprenant 29 patients avec 34 anévrismes, le traitement a été réalisé chez 26 patients (90%) (14). Dans l'étude PITA, le traitement à l'aide du Pipeline™ a pu être réalisé chez 30/31 patients (96.8%) (20). Une combinaison de Pipeline™ et de coils a été utilisée chez 16 patients (51.6%).

Dans les grandes séries rapportées initialement, la sécurité d'utilisation des flow diverters est apparue assez satisfaisante. Aucune complication n'a par exemple été rapportée dans la série de Lylyk et al (11). Dans cette série, 3 patients (5%) ont présenté une majoration transitoire d'une compression de nerf crânien ou de céphalées pré-existantes.

Dans la série de Szikora et al, un décès est rapporté mais semble dû à la rupture d'un petit anévrisme non traité, qui va se rompre dans les jours suivant le traitement d'un autre anévrisme par flow diverter (12). Trois patients vont présenter des symptômes neurologiques mineurs (hémiparésie transitoire en rapport avec une surcharge en contraste, un petit déficit du champ visuel en rapport avec une occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine et une hémiparésie transitoire due à une thrombose intrastent chez un patient ne prenant pas son traitement anti-agrégant).

Byrne et al observent également une morbidité intra-opératoire faible (1,4%) (13). La morbidité et la mortalité post-opératoires semblent elles plus fréquentes avec au total, une morbidité globale (incluant la morbidité procédurale) de 4% et une mortalité de 8% dues à des complications de réanimation dans deux cas, à une augmentation d'une compression du tronc cérébral dans un cas et à une hémorragie sous-arachnoïdienne retardée dans un cas.

Dans la série de Lubicz et al, la mortalité est de 4% et la morbidité de 15% (14). Un patient décède d'une rupture anévrismale après le traitement due à une migration du flow diverter. Trois patients présentent des complications thromboemboliques et un patient présente des troubles visuels en rapport avec une augmentation d'effet de

masse de l'anévrisme.

Dans l'étude PITA, 2 patients sur 31 (6.5%) ont présenté un AVC majeur dans les suites immédiates de la procédure et aucun décès n'est observé (20). Aucun évènement neurologique n'est observé à distance de la procédure.

Une question importante lors du traitement d'un anévrisme à l'aide d'un flow diverter est la perméabilité des vaisseaux perforants et des vaisseaux collatéraux couverts par le flow diverter.

Dans la série de Kulcsar et al concernant les anévrismes du tronc basilaire (12 patients), tous les vaisseaux couverts par le flow diverter sont perméables à la fin de la procédure sauf dans un cas (18). Dans ce cas particulier, un segment P1 a été couvert par le flow diverter et du fait de l'existence d'une communicante postérieure de bon calibre, la circulation du territoire distale de l'artère cérébrale postérieure a été reprise en charge via cette communicante postérieure. Il faut noter que dans le suivi de cette série de patients, 2 patients ont présenté de petites lésions du tronc cérébral, probablement en rapport avec l'occlusion d'artères perforantes. Dans l'étude PITA, un des deux AVC majeurs observés après le traitement est vraisemblablement dû à l'occlusion des artères lenticulostrées après mise en place de deux Pipeline™ dans l'artère sylvienne pour le traitement d'un anévrisme sylvien géant (20).

Il faut également noter que la thrombose très tardive d'un flow diverter est possible et que cela doit être pris en compte dans la définition des modalités du suivi clinique et angiographique et du traitement anti-agrégant (22).

Le principal problème de sécurité des flow diverters est cependant apparu de façon relativement récente : il s'agit de la constatation de ruptures retardées des anévrismes traités par flow diverter, qui sont le plus souvent des anévrismes non rompus (23-27). La série la plus importante concernant ce problème a été publiée par Kulcsar et al et rapporte 13 ruptures retardées après traitement par Silk™ (24). Les patients ont été séparés en deux groupes en fonction de la date de la rupture: une rupture précoce (inférieure à 3 mois) et une rupture tardive (supérieure ou égale à 3 mois). Les ruptures précoces sont les plus fréquentes (10 sur 13 patients) et sont survenues 2 à 48 jours

après le traitement, le délai moyen du traitement à la rupture étant de 16 jours. Les ruptures tardives ont été rencontrées chez les patients recevant le double traitement anti-agrégant (Aspirine et Plavix). La rupture tardive a été observée chez 3 sur 13 patients recevant uniquement de l'Aspirine. Elle est survenue entre 110 et 150 jours avec une moyenne à 132 jours.

Dans l'analyse faite par Kulcsar et al, la rupture retardée est fréquemment observée dans les anévrismes symptomatiques, dans les anévrismes larges et géants et dans les anévrismes présentant un ratio Aspect élevé (24). Les mécanismes de la rupture retardée ne sont actuellement pas complètement élucidés. Un mécanisme hémodynamique pourrait être en cause, le changement soudain de flux pouvant provoquer une augmentation du stress pariétal dans des zones anévrismales préalablement non exposées. Un autre mécanisme discuté est lié à la thrombose intra-anévrismale induite par le flow diverter qui pourrait s'associer à une réaction inflammatoire et à une fragilisation de la paroi anévrismale. Une récente série souligne la fréquence élevée des réactions inflammatoires péri anévrismales après traitement par flow diverter (28). Le traitement anti-agrégant pourrait également jouer un rôle facilitateur en prévenant l'agrégation plaquettaire avant et pendant la rupture anévrismale. Le moyen de prévenir ces ruptures retardées reste actuellement discuté, plusieurs méthodes ayant été proposées : remplissage de l'anévrisme avec des coils, augmentation de l'effet flow diverter des dispositifs, administration de corticoïdes après le traitement anévrismal.

