

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Baptiste Donnard

Né le 26/08/1995 à Paris (75014)

TITRE

**SECURITE ET EFFICACITE DU TICAGRELOR EN
NEURORADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE DANS LE
TRAITEMENT DES ANEURISMES INTRACRANIENS NON ROMPUS**

Présentée et soutenue publiquement le 09/06/2023 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Patrick FRANCOIS, Neurochirurgie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Richard BIBI, Radiologie et Imagerie Médicale, PH – CHRU Tours

Docteur Jean-Baptiste VALENTIN, Biologie hématologie et hémostase, PH – CHRU Tours

Directeur de thèse : Docteur Kévin JANOT, Radiologie et Imagerie Médicale, PH -
CHRU Tours

TITRE

Sécurité et efficacité du ticagrelor en neuroradiologie interventionnelle dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus

RESUME

INTRODUCTION

Lors des procédures endovasculaires, une double anti-agrégation plaquettaire est nécessaire pour prévenir les complications thromboemboliques en cas d'utilisation d'un stent. L'association aspirine et clopidogrel est remise en cause en raison d'une variabilité de réponse au clopidogrel pouvant être responsable de complication. Le ticagrelor est une alternative au clopidogrel. L'objectif de ce travail était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du ticagrelor associé à l'aspirine dans les procédures neurovasculaires.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de l'évolution clinico-radiologique d'une cohorte de patients sous une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et ticagrelor après embolisation d'un anévrisme intracrânien non rompu au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre 2013 et 2021. Les facteurs associés à la survenue de complication ont été analysés.

RESULTATS

Cinq cents onze patients ont bénéficié de 540 procédures d'embolisation avec stenting justifiant une double anti-agrégation par aspirine et ticagrelor en post-opératoire. L'âge médian était de 54 ans et 370 (72%) des patients étaient des femmes. Vingt-sept patients (5%) ont présenté des complications ischémiques et 13 patients (2,4%) ont présenté des complications hémorragiques. La dose d'héparine injectée pendant la procédure semblait significativement associée aux complications hémorragiques (70 UI/kg : 5 patients (6,85%), 50 UI/kg : 5 (1,27%) et 35 UI/kg : 3 (4,05%) ; $p=0,010$).

CONCLUSION

Associé à l'aspirine, le ticagrelor semble être une alternative efficace au clopidogrel sans surrisque hémorragique chez les patients embolisés d'un anévrisme intracrânien non rompu.

Mots clés : Anévrisme, ticagrelor, flow-diverter, neuroradiologie, neuroradiologie interventionnelle

TITLE

Safety and efficacy of ticagrelor in endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms

SUMMARY

INTRODUCTION

Dual antiplatelet therapy is necessary to prevent thromboembolic complications when intracranial stenting is used. The combination of aspirin and clopidogrel is being questioned due to variability in response to clopidogrel that can lead to ischemic complications. Ticagrelor is an alternative to clopidogrel. The objective of this study was to evaluate the safety and efficacy of ticagrelor in combination with aspirin in stent-assisted aneurysm embolizations.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective study of patients harboring an unruptured intracranial aneurysm treated with a stent and receiving dual anti-platelet therapy with ticagrelor and aspirin at the Tours University Hospital Centre between 2013 and 2021. Clinical and radiological characteristics and safety outcomes were collected.

RESULTS

Five hundred and eleven patients underwent 540 embolization procedures with stenting justifying dual antiplatelet therapy by aspirin and ticagrelor postoperatively. Median age was 54 and 370 (72%) patients were female. Ischemic complications were seen in 27 (5%) patients and hemorrhagic complications in 13 (2.4%) patients. The dose of heparin injected during the procedure was significantly associated with bleeding complications (70 U/kg: 5 patients (6.85%), 50 U/kg: 5 (1.27%) and 35 U/kg: 3 (4.05%); $p=0.010$).

CONCLUSION

Combined with aspirin, ticagrelor seems to be an effective alternative to clopidogrel without increased risk of bleeding in patients undergoing embolization of an unruptured intracranial aneurysm.

Key words: Aneurysm, ticagrelor, flow-diverter, neuroradiology, interventional neuroradiology

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, P dagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens - relations avec l'Universit 
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J. CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOUE Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Tout d'abord aux membres de mon jury de thèse :

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Kevin JANOT

Merci Kevin en premier lieu de m'avoir proposé ce travail de thèse. C'était un travail très intéressant qui me servira pour la suite.

D'un point de vue plus personnel, même si j'avais déjà rencontré la spécialité de neuroradiologie interventionnelle plus tôt dans mon cursus dans un service dans lequel je vais passer 6 mois (et où tu as également passé 6 mois de ta formation) et que j'avais toujours gardé dans un coin de mon esprit cette surspécialité, je pense que c'est en partie grâce à toi que j'ai accepté pleinement que c'était ce qui me passionnait. Merci pour ta bienveillance, tes conseils, ta patience, ton humour et pour la grande aide apportée dans ce travail. Je te souhaite une année de bonheur et de réussite à Toronto.

A mon président du Jury, Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et d'apporter votre expertise sur ce travail en tant que professeur de Cardiologie en dépit de la charge de travail qui vous incombe.

A Monsieur le Professeur Patrick FRANCOIS,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter votre expertise sur ce travail en tant que professeur de Neurochirurgie en dépit de la charge de travail qui vous incombe.

A Monsieur le Docteur Richard BIBI,

Merci Richard d'avoir accepté de faire partie de mon jury. C'est un honneur de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury. Merci pour votre pédagogie, votre expérience, votre gentillesse et bienveillance constantes à mon égard, votre humour, votre patience et votre volonté à encore former des « petits jeunes » ainsi que pour l'aide apportée pour ce travail. J'ai hâte de revenir dans le service et de continuer à apprendre à vos côtés.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste VALLENTIN,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'apporter votre expertise sur ce travail en tant que praticien hospitalier biologiste spécialisé en hématologie et en hémostase en dépit de la charge de travail qui vous incombe.

Également à toutes les personnes qui ont participé à ma formation et que j'ai pu rencontrer lors de mes différents stages :

A commencer par mon premier stage de radiologie au CHR d'Orléans,

Je tiens à vous remercier pour mes premiers pas dans le monde de la radiologie lors de mon premier puis troisième semestre.

Merci au docteur Khadre avec qui j'ai effectué mes débuts au bloc de radiologie interventionnelle. Merci aux docteurs Advenier, Tafani-Meloux, Sadi, Richard ainsi que les plus jeunes chefs notamment Bruno et Momo pour leur encadrement.

Merci à Bertrand de m'avoir fait découvrir sa passion pour l'imagerie ostéo-articulaire (malheureusement non partagée) ainsi que pour toutes ces discussions (merci à Valentin dans le même temps pour notre groupe à tous les trois).

Merci à toute l'équipe paramédicale : plus particulièrement à Agnès qui s'est beaucoup occupée de moi durant toutes ces vacances, ainsi que ses deux collègues préférées, Valérie et Marie-No.

A l'équipe de radiologie du CHU de Trousseau,

Merci à toute l'équipe médicale d'avoir participé à ma formation pendant ces deux semestres d'été.

Je remercie le Pr Brunereau et les Dr Pucheux, Cazeneuve, Delhommais, Scotto, Besson, Bouilleau et Morel pour leur encadrement bienveillant. Merci à Maxence et Léo également.

Merci Loïc pour ce semestre en tant que co-interne puis ensuite en tant que chef. J'espère que l'on se recroisera souvent sur le plan professionnel comme en dehors.

Merci à l'équipe de manipulateur en particulier Gaby (le higeot du service) et Antonin (heureux d'éviter le plus longtemps possible les gardes de nuit avec toi).

A l'équipe de neuroradiologie diagnostique du CHU de Bretonneau,

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale pour leur bienveillance constante et leur bonne humeur.

Merci Pr Cottier pour ces vacances, votre pédagogie ainsi que votre humour et votre sympathie.

Merci Florence pour cette bonne humeur et ces vacances et ce permanent « ça va gars » quand je te croise.

Merci Liliana et Alexandra pour avoir toujours été disponible ainsi que Nabil et Romain pour leurs accompagnements en tant qu'assistant. Ces vacances étaient toujours très sympathiques avec toi Nabil et c'est toujours agréable de se croiser dans le service.

Merci à l'équipe de manipulateur du service notamment Alex et Fred.

A l'équipe de neuroradiologie interventionnelle du CHU de Bretonneau,

Un très grand merci à toute l'équipe pour l'ambiance qui règne dans le service. Merci à tous pour l'accueil dans le service l'an dernier ainsi que pour votre bienveillance durant ce dernier semestre (un peu frustrant de mon côté).

Merci Héloïse pour ton enthousiasme, ta patience avec moi que ce soit au bloc ou avec mes blagues ; j'espère que les cheveux continueront de pousser.

Merci Grégoire pour ton enthousiasme sur à peu près tous les sujets, ta bonne humeur et ta pédagogie. J'espère que l'on ne se croiera plus chez le kiné.

Merci Fouzi pour ton aide précieuse, tes remarques et ton expertise qui m'ont beaucoup apporté pour rédiger cette thèse ainsi que de ta pédagogie, ta patience et ton calme au bloc.

Merci Pr Herbreteau pour votre bonne humeur les quelques fois où je l'ai croisé. J'espère pouvoir bénéficier de votre enseignement et de votre expérience dans un avenir proche.

Merci à Francesca de jouer le rôle de grande sœur depuis ton arrivée d'Italie. Une belle rencontre, j'espère que l'on restera en contact même si tu rentres dans ton pays un jour.

Merci à Clémence de jouer le rôle de deuxième grande sœur.

Merci aux secrétaires du service (Aurélie, Odile, Lisa, Laura et Mélisandre) pour leur bonne humeur (quasiment) constante, l'aide quotidienne et la cour de récré.

Merci à toute l'équipe de manipulateur (Mickaël, Laurent, Loïc, Vivien, Karl, Marie, Gérard, Morgane, Lucie, Mélina, Nadia, Cécile, Vanina) pour le travail quotidien dans la bonne humeur et la bienveillance.

A l'équipe de radiologie pédiatrique du CHU de Clocheville,

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale. J'ai sincèrement apprécié mes 6 mois de stage l'été dernier.

Merci au Dr Morel pour l'encadrement, l'organisation juste et précise du service et ces quelques vacances que l'on a partagé.

Merci Olivier pour tous ces matchs de tennis l'été dernier que ce soit au club ou chez toi, ces entraînements de Padel, ces discussions ainsi que ces repas du jeudi midi. Hâte d'être remis sur pied.

Merci Catherine pour le partage de ton expérience avec les enfants, ton enseignement, les différentes discussions que l'on a pu avoir et les quelques restaurants du midi également.

Merci Adèle et Céline pour votre bienveillance et votre expertise dans l'imagerie pédiatrique.

Merci à Charlotte, Ronan et Sandra. J'ai beaucoup apprécié travailler à votre contact ainsi que les rares moments passés avec vous en dehors du CHU. Ce sera toujours un plaisir de vous recroiser.

Merci à toute l'équipe de manipulateur et à toutes les secrétaires.

A tous mes co-internes de promo avec qui j'ai noué des liens dépassant le cadre du travail, en particulier Hugo (hâte de reprendre le squash), Victor (futur collègue de RIA qui aura mis un peu de temps à se décider), Manu (qui refuse toujours de m'inviter chez lui) ainsi qu'à Natacha (pour ces multiples stages en commun toujours dans la bonne humeur).

A tous mes autres co-internes (et certains jeunes chefs) que j'ai pu croiser en stage ou en dehors du CHU,

Merci Alex, Rozenn, Quentin, Antoine G, Antoine B, Maxime H, Maxime G, Gabriel, Arthur, Amélie, Benjamin, Axel, Sébastien, Mathieu, Corentin, Camille M, Pierre, Romain, David, Camille C, Sindy, Alba, Guillaume, Olivier, Tanguy ...

Et surtout à ma famille et mes amis :

A mes parents et à mon petit frère, merci pour votre soutien contant. Merci de m'avoir toujours laisser écouter mes envies ainsi que de m'avoir toujours laisser faire mes propres choix. Veuillez trouver ici la preuve de ma profonde affection.

A Claire et Elsa et leurs parents ainsi qu'à Julian et ses parents pour tous ces moments partagés depuis la plus petite enfance.

Au groupe des **higeots de Ouh la panthère et du FC**, pour tous ces moments partagés au quotidien depuis que l'on s'est rencontré :

A Antoine, quel joueur .. Un peu trop de matchs joués ensemble probablement. Merci pour tous ces moments, ces nombreux hébergements avec Chatoune, cet amour commun fut un temps pour un certain restaurant.

A Arthur, le seul du groupe à faire une spécialité intéressante, juste dommage que tu ne t'intéresses pas au cerveau !

A Charles, le grand carlito, pour ces innombrables fous rire en chantonnant un air bien connu ainsi que pour cette conversation légendaire de plusieurs mois sans le moindre message écrit.

A Clément, le coach. Un fou rire en t'imaginant dans un certain maillot de foot. Une passion commune pour Liverpool avec un week-end inoubliable conclu par une visite d'Anfield. J'espère que l'on pourra bientôt refaire ça avec Alice que je n'oublie pas et qui est devenue une véritable amie.

A Felix G, pour ces moments passés pendant l'externat. En espérant te revoir dans le groupe un jour.

A Fefe, pour tous ces moments partagés tous les deux. J'espère que l'on arrivera à se voir un peu plus à l'avenir.

A Jean, le Big J, merci pour cette passion commune pour nos deux vidéastes préférés que je ne peux pas me permettre de citer ici.

A JB, lajib, l'un des collègues de la régulation. Merci pour tous ces moments et ces sessions innombrables de régulation.

A Louis, le nasty one. Beaucoup de fous rire depuis longtemps et visiblement ça risque de continuer au moins jusqu'à fin juillet.

A Mathieu, le premier camarade de cette colloc de l'enfer et le deuxième supporter de Liverpool du groupe. Merci pour les fous rires perpétuels, de ne m'avoir jamais abandonné (contrairement à moi) et surtout ce périple avec le Pierrole en Angleterre et tous ces moments quotidiens partagés depuis maintenant quasiment 4 ans.

A Paul, j'espère que le maire de Marseille ne te fatigue pas trop avec tous ces contrats pour refaire les pavés. J'espère que tu vas bien profiter de ce semestre hors-métropole.

A Philippe, le spécialiste de la prévention primaire, le deuxième camarade de la colloc. Merci pour l'organisation de ces vacances inoubliables au Mexique. J'espère que nos petits matchs de tennis reprendront bientôt. J'espère que tu te plairas avec Charlotte dans le sud-ouest.

A Pierre, le Pierrole, le troisième et dernier camarade de la colloc. Idem, beaucoup de moments de rigolade au quotidien avec pour commencer la certitude de te retrouver dans cette position de décubitus. Merci pour cette semaine en trio en Angleterre et ce périple de vélo inoubliable.

A Rémi, le père Comté. Merci pour ces sessions de canoë, ces semaines de randonnée et de skis. J'espère que l'on pourra bientôt en partager de nouvelles !

A Sébastien, le Sebaste. Merci pour toutes ces sessions de play, ces discussions et toutes les bêtises que l'on s'envoie régulièrement. J'espère vous vous plairez avec Clémence peu importe l'endroit où vous décidez de vous installer !

A Soufyane, le Souf. Pareil qu'avec Charles, ça commence par chantonner ensemble il y a quelques années et ça finit par s'envoyer les mêmes vidéos matin et soir pendant des années. Hâte que Tours se déplace de nouveau à Toulouse et inversement.

Au groupe des zozios (**Ansou, Coco, Tint, Banb et Youss**) merci pour tous ces souvenirs durant ces années d'externat et cette amitié malgré l'éloignement.

Aux copains du foot et de Limoges pour toutes ces années d'amitié, merci à **Max, momo, creigns, bighe et cut.**

Aux ami(e)s et groupes de copains rencontrés à Tours,

A Stan, merci pour la bonne partie de notre internat qu'on a passé ensemble, ces soirées et ces sessions de régulation au bout de la nuit. « Le patron, le petit prince, j'ai créé un monstre ... ». Je vous souhaite plein de bonheur avec Floflo et on se donne rendez-vous en mai 2024.

Au Brigault, rencontré avec une vraie coupe de cheveux à l'époque de notre premier semestre. Merci pour tous ces moments partagés et ton sens de la répartie. Un vrai clown.

A Antoine le génét, merci pour toutes ces parties sur la terre battue, ces discussions, ces âneries que l'on s'envoie quotidiennement. Hâte de pouvoir refouler la terre battue.

A Ramezi et Jérémie, les deux acolytes de Poitiers et surtout d'Amboise.

A Pepito, merci pour tous ces moments à Orléans lors de notre premier semestre et pour le reste des soirées qui ont suivies lors de tes passages à Tours.

A Sandra, le Dobby de la maison Poufsoufle, merci pour tout.

Au groupe d'ami rencontré à Orléans lors de mon troisième semestre (**PO et Clem, Sophie, Jul, Eno et Max, Ariane, Philippine**), merci pour tous ces moments et ces superbes week-end, j'espère que cela restera une tradition aussi longtemps que possible !

Ainsi qu'au groupe d'anesth avec qui je suis devenu ami au fil de cette dernière année, **Math, Lele, Ana et Benjo.**

Table des matières

I. INTRODUCTION	19
A. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DES ANEURISMES INTRACRANIENS	19
B. TRAITEMENT DES ANEURISMES INTRACRANIENS	21
C. ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE EN NEURORADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE	26
1. <i>Différentes drogues utilisées et mécanismes d'action</i>	27
2. <i>Test d'efficacité du traitement antiagrégant</i>	28
3. <i>Utilisation de la double anti-agrégation plaquettaire en neuroradiologie interventionnelle</i>	29
II. MATERIEL ET METHODE	31
A. POPULATION	31
B. PROTOCOLE D'ANTI-AGREGATION PLAQUETTAIRE ET D'ANTICOAGULATION	32
C. PROCEDURE ENDOVASCULAIRE	32
D. DONNEES RECUEILLIES	32
E. SUIVI CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE	33
F. CRITERES D'EVALUATION	34
G. STATISTIQUES	34
H. ÉTHIQUE	35
III. RESULTATS	35
A. POPULATION DE L'ETUDE	35
B. CARACTERISTIQUES DES ANEURISMES TRAITES	36
C. TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE	38
D. PROTOCOLE D'ANTI AGREGATION ET D'ANTICOAGULATION	39
E. SECURITE ET EFFICACITE DU TRAITEMENT ANTIAGREGANT	41
1. <i>Les complications neurologiques</i>	41
a) AVC hémorragiques	41
b) AVC ischémiques	43
2. <i>Les complications au point de ponction</i>	48
3. <i>Les autres complications</i>	49
4. <i>Facteurs pouvant être associés aux complications</i>	51
F. SUIVI CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE	52
1. <i>IRM de contrôle à 3 mois</i>	52
2. <i>Artériographie de contrôle à 6 mois</i>	53
IV. DISCUSSION	54
V. CONCLUSION	61
VI. BIBLIOGRAPHIE	62

Table des illustrations

Figure 1. Schéma d'un anévrisme sacciforme (2)	19
Figure 2. Schéma d'un anévrisme fusiforme (2)	20
Figure 3. Schéma d'un clip chirurgical placé au collet d'un anévrisme (18).....	21
Figure 4. Schéma d'un anévrisme traité par coils (18) et un exemple de coils.....	22
Figure 5. Schéma de la technique de "remodeling" (9) et images d'angiographie de l'embolisation d'un anévrisme péri-calleux droit par technique de remodeling.....	23
Figure 6. Schéma de la technique de "jailing" (9).....	23
Figure 7. Schéma de la technique de "Y stenting" (26) et images d'angiographie de l'embolisation d'un anévrisme sylvien gauche par technique de « Y stenting »	24
Figure 8. Exemple de stents intracrâniens.....	25
Figure 9. Mode d'action des traitements antiagrégants plaquettaires	28
Figure 10. Échelle de O'Kelly Marotta (OKM).....	34
Figure 11. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude	35
Figure 12. Exemple de complications hémorragiques	42
Figure 13. Anévrisme de la bifurcation sylvienne droite traitée par la technique de "Y stenting" avec des images d'angiographie et d'IRM.....	45
Figure 14. Anévrisme carotido-ophtalmique droit traité par un stent à diversion de flux avec des images d'angiographie et d'IRM	46
Figure 15. Anévrismes du complexe communicant antérieur et du segment A2 traités par un stent à diversion de flux avec des images d'angiographie et d'IRM.....	48
Figure 16. Faux-anévrisme fémoral dans le cadre d'une embolisation d'un anévrisme de la terminaison carotidienne gauche visible sur un scanner abdomino-pelvien et sur des images d'angiographie.....	49
Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients	36
Tableau 2. Caractéristiques des anévrismes traités	38
Tableau 3. Caractéristiques des traitements endovasculaires réalisés.....	40
Tableau 4. Répartition des stents à diversion de flux utilisés	41
Tableau 5. Répartition des différentes complications	50
Tableau 6. Complications en fonction de la dose d'héparine et du type de stent utilisé	52
Tableau 7. Taux d'occlusion des anévrismes traités par stent à diversion de flux	53
Tableau 8. Taux d'occlusion des anévrismes traités par stents et coils	53
Tableau 9. Comparaison avec la littérature du taux de décès ainsi que des complications ischémiques et hémorragiques neurologiques dans le groupe stent à diversion de flux	56
Tableau 10. Comparaison avec la littérature du taux de décès ainsi que des complications ischémiques et hémorragiques dans le groupe stent non à diversion de flux.....	57

Liste des abréviations

ACA : *Artère Cérébrale antérieure*

ACI : *Artère Carotide Interne*

ACM : *Artère Cérébrale Moyenne*

ACoM : *Artère Communicante Antérieure*

ADC : *Apparent Coefficient Diffusion*

AVC : *Accident Vasculaire Cérébral*

FDA : *Food Drug Administration*

FLAIR : *FLuid Attenuated Inversion Recovery*

FRED : *Flow Re-direction Endoluminal Device*

HIP : *Hématome Intra-Parenchymateux*

HSA : *Hémorragie Sous-Arachnoïdienne*

HSD : *Hématome Sous-Dural*

IRM : *Imagerie par Résonance Magnétique*

ISUIA : *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*

mRs : *modified Rankin scale*

OKM : *O'Kelly Marotta*

PLATO : *Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*

REVERSE-IT : *Rapid and Sustained Reversal of Ticagrelor–Intervention Trial*

SOCRATES : *Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes*

THALES : *Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA (acetylsalicylic acid) for Prevention of Stroke and Death*

TOF : *Time Of Flight*

TSE : *Turbo Spin Echo*

WEB : *Woven Endovascular Bridge*

I. Introduction

A. Définition et épidémiologie des anévrismes intracrâniens

Un anévrisme intracrânien est une perte du parallélisme des parois d'une artère responsable d'une dilatation artérielle. La découverte des anévrismes intracrâniens est en constante augmentation grâce au recours de plus en plus fréquent aux techniques d'imagerie en coupe telles que le scanner et l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) (1).

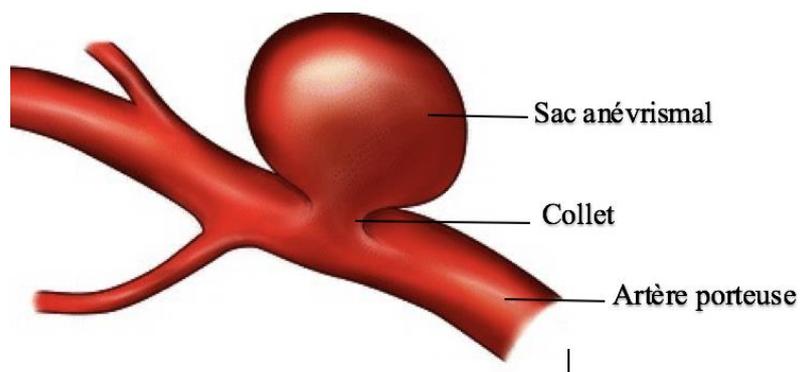


Figure 1. Schéma d'un anévrisme sacciforme (2)

La localisation cérébrale est fréquente pour la pathologie anévrismale ; environ 85% des anévrismes intracrâniens sont situés au niveau de la circulation cérébrale antérieure (3), les localisations les plus fréquentes étant les artères carotides internes, l'artère communicante antérieure et les bifurcations des artères sylviennes.

La prévalence des anévrismes intracrâniens est évaluée à environ 2 à 3% dans la population générale (4, 5). Parmi les personnes porteuses d'un anévrisme intracrânien, environ 20% d'entre elles ont aussi un autre anévrisme intracrânien (6). La prévalence des anévrismes intracrâniens est plus importante chez les femmes (7) (ratio estimé à environ 2 à 3 pour 1 homme) et les personnes âgées (8). Certaines pathologies génétiques sont associées à la présence d'anévrisme intracrânien, la plus fréquente étant la polykystose rénale autosomique dominante avec une prévalence pouvant être estimée jusqu'à 10%.

Plusieurs types d'anévrisme ont été décrits (9), notamment les anévrismes sacciformes et les anévrismes fusiformes :

- Les anévrismes sacciformes sont les plus communs, correspondant à une poche avec un dôme et communiquant à l'artère porteuse via un collet plus ou moins large (Figure 1).
- Les anévrismes fusiformes sont des dilatations circonférentielles de l'artère (Figure 2).

Classiquement, on parle de micro-anévrismes lorsque les malformations anévrismales ont des diamètres inférieurs à 2 mm et on parle d'anévrismes géants pour des diamètres supérieurs à 25 mm (10).

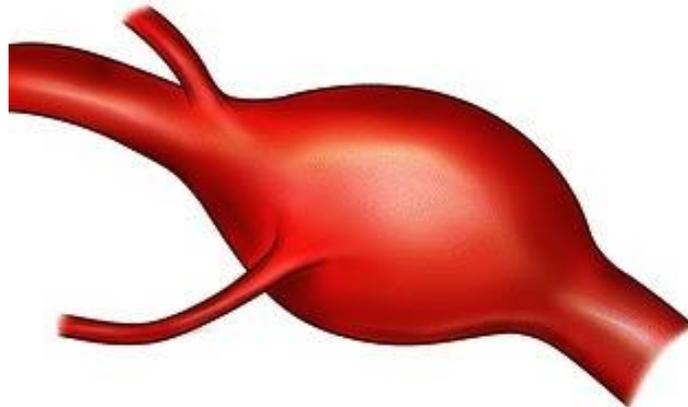


Figure 2. Schéma d'un anévrisme fusiforme (2)

Le danger d'un anévrisme intracrânien est le risque de rupture. Les anévrismes intracrâniens sont une des principales causes d'accident vasculaire cérébral et sont responsables d'environ 80 à 85% des hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) d'origine non traumatique (11). Une HSA est une issue de sang au sein de l'espace sous-arachnoïdien. Les conséquences d'une rupture d'anévrisme peuvent-être dramatiques en termes de morbi-mortalité (la mortalité a été estimée jusqu'à 67% dans certaines séries) (12).

Différents facteurs de risque de rupture de ces anévrismes ont été rapportés dans de larges cohortes de patients. Selon l'étude ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms), un risque plus élevé de rupture serait associé avec des anévrismes situés sur la circulation postérieure et des anévrismes de taille supérieure ou égale à 7 mm (13). D'autres

facteurs de risque moins consensuels sont également évoqués : un âge supérieur à 60 ans, le sexe féminin ou encore une origine japonaise ou finnoise (14).

La prise en charge des patients victime d'HSA comprend les techniques neuro-réanimatoires et le traitement des complications comme le risque de resaignement de l'anévrisme, celui d'une hydrocéphalie ou d'un vasospasme.

Le risque de resaignement est la principale cause de morbi-mortalité dans le cadre d'une HSA liée à une rupture anévrismale et peut-être contrôlé en traitant l'anévrisme rompu (15-17).

Le traitement des anévrismes intracrâniens (rompus ou non) peut être réalisé par des neuroradiologues interventionnels en salle d'angiographie (« embolisation ») ou par des neurochirurgiens lors d'une intervention microchirurgicale au bloc opératoire.

B. Traitement des anévrismes intracrâniens

L'objectif du traitement d'un anévrisme est d'exclure le sac anévrismal du reste de la circulation artérielle pour prévenir le risque hémorragique tout en préservant la perméabilité des artères adjacentes.

Historiquement, le traitement des anévrismes était chirurgical, le plus souvent réalisé à l'aide de clips chirurgicaux placés au collet de l'anévrisme et permettant son exclusion de la circulation (Figure 3).

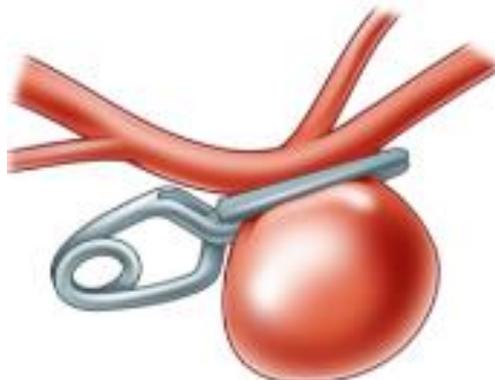


Figure 3. Schéma d'un clip chirurgical placé au collet d'un anévrisme (18)

Progressivement, des techniques endovasculaires moins invasives se sont développées et sont devenues le traitement de référence (19, 20).

Dans le début des années 1990, des microspires de platine détachables nommées « coils » ont été développées (21). Lors de l'embolisation de l'anévrisme, des coils sont placés et détachés au sein du sac anévrisimal (« approche endosacculaire ») et permettent d'obtenir une thrombose rapide du sac (Figure 4).

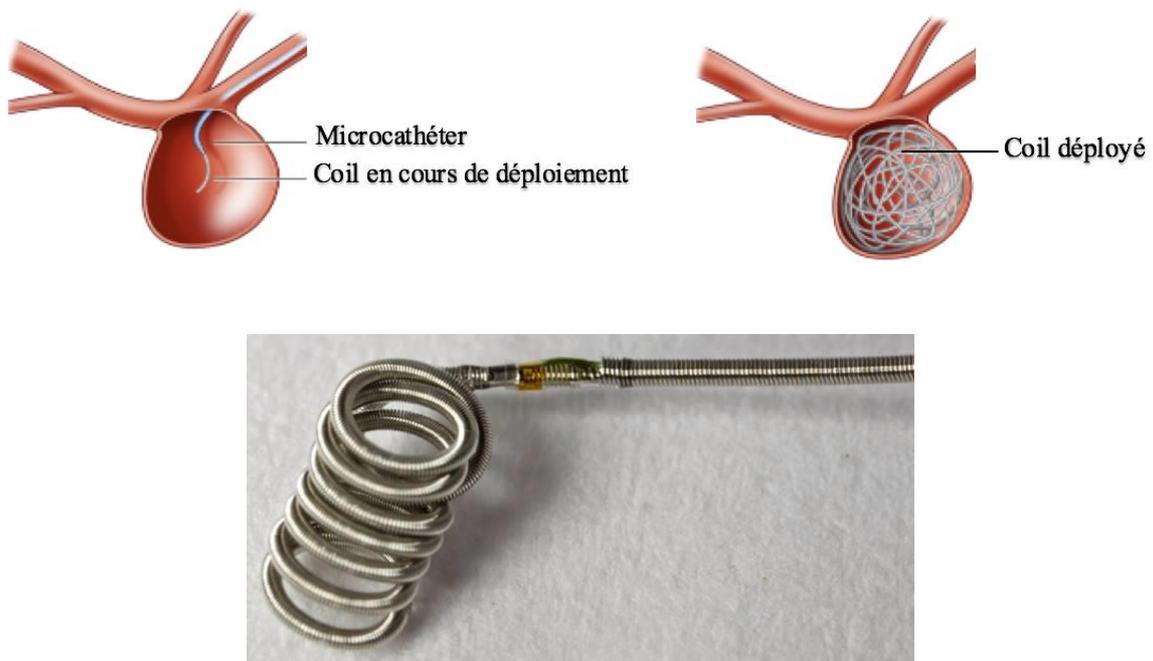


Figure 4. Schémas d'un anévrisme traité par coils (18) et un exemple de coils – Source illustration : BALT Extrusion

A la fin des années 1990, la technique de « remodeling » avec un ballonnet a fait son apparition pour le traitement des anévrismes à collet large (22) : un ou plusieurs ballonnets sont gonflés dans l'artère porteuse pour obstruer de manière temporaire le collet anévrisimal durant le déploiement des coils ce qui permet de les stabiliser pour éviter qu'ils ne s'échappent dans l'artère adjacente (Figure 5).

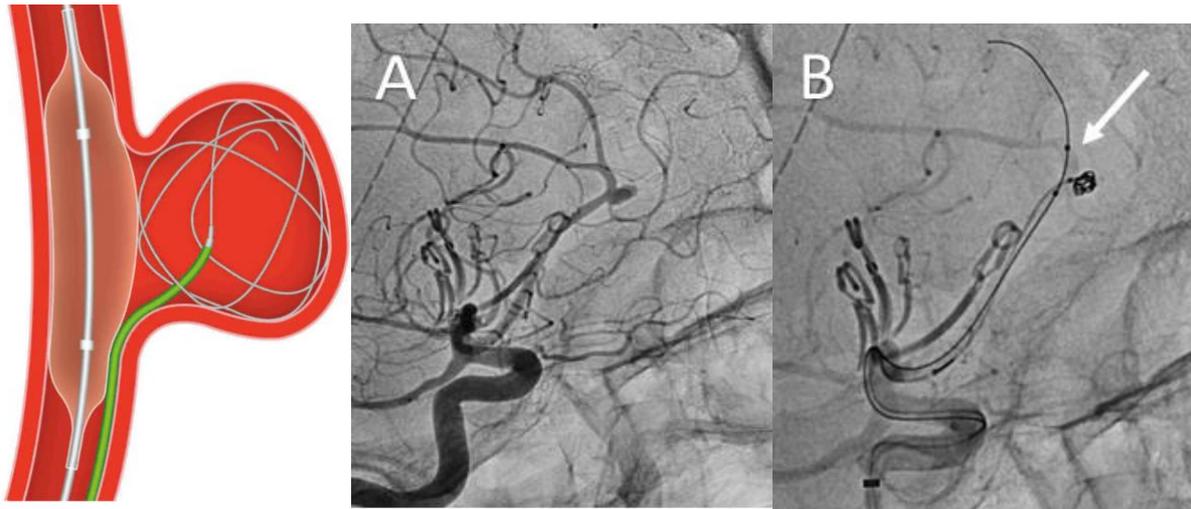


Figure 5. Schéma de la technique de "remodeling" (9) et images d'angiographie d'un anévrisme péri-callos droit (A) puis pendant l'embolisation par technique de remodeling (B) Flèche blanche : ballon de type Transform visible grâce à ses deux marqueurs radio-opaques situé en regard du collet anévrismal

Dans certains cas d'anévrisme plus complexe (anévrisme fusiforme par exemple), le traitement par coiling peut être difficile et justifier la mise en place de stents (23-25).

Les stents sont des prothèses cylindriques métalliques déployées à l'intérieur de l'artère. La méthode de traitement de l'anévrisme utilisant des stents est généralement similaire à la technique de remodeling : un stent est déployé en regard du collet de l'anévrisme pour permettre le bon positionnement des coils. Ces derniers sont soit positionnés avant le déploiement du stent (technique de « jailing »), soit après au travers des mailles du stent (technique de « recrossing »).

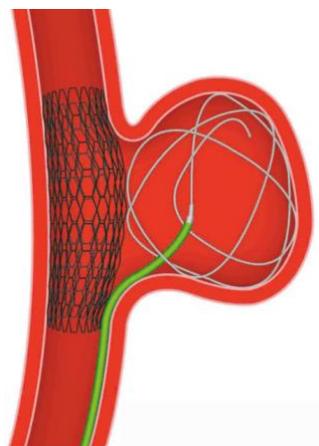


Figure 6. Schéma de la technique de "jailing" (9)

Plusieurs autres techniques se sont développées reposant sur la même méthode (9). On citera par exemple la technique de « Y stenting » qui correspond au croisement de 2 stents pour des anévrismes situés au niveau de bifurcation artérielle avec des collets larges (Figure 7).

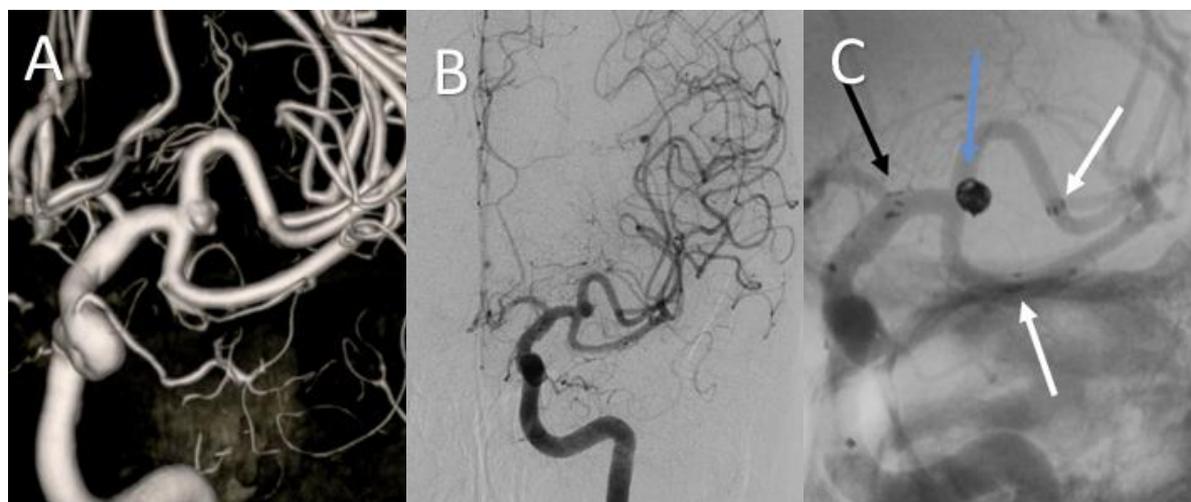
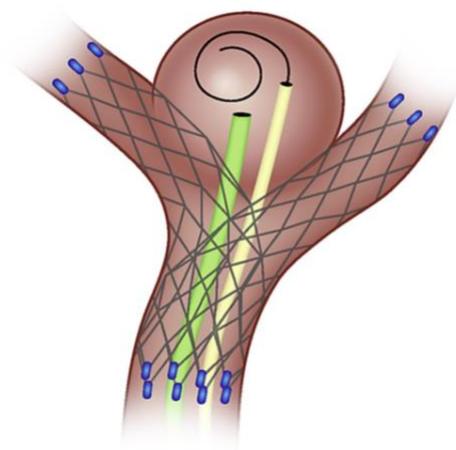


Figure 7. Schémas de la technique de "Y stenting" (26) et reconstruction 3D d'un anévrisme de la bifurcation de l'artère cérébrale moyenne gauche (A) suivis d'une image d'angiographie avant l'embolisation (B) et d'une image après l'embolisation par technique de « Y stenting » (C) Flèches blanches : marqueurs radio opaques distaux de stents de type Neuroform, flèche noire : marqueurs proximaux des stents Neuroform, flèche bleue : coils au sein du sac anévrismal

La persistance d'une occlusion satisfaisante à long terme d'un anévrisme traité avec des coils reste un défi malgré ces différentes techniques (27). En effet, même un placement optimal des coils au sein du sac anévrisimal n'empêche pas la persistance de petits espaces entre les spires et le collet permettant un passage de sang dans l'anévrisme ; dans cette configuration, le risque de recanalisation lié à une compaction des coils est présent (28). Une recanalisation d'un anévrisme traité peut exposer le patient à un risque hémorragique et justifier un nouveau traitement. Dans une méta-analyse regroupant 46 études concernant des anévrismes traités par coils, Ferns et al rapportait un taux de recanalisation de 20% à un an dont la moitié bénéficiait d'un nouveau traitement (29).

C'est dans ce contexte qu'est apparu un nouveau concept thérapeutique : traiter non plus l'anévrisme en tant que poche mais plutôt traiter le segment artériel porteur de la malformation anévrismale (30, 31). Des études in-vitro ont montré des modifications du flux sanguin au sein du sac anévrisimal liées à la présence d'un simple stent en regard du collet anévrismal qui redirige alors préférentiellement le flux sanguin dans l'artère porteuse et non plus dans le sac anévrismal : c'est la « diversion de flux ».

Des stents avec des mailles plus serrées que les stents « classiques » ont alors été développés dans ce but : les stents à diversion de flux (Figure 8).

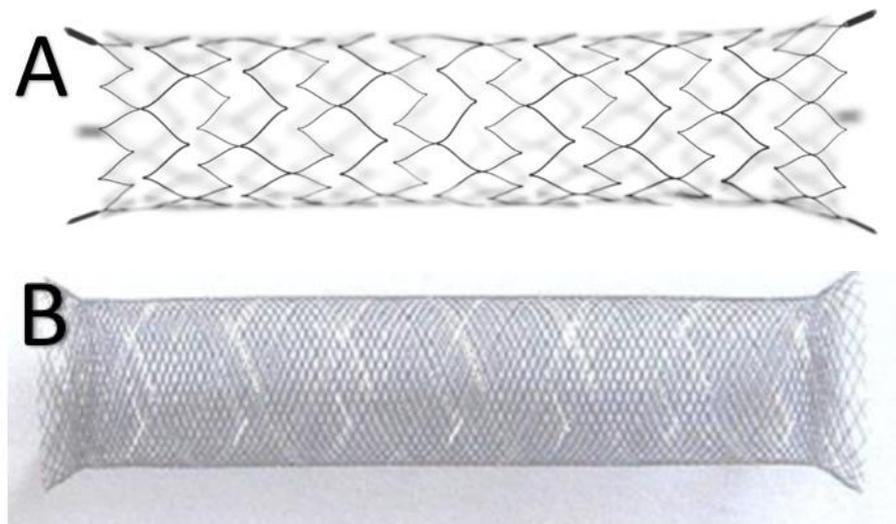


Figure 8. Exemple de stents intracrâniens avec un stent à cellules ouvertes (A) de type Atlas Neuroform (32) et un stent tressé à diversion de flux (B) de type SILK (Source Illustration : Balt Extrusion)

Le ralentissement du flux dans le sac anévrismal va alors être responsable d'un caillottage dans l'anévrisme qui va progressivement s'organiser pour laisser place à un thrombus. En parallèle à ce phénomène thrombotique, il se produit également une « cicatrisation » de la paroi de l'artère au niveau du collet de l'anévrisme (33, 34). Une fois cicatrisé, l'anévrisme n'est alors plus circulant et le patient est à l'abri du risque hémorragique.

Les stents à diversion de flux occupent une place de plus en plus importante dans le traitement des anévrismes intracrâniens (35-39).

Lors du traitement endovasculaire d'anévrismes intracrâniens, le patient est exposé à des risques d'AVC qui sont principalement représentés par les complications hémorragiques et les complications thromboemboliques.

En effet, la survenue d'événement thromboembolique est redoutée en raison de la mise en place de matériel métallique exogène à l'intérieur des vaisseaux du patient. Une double anti-agrégation plaquettaire est donc nécessaire pendant plusieurs mois après la mise en place d'un stent intracrânien et ce quel que soit le type de stent implanté (40-44).

C. Antiagrégant plaquettaire en neuroradiologie interventionnelle

L'implantation de stents intracrâniens nécessite un traitement par double anti-agrégation plaquettaire pendant plusieurs mois après la pose pour limiter la survenue de complication thromboembolique. Ces complications sont le résultat de la formation de thrombus riche en plaquettes au contact du matériel implanté (45-48). L'intérêt d'utiliser une double anti-agrégation plaquettaire est qu'elle permet de bloquer deux voies différentes de l'activation plaquettaire (49). Les mécanismes d'action des principaux antiagrégants utilisés en neuroradiologie sont détaillés ci-dessous (Figure 9).

1. Différentes drogues utilisées et mécanismes d'action

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il est rapidement absorbé, sa demi-vie est d'environ 15 à 20 minutes et sa concentration maximale est atteinte entre 15 à 40 minutes (50). Il agit en inhibant la cyclooxygénase 1. L'inhibition de cette enzyme entraîne une diminution de la thromboxane A2 (protéine possédant des effets pro-thrombotiques) et donc inhibe l'agrégation plaquettaire.

Le clopidogrel (Plavix®) appartient à la classe des Thiénopyridines. Sa demi-vie est d'environ 6 heures et sa concentration maximale est atteinte environ 45 minutes après administration (51). C'est un inhibiteur irréversible des récepteurs plaquettaires P2Y12 de l'adénosine diphosphate ce qui permet également une inhibition de l'agrégation plaquettaire (52). C'est une pro-drogue nécessitant une activation par le cytochrome P450 dans le foie pour produire un métabolite actif qui inhibe de façon irréversible le récepteur P2Y12.

Le ticagrelor (Brilique®) appartient à la classe des Cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidines. Sa demi-vie est comprise entre 7 à 12 heures et sa concentration maximale est atteinte environ 2 à 3 heures après administration (53). C'est un inhibiteur réversible et direct des récepteurs plaquettaires P2Y12 à l'adénosine diphosphate (54, 55). Ce n'est pas une pro-drogue et donc il ne requiert pas d'activation métabolique, contrairement au clopidogrel. Il permet une inhibition plaquettaire plus rapide et plus intense que ce dernier, et son effet disparaît plus rapidement (56).

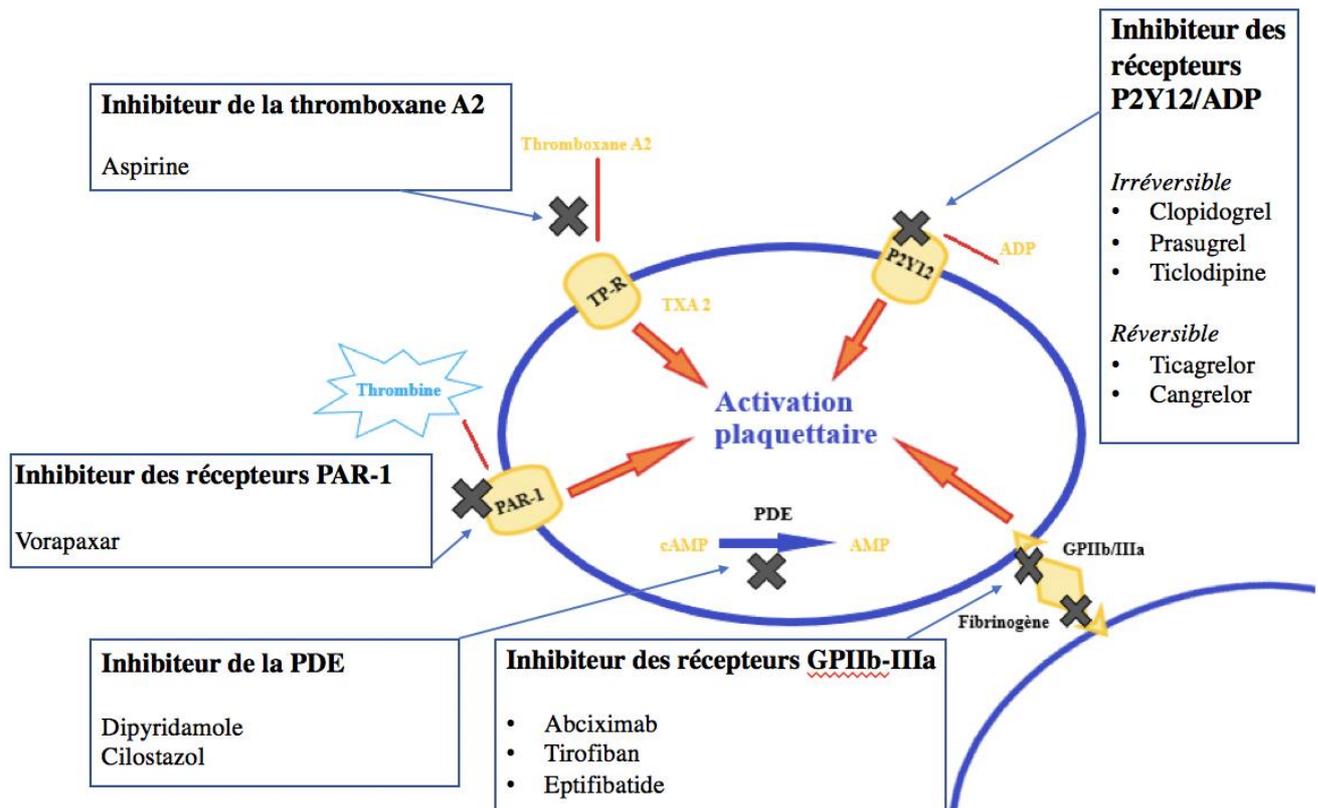


Figure 9. Mode d'action des traitements antiagrégants plaquettaire ADP= Adénosine diphosphate, PDE= Phosphodiésterase, PAR-1= Protease-activated receptor 1, TP-R = Thromboxane receptor

2. Test d'efficacité du traitement antiagrégant

Des tests d'efficacité d'un traitement antiagrégant sont réalisés pour évaluer la réponse d'un patient donné à celui-ci. En effet, il existe des variations interindividuelles de réponse aux traitements antiagrégants comme l'aspirine et le clopidogrel avec des patients hypo ou non-répondeurs. Ces variabilités de réponse exposent les patients à des complications potentielles. Certains services ont même imaginé des protocoles visant à adapter les doses d'antiagrégant prescrits à la lumière des résultats de ces tests.

Différents protocoles et différents tests existent pour évaluer l'efficacité du clopidogrel (57). Le test VerifyNow P2Y12 (Accriva®), le plus connu, est souvent utilisé pour évaluer l'efficacité du clopidogrel mais n'avait pas montré d'intérêt significatif dans la prévention de la survenue d'événements thromboemboliques que ce soit dans la littérature cardiovasculaire ou neuroradiologique interventionnelle (58-60). Cependant, une étude plus récente a montré que l'utilisation de ce test pouvait réduire la survenue de complications thromboemboliques

dans le cadre du traitement d'anévrisme intracrânien non rompu traité par stent (61). Son utilisation reste controversée.

Il existe également plusieurs tests pour tester l'efficacité de l'aspirine dont le test VerifyNow. L'utilisation de ces tests en préopératoire permet de dépister les patients non-répondeurs ou hypo-répondeurs et donc d'adapter le traitement antiagrégant concerné par la résistance en augmentant les doses administrées ou bien de changer de molécule.

Aucun test évaluant l'activité biologique du ticagrelor n'est recommandé (62) car le taux de résistance apparaît exceptionnel (63).

3. Utilisation de la double anti-agrégation plaquettaire en neuroradiologie interventionnelle

Historiquement, le traitement correspondait à une combinaison associant de l'aspirine avec le clopidogrel. Ce traitement a d'abord été évalué dans le domaine cardiovasculaire chez des patients présentant une atteinte coronarienne (64-70) puis a été utilisé dans les procédures de neuroradiologie interventionnelle notamment dans les embolisations d'anévrismes intracrâniens non rompus (71-76).

Certains patients sont dits « non répondeurs » à ces 2 traitements et peuvent être considérés comme résistants. L'absence de réponse (ou une réponse considérée comme insuffisante) est fréquente, avec des taux de patients résistants variant dans les séries de 10 à 40% pour le clopidogrel et de 5 à 45% pour l'aspirine (77-85). Les taux de résistance rapportés pour l'aspirine sont très variables, notamment en fonction du test utilisé. Cependant, deux études utilisant le test VerifyNow pour l'aspirine avant des procédures neurovasculaires rapportaient des taux de résistance de 2 et 4,2%. Aucun test n'est recommandé avant son utilisation dans les procédures neurovasculaires.

Une des explications à ces résistances est le polymorphisme génétique du cytochrome P450. Le clopidogrel a en effet besoin de 2 activations intermédiaires pour être efficace et 85% est transformé en un métabolite inactif (86).

En neuroradiologie interventionnelle, ces résistances au traitement antiagrégant plaquettaire peuvent être responsables de complications thromboemboliques (87) et notamment de

thrombose intra-stent entraînant une occlusion de l'artère porteuse (88, 89) qui peuvent être dramatiques pour les patients traités.

Une alerte avait été lancée dès 2010 par la FDA (Food Drug Administration) sur une efficacité diminuée du clopidogrel (90). Aux vues des graves complications que peut engendrer une résistance au traitement antiagrégant plaquettaire, des alternatives ont donc commencé à être utilisées comme par exemple le ticagrelor.

De larges séries publiées dans la littérature cardiovasculaire ont montré l'efficacité et la supériorité du ticagrelor par rapport au clopidogrel en association avec l'aspirine dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu (91-94). En revanche, il avait été constaté un taux d'hémorragie intracrânienne entraînant un décès plus important par rapport au clopidogrel ce qui a possiblement pu retarder son utilisation en neuroradiologie interventionnelle.

De manière intéressante, il a également été rapporté que le Ticagrelor induit une inhibition plaquettaire significative chez des patients considérés non-répondeurs au clopidogrel (95).

Concernant les pathologies ischémiques cérébrales, l'étude SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes) a comparé le ticagrelor à l'aspirine en prévention secondaire chez des patients ayant présenté un AVC ischémique peu sévère ou un AIT à haut risque mais n'a pas montré de supériorité du ticagrelor. En revanche, la tolérance était bonne et ne montrait pas plus de complications hémorragiques (96).

Plus récemment, l'étude THALES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and acetylsalicylic acid for Prevention of Stroke and Death) a montré un taux de récurrence d'AVC ou d'AIT moins important chez des patients sous aspirine et ticagrelor que sous aspirine simple, mais avec un risque de saignement grave et d'hémorragie intracrânienne plus important (97).

Le ticagrelor est aujourd'hui de plus en plus utilisé en neuroradiologie interventionnelle comme alternative au clopidogrel en association avec l'aspirine chez les patients traités avec un stent intracrânien (98-103). Aucun essai randomisé n'a pour le moment été publié mais une enquête publiée en 2022 a révélé que 51% des centres français utilisent la combinaison aspirine+ticagrelor en cas de stenting intracrânien (104).

Pourtant, les preuves manquent encore aujourd'hui notamment parce que les séries publiées jusqu'à aujourd'hui comportent peu de patients et qu'aucun essai randomisé n'a été réalisé pour répondre à cette question. Nous avons partagé notre expérience sur l'utilisation du ticagrelor en neuroradiologie interventionnelle en association avec l'aspirine dans un travail publié en 2019 (102). Nos résultats avaient souligné l'efficacité du ticagrelor avec un taux faible de complication ischémique. Nous avons également mis en évidence que les complications hémorragiques cérébrales rapportées pouvaient être liée à l'héparine injectée en per-procédure plus qu'au ticagrelor lui-même. Nous avons donc voulu poursuivre ce travail avec un recul plus important et en analysant d'autres facteurs de risque de complication.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du Ticagrelor associé à l'aspirine chez les patients traités par stent d'un anévrisme intracrânien non rompu.

II. Matériel et méthode

A. Population

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de l'évolution clinico-radiologique des patients sous une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et ticagrelor en post-opératoire d'une embolisation d'un anévrisme intracrânien non rompu au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre décembre 2013 et décembre 2021. Les patients traités d'un anévrisme rompu ont été exclus.

B. Protocole d'anti-agrégation plaquettaire et d'anticoagulation

Conformément au protocole de notre centre, les patients recevaient 180 mg de ticagrelor la veille de l'intervention (2 comprimés) et 180 mg (2 comprimés) le matin de l'intervention. Aucune prémédication par aspirine n'était pratiquée.

Pendant la procédure, une injection intraveineuse de 250 mg d'aspirine ainsi qu'un bolus d'héparine étaient réalisées après la ponction artérielle. La dose d'héparine injectée per-procédure était laissée à la discrétion de l'opérateur et a permis de diviser la cohorte en 3 groupes : 70 UI/kg (groupe 1), 50 UI/kg (groupe 2) et 35 UI/kg (groupe 3).

En post-opératoire, les patients poursuivaient le traitement antiagrégant par 90 mg de ticagrelor le soir de l'intervention puis 180 mg par jour (90 mg le matin et 90 mg le soir) pendant 3 mois associé à 160 mg de Kardegic par jour pendant 1 an.

Aucun test n'était réalisé pour évaluer la réponse plaquettaire au traitement que ce soit avant ou après l'intervention.

C. Procédure endovasculaire

Toutes les décisions de traitement ont été validées en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'équipe neurochirurgicale. Toutes les interventions étaient réalisées sous anesthésie générale. Une ponction fémorale était réalisée et une technique triaxiale toujours utilisée : un cathéter porteur était d'abord placé dans l'artère cervicale (carotide interne ou vertébrale) puis le cathétérisme d'aval était réalisé avec un cathéter intermédiaire et un microcathéter. La technique d'embolisation et le type de stent utilisés étaient laissés au choix de l'opérateur.

D. Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque anévrisme traité. Concernant les caractéristiques initiales des patients, l'âge, le sexe, la date de l'intervention, les antécédents d'AVC ischémique et d'AVC hémorragique ainsi que le score de l'échelle de Rankin modifiée (score 0 : aucun symptôme, score 1 : symptôme sans handicap, score 2 : handicap léger, score

3 : handicap modéré, score 4 : handicap modérément sévère, score 5 : handicap sévère, score 6 : décès) ont été recueillis. Concernant les caractéristiques de l'anévrisme, le mode de découverte, la localisation, la morphologie, le grand axe, le collet et le traitement endovasculaire réalisé (traitement initial ou complément d'embolisation) ont été recueillis. Pour les anévrismes déjà traités, les mesures du collet et du grand axe étaient toujours effectuées sur une imagerie antérieure au premier traitement. Concernant le traitement endovasculaire, le type de stent et ses caractéristiques, le nombre de stents implantés ainsi que le matériel complémentaire utilisé (coils, système intra-sacculaire type WEB, troisième stent) ont été recueillis. Concernant l'anticoagulation et le traitement antiagrégant plaquettaire, l'observance thérapeutique et la durée des traitements ont été recueillies. Concernant la sécurité et l'efficacité du traitement, la survie du patient, la survenue d'AVC hémorragique ou ischémique, la survenue de complications périphériques ischémiques ou hémorragiques et le délai de survenue ont été recueillis.

E. Suivi clinique et radiologique

Selon le protocole habituel du service, une première consultation de contrôle était réalisée à 3 mois de la procédure associée à une IRM cérébrale. La séquence 3D TOF (Time Of Flight) permettait d'évaluer la perméabilité des vaisseaux et de l'anévrisme traités et les séquences T2 FLAIR ou T2 TSE +/- diffusion permettaient la détection de lésion cérébrale ischémique.

Une deuxième consultation de contrôle était réalisée à 6 mois avec une angiographie cérébrale de contrôle permettant d'évaluer l'occlusion anévrismale via l'échelle de O'Kelly Marotta (Figure 10) dans le cas des stents à diversion de flux ou avec l'échelle de Montréal/Raymond Roy (score 1 : occlusion complète, score 2 : collet résiduel, score 3 : anévrisme résiduel) pour les anévrismes traités par coils assistés de stent.

Au cours de ces 2 consultations, l'autonomie du patient était appréciée avec l'échelle de Rankin modifiée (mRs).

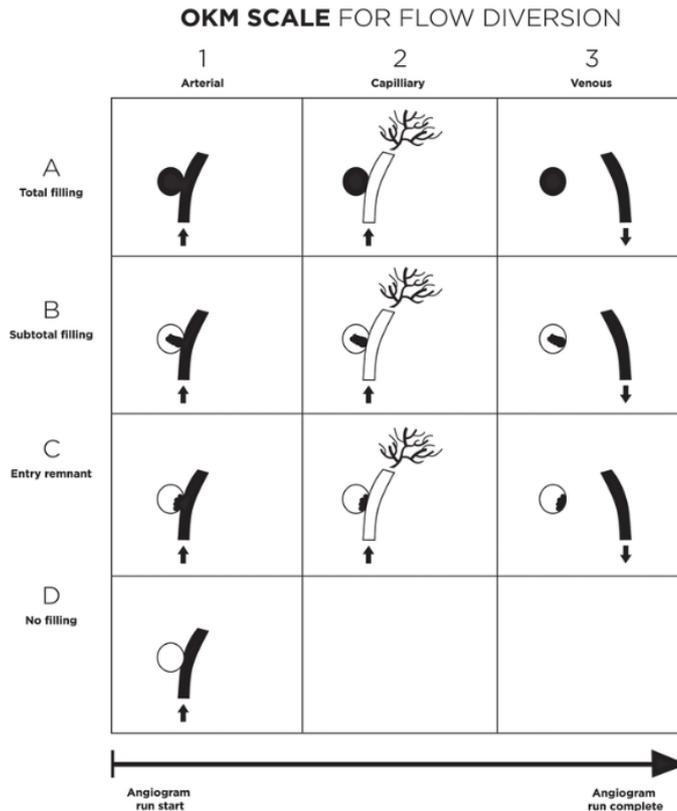


Figure 10. Échelle de O'Kelly Marotta (OKM) pour les stents à diversion de flux permettant d'apprécier le remplissage de l'anévrisme traité en fonction de la phase d'injection en artériographie

F. Critères d'évaluation

L'objectif de notre étude était d'apprécier la sécurité et l'efficacité du ticagrelor dans le traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens non rompus. Les critères d'évaluation principaux étaient donc : la survenue d'un décès (toutes causes), la survenue de complication ischémique neurologique (symptomatique ou non) et la survenue de complication hémorragique neurologique. Les critères de jugement secondaires étaient : la survenue de complication non neurologique liée à la procédure et l'évaluation de l'occlusion de l'anévrisme.

G. Statistiques

Les données quantitatives ont été rapportées sous la forme de moyenne (et déviation standard) et ont été analysées à l'aide du logiciel Stata/MP 17.0 (STATA LLC, Corp). Les taux de complications entre les différents sous-groupes ont été comparés en utilisant un test de chi². Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative pour toutes les analyses.

H. Éthique

Une déclaration de conformité a été envoyée à la CNIL (MR-004). Le recueil du consentement écrit des patients n'était pas nécessaire pour cette étude utilisant les données anonymisées des patients mais nos patients sont informés de manière systématique au cours de nos consultations que leurs données anonymes peuvent être utilisées à des fins d'enseignement et de recherche dans le service.

III. Résultats

A. Population de l'étude

Entre décembre 2013 et décembre 2021, 579 procédures d'embolisation utilisant un ou plusieurs stents ont été réalisées au CHU de Tours chez 550 patients (Figure 11). Vingt-neuf anévrismes traités étaient rompus, 5 étaient extra-crâniens et 5 patients n'ont pas reçu de ticagrelor. Au final 511 patients traités de 540 anévrismes ont été inclus dans notre étude.

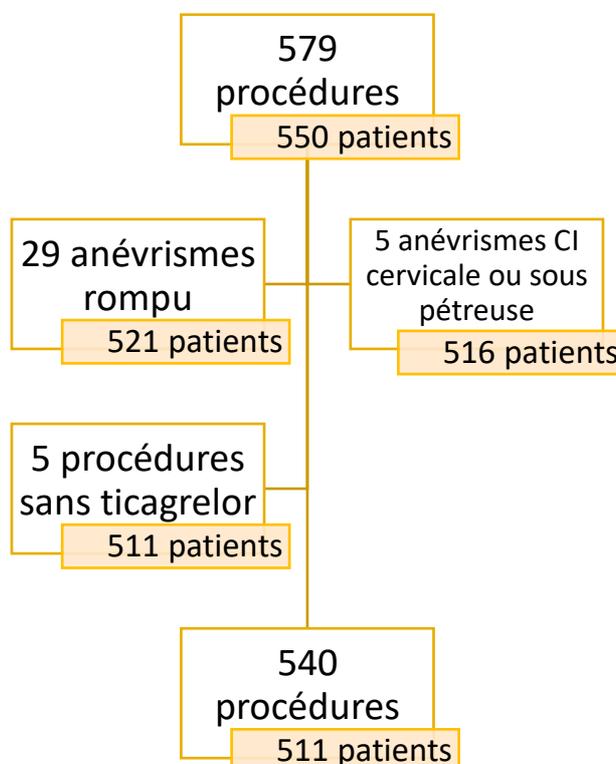


Figure 11 - Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude
CI = Carotide Interne

Les femmes étaient majoritaires et représentaient 72,4% des patients (n=370/511). L'âge médian était de 54 ans (45-61). Neuf pour cent (n=46/511) des patients présentaient un antécédent de rupture d'anévrisme autre que l'anévrisme traité lors de la procédure et 5,3% (n=27/511) avaient un antécédent d'AVC ischémique (*Tableau 1*).

Le score mRs initial avant chaque procédure avait été évalué à 0 dans 88,5% des cas (n=478/540), à 1 dans 40 cas (7%) et à 2 chez 20 patients (3,5%). Dans cinq cas, le mRs initial était supérieur à 2 (1%).

	Population (n= 511)
Age (années) moyenne (sd)	54 (45-61)
Sexe Féminin	370 (72,4%)
Antécédent d'anévrisme rompu (hors anévrisme traité) n(%)	46 (9,0%)
Antécédent d'AVC ischémique n (%)	27 (5,3%)

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients

B. Caractéristiques des anévrismes traités

La majorité des anévrismes ont été découverts de manière fortuite (53,5%, n=289/540).

Les anévrismes traités étaient majoritairement situés sur la circulation antérieure du polygone de Willis (88%, n=475/540). Ils étaient principalement développés aux dépens du segment communicant de la carotide interne (24,3%, n=131/540), au niveau carotido-ophtalmique (20,9%, n=113/540) ainsi qu'au niveau de l'artère communicante antérieure (17,6%, n=95/540).

Concernant les dimensions des anévrismes traités, le grand axe médian était de 6 mm (4-9) et le collet médian de 3 mm (2-4).

Les informations détaillées concernant les anévrismes sont présentées dans le Tableau 2.

Nombre d'anévrisme n= 540	
Mode de découverte	<i>n (%)</i>
• Fortuit	289 (53.52%)
• Saignement initial	126 (23.33%)
• Céphalées brutales	37 (6.85%)
• Conflit vasculo-nerveux	35 (6.48%)
• Surveillance d'un autre anévrisme	35 (6,48%)
• Bilan familial	11 (2.04%)
• Polykystose rénale connue	6 (1,11%)
• Bilan vasculaire autre	1 (0.19%)
Localisation	<i>n (%)</i>
• Circulation antérieure	475 (87,96%)
- ACI (segment communicant)	131 (24,26%)
- Carotido-ophtalmique	113 (20,93%)
- AComA	95 (17,59%)
- ACM	56 (10,37%)
- Caverneux	35 (6,48%)
- ACI (autre)	24 (4,44%)
- ACA (autre)	21 (3,89%)

<ul style="list-style-type: none"> • Circulation postérieure - Tronc basilaire - Autre 	<p>65 (12,04%)</p> <p>34 (6,30%)</p> <p>31 (5,74%)</p>
Dimensions	<i>Moyenne (DS)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Grand axe (mm) • Collet (mm) 	<p>6 (4-9)</p> <p>3 (2-4)</p>

Tableau 2. Caractéristiques des anévrismes traités
ACI : Artère carotide interne, AComA : Artère communicante antérieure, ACM : Artère cérébrale moyenne, ACA : Artère cérébrale antérieure

C. Traitement endovasculaire

La majorité des procédures réalisées était des traitements initiaux (72,2%, n =390/540).

Les compléments thérapeutiques concernaient des anévrismes initialement traités par coils dont le suivi avait montré une recanalisation (23,9%, n=129/540) puis ceux par système intra-sacculaires de type WEB (1,7%, n =9/540), par stent à diversion de flux (1,1%, n=6/540) et par coils assisté d'un stent (1,1%, n=6/540).

Dix procédures (1,9%) ont nécessité la pose de plus de deux stents. La majorité des stents utilisés étaient des stents à diversion de flux (68,3%, n = 368/540).

Parmi les stents à diversion de flux implantés, les stents Pipeline ont été les plus utilisés (47,4%, n=171) puis les stents Surpass Evolve (30,7%, n=111), FRED (10,5%, 38), Phenox P64 (6,1%, n=22), SILK (3,3%, n=12), Surpass Streamline (1,4%, n=5) et Phenox P48 (0,6%, n=2).

Les données sur les traitements endovasculaires réalisés et les stents utilisés sont rapportés respectivement dans les Tableau 3 et Tableau 4.

D. Protocole d'anti agrégation et d'anticoagulation

Tous les patients ont été prémédiqués avec le ticagrelor (180 mg la veille puis le matin de l'intervention).

Tous les patients ont également reçu 250 mg d'aspirine en intraveineux en peropératoire.

Concernant la dose d'héparine reçue en intraveineux en peropératoire, la dose de 50 UI/kg a été utilisée le plus fréquemment (73%, n=393/540). Les doses de 70 UI/kg et 35 UI/kg ont été utilisées dans des proportions similaires (respectivement 13,5%, n = 73/540 et 13,7%, n=74).

Concernant le traitement post-opératoire :

- Du Kardegic a été prescrit pendant 1 an chez tous les patients traités. Une patiente a eu une discontinuité rapportée du Kardegic en raison d'une hémorragie digestive.
- Du ticagrelor a été prescrit en association avec le Kardegic chez tous les patients. Cinq patients ont eu une discontinuité rapportée du ticagrelor : un pour cause de dyspnée, un en raison d'une anticoagulation efficace pour une embolie pulmonaire et trois patients n'ont pas pris leur traitement.

	Procédure d'embolisation d'anévrisme n = 540
Traitement endovasculaire	<i>n(%)</i>
• Initial	390 (72,22%)
• Déjà traité par coils	129 (23,89%)
• Déjà traité par WEB	9 (1,67%)
• Déjà traité par stent	6 (1,11%)
• Déjà traité par coils et stent	6 (1,11%)
Type de stent	<i>n(%)</i>
• Stent à diversion de flux	368 (68,27%)
Nombre de stents	<i>n(%)</i>
• 1	470 (87,04%)
• 2	60 (11,11%)
• > 2	10 (1,86%)
Matériel supplémentaire	<i>n(%)</i>
• Aucun	365 (67,72%)
• Coils	164 (30,43%)
• Troisième stent	6 (1,11%)
• WEB	4 (0,74%)
Dose d'héparine	<i>n(%)</i>
• 70 UI/kg	73 (13,5%)
• 50 UI/kg	393 (72,8%)
• 35 UI/kg	74 (13,7%)

Tableau 3. Caractéristiques des traitements endovasculaires réalisés

Stents à diversion de flux	
• Pipeline	171 (47,4%)
• Surpass Evolve	111 (30,7%)
• FRED	38(10,5%)
• Phenox P64	22 (6,1%)
• SILK	12 (3,3%)
• Surpass Streamline	5(1,4%)
• Phenox P48	2 (0,6%)

Tableau 4. Répartition des stents à diversion de flux utilisés.

E. Sécurité et efficacité du traitement antiagrégant

1. Les complications neurologiques

a) AVC hémorragiques

Des complications hémorragiques neurologiques sont survenues dans 2,4% des procédures (n=13/540) responsables de 6 décès. Parmi ces 13 complications, il y a eu 5 hématomes intraparenchymateux (HIP), un hématome sous-dural (HSD) et 7 HSA. L'ensemble des complications est résumé dans le Tableau 5.

Parmi les hématomes intraparenchymateux, 2 ont été responsables du décès du patient (un hématome survenu à J12 de l'intervention et un autre hématome survenu à J0 ayant bénéficié d'une craniectomie). Les deux autres hématomes ont été responsables de déficits neurologiques permanents (mRs passant de 0 à 2 pour un hématome survenu à J5 de l'intervention et mRs 0 à 4 pour un hématome survenu à J0 ayant bénéficié d'une craniectomie).

L'hématome sous-dural n'a pas entraîné de déficit neurologique permanent.

Toutes les HSA sont survenues en per-procédure ; 4 ont été responsables du décès du patient (dont un avait bénéficié d'une craniectomie). Les 3 autres HSA n'ont pas entraîné de déficit neurologique permanent.

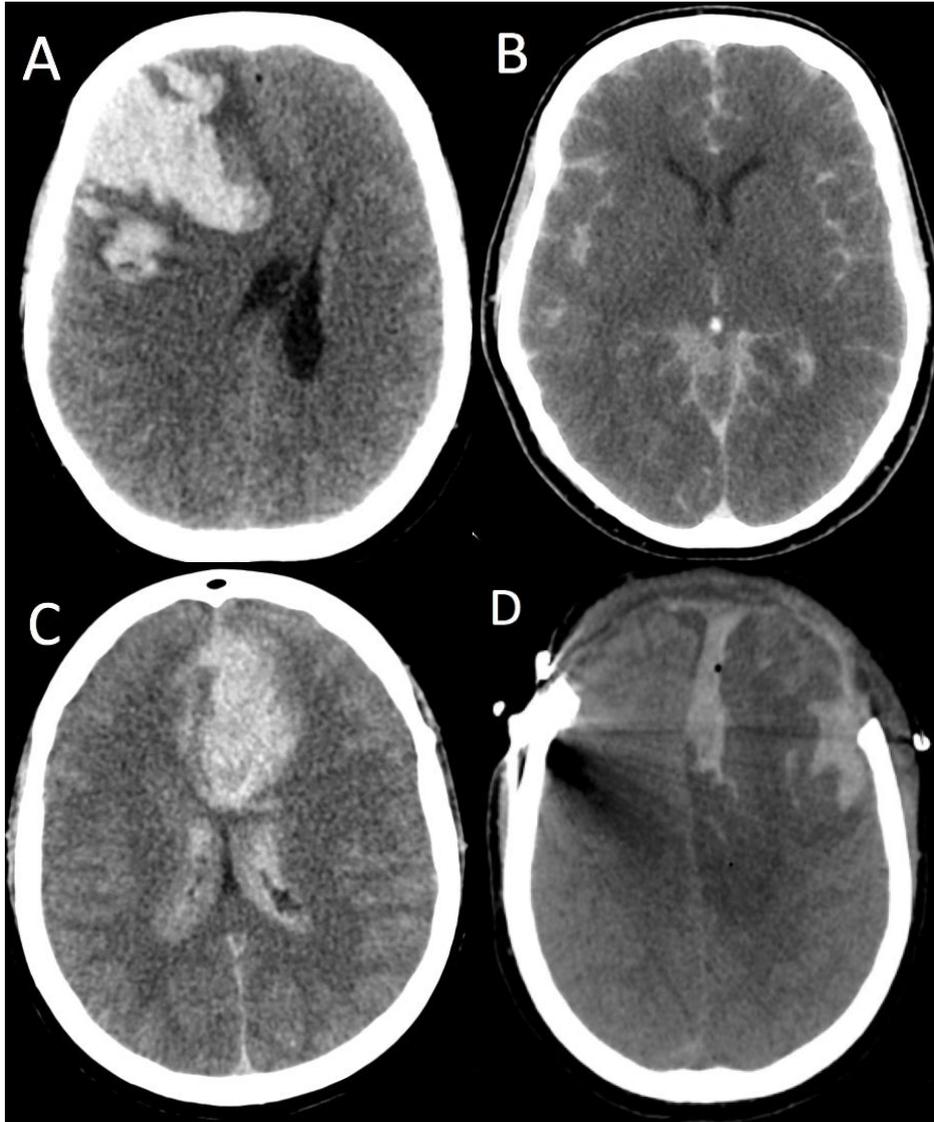


Figure 12. Exemple de complications hémorragiques visibles sur des scanners cérébraux sans injection de produit de contraste

Figure A : Hématome intraparenchymateux survenu à J12 de l'embolisation d'un anévrisme communicant antérieur compliqué d'un décès

Figure B : Perforation peropératoire avec suffusion diffuse de sang et de produit de contraste compliquée d'un décès

Figure C et D : Hématome en période post-opératoire immédiate de l'embolisation d'un anévrisme communicant antérieur traité par craniectomie frontale bilatérale compliqué de séquelle neurologique permanente

b) AVC ischémiques

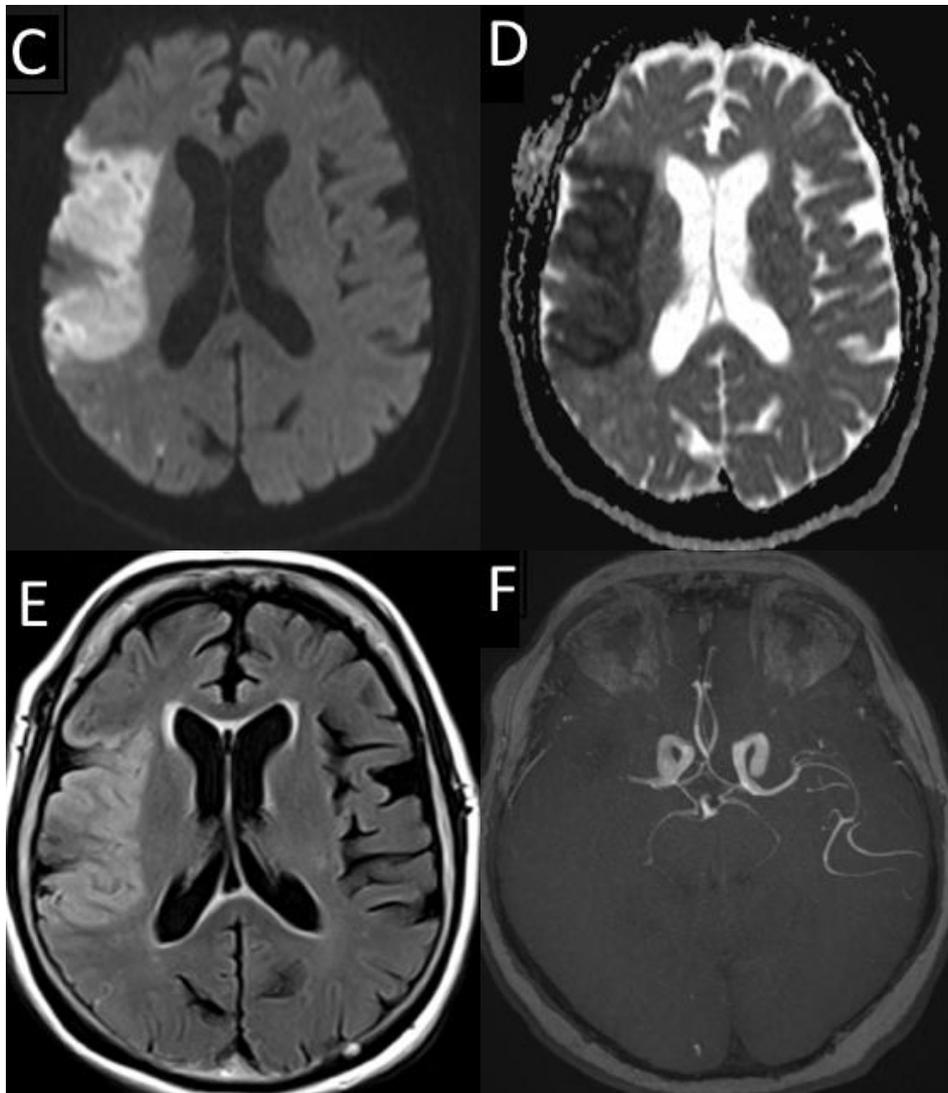
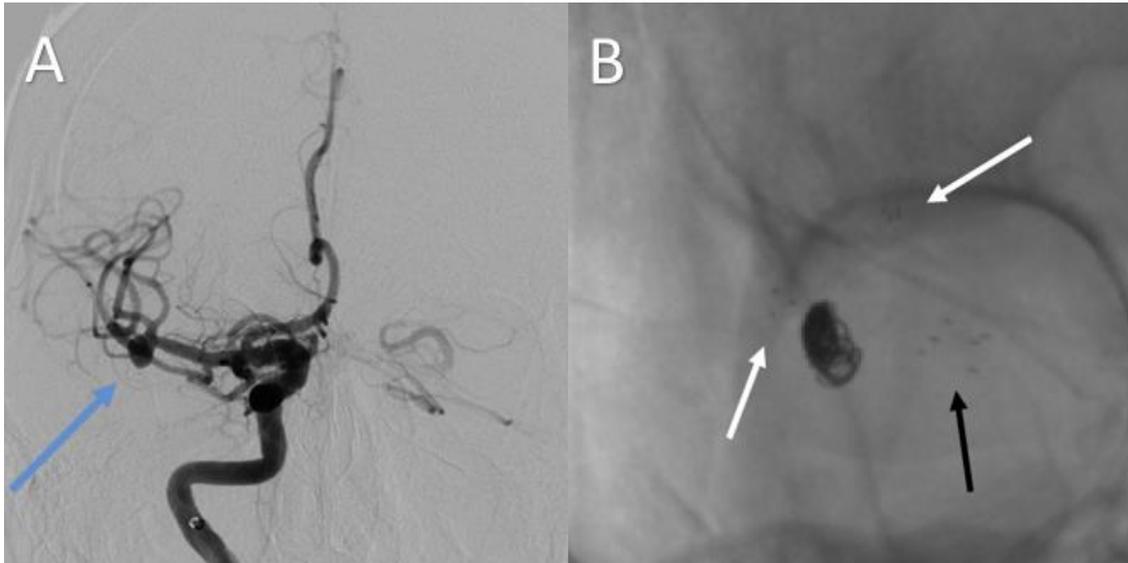
Les complications ischémiques sont survenues dans 6,1% de procédures (n=33/540) : 5% des complications ischémiques étaient symptomatiques (n=27/540) et 1,1% étaient asymptomatiques (n=6/540) découvertes sur les IRM de contrôle.

Complications per-procédures :

Il y a eu 4 complications graves per-procédure : une occlusion de l'artère cérébrale antérieure ayant entraîné un décès, une obstruction d'un stent liée à une protrusion de coils (pas de mRs disponible), une thrombose intra-stent (déficit permanent avec mRs passant de 0 à 2) et une thrombose artérielle en aval du stent (déficit permanent avec mRs passant 1 à 2).

Complications précoces pendant la période de double anti-agrégation plaquettaire :

- Trois thromboses de stent avec une mauvaise observance du ticagrelor rapportée : une à un mois (pas de déficit permanent), une à J3 (déficit permanent avec mRs passant de 0 à 3) et une à J5 (déficit permanent avec mRs passant de 0 à 3) (Figure 13).
- Deux thromboses de stent sans mauvaise observance rapportée du traitement antiagrégant plaquettaire : une thrombose à J1 (déficit permanent avec mRs passant de 0 à 5 et une prise en charge par craniectomie) et une thrombose à J6 (déficit permanent avec mRs passant de 0 à 3) (Figure 14).
- Les autres complications ischémiques sont survenues pendant la période de double anti-agrégation plaquettaire sans mauvaise observance rapportée : 8 patients n'ont pas eu de déficit permanent, une patiente est décédée à deux mois d'une pneumopathie (mRs 0 à 6), deux patients ont eu des déficits permanents avec un mRs passant de 0 à 1, une patiente a eu un déficit permanent avec un mRs passant de 1 à 2, une patiente a présenté un déficit permanent sans évaluation disponible du mRs à 3 mois.



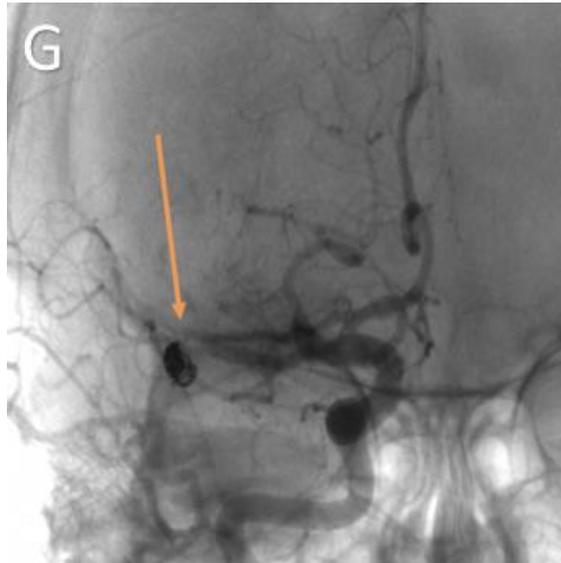
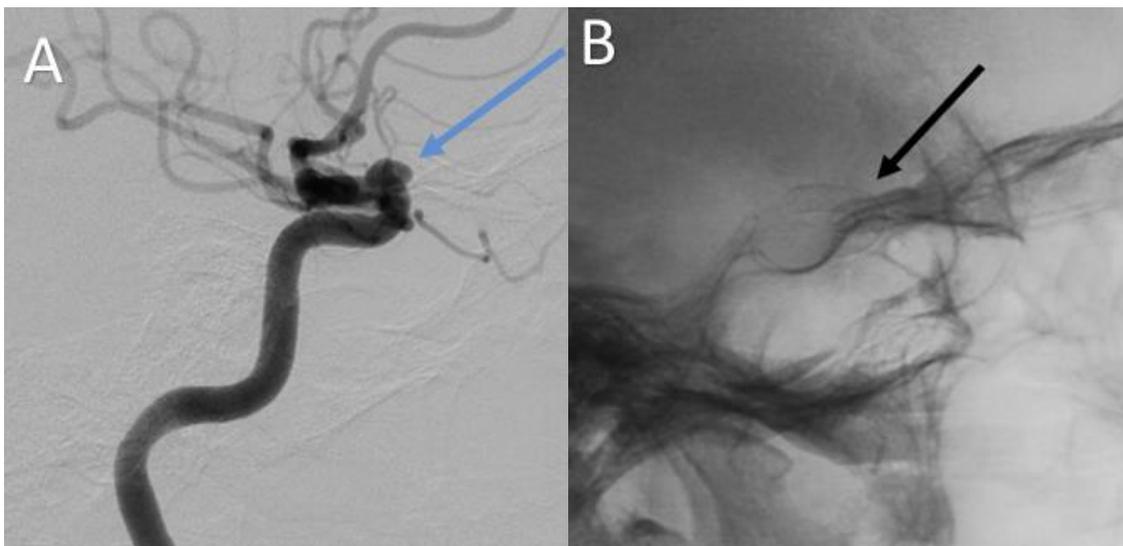


Figure 13. Anévrisme de la bifurcation sylvienne droite traitée par la technique de "Y stenting" avec des images d'angiographie soustraite (A) et non soustraite (B) compliqué à J5 d'une thrombose de stent sur une absence de prise du Brilique responsable d'un AVC sylvien droit visible sur les images d'IRM en hypersignal diffusion (C), hyposignal ADC correspondant (D), hypersignal FLAIR (E) avec une absence de flux sylvien droit sur la séquence TOF (F). Image non soustraite d'angiographie lors d'une tentative de thrombectomie (G) Flèche bleue : anévrisme sylvien droit sur une acquisition soustraite, flèches blanches : marqueurs distaux de stents Neuroform sur une acquisition non soustraite, flèche noire : marqueurs proximaux de stents Neuroform, flèche orange : thrombus intra-stent



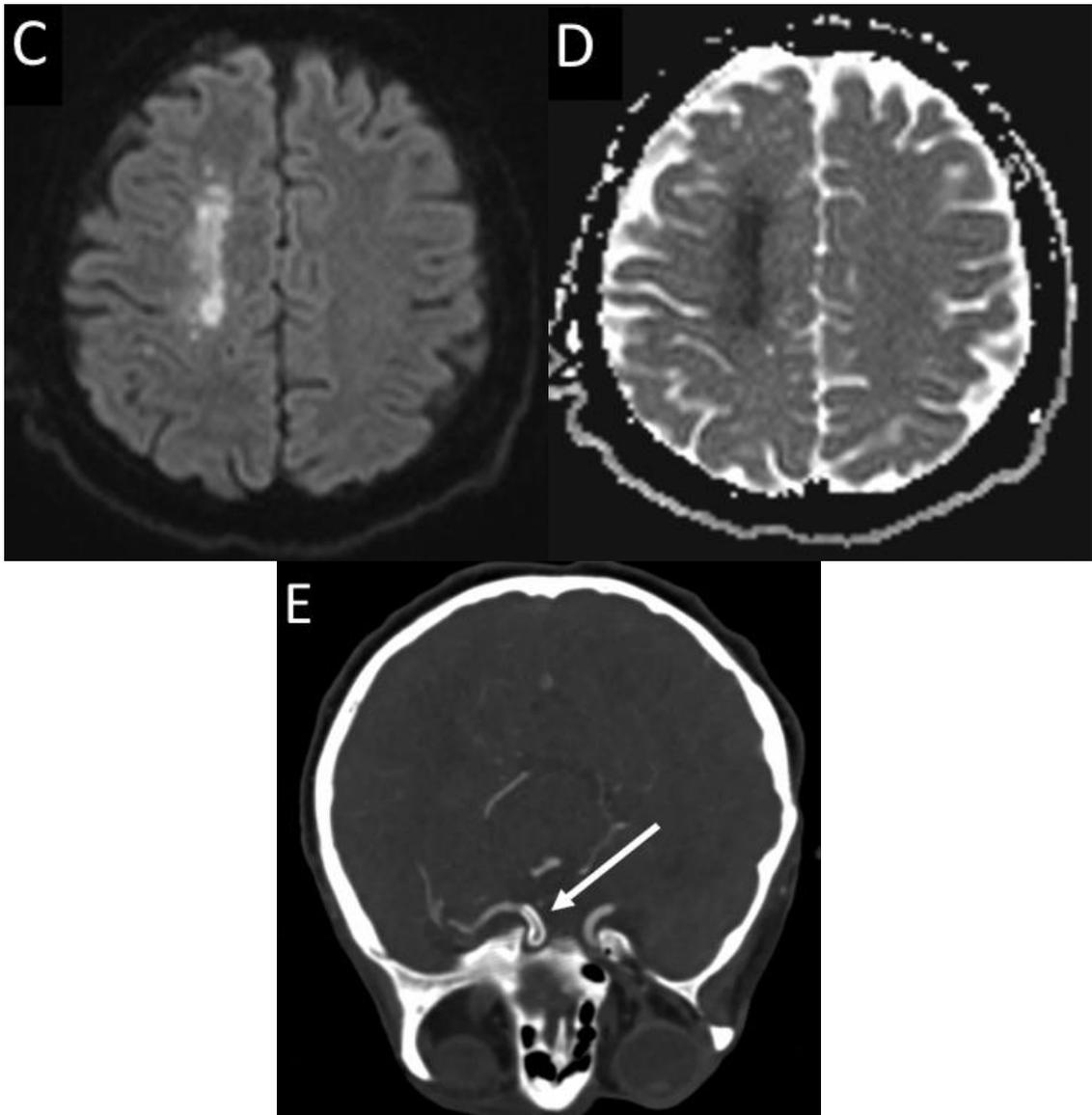


Figure 14. Anévrisme carotido-ophtalmique droit traité par un stent à diversion de flux avec des images d'angiographie soustraite (A) et non soustraite (B) compliqué à J6 d'un AVC ischémique sylvien superficiel droit visible sur les images d'IRM en hypersignal diffusion (C) et hyposignal ADC correspondant (D) en lien avec une thrombose du stent visible sur un angioscanner du polygone de Willis (E) responsable de séquelle neurologique permanente (pas de mauvaise observance du traitement antiagrégant plaquettaire rapportée)

Flèche bleue :anévrisme carotido-ophtalmique gauche, flèche noire : stent à diversion de flux déployé, flèche blanche : thrombose du stent avec une reprise de MI en aval via l'artère communicante antérieure

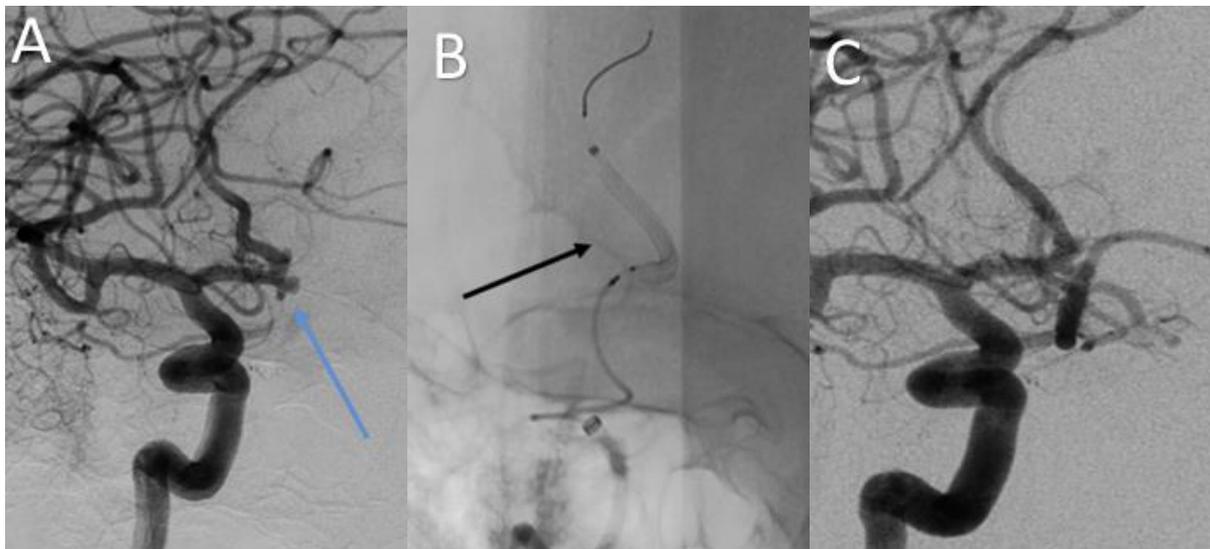
Complications tardives après la double anti-agrégation plaquettaire :

- 5 AVC ischémiques survenus dans la période après l'arrêt du Brilique : 4 patients sans déficit permanent et un patient ayant présenté un déficit permanent avec un mRs passant de 0 à 1. Ces patients ont tous été remis sous Brilique pour un mois supplémentaire.

Parmi ces 27 complications ischémiques symptomatiques, 5 ont bénéficié d'une prise en charge endovasculaire : 4 tentatives de thrombectomie intra-stent ont eu lieu dans les thromboses de stent et une nouvelle pose de stent dans le cadre d'une migration de stent intra-anévrismale (pas de déficit neurologique permanent).

Complications asymptomatiques :

Les 6 complications ischémiques asymptomatiques ont été découvertes sur l'IRM de contrôle à 3 mois (Figure 15).



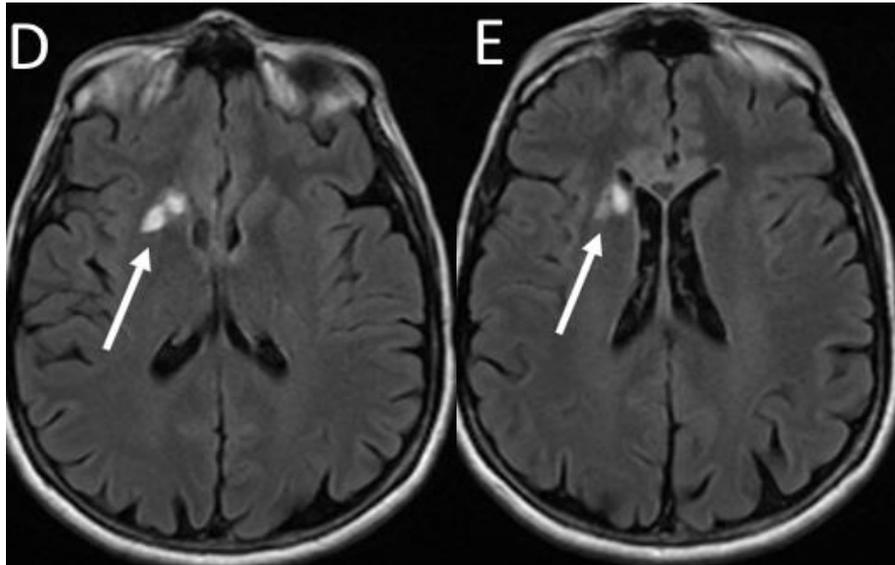


Figure 15. Anévrismes du complexe communicant antérieur et du segment A2 droit visibles sur une image d'angiographie soustraite (A) traités à l'aide d'un stent à diversion de flux visible en cours de déploiement sur une image non soustraite (B) puis totalement déployé sur une image d'angiographie soustraite (C). Contexte de discontinuité du Kardegic en lien avec des hémorragies digestives – IRM à 3 mois avec des séquences FLAIR (D, E) montrant des foyers ischémiques dans le territoire de l'artère de Heubner chez une patiente asymptomatique Flèche bleue : anévrisme du complexe communicant antérieur, flèche noire : stent en cours de déploiement, flèches blanches : hypersignaux de la tête du noyau caudé et du bras antérieur de la capsule interne

2. Les complications au point de ponction

Des complications au point de ponction ont été observées dans 18 procédures (3,3 %) : il y a eu 11 faux-anévrismes (2%) (Figure 16), 6 hématomes intra-péritonéaux (1,1%) et une dissection artérielle fémorale (0,2%)

Concernant les faux anévrismes, 4 ont été opérés en chirurgie vasculaire, 2 ont été traités par voie endovasculaire et les autres par compression.

Concernant les hématomes intrapéritonéaux, un traitement endovasculaire a été réalisé dans un cas. Tous les patients concernés ont présenté une bonne évolution clinique sans déficit permanent. La dissection artérielle fémorale n'a pas nécessité de prise en charge particulière.

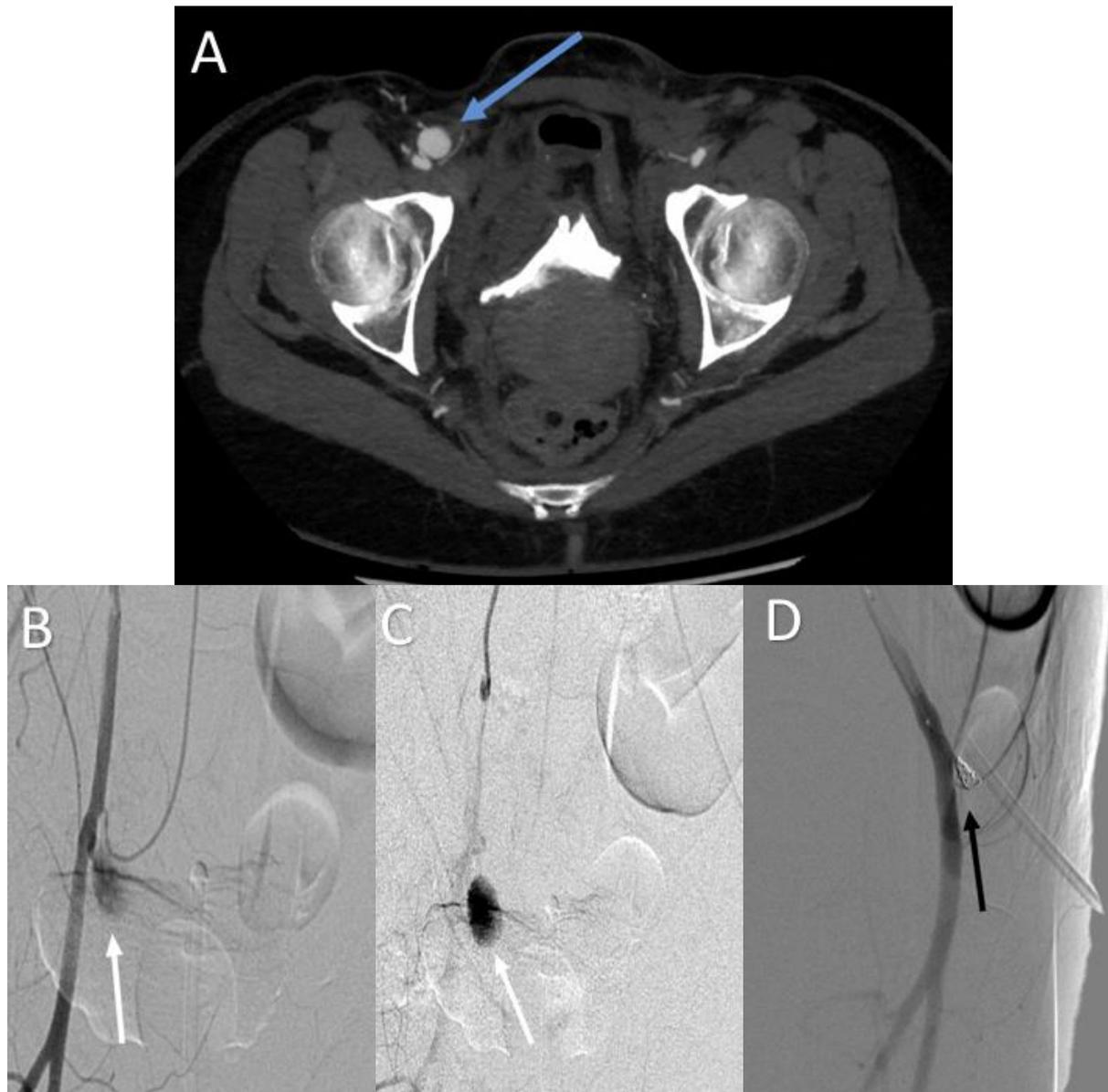


Figure 16. Faux-anévrisme fémoral à H+6 de l'embolisation d'un anévrisme de la terminaison carotidienne gauche visible sur un scanner abdomino-pelvien injecté au temps artériel (A) puis sur des images soustraites aux différentes phases angiographiques (B, C) et une fois embolisé (D) Flèche bleue : faux-anévrisme développé aux dépens de l'origine de l'artère fémorale droite, flèches blanches : faux anévrisme visible à différentes phases angiographiques, flèche noire : coils déployés en regard du collet du faux anévrisme

3. Les autres complications

Il y a également eu 5 autres complications : deux épistaxis récidivantes dont une traitée par voie endovasculaire, une encéphalopathie au produit de contraste iodé, une dissection carotidienne gauche en fin de procédure et une hémorragie digestive.

Un patient a présenté une discontinuité du ticagrelor en raison d'une dyspnée. Tous les patients concernés ont présenté une bonne évolution clinique sans déficit permanent.

Décès <i>n</i>(%)	9 (1,66%)
<ul style="list-style-type: none"> • Lié à la procédure 	7 (1,29%)
<ul style="list-style-type: none"> - AVC hémorragique 	6 (1,11%)
<ul style="list-style-type: none"> - AVC ischémique 	1 (0,18%)
<ul style="list-style-type: none"> • Non lié à la procédure 	2 (0,37%)
AVC hémorragique <i>n</i>(%)	13 (2,41%)
<ul style="list-style-type: none"> • HSA 	7 (1,3%)
<ul style="list-style-type: none"> • HIP 	5 (0,93%)
<ul style="list-style-type: none"> • HSD 	1 (0,18%)
AVC ischémique <i>n</i>(%)	33 (6,1%)
<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatique 	27 (5%)
<ul style="list-style-type: none"> • Non symptomatique 	6 (1,11%)
Point de ponction <i>n</i>(%)	18 (3,3%)
<ul style="list-style-type: none"> • Faux-anévrismes 	11 (2,01%)
<ul style="list-style-type: none"> • Hématome intrapéritonéal 	6 (1,11%)
<ul style="list-style-type: none"> • Dissection artérielle fémorale 	1 (0,18%)

Tableau 5. Répartition des différentes complications

4. Facteurs pouvant être associés aux complications

Héparine injectée per-procédure :

Les patients ont été divisés en 3 sous-groupes en fonction de la dose d'héparine reçue en péri-opératoire. Les complications hémorragiques sont survenues de manière significativement plus importante lorsque les patients ont bénéficié de 70 UI/kg d'héparine (groupe 1, 6,85%, n =5/73) comparé à ceux qui ont reçus 50 et 35 UI/kg (respectivement groupe 2, 1,27%, n=5/393 et groupe 3, 4,05%, n=3/74) (p.value = 0,010).

Les complications ischémiques symptomatiques sont survenues dans le groupe 1 dans 8,22 % (n=6/73) des cas, 4,58% (n=18/393) dans le groupe 2 et 4,05% (n=3/74) dans le groupe 3 (p.value= 0,241).

Le taux de décès était également plus important dans le groupe 1 estimé à 5,48 % (n=4/73), 1,02% (n=4/393) dans le groupe 2 et 1,35% (n=1/74) dans le groupe 3 (p.value = 0,047).

Technique d'embolisation :

Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des complications ischémiques en fonction du type de stent utilisé : 19 complications ischémiques dans le groupe des stents à diversion de flux (symptomatiques dans 4,35% des cas n=16 et asymptomatiques dans 0,82% des cas n=3) et 13 dans le groupe des stents non à diversion de flux (symptomatiques dans 5,85% des cas n=10 et asymptomatiques dans 1,75 des cas n=3) (p.value = 0,556).

Il n'y avait également pas de différence significative dans la répartition des complications hémorragiques survenues dans 4,09% des cas (n=7) dans le groupe des stents non à diversion de flux et dans 1,63% (n=6) dans le groupe des stents à diversion de flux ainsi que dans la répartition des décès : 1,09% (n=4) dans le groupe des stents à diversion de flux et 2,92% (n=5) dans le groupe des stents non à diversion de flux (respectivement p.value = 0,083 et p.value = 0,377).

Antécédent d'AVC ischémique :

Parmi les 27 procédures ayant été compliquées d'un AVC ischémique symptomatique, 3 patients présentaient un antécédent d'AVC ischémique (11,1% vs 5% pour l'ensemble des patients, p.value = 0,175).

	Dose d'héparine				Type de stent		
	Groupe 1 n=73	Groupe 2 n= 393	Groupe 3 n=74	<i>p.value</i>	Stent à diversion de flux n=368	Stent non à diversion de flux n=171	<i>p.value</i>
Complications ischémiques symptomatiques n (%)	6(8,22%)	18(4,58%)	3(4,05%)	0,241	16(4,35%)	10(5,85%)	0,556
Complications ischémiques asymptomatiques n (%)	0	4(1,02%)	2(2,70%)	0,241	3(0,82%)	3(1,75%)	0,556
Complications hémorragiques n (%)	5(6,85%)	5(1,27%)	3 (4,05%)	0,010*	6(1,63%)	7(4,09%)	0,083
Décès n (%)	4(5,48%)	4(1,02%)	1(1,35%)	0,047*	4(1,09%)	5(2,92%)	0,377
Point de ponction n (%)	3(4,1%)	13(3,3%)	2(2,7%)	0,584	17(4,62%)	11(6,43%)	0,377

Tableau 6. Complications en fonction de la dose d'héparine et du type de stent utilisé
n=nombre de procédures, groupe 1=70UI/kg, groupe 2=50UI/kg, groupe 3=35UI/kg,

F. Suivi clinique et radiologique

1. IRM de contrôle à 3 mois

Lors de la consultation de suivi à 3 mois, 515 IRM (95%) avaient été réalisées. Sur la séquence TOF, une absence de flux au sein de la malformation anévrismale était visible dans 74,4% des cas (n=383/515). Des séquelles ischémiques étaient visibles sur 27 IRM (5,2%), des séquelles hémorragiques sur 3 IRM (0,6%).

Le suivi clinique correspondait à l'évaluation du mRs : 9 patients étaient décédés, et 526 (97,4%) évaluations cliniques avaient été réalisées. Parmi ces évaluations, le mRs avait été modifié de manière significative à 3 reprises en lien avec des complications hémorragiques (1 patient dans le groupe stent à diversion de flux avec un mRs passant de 0 à 2, deux patients dans le groupe stent non à diversion de flux, mRs 0 à 4 et 0 à 2) et à 5 reprises en lien avec des complications ischémiques (trois patients dans le groupe stent à diversion de flux, mRs 0 à 3 pour deux patients et mRs 0 à 5 pour une patiente et deux patients dans le groupe des stents non à diversion de flux, mRs 0 à 3 et 0 à 2).

2. Artériographie de contrôle à 6 mois

Lors de la consultation de suivi à 6 mois, 490 artériographies cérébrales de contrôle (90,7%) avaient été réalisées.

Pour les traitements par stent à diversion de flux, 73% des anévrismes (249/341) étaient complètement occlus à 6 mois (OKM D) et pour les traitements par stent et coils, 80,5% anévrismes (120/149) présentait une occlusion complète (stade I de Raymond Roy).

Les données concernant les taux d'occlusion anévrismale sont rapportées dans les [Tableau 7](#) et [Tableau 8](#).

Une hyperplasie myo-intimale était visualisée à 70 reprises (14,3%).

	Stents à diversion de flux n=341 n (%)
OKM D	249 (73%)
OKM B	72 (21,1%)
OKM C	13 (3,8%)
OKM A	7 (2,1%)

Tableau 7. Taux d'occlusion des anévrismes traités par stent à diversion de flux

	Stents et coils n=149 n (%)
Stade I (occlusion complète)	120 (80,5%)
Stade II (collet résiduel)	(9,4%)
Stade III (anévrisme résiduel)	(10,1%)

Tableau 8. Taux d'occlusion des anévrismes traités par stents et coils

IV. Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du ticagrelor dans le cadre d'une double anti-agrégation plaquettaire en association avec l'aspirine dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus utilisant un stent.

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons collecté les données de 511 patients ayant bénéficié de 540 procédures d'embolisation. C'est à notre connaissance la plus grande cohorte de patients sous double anti-agrégation plaquettaire comprenant du ticagrelor rapportée en neuroradiologie.

Pour l'ensemble des procédures, le taux de complication ischémique rapporté est de 6,1% (dont 5% d'ischémie symptomatique), le taux de complication hémorragique est de 2,4% et le taux de décès est de 1,66% dont 1,29% lié à la procédure.

Une des craintes à l'utilisation du ticagrelor est le risque plus élevé de saignement grave ou d'hémorragie intracrânienne qui a notamment été rapporté dans les études PLATO et THALES (91, 97). Nous n'avons pas mis en évidence dans notre étude de surrisque hémorragique avec l'utilisation du ticagrelor avec même un taux d'AVC hémorragique qui apparaît moindre que dans les séries utilisant du clopidogrel : par exemple l'étude DIVERSION (105) publiée en 2019 portant sur l'efficacité et la sécurité des stents à diversion de flux en France pour des patients bénéficiant dans leur grande majorité d'une double anti-agrégation avec du clopidogrel (seuls 4 patients parmi ceux ayant bénéficié d'une double anti-agrégation ont bénéficié d'une autre combinaison qu'aspirine + clopidogrel) rapportait un taux de 4%.

Dans notre travail publié en 2019 (102), nous avons émis l'hypothèse que les complications hémorragiques intracrâniennes rencontrées au cours des procédures pouvaient être les résultats de dose d'héparine injectée trop importante. Nous confirmons cette hypothèse aujourd'hui avec un taux de complications hémorragiques significativement plus important dans le groupe 70UI/kg d'héparine comparativement aux groupes 30UI/kg et 50UI/kg ($p=0.010$).

Nous avons également comparé ces résultats aux données de la littérature existante en séparant d'une part les stents à diversion de flux et d'autre part les stents non à diversion de flux (respectivement Tableau 9 et Tableau 10).

Nous pouvons remarquer que le taux de complications ischémiques rapporté dans notre série lors de l'utilisation des stents à diversion de flux (5,17% dont 4,35% d'ischémie symptomatique) est inférieur aux taux de complications ischémiques rapportés dans la littérature concernant des études sur le clopidogrel (100-102, 105-107) qui sont compris entre 8,1% et 14% (dont symptomatiques entre 3,7% et 7,5%). Nous pouvons également comparer nos résultats aux données de l'étude DIVERSION (105) qui rapportait un taux de complication ischémique de 14%.

De plus, parmi les 27 complications ischémiques symptomatiques que nous avons rapportées, 3 (10,3%) thromboses de stent sont survenues sur une absence de prise du ticagrelor (2 patients ont eu des séquelles neurologiques permanentes) et 5 (17,2%) ont eu lieu après l'arrêt du Brilique au-delà de 3 mois.

Ces différences peuvent notamment s'expliquer par un taux de résistance qui semble exceptionnel et une absence de test biologique nécessaire (63, 109). En effet, seuls quelques cas ont été rapportés dans la littérature neurovasculaire : un cas de thrombose intra-stent chez un patient présentant une inhibition plaquettaire insuffisante d'après le test VerifyNow et deux patients ayant présenté également une inhibition plaquettaire insuffisante malgré la compliance au ticagrelor mais sans conséquence clinique. Ces taux de réponse insuffisante sont à confronter également avec l'efficacité du test biologique. Dans la littérature cardiovasculaire, quelques cas de réponse insuffisante ont également été rapportés, mis en lien avec des problèmes d'absorption du médicament chez des patients bénéficiant d'hypothermie thérapeutique dans le cadre d'arrêt cardiaque et chez un patient ayant eu une duodéno pancréatectomie.

Les séries utilisant des tests pour vérifier la bonne réponse des patients au clopidogrel ont également rapporté des taux élevés de complications ischémiques (106, 107) : 5,6% pour les patients classés comme répondeur au clopidogrel, 9,8% pour les patients classés comme non répondeur au clopidogrel bénéficiant d'une dose de charge de clopidogrel dans les 24h précédant l'intervention et 51,9% pour les patients classés comme non répondeur et restant sous clopidogrel dans l'étude d'Adeeb et al et 9% pour des patients classés comme répondeur au clopidogrel ou bénéficiant d'une dose de charge de clopidogrel dans l'étude de Papaxanthos et al.

	Régime de bi-anti-agrégation plaquettaire	Nombre de patients/ procédures	Complications ischémiques symptomatiques	Complications ischémiques	Complications hémorragiques symptomatiques	Décès
O KELLY et al – 2013 (74)	Clopidogrel	97	4%	-	4,3%	0
JABBOUR et al – 2013 (75)	Clopidogrel	109	3,7%	-	3,7%	0,9%
ADEEB et al 2017 (106)	Clopidogrel (répondeur après test)	284	-	5,6%	1,9%	1,8%
ADEEB et al 2017 (106)	Clopidogrel (non répondeur avec boost de Clopidogrel)	51	-	9,8%	2%	-
DIVERSION 2019 (105)	Clopidogrel	398	-	14%	4%	3,2%
SOIZE et al 2019 (101)	Clopidogrel	40	7,5%	12,5%	5%	0
Park et al 2021 (100)	Clopidogrel	86	-	8,1%	-	1,2%
PAPAXANTHOS et al 2023 (107)	Clopidogrel	156	-	9%	1,9%	0,6%
ADEEB et al 2017 (106)	Ticagrelor (non répondeur au Clopidogrel)	37	2,7%	2,7%	0	-
SOIZE et al 2019 (101)	Ticagrelor	40	2,5%	5%	5%	0
NARATA et al – 2019 (102)	Ticagrelor	113	1,7	-	1,9%	2,5%
Park et al 2021 (100)	Ticagrelor	49	-	8,2%	-	2%
PAPAXANTHOS et al 2023 (107)	Ticagrelor	104	-	10,5%	0,9%	0,9%
AKBARI et al 2013 (108)	Prasugrel	9	0	0	22%	0
Expérience locale avec le ticagrelor	Ticagrelor	368	4,35%	5,17%	1,63%	1,09%

Tableau 9. Comparaison avec la littérature du taux de décès ainsi que des complications ischémiques et hémorragiques neurologiques dans le groupe stent à diversion de flux

	Régime de bi-anti-agrégation plaquettaire	Nombre de patients/ procédures	Complications ischémiques symptomatiques	Complications ischémiques	Complications hémorragiques symptomatiques	Décès	Complications permanentes
PIOTIN et al 2010 (73)	Clopidogrel	216	-	-	-	6%	7,4%
HONG et al 2014 (76)	Clopidogrel	753 (méta-analyse)	4,2%	-	-	9,1%	5,6%
CHIEN et al 2021 (110)	Clopidogrel	113	7,96%	-	0	0	-
PARK et al 2021 (100)	Clopidogrel	56	-	5,4%	-	3,6%	-
NARATA et al 2019 (102)	Ticagrelor	41	2,4%	-	4,9%	2,4%	2,4%
CHIEN et al 2021 (110)	Ticagrelor	40	7,50%	-	0	0	-
PARK et al 2021 (100)	Ticagrelor	44	-	6,8 %	-	0	-
AKBARI et al 2013 (108)	Prasugrel	8	12,5%	12,5%	12,5%	0	0
Expérience locale avec le ticagrelor	Ticagrelor	171	5,85%	7,6%	4,09%	2,92%	2,3%

Tableau 10. Comparaison avec la littérature du taux de décès ainsi que des complications ischémiques et hémorragiques dans le groupe stent non à diversion de flux

L'observance du traitement préopératoire semble plus aisée pour le ticagrelor comparativement à certains protocoles comprenant du clopidogrel. Dans notre centre, les patients reçoivent une dose de charge de ticagrelor la veille puis le matin de l'intervention (deux comprimés à chaque fois) ; ces prises sont réalisées avec les infirmières au sein de l'hôpital ce qui permet de s'assurer de la bonne observance. Piotin et Blanc rapportaient dans un article publié en 2014 (111) les pratiques de leur centre qui consistaient en une initiation du Clopidogrel 10 à 15 jours avant la procédure avec un test d'efficacité réalisé à l'aide du test VerifyNow, une dose augmentée de

clopidogrel si le patient était hypo-répondeur voire un changement de stratégie de traitement si le patient était non répondeur. Adeb et al dans leur étude (106) rapportait également une première administration entre 3 à 14 jours avant la procédure avec une augmentation de la dose si le patient était non répondeur ou un switch pour le Ticagrelor. Même si ces protocoles semblent idéalement adaptés au patient traité, ils impliquent des contraintes organisationnelles difficilement applicables dans notre établissement (multiplication des consultations d'anesthésie) et les résultats rapportés par Adeb et al montrent des taux de complications qui restent élevés.

Des hypothèses évoquées dans l'étude de Park et al (100) pour expliquer la survenue de complication ischémique étaient la taille de l'anévrisme et les antécédents d'AVC ischémique et d'accident ischémique transitoire. En effet, cette étude rapportait une taille d'anévrisme moyenne de 7,95 mm (plus élevée que la taille rapportée par Moore et al ainsi que par Soize et al) et des antécédents d'AVC ischémique et d'accident ischémique transitoire de 20,9%, nettement plus élevés que les 2,7% rapportés dans la population générale (112).

La taille moyenne des anévrismes traités dans notre étude n'était pas supérieure à celle rapportée dans la littérature. Notre taux d'antécédent d'AVC ischémique pour l'ensemble des patients était de 5% et était également plus important chez les patients ayant présenté une complication ischémique symptomatique (11,1%) mais sans différence significative avec les autres patients (p.value = 0,175).

Les 5 patients qui ont eu des événements ischémiques « mineurs » à l'arrêt du Brilique à 3 mois ont été remis sous ticagrelor pendant un mois n'entraînant aucun déficit neurologique permanent, pouvant interroger sur la durée optimale de la double anti-agrégation plaquettaire même s'il a été rapporté dans une étude une absence de différence significative dans les taux de complication thromboembolique entre des patients bénéficiant de 3 ou 12 mois de double anti-agrégation plaquettaire (113).

Dans notre centre, la durée de la double anti-agrégation plaquettaire est de 3 mois pour les procédures avec stent à diversion de flux ou stent avec coils. Caroff et al dans une enquête nationale sur l'utilisation des antiagrégants en neuroradiologie interventionnelle (104) rapportait dans le cas de l'utilisation de stent à diversion de flux une durée de double anti-agrégation plaquettaire maintenue pour 3 mois dans 39% des cas, pour 6 mois dans 53% des cas et pour 12 mois dans 8% des cas et dans le cas de l'utilisation de stent avec coils une durée de double anti-agrégation plaquettaire maintenue pour 3 mois dans 62% des cas et pour 6 mois

dans 38% des cas. Les durées de prescription d'aspirine étaient aussi très variées dans chaque situation. Ces données montrent bien la grande hétérogénéité de pratique entre les centres et le besoin d'avoir des recommandations claires sur l'utilisation des antiagrégants en neuroradiologie interventionnelle.

Pour les traitements par stent à diversion de flux, 73% des anévrismes (249/341) étaient complètement occlus à 6 mois (OKM D) et pour les traitements par stent et coils, 80,5% anévrismes (120/149) présentait une occlusion complète (stade I de Raymond Roy).

Nos données semblent proches des taux de la littérature (entre 66 à 69 % pour les stents à diversion de flux pour un suivi respectif sur 6 mois et un an et 61 à 73 % pour les traitements par stent et coils) mais nous sommes limités par la durée de suivi de 6 mois (114, 115). Une période plus étendue de suivi portant au-delà de la première année serait intéressante pour permettre une comparaison plus pertinente avec la littérature car on peut s'attendre à ce que les taux d'occlusion rapportés dans notre étude, notamment pour les traitements réalisés avec des stents à diversion de flux, s'améliorent à l'arrêt des traitements antiagrégants. En effet, Guimaraens et al rapportait un taux d'occlusion de 66% dans la première année et de 92,7% (OKM C/D) dans le suivi après la première année (115).

La tolérance du ticagrelor dans notre étude a été très satisfaisante car un seul patient a dû interrompre son traitement en lien avec une dyspnée. La dyspnée est un des principaux effets indésirables rapportés dans la littérature, motivant même l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 20 dans une étude (116).

Comme expliqué précédemment, le ticagrelor doit être pris deux fois par jour contrairement au clopidogrel ce qui peut engendrer un potentiel manque d'observance chez certains patients.

Une autre problématique devant être abordée est le coût financier du ticagrelor qui est sensiblement plus élevé que celui du clopidogrel. Ainsi, certains auteurs ont préconisé de réserver le ticagrelor aux patients considérés comme non-répondeurs au clopidogrel (99). Des précautions sont également à prendre lors de la prise concomitante de certains médicaments : en raison de son métabolisme par certains cytochromes (117) de potentielles interactions médicamenteuses peuvent donc survenir avec le ketoconazole, la dexaméthasone, certaines statines ou encore la digoxine (118, 119).

Même si les effets du ticagrelor perdurent moins longtemps, une préoccupation majeure reste leur potentielle réversibilité. L'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel peut être contré de manière efficace par des transfusions de plaquettes. En raison des propriétés du ticagrelor, la transfusion de plaquettes semble être inefficace : en inhibant le récepteur P2Y12 de manière uniquement réversible, il semble que le ticagrelor reste circulant et inhibe à leur tour les plaquettes transfusées, sans récupération des capacités des plaquettes natives (120, 121).

Un antidote spécifique, le Bentracