

⑫

CERTIFICAT D'UTILITÉ

B3

⑤④ Mélange gazeux à base d'argon et d'hélium utilisable en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique.

②② Date de dépôt : 15.06.21.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ
ANONYME POUR L'ÉTUDE ET L'EXPLOITATION
DES PROCÉDÉS GEORGES CLAUDE SOCIÉTÉ
ANONYME — FR.*

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 16.12.22 Bulletin 22/50.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
certificat d'utilité : 11.08.23 Bulletin 23/32.

⑤⑥ Les certificats d'utilité ne font pas l'objet d'un
rapport de recherche.

⑦② Inventeur(s) : FARJOT Géraldine et BILLOET
Catherine.

⑦③ Titulaire(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME
POUR L'ÉTUDE ET L'EXPLOITATION DES
PROCÉDÉS GEORGES CLAUDE SOCIÉTÉ
ANONYME.

⑦④ Mandataire(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ
ANONYME POUR L'ÉTUDE ET L'EXPLOITATION
DES PROCÉDÉS GEORGES CLAUDE.

FR 3 123 802 - B3



Description

Titre de l'invention : Mélange gazeux à base d'argon et d'hélium utilisable en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique

- [0001] La présente invention concerne un médicament gazeux inhalable contenant de l'argon (Ar), de l'oxygène (O₂) et de l'hélium (He), en particulier un mélange ternaire Ar/O₂/He, c'est-à-dire constitué d'argon, d'oxygène et d'hélium, pour une utilisation en association avec une thrombectomie mécanique pour traiter, atténuer ou résorber des lésions cérébrales consécutives à un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) chez un individu, i.e. un patient.
- [0002] L'accident vasculaire cérébral ischémique ou AVCi est une cause majeure de morbi-mortalité. De plus, la récupération neurologique et fonctionnelle après un AVCi est souvent incomplète. Ainsi, après 1 an, la moitié des survivants souffrent à divers degrés de pathologies motrices ou mentales. L'AVCi est mondialement la première cause de handicap chez l'adulte et la troisième cause de mortalité.
- [0003] La majorité des AVCi sont dus à un caillot de sang qui obstrue un vaisseau sanguin dans le cerveau d'une personne, ce qui bloque le flux sanguin, donc l'irrigation et l'oxygénation d'une région cérébrale, conduisant à la fragilisation puis la mort des neurones dans la zone non-irriguée.
- [0004] Ces dommages se produisent immédiatement pendant l'AVC mais aussi après l'AVC, c'est-à-dire qu'ils s'étendent pendant les heures et les jours suivants malgré la résolution du caillot par thrombectomie mécanique, c'est-à-dire une extraction mécanique du caillot, par des agents thrombolytiques engendrant une dissolution pharmacologique du caillot, ou par ces deux méthodes associées l'une à l'autre.
- [0005] La thrombectomie mécanique, en permettant un retrait rapide du caillot de sang, a largement amélioré par rapport à la thrombolyse seule, le pronostic post- AVC. Toutefois, moins de la moitié des patients sortent avec un score clinique leur permettant de vivre de façon autonome 90 jours après l'AVC, et une grande majorité d'entre eux souffrent de séquelles, voire même décèdent dans les suites du traitement.
- [0006] Tous les traitements actuels de l'AVC ont pour but de restaurer le flux cérébral. Dit autrement, aucun des traitements existants ne traite les cellules du cerveau fragilisées par les conséquences de l'AVC, notamment l'impact sur les cellules de défaut d'oxygénation, inflammation, œdème, stress oxydatif....
- [0007] Par ailleurs, il existe des études sur différents modèles in vitro et in vivo portant sur les effets protecteurs de l'argon contre l'agression des cellules cérébrales. Toutefois, les études qui ont étudié les effets d'une exposition à l'argon dans le cadre d'une ischémie cérébrale ont été réalisées dans des modèles expérimentaux de rongeurs reproduisant

faiblement les conditions humaines de l'AVC ischémique et n'ont jamais donné lieu au moindre médicament mis sur le marché.

- [0008] Ceci s'explique par le fait que ces modèles de rongeurs ont montré leurs limites à reproduire la fonction cérébrale et la pathologie humaine. En effet, les différences structurales et fonctionnelles entre un cerveau humain et un cerveau de rongeur sont trop importantes et, de fait, à ce jour, aucun traitement des cellules fragilisées par une ischémie cérébrale ayant démontré un effet chez les rongeurs n'a vu son effet se reproduire chez l'homme. En d'autres termes, les observations faites chez le rongeur ne sont pas transposables à l'être humain dans cette pathologie, en particulier en ce qui concerne les modalités précises d'utilisation et de posologie d'un nouveau traitement.
- [0009] EP-A-3424550 enseigne un mélange gazeux contenant de 5 à 20% d'argon, de 5 à 20% de xénon (% en vol.) et un ou plusieurs autres constituants, à savoir oxygène, azote, hélium ou néon, pour restaurer le flux sanguin chez un patient, notamment en cas de thrombectomie pouvant être induite ou non.
- [0010] EP-A-1541156 propose d'utiliser de l'argon ou différents mélanges gazeux à base d'argon pour lutter contre les neuro-intoxications en agissant sur des récepteurs cérébraux pour réguler le fonctionnement des systèmes de neurotransmission à la dopamine, glutamate, sérotonine, acétylcholine, taurine, GABA ou noradrénaline. Les exemples donnés montrent un effet contre l'addiction aux amphétamines.
- [0011] Par ailleurs, EP-A-3791886 propose un mélange gazeux inhalable binaire (Ar/O₂) constitué d'argon et d'oxygène pour une utilisation en association avec une thrombectomie mécanique pour traiter, atténuer ou résorber des lésions cérébrales consécutives à un AVCi chez un patient. La concentration volumique d'argon est comprise entre 30 et 79 vol.% et celle d'oxygène est comprise entre 21 et 70 vol.%. Toutefois, les teneurs en oxygène élevées peuvent conduire à une suroxygénation chez certains patients.
- [0012] Au vu de cela, un problème est de pouvoir améliorer le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCi) chez l'être humain, i.e. un patient, de manière à traiter, atténuer ou résorber des lésions cérébrales consécutives à un tel AVCi mais sans sur-oxygéner le patient tout en facilitant la prise du médicament et la pénétration des molécules actives dans l'arbre broncho-pulmonaire, notamment du mélange gazeux, utilisé par inhalation pour le traitement de l'AVCi.
- [0013] Une solution selon l'invention concerne un médicament gazeux inhalable contenant de l'argon (Ar), de l'oxygène (O₂) et de l'hélium (He) pour une utilisation pour traiter, atténuer ou résorber des lésions cérébrales consécutives à un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) chez un individu devant subir une thrombectomie mécanique, la proportion volumique d'argon étant comprise entre 50 et 70%, la proportion volumique d'hélium étant comprise entre 5 et 29% et la proportion

volumique d'oxygène étant d'au moins 21% (% en vol).

- [0014] Dans le cadre de l'invention, les proportions des différents composés sont proportions volumiques (i.e.% en vol), abrégées « vol.% » ou plus simplement « % ».
- [0015] Autrement dit, le médicament gazeux inhalable Ar/O₂/He de l'invention est destiné à être utilisé en association avec une thrombectomie mécanique pour traiter, atténuer ou résorber des lésions cérébrales consécutives à un accident vasculaire cérébral is-
chémique (AVCi) chez un individu, i.e. un être humain,
- [0016] Dit encore autrement, l'invention porte donc sur un médicament gazeux inhalable contenant de l'argon (Ar), de l'oxygène (O₂) et de l'hélium (He) pour une utilisation dans une méthode de traitement, d'atténuation ou de résorption des lésions cérébrales consécutives à un accident vasculaire cérébral is-
chémique (AVCi) chez un individu devant subir subséquemment une thrombectomie mécanique, ladite méthode comprenant :
- [0017] (a) l'administration du médicament gazeux Ar/O₂/He par inhalation après ledit accident vasculaire cérébral is-
chémique (AVCi),
- [0018] (b) suivie par une thrombectomie mécanique avec extraction mécanique d'au moins une partie du caillot sanguin résultant de l'AVCi,
- [0019] et dans laquelle l'administration du médicament gazeux par inhalation :
- [0020] i) est commencée le plus tôt possible après un diagnostic d'AVCi, et
- [0021] ii) est maintenue pendant toute la thrombectomie, et
- [0022] ii) elle est préférentiellement poursuivie après la thrombectomie mécanique, c'est-à-dire après reperfusion.
- [0023] Le médicament gazeux Ar/O₂/He est donc sous une forme adaptée à une admi-
nistration par inhalation chez un individu devant subir subséquemment une throm-
bectomie mécanique en vue d'éliminer tout ou partie du caillot sanguin lié à l'AVCi, l'administration du médicament gazeux commençant après l'accident vasculaire
cérébral is-
chémique (AVCi), en particulier après diagnostic, i.e. confirmation, de l'AVCi, et avant le début de la thrombectomie mécanique et se poursuit pendant la thrombectomie mécanique et préférentiellement aussi après la thrombectomie
mécanique, c'est-à-dire après reperfusion.
- [0024] Selon le mode de réalisation considéré, le médicament gazeux Ar/O₂/He de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
- [0025] – il contient une proportion volumique efficace d'argon.
- l'argon est le principe actif du médicament.
- il est constitué d'argon, d'oxygène et d'hélium.
- la proportion volumique d'argon est comprise entre 55 et 65% (%vol).
- la proportion volumique d'argon est comprise entre 58 et 63%.
- la proportion volumique d'argon est comprise entre 59 et 61%.

- la proportion volumique d'argon est égale à 60% environ.
- la proportion volumique d'oxygène est comprise entre 21 et 40% (vol.%).
- la proportion volumique d'oxygène est d'au moins 25%.
- la proportion volumique d'oxygène est comprise entre 25 et 35%.
- la proportion volumique d'oxygène est comprise entre 25 et 31%.
- la proportion volumique d'hélium est comprise entre 5 et 25% (vol.%).
- la proportion volumique d'hélium est comprise entre 9 et 25% (vol.%).
- la proportion volumique d'hélium est comprise entre 9 et 20% (vol.%).
- la proportion volumique d'hélium est comprise entre 9 et 18% (vol.%).
- la proportion volumique d'hélium est comprise entre 9 et 15%.
- il est constitué de 58 à 62% d'argon, de 9 à 15% d'hélium et d'oxygène pour le reste.
- il est constitué de 60% d'argon, de 9 à 15% d'hélium et de 25 à 31% d'oxygène.
- il est un mélange ternaire, i.e. argon, hélium et oxygène.
- il ne contient pas de xénon.
- il est sous une forme adaptée à une administration par inhalation avant, pendant et/ou après la thrombectomie mécanique.
- il est sous une forme adaptée à une administration inhalée par voie nasale, buccale ou pharyngée, y compris naso-buccale.
- il est sous une forme adaptée à une administration par inhalation le plus tôt possible après un diagnostic d'AVCi, c'est-à-dire dans la ou les minutes qui suivent le diagnostic d'AVCi de manière à éviter une aggravation de l'AVCi. Plus l'administration se fait rapidement, c'est-à-dire sans tarder, plus les effets délétères de l'AVCi chez le patient peuvent être réduits, i.e. limités ou minimisés.
- il est sous une forme adaptée à une administration par inhalation après la thrombectomie mécanique, c'est-à-dire qu'elle est maintenue pendant plusieurs minutes ou dizaines de minutes après la reperfusion subséquente à la thrombectomie, de préférence pendant au moins 10 minutes, de préférence encore pendant au moins 15 à 20 min, avantageusement pendant au moins 30 min, de préférence au moins 45 min, et même jusqu'à au moins 60 min, voire plus longtemps, après reperfusion.
- l'individu (i.e. le patient) est un adulte, un adolescent ou un enfant.
- l'individu est un adulte âgé d'au moins 40 ans, de préférence d'au moins 50 ans.
- il est associé à une thrombectomie mécanique avec ou sans thrombolyse médicamenteuse, c'est-à-dire avec éventuellement administration d'un agent mé-

dicamenteux permettant de fluidifier le sang et de désagréger au moins une partie du caillot.

- la proportion d'argon est choisie pour agir efficacement sur les cellules cérébrales de la zone de pénombre fragilisées par l'AVCi.
- la proportion d'argon est choisie pour améliorer la plasticité neuronale des cellules cérébrales de la zone de pénombre.
- les lésions cérébrales sont de types inflammations, rupture de barrière hémato-encéphalique, apoptose cellulaire, nécrose tissulaire, œdème ou autre.
- la thrombectomie mécanique comprend une extraction mécanique du caillot sanguin au moyen d'une sonde insérée dans un vaisseau sanguin, en particulier une artère.
- la méthode de traitement, d'atténuation ou de résorption des lésions cérébrales consécutives à l'AVCi comprend une sédation du patient au moins pendant la thrombectomie mécanique, c'est-à-dire que la thrombectomie mécanique est opérée sur un patient sous anesthésie générale ou anesthésie locale, de préférence combinée à une sédation consciente.
- la méthode de traitement, d'atténuation ou de résorption des lésions cérébrales consécutives à l'AVCi comprend une sédation du patient par administration d'un ou plusieurs produits sédatifs, analgésiques ou anesthésiques, par exemple halothane, isoflurane, desflurane, sevoflurane, thiopental, propofol, fentanyl, midazolam, propofol, remifentanyl ou autre.
- le médicament gazeux ternaire Ar/O₂/He est conditionné dans un récipient de gaz sous pression, en particulier une bouteille de gaz sous pression.
- le médicament gazeux ternaire Ar/O₂/He provenant du récipient de gaz sous pression est administré au patient via une inhalation par voie nasale, buccale ou pharyngée, i.e. trachéale, y compris naso-buccale, au moyen d'une interface respiratoire adaptée, tel qu'un masque, des canules nasales ou une sonde trachéale par exemple.
- selon un autre mode de réalisation, le médicament gazeux Ar/O₂/He est obtenu par mélange sur site d'utilisation de gaz provenant de sources gazeuses différentes (tels que bouteilles/récipient ou conduites/tuyaux/lignes d'alimentation), par exemple une bouteille d'argon ou une conduite d'alimentation en argon, une bouteille d'oxygène ou une conduite d'alimentation en oxygène, et une bouteille d'hélium ou d'un mélange He/O₂, ou une conduite d'alimentation en hélium ou d'un mélange He/O₂, ou à partir d'un prémélange Ar/O₂ (bouteille ou conduite) dilué avec de l'hélium ou d'un mélange He/O₂ (bouteille ou conduite), jusqu'à obtenir les proportions désirées, par exemple au moyen d'un mélangeur de gaz.

- le médicament gazeux Ar/O₂/He provenant du récipient de gaz sous pression est administré au patient au moyen d'un dispositif médical d'administration de gaz, c'est-à-dire soit une valve adaptée à la respiration spontanée du médicament gazeux, soit un appareil de ventilation assistée (ou ventilateur médical) alimentant le patient en médicament gazeux, de préférence via une interface respiratoire adaptée reliée fluidiquement au dispositif médical d'administration de gaz par l'intermédiaire d'un tuyau flexible ou analogue.
- [0026] La méthode d'administration de l'argon chez un individu, i.e. un patient, ayant un AVCi est par exemple la suivante :
- [0027] a. on fait inhaler un médicament gazeux Ar/O₂/He (% en vol.) au moyen d'un dispositif respiratoire adapté à une administration nasale, buccale ou trachéale, par exemple un masque respiratoire ou une sonde trachéale, à un patient immédiatement après confirmation du diagnostic d'AVC par imagerie cérébrale, par exemple de type Scanner (TDM) ou IRM ;
- b. on poursuit l'administration par inhalation du médicament gazeux Ar/O₂/ He pendant toute la préparation d'une procédure de thrombectomie mécanique, typiquement pendant 15 à 45 minutes environ, et pendant la procédure de thrombectomie mécanique proprement-dite, comme décrit ci-avant ; et
- c. de préférence, on arrête l'administration par inhalation du médicament gazeux Ar/O₂/ He après la procédure de thrombectomie mécanique, c'est-à-dire après le retrait du caillot au moyen d'une sonde, de préférence plusieurs minutes après la thrombectomie, préférentiellement au moins 10 à 15 minutes après reperfusion, de préférence encore entre 10 et 60 minutes après reperfusion, typiquement environ 30 minutes après reperfusion.
- [0028] De préférence, la procédure de thrombectomie mécanique s'accompagne de, i.e. est associée à, une thrombolyse médicamenteuse avec administration d'un agent médicamenteux permettant de fluidifier le sang et de désagréger le caillot.
- [0029] Par ailleurs, la procédure de thrombectomie mécanique est effectuée avec anesthésie générale ou locale (e.g. locorégionale) ou sédation consciente du patient.
- [0030] D'une façon générale, lorsque le mélange Ar/O₂/ He est administré par inhalation au patient faisant un AVCi, par exemple un masque respiratoire ou une sonde trachéale, l'argon inhalé (i.e. teneur entre 50 et 70%) permet de traiter les cellules cérébrales fragilisées lors de l'ischémie post-AVC et donc de réduire l'étendue et le volume final des lésions cérébrales d'un tel AVC, après reperfusion suite à une thrombectomie mécanique, c'est-à-dire administré avant, mais surtout pendant et après la procédure de résolution de l'AVCi par thrombectomie mécanique, avec ou sans thrombolyse, visant à éliminer le caillot sanguin qui s'est formé et qui a provoqué l'AVC.
- [0031] L'argon (i.e. teneur entre 50 et 70% vol.) du mélange Ar/O₂/ He permet une amé-

lioration de la plasticité neuronale dans la zone de pénombre, c'est-à-dire la zone des cellules fragilisées par l'ischémie cérébrale, lorsque l'événement AVCi est résolu en quelques heures par une thrombectomie mécanique (avec ou sans thrombolyse).

L'argon traite le déficit neurologique et permet par ailleurs une récupération accélérée, donc un retour plus rapide à la vie normale.

[0032] Il est préférable de débiter l'administration par inhalation du mélange ternaire Ar/O₂/He contenant une teneur d'argon entre 50 et 70%, par exemple environ 60%, le plus tôt possible après le diagnostic et de maintenir cette administration pendant toute la procédure de résolution de l'AVC, c'est-à-dire pendant la thrombectomie mécanique, avec ou sans thrombolyse, ainsi que pendant au moins 30 minutes après la reperfusion suivant l'élimination du caillot sanguin.

[0033] L'argon est en mélange avec de l'oxygène et de l'hélium ou co-administré avec ces composés, comme expliqué ci-avant, y compris obtenu par mélange sur site d'utilisation à partir de sources différents des composés du mélange Ar/O₂/He. Toutefois, on veille à ce que la proportion volumique d'argon soit comprise entre 50 et 70%, celle d'oxygène d'au moins 21% et celle d'hélium entre 5 et 29%.

[0034] Limiter la quantité d'oxygène à environ 40% maximum dans le mélange ternaire Ar/O₂/He qui contient par ailleurs de 50 à 70% d'argon et de 5 à 29% d'hélium, permet d'éviter toute suroxygénation du patient susceptible d'être engendrée par un excès d'oxygène dans le mélange. En effet, une suroxygénation pourrait engendrer un risque d'induction de phénomènes oxydatifs et de production de composés « oxygénés » réactifs ou ROS (i.e. Reactive Oxygen Species) dans les zones fragilisées du cerveau, qui pourraient être délétères au moment de la reperfusion. Toutefois, on veille à ce que la quantité d'oxygène soit toujours d'au minimum 21%, de préférence au moins 25% d'oxygène pour éviter, à l'inverse, une hypoxie du patient.

[0035] L'hélium présente les avantages de pouvoir être substitué à l'oxygène (et/ou de le diluer), sans engendrer d'effets négatifs ou indésirables sur le patient, tout en modifiant positivement les caractéristiques de fluidité du mélange ternaire Ar/O₂/He ainsi obtenu en augmentant sa « respirabilité » par le patient, c'est-à-dire son aptitude à être facilement inhalé par le patient et à véhiculer plus profondément dans le système respiratoire les molécules d'argon et/ou d'oxygène inhalées.

[0036] Avantagusement, on met en œuvre un mélange ternaire Ar/O₂/He contenant environ 50% à 70% d'argon (de préférence de l'ordre de 60% d'Ar), de 5 à 29% d'hélium et de 25 à 40% d'oxygène qui est considéré comme le plus efficace, permettant de maintenir une oxygénation compatible avec les besoins vitaux de l'individu traité mais sans conduire à une suroxygénation du patient, donc en limitant ou éliminant le risque d'induction de phénomènes oxydatifs et de production de ROS susmentionnés, susceptibles d'être délétères au moment de la reperfusion, mais en augmentant sa fluidité

et son efficacité.

Revendications

- [Revendication 1] Médicament gazeux inhalable contenant de l'argon, de l'hélium et de l'oxygène gazeux pour une utilisation pour traiter, atténuer ou de résorber des lésions cérébrales consécutives à un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) chez un individu devant subir une thrombectomie mécanique, la proportion volumique d'argon étant comprise entre 50 et 70%, la proportion volumique d'oxygène étant d'au moins 21% et la proportion volumique d'hélium étant comprise entre 5 et 29%.
- [Revendication 2] Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que la proportion volumique d'argon est comprise entre 55 et 65%.
- [Revendication 3] Médicament selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la proportion volumique d'argon est comprise entre 58 et 63%.
- [Revendication 4] Médicament selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la proportion volumique d'argon est de 60%.
- [Revendication 5] Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que la proportion volumique d'oxygène est comprise entre 21 et 40%.
- [Revendication 6] Médicament selon l'une des revendications 1 ou 5, caractérisé en ce que la proportion volumique d'oxygène est comprise entre 25 et 31%.
- [Revendication 7] Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que la proportion volumique d'hélium est comprise entre 5 et 25%.
- [Revendication 8] Médicament selon l'une des revendications 1 ou 7, caractérisé en ce que la proportion volumique d'hélium est comprise entre 9 et 15%.
- [Revendication 9] Médicament selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est constitué de 58 à 63% d'argon, de 9 à 15% d'hélium et d'oxygène pour le reste.
- [Revendication 10] Médicament selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est constitué de 60% d'argon, de 9 à 15% d'hélium et de 25 à 31% d'oxygène.