Dans la plupart des séries actuellement publiées dans la littérature, l'efficacité des flow diverters dans le traitement des anévrismes intracrâniens semble réelle. Ainsi, dans la série de Lylyk, une occlusion angiographique complète est obtenue dans respectivement 56%, 93% et 95% des cas au suivi à 3, 6 et 12 mois (11). Dans la série de Szikora et al, immédiatement après le placement du flow diverter, une stase complète est observée dans 3 sur 19 cas, une réduction de flux significative dans 13 sur 19 cas et un flux lent dans 3 sur 19 cas (12). A 6 mois, tous les anévrismes sauf 1, sont complètement occlus. Dans la série de Byrne et al, après le placement du flow diverter, une occlusion anévrismale complète est observée dans 7 sur 68 anévrismes (10%), un

collet résiduel dans 4 sur 68 anévrismes (6%) et un sac résiduel dans 57 sur 68 anévrismes (84%) (13). Durant le suivi, une occlusion complète est observée dans 24 sur 49 anévrismes (49%), un collet résiduel dans 13 sur 49 anévrismes (26%) et un anévrisme résiduel dans 12 sur 49 anévrismes (25%). Il faut noter qu'une occlusion du vaisseau porteur est observée dans 14% des cas et un rétrécissement artériel dans 6% des cas.

Dans la série de Lubicz et al, les résultats anatomiques immédiats sont une stase complète dans 4 sur 31 anévrismes (13%), une réduction significative du flux dans 13 sur 31 anévrismes (42%), un flux lent dans 13 sur 31 anévrismes (42%) et un flux inchangé dans 1 sur 31 anévrismes (3%) (14). Au suivi à 3 à 6 mois, le contrôle artériographique montre une occlusion complète dans 20 sur 29 anévrismes (69%), un collet résiduel dans 1 anévrisme sur 29 (3,5%) et une occlusion incomplète dans 8 sur 29 anévrismes (27,5%). Une sténose de l'artère porteuse est observée dans 8 sur 29 ans (27,5%). Dans l'étude PITA, une occlusion complète de l'anévrisme est observée à 6 mois dans 28/30 cas (93.3%) (20).

Il est important de noter que l'évolution de l'occlusion anévrismale est différente selon que le traitement est réalisé par flow diverter et par coils. Quand un anévrisme est traité sélectivement par coils, un thrombus survient rapidement et la protection contre le saignement et le re-saignement est donc rapidement obtenue en dehors des cas d'occlusion incomplète. Au contraire, lorsque le traitement est réalisé par flow diverter, une occlusion complète est rarement obtenue en fin de procédure mais est fréquemment observée au suivi à 3 à 6 mois. Cette évolution différente est probablement liée au traitement anti-agrégant plaquettaire utilisé au cours du traitement avec les flow diverters.

Il faut noter que compte tenu des mécanismes d'occlusion anévrismale après traitement endovasculaire à l'aide des flow diverters, il n'est pas certain que la classification de Montréal soit adaptée à l'évaluation de l'occlusion post-opératoire en cas de traitement par flow diverter. Deux échelles alternatives ont été proposées (12, 29).

Les médications per- opératoires sont très importantes dans la prise en charge des patients porteurs d'anévrismes intracrâniens traités par flow diverter, puisqu'il y a un

risque à la fois de complications thrombo-emboliques et de rupture anévrismale retardée. Dans toutes les séries de la littérature, les patients sont traités par Héparine durant la procédure, l'Héparine étant interrompue à la fin de la procédure. Les traitements anti-plaquettaires sont hétérogènes d'une série à l'autre. Le plus fréquemment un double traitement anti-agrégant plaquettaire associant Aspirine et Clopidogrel est donné 1 à 5 jours avant le traitement endovasculaire. Les doses sont variables mais sont d'autant plus importantes que la prémédication est courte. Après le traitement, un double traitement anti-agrégant est donné dans la plupart des cas, pour une période de 6 semaines à 6 mois, suivi par un traitement par un antiagrégant unique, le plus souvent l'Aspirine.

Dans les séries de la littérature, les indications actuelles du flow diverter sont essentiellement les anévrismes non rompus et plus particulièrement les anévrismes larges et géants, les anévrismes à collet large, les anévrismes fusiformes, les anévrismes disséquants et les recanalisation anévrismales. Une petite série de patients publiée récemment suggère que l'utilisation de flow diverter pourrait également être intéressante dans le traitement d'anévrismes de très petite taille, notamment les blister-like, non traitables par coïling standard ou par Remodeling (30).

Il est à noter que différentes études sont actuellement en cours pour évaluer les performances des flow diverters, certaines d'entre-elles étant des études randomisées.

Les flow diverters sont de plus en plus utilisés pour la prise en charge des patients. Toutefois, la survenue de décès de patients depuis 2008 au Royaume-Uni a amené l'ANSM et la Société Française de Neuroradiologie (SFNR) à engager une réflexion sur les conditions d'accompagnement de l'utilisation de ces dispositifs médicaux.

Afin d'examiner les pratiques d'utilisation des flow diverters en France, d'évaluer la morbi-mortalité suivant le traitement des anévrismes par cette technique et de rechercher les facteurs influençant la survenue des complications, la SFNR a souhaité mettre en place une étude observationnelle multicentrique, visant à inclure l'ensemble des cas traités en France sur une période de 24 mois.

2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer la morbi-mortalité à 12 mois des patients porteurs d'un anévrisme intracrânien traité par flow diverter.

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude seront :

- décrire la faisabilité du traitement des anévrismes intracrâniens par les flow diverters.
- décrire les complications per-opératoires du traitement des anévrismes intracrâniens par les flow diverters.
- décrire les résultats cliniques à court (morbi-mortalité à 1 mois) et moyen (morbi-mortalité à 3-6 mois) termes.
- décrire les résultats anatomiques à court (post opératoire), moyen (3-6 mois) et long termes (12 mois).
- rechercher les facteurs influençant la survenue des complications per et postopératoires.
- rechercher les facteurs influençant les résultats anatomiques.
- rechercher les facteurs influençant les résultats cliniques.

3. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

3.1. Critères d'évaluation

3.1.1. Caractéristiques du patient

Pour tout patient inclus dans l'étude, seront recueillies les informations suivantes :

- âge,
- sexe,
- antécédents,
- traitements en cours,

- nombre d'anévrismes portés par le patient,
- présentation clinique (hémorragie sous-arachnoïdienne ou anévrisme non rompu) :

- Pour les anévrismes rompus : score WFNS
- Pour les anévrismes non rompus : anévrismes symptomatiques (hors céphalée) ou asymptomatique et détermination du mRS.

3.1.2. Caractéristiques de l'anévrisme intra crânien

Pour chaque anévrisme inclus dans le registre, il sera précisé les éléments suivants :

- type de l'anévrisme (sacculaire, disséquant, Blister-like, fusiforme, autre)
- taille de l'anévrisme (diamètre transverse maximum et distance collet/dôme)
- taille du collet
- taille de l'artère porteuse en amont et en aval de l'anévrisme
- localisation de l'anévrisme (artère carotide intra-caverneuse, artère carotide supra-clinoïdienne, artère sylvienne, artère cérébrale antérieure ou communicante antérieure, système vertébro-basilaire)
- présence d'un thrombus anévrisimal
- anévrisme antérieurement traité et type de traitement préalable éventuel

3.1.3. Modalités thérapeutiques de l'anévrisme intra crânien

- Les éléments suivants seront recueillis : médicaments pré, per et post-opératoires (double anti-agrégation pré-opératoire ? anti-coagulation peropératoire? anti-coagulation post-opératoire ? double anti-agrégation postopératoire ? sa durée ? traitement par corticoïdes en post-opératoire ?)

- Type et nombre de flow diverters utilisés
- Traitements associés (coils ? remodelling ? stents standards ?)

3.1.4. Complications per-opératoires

Toutes les complications per-opératoires (symptomatiques ou non) seront rapportées. Elles seront classées en 5 groupes :

- Problèmes techniques (incluant les problèmes de déploiement et de

positionnement du flow diverter)

- Complications thromboemboliques : tout phénomène thromboembolique dépisté durant le traitement de l'anévrisme sera reporté quelles que soient les conséquences cliniques : caillot dans le vaisseau porteur ou le flow diverter, embolie distale. Les modalités de traitement de la complication thromboembolique seront spécifiées : traitement médical (administration par voie générale de médication anti-coagulante ou anti-agrégante), traitement endovasculaire (administration intra artérielle de médication anti-agrégante ou fibrinolytique ou thrombolyse mécanique), traitement chirurgical (réalisation d'un volet de décompression).

- Rupture per-opératoire : toute rupture per-opératoire observée pendant le traitement de l'anévrisme sera reportée. La rupture per-opératoire est définie par l'issue du matériel d'embolisation hors de l'anévrisme ou du réseau vasculaire, associée ou non à une extravasation de produit de contraste constatée sur les sériographies ou sur la scopie, et éventuellement confirmée par un scanner post-opératoire. Les modalités de traitement de la rupture seront spécifiées : traitement médical, traitement endovasculaire, traitement chirurgical.

- Complications au point de ponction : la modalité de fermeture du point de ponction sera rapportée (compression manuelle, utilisation d'un dispositif de fermeture). Tous les hématomes du point de ponction nécessitant un traitement spécifique (chirurgie notamment) seront rapportés.

- Autres complications.

Les conséquences cliniques de ces complications seront appréciées en 3 groupes : décès, déficit neurologique, pas de modification clinique, et à l'aide des scores WNHS, NIHSS et mRS.

3.1.5. Complications post-opératoires

Toute complication survenant dans l'année suivant le traitement sera reportée :

- Complications thromboemboliques : les complications thromboemboliques seront diagnostiquées par la réalisation d'un scanner ou d'une IRM devant tout événement neurologique brutal.

- Rupture post-opératoire de l'anévrisme : la rupture anévrismale sera diagnostiquée de façon usuelle par la réalisation d'un scanner devant la survenue d'un tableau clinique d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou de syndrome caverneux en cas de rupture d'un anévrisme intra-caverneux.

3.1.6. Evaluation clinique post-opératoire

Une évaluation clinique sera réalisée à la sortie de l'hôpital, à 1 mois, à 3-6 mois et à 12 mois.

Lors de chacune de ces évaluations cliniques, le score mRS sera déterminé. La morbidité sera définie par un mRS supérieur ou égal à 2. Les scores NIHSS ou WFNS seront également déterminés.

3.1.7. Evaluation anatomique

L'évaluation anatomique sera réalisée par les centres et par deux neuroradiologues experts indépendants à partir des images anonymisées fournies par le centre investigateur (enregistrement sur support CD). Pour cela, les images pré-opératoires et post-opératoires (clichés angiographiques) ainsi que celles du suivi anatomique à 3-6 mois et à 12 mois (angiographie, ARM ou angioscanner) seront utilisées. Pour les clichés préopératoires, l'angiographie devra comporter des clichés de face, profil et incidence de travail soustraits. Pour les clichés post-opératoires et les clichés de suivi, les angiographies devront comporter des clichés de face, profil, incidence de travail soustraits et non soustraits. Si des clichés d'ARM sont fournis, ils devront comporter les coupes natives et au minimum des reconstructions MIP. Si des clichés d'angioscanner sont fournis, ils devront comporter des reconstructions MIP. La classification de Szikora sera utilisée pour l'évaluation post-opératoire et la classification de Kamran pour l'évaluation à 3-6 mois et 1 an.

3.2. Schéma d'investigation

Il s'agira d'une étude de cohorte prospective multicentrique.

La participation à l'étude ne modifiera en rien la prise en charge des patients, l'étude étant totalement non interventionnelle. Les inclusions seront réalisées de manière

consécutives durant une période de un an, dans les centres français participant (annexe 1). Le suivi sera réalisé sur une période de un an (suivi à 1 mois, 3-6 mois et 12 mois, conformément aux pratiques habituelles de chaque centre).

Dans le cas où un patient ne se serait pas présenté aux visites de suivi, tous les moyens seront mis en œuvre par l'investigateur afin de contacter le patient ou son médecin traitant pour recueillir les données de morbi-mortalité à 12 mois. L'investigateur pourra, en dernier recours et sur la base du dossier médical, contacter la mairie de naissance du patient afin de recueillir son statut vital.

3.3. Plan d'investigation

Durant la période de l'étude, les centres participants (liste en annexe 1) incluront de façon consécutive la totalité des patients porteurs d'anévrismes intracrâniens traités par flow diverter, répondant aux critères d'inclusion et ne s'opposant pas à l'utilisation de données les concernant. Les patients seront informés des objectifs et des modalités de l'étude lors d'une consultation pré opératoire. La participation à l'étude ne modifiera en rien la prise en charge du patient :

- l'évaluation anatomique pré et post-opératoire de l'anévrisme intracrânien sera réalisée selon les modalités habituelles des centres (angiographie, MRA ou CTA).

- le traitement endovasculaire de l'anévrisme intra crânien sera réalisé selon les modalités habituelles des centres. Une expérience minimale de 5 dispositifs par praticien sera exigée. Les modalités du traitement (choix du flow diverter, association ou non de coils, medication périopératoire) seront laissées au libre choix des neuroradiologues interventionnels des centres.

- le suivi des patients traités ne sera pas modifié. Une évaluation clinique sera réalisée lors de la consultation initiale, en pré-opératoire, en post-opératoire, à la sortie de l'hôpital, à 1 mois, à 3 ou 6 mois, et à 12 mois. Les évaluations anatomiques de l'anévrisme intracrânien à 3-6 mois et à 12 mois seront réalisées selon les modalités habituelles des centres (angiographie, MRA ou CTA). Une relecture centralisée des imageries sera réalisée par 2 neuroradiologues expérimentés indépendants. Les données d'imageries seront gravées et codées par chaque centre sur des CDs, qui seront collectés par le centre de coordination. Des séances de relecture seront mises en

place, au cours desquelles les 2 experts reverront les imageries cérébrales pré-opératoires et détermineront les caractéristiques initiales des anévrismes intra crâniens ; ils reverront également les résultats anatomiques des imageries de suivi. Chacun classera les résultats puis une confrontation des deux relectures sera réalisée ; en cas de divergence, les deux relecteurs se réuniront afin d'aboutir à un consensus.

Une revue indépendante et confidentielle sans mention des noms et prénoms, des événements indésirables graves sera réalisée par un comité de surveillance (cf. chapitre 8.2 page 18).

3.4. Logistique de la recherche

L'étude est proposée à l'ensemble des centres implanteurs de flow diverter en France. Dans chaque centre participant à l'étude, un médecin coordinateur local sera désigné. Des médecins coordinateurs nationaux (investigateurs principaux) désignés par la SFNR, et un attaché de recherche clinique coordinateur, seront chargés de coordonner toute la mise en œuvre et le déroulement de l'étude. Tous les patients correspondant aux critères d'inclusion seront informés du déroulement de l'étude. Le recueil des données sera effectué sous la responsabilité de l'investigateur du centre.

3.5. Durée de recrutement estimée

La durée de la phase d'inclusion sera de 24 mois.

3.6. Accessibilité des patients et durée de participation du sujet

3.6.1. Accessibilité des patients

Les données seront recueillies pour tous les patients pour lesquels un traitement par flow diverter d'un anévrisme intra crânien sera réalisé dans un des centres participants.

Une information concernant les objectifs et les modalités de l'étude sera fournie au patient lors d'une consultation pré opératoire, avec l'aide d'une note d'information.

3.6.2. Durée de participation des patients

La durée de participation des patients sera de 12 mois.

3.7. Calendrier de l'étude

La durée totale de l'étude est estimée à 42 mois.

Le calendrier de l'étude sera le suivant :

- Octobre 2012 : mise en place de l'étude
- Octobre 2012 - Février 2014 : inclusion des patients
- Février 2014 - Février 2015 : suivi des patients
- Février 2015 - Septembre 2015 : analyse des données et valorisation des résultats.

4. INCLUSION DES PATIENTS DANS LA RECHERCHE

4.1. Critères d'inclusion des patients

Seront inclus dans l'étude :

1. les patients âgés de plus de 18 ans
2. les patients porteurs d'un anévrisme intracrânien rompu (en cas d'échec ou d'impossibilité de traitement par coïling avec ou sans remodeling) ou non rompu pour lequel le traitement endovasculaire est indiqué et pour lequel la technique du flow diverter paraît appropriée, conformément aux pratiques habituelles
3. les patients ayant reçu l'information sur l'étude et ne s'étant pas opposé à l'utilisation de leurs données

5. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

5.1. Enregistrement des évènements indésirables

Tout événement indésirable grave ou non, symptomatique ou non, per ou postopératoire, lié ou non à l'utilisation du matériel devra être relevé. Les problèmes liés à l'utilisation du matériel seront reportés auprès des autorités françaises selon les procédures en vigueur.

Tout dispositif ayant mal fonctionné ou ayant une non conformité devra être retourné au fabricant pour analyse.

5.2. Déclaration des événements indésirables graves

Un événement indésirable grave (EIG) est un événement ayant pu contribuer au décès du patient, à la mise en jeu de son pronostic vital, à son hospitalisation ou à la prolongation de son hospitalisation, à une incapacité ou à un handicap important ou durable ou se traduire par une anomalie ou une malformation congénitale.

Lors de cette étude, tout événement indésirable grave, lié ou non à l'utilisation du matériel, devra être déclaré dans les 24h au centre de coordination.

En cas d'incident ou de risque d'incident grave mettant en cause le dispositif médical, l'investigateur devra réaliser sans délai une déclaration de matériovigilance selon les procédures réglementaires en vigueur. Le centre de coordination de l'étude vérifiera auprès de l'investigateur que la déclaration a bien été effectuée, et l'aidera dans cette démarche le cas échéant.

6. ANALYSE STATISTIQUE

6.1 Description des méthodes statistiques prévues

Dans un premier temps, les variables seront décrites à l'aide de moyenne et d'écart type pour les variables quantitatives et d'effectifs et de pourcentage pour les variables qualitatives.

Cette description permettra de répondre à l'objectif principal d'évaluation de la morbidité et de la mortalité à 12 mois. Elle permettra également de répondre à plusieurs objectifs secondaires (évaluation de la faisabilité du traitement par les flow diverters ; évaluation des complications per-opératoires ; évaluation des résultats cliniques à 1 mois, 3-6 mois et 12 mois ; évaluation des résultats anatomiques en post opératoires, à 3-6 mois et à 12 mois).

L'analyse descriptive portant sur les caractéristiques des patients, les caractéristiques de l'anévrisme et la morbi-mortalité à 12 mois sera également réalisée en fonction du type de flow diverter implanté.

Afin de rechercher les facteurs influençant la survenue des complications per-opératoires, les caractéristiques des anévrismes pour lesquels une complication est survenue seront comparés à celles des anévrismes pour lesquels aucune complication n'est survenue. Cette comparaison se fera par une analyse univariée (tests de Student, de Wilcoxon, du Chi2 ou exact de Fisher) puis multivariée (régression logistique pas à pas ascendante).

Afin de rechercher les facteurs influençant la survenue des complications post-opératoires, les caractéristiques des anévrismes pour lesquels une complication est survenue seront comparés à celles des anévrismes pour lesquels aucune complication n'est survenue. Cette comparaison se fera par une analyse univariée (tests de Student, de Wilcoxon, du Chi2 ou exact de Fisher) puis multivariée (régression logistique pas à pas ascendante).

Afin de rechercher les facteurs influençant les résultats cliniques, les caractéristiques des patients décédés ou ayant présenté une morbidité (score mRs>2) seront comparés à celles des autres patients. Cette comparaison se fera par une analyse univariée (tests de Student, de Wilcoxon, du Chi2 ou exact de Fisher) puis multivariée (régression logistique pas à pas ascendante).

Le type de flow-diverter sera pris en compte dans les analyses multivariées. Une analyse de l'effet-centre sera également réalisée.

6.2. Nombre de sujets

L'objectif principal de l'étude est descriptif (description de la morbi-mortalité après traitement d'un anévrisme intra crânien par flow diverter). Il est prévu d'inclure tous les patients ayant un anévrisme intra crânien traité par flow diverter dans les centres participants à l'étude et répondant aux critères d'inclusion, pendant une période de 2 ans : le nombre prévisionnel de patients inclus est estimé à 650.

Le taux cumulé de morbi-mortalité attendu à 12 mois serait de 9% d'après les données disponibles dans la littérature (31). L'analyse des résultats de 650 patients traités permettrait de mettre en évidence un intervalle de confiance à 95% de +/- 2%.

7. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L121-3 et R5121-13 du CSP. Les personnes ayant un accès direct (investigateur, ARC, ARC chargé du contrôle qualité, chercheur non médecin participant à la recherche ou toute autre personne dûment autorisée par le promoteur ...) sont tenus au secret professionnel. Aussi, ces personnes prennent toutes les précautions nécessaires pour assurer la confidentialité des informations relatives à cet essai, aux personnes qui s'y prêtent, notamment en ce qui concerne leur identité, ainsi qu'aux résultats.

Remarque : les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits seront rendus confidentielles. Les noms et prénoms ne seront pas mentionnés.

8. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

8.1 Contrôle de la qualité des données et monitoring

Un contrôle de la qualité de l'ensemble des données sera réalisé aléatoirement sur 10% des dossiers par un attaché de recherche clinique du centre de coordination de l'étude. De plus, une vérification de toutes les complications et événements indésirables graves sera réalisée par l'attaché de recherche clinique, en amont de la (des) réunion(s) du comité de surveillance.

8.2 Comité de Surveillance

Un Comité de surveillance indépendant des investigateurs de l'étude sera constitué, regroupant : un neurologue indépendant, un neurochirurgien, un neuroradiologue et un méthodologiste. Ce comité assurera une revue indépendante des événements indésirables graves. L'ANSM sera destinataire des données de travail du comité de

surveillance et du compte rendu de ses conclusions.

8.3 Test de cohérence

A la fin de la période d'inclusion, un test de cohérence sera réalisé. Pour cela, les inclusions déclarées seront comparées à l'ensemble des flow diverters posés en France sur la base de données qui seront collectées à partir des volumes de ventes et des éventuels chiffres de pose fournis par les fabricants.

8.4 Contrôle des inclusions

Il sera proposé à chacun des patients traités dans les centres et répondant aux critères d'inclusion, de participer à l'étude. En cas de refus du patient ou pour toute autre raison ayant conduit à ne pas inclure le patient, l'investigateur recueillera cette information. Un recueil des caractéristiques de ces patients non inclus (âge, caractéristiques de l'anévrisme, cause de non inclusion) sera réalisé, sous réserve de la non opposition du patient.

9. CONSIDERATIONS ETHIQUES

9.1 Qualification de la recherche

Cette recherche ne relève pas de la loi sur la recherche biomédicale (9 Août 2004) dans la mesure où elle ne modifie en rien la pratique clinique courante. Il s'agit d'une étude non interventionnelle au sens de la Loi.

9.2 Balance bénéfiques/risques

Cette étude permettra de connaître avec précision les complications, les résultats cliniques et les résultats anatomiques du traitement endovasculaire par flow diverters des patients porteurs d'anévrismes intracrâniens.

Ne sont inclus dans l'étude proposée que les patients pour lesquels une indication aurait de toute façon été retenue par l'équipe médicale prenant en charge le patient. Les procédures d'exploration, de traitement et le suivi des patients ne sont en aucun cas

modifiées par l'étude.

9.3 Information du patient - Formulaire d'information et consentement

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

Madame, Monsieur,

Une étude est en cours dans l'établissement de santé où vous consultez. Cette étude est organisée par la Société française de Neuroradiologie en collaboration avec l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Vous avez été adressé au service de Radiologie/Neuroradiologie pour le traitement d'un anévrisme intracrânien. L'équipe médicale vous prenant en charge a considéré que le traitement le plus approprié dans votre cas était le traitement par un dispositif médical de type flow diverter. Il s'agit d'un petit tube de métal constitué de fils tressés de façon très serrée, qui sera placé dans l'artère et devant l'anévrisme, de façon à en couvrir l'entrée. Le dispositif va ainsi rediriger le flux de sang dans l'artère et non plus dans l'anévrisme, qui va ainsi se réduire.

Ce type de dispositif médical dispose à ce jour d'un faible recul clinique. Le taux cumulé de morbi-mortalité attendu à 12 mois serait de 9% d'après les données disponibles dans la littérature à ce jour (1).

L'objectif de cette étude est ainsi de connaître de façon plus précise les résultats cliniques et anatomiques du traitement des anévrismes intracrâniens par flow diverter. Dans le cadre de cette étude, des données vous concernant vont être recueillies à partir de votre dossier médical (telles que votre âge, votre sexe, les caractéristiques de votre anévrisme, les modalités de votre traitement et ses conséquences cliniques et anatomique au cours de votre suivi).

Ni le traitement de votre anévrisme ni votre suivi ne seront modifiés par cette étude. Un traitement informatique de vos données va être mis en œuvre pour permettre de

répondre aux objectifs de l'étude. Les données enregistrées seront totalement confidentielles. Vos noms et prénoms ne seront pas mentionnés.

La constitution de cette base de données a fait l'objet d'une autorisation spécifique par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Dans le cadre et conformément à la loi du 6 août 2004*, vous pouvez vous opposer au recueil des données vous concernant, en le faisant savoir au coordonnateur local de cette étude :

.....

Si vous refusez de participer à cette étude, cela ne modifiera ni votre prise en charge ni la relation avec votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'accès et de rectification des données transmises (articles 39 et 40), droit que vous pouvez exercer en vous adressant au coordonnateur de cette étude (cf. ci-dessus).

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en nos sentiments les meilleurs.

Les médecins investigateurs de l'étude

(1) Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. Stroke. 2013;44:442-7.

** Loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés*

10. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

10.1 Recueil et traitement des données

Les données seront reportées dans un cahier d'observation électronique conçu spécifiquement pour la présente recherche par une équipe composée de cliniciens, de méthodologistes, de data managers et de biostatisticiens.

10.2 Saisie des données

Les données nécessaires à l'étude seront recueillies sur les cahiers d'observations électroniques à partir des informations extraites des dossiers sources (dossiers médicaux des patients et leurs annexes). L'accès aux données sera sécurisé et restrictif selon les droits de chacun des utilisateurs de la base. Il se fera au moyen d'un identifiant et mot de passe connu seulement de l'utilisateur. Une signature électronique sera affectée à chaque utilisateur. L'investigateur aura droit d'accès, de saisie et de rectification uniquement sur les données de ses propres patients. L'ARC coordinateur aura droit de lecture des données de tous les patients et aura le droit d'exporter les données. En aucune façon, le promoteur ou le centre de coordination n'auront de droit d'écriture sur les données.

Tout manque d'information ou manque de cohérence avec les autres données reportées fera l'objet d'une demande de clarification auprès des investigateurs concernés par le biais de la plateforme informatisée. La saisie de nouvelles données, les demandes de clarification ainsi que toute correction des données seront historiées via la plateforme informatisée.

Deux initiales et un numéro constitueront un identifiant unique qui sera attribué à chaque patient inclus dans l'étude : les données informatiques recueillies ne porteront que l'identifiant du patient, qui garantit sa confidentialité. Le fichier informatisé utilisé pour la saisie et le traitement des données fera l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés conformément à la Loi n°2004-801 du 6 août 2004. La saisie informatisée des données sera non nominative. Seuls les investigateurs disposeront de la correspondance avec l'identité du patient.

Dans le cas de retrait de consentement d'un patient, ses données seront supprimées définitivement de la base.

10.3 Logistique du traitement des données

L'analyse des données sera réalisée par l'unité de Recherche Clinique (Dr Chapuis) du pôle Information Médicale Evaluation Recherche des Hospices Civils de Lyon.

11. FINANCEMENT

Cette étude est financée par les laboratoires disposant d'un dispositif de type flow diverter. Ces laboratoires ont consenti au financement de cette étude. Si un autre laboratoire commercialise un dispositif de type flow diverter sur le marché français durant la durée de l'étude, il lui sera demandé de participer au financement de cette étude.

12. REFERENCES

1. Molyneux AJ, Kerr RSC, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1262-1263.
2. Pierot L, Spelle L, Vitry F; ATENA investigators. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke* 2008;39:2497-504.
3. Pierot L, Spelle L, Leclerc C, Cognard C, Bonafé A, Moret J. Endovascular treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms : Comparison of Safety of remodeling technique and standard treatment with coils. *Radiology* 2009; 251: 846-855.
4. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, for the CLARITY group. Remodelling technique for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms had a higher rate of adequate postoperative occlusion than did standard coiling with a comparable safety. *Radiology* 2011; 258:546-53.
5. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, Rinkel GJ, van Rijn JC, Bipat S, Sluzewski M, Majoie CB. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke* 2009; 40:e523-529.
6. Piotin M, Blanc R, Spelle L, Mounayer C, Piantino R, Schmidt PJ, Moret J. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysm. Clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke* 2010; 41: 110-115.
7. Maldonado IL, Machi P, Costalat V, Mura T, Bonafé A. Neuroform stentassistedcoiling of unruptured intracranial aneurysms : short- and midterm results from a single-center experience with 68 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 131-136.
8. Vendrell JF, Costalat V, Brunel H, Riquelme C, Bonafé A. Stent-assisted coiling of complex middle cerebral artery aneurysms: initial and mid-term

results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 259-263.

9. Sadavisan C, Cesar L, Seong J, Rakian A, Hao Q, Tio F, Wakhloo AK, Lieber BB. An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model. *Stroke* 2009; 40: 952-958.

10. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ. A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke* 2007; 38: 2346-2352.

11. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna H.R, Berez A.L, Tran Q, Nelson P.K, Fiorella D. Curative Endovascular Reconstruction of cerebral Aneurysms with the Pipeline Embolization Device: The Buenos Aires Experience. *Neurosurgery* 2009;4:632-643.

12. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda Z.E, Lee W, Berez A, Nelson P.K. Treatment of Intracranial Aneurysms by Functional Reconstruction of the Parent Artery: The Budapest Experience with the Pipeline Embolization Device. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1139-47.

13. Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, Birks J, Kamran M. Early Experience in the Treatment of Intra-Cranial Aneurysms by Endovascular Flow Diversion: A Multicentre Prospective Study. *PloS One* 2010;5:1-8.

14. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo J.P., Bruneau M, De Witte O, Leclerc X. Flow-Diverter Stent for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. A Prospective Study in 29 patients With 34 Aneurysms. *Stroke* 2010;41:2247-2253.

15. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The Pipeline Embolization Device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol.*2011; 32: 34-40.

16. Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, Nelson PK. Definitive reconstruction of circumferential fusiform intracranial aneurysms with the Pipeline embolization device. *Neurosurgery* 2008; 62: 115-1121.

17. Fiorella D, Kelly ME, Albuquerque FC, Nelson PK. Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the Pipeline embolization device. *Neurosurgery* 2009; 64:

212-217.

18. Kulcsar Z, Ernemann U, Wetzel SG, Bock A, Goericke S, Panagiotopoulos V, Forsting M, Ruefenacht D, Wanke I. High-profile flow diverter implantation in the basilar artery: efficacy in the treatment of aneurysms and the role of perforators. *Stroke* 2010; 41: 1690-1696.

19. Appelboom G, Kadri K, Hassan F, Leclerc X. Infectious aneurysm of the cavernous carotid artery in a child treated with a new-generation of flowdiverting stent graft: casereport. *Neurosurgery* 2010; 66: E623-E624.

20. Nelson PK, Lylyk P, Szikora, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The Pipeline Embolization Device for the intracranial treatment of aneurysm trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 34-40.

21. Berge J, Biondi A, Machi P, Brunel H, Pierot L, Gabrillargues J, Kadziolka K, Barreau X, Dousset V, Bonafé A. Flow-diverter silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33:1150-5.

22. Fiorella D, Hsu D, Woo WH, Rarr RW, Nelson PK. Very late thrombosis of a Pipeline embolization device construct: case report. *Neurosurgery.* 2010; 67: ons313-ons314.

23. Turowski B, Macht S, Kulcsar Z, Hänngi D, Stummer W. Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flowdiverter (Silk-Stent): do we need to rethink our concepts? *Neuroradiology* 2011; 53:37-41.

24. Kulcsar Z, Houdart E, Bonafe A, Parker G, Millar J, Goddart AJP, Renowden S, Gal G, Turowski B, Mitchell K, Gray F, Rodriguez M, van den Berg R, Gruber A, Desal H, Wanke I, Rufenacht DA. Intraaneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 20-25.

25. Cebal JR, Mut F, Raschi, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, Putman CM. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:27-33.

26. Mustafa W, Kadziolka K, Anxionnat R, Pierot L. Direct carotid-cavernous fistula following intracavernous carotid aneurysm treatment with a flow-diverter

stent: a case report. *Interv Neuroradiol.* 2010; 16:447-50.

27. Cebal JR, Mut F, Raschi M, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, Putman CM. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:27-33.

28. Berge J, TourdiasTh, Moreau J-F, Barreau X, Dousset V. Peri-aneurysmal brain inflammation after Flow Diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32:1930-4.

29. Kamran M, Yarnold J, Grunwald IQ, Byrne JV. Assessment of angiographic outcomes after flow diversion treatment of intracranial aneurysms: a new grading schema. *Neuroradiology* 2011; 53:501-8.

30. Kulcsar Z, Wetzel SG, Augsburg L, Gruber A, Wanke I, Rüfenacht DA. Effect of flow diversion treatment on very small ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 2010; 67: 789-793.

31. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke.* 2013;44:442-7.

13. ANNEXES

Annexe 1 : Liste des centres participants

| Centres participants | |
|------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hospices Civils de Lyon | CHU Toulouse |
| APHP-Lariboisiere | CHU Tours |
| APHP-Salpetriere | Fondation Rotschild |
| APHP-Beaujon | Hôpital d'institution des armées St Anne Toulon |
| CHU Besançon | CHU Angers |
| CHU Bordeaux | CHU Rennes |
| CHU Caen | CHU Amiens |
| CHU Dijon | CHU Lille |
| CHU Limoges | CHU Clermont-ferrand |
| CHU Marseille | Centre hospitalier St Anne |
| Hôpital Clairval (Marseille) | CHU Grenoble |
| CHU Montpellier | CHU Saint Etienne |
| CHU Nancy | CHU Nice |
| CHU Nantes | CHU Colmar |
| CHU Poitiers | AP-HP Kremlin Bicetre |
| CHU Reims | AP-HP Mondor |
| CHU Strasbourg | Hôpital Foch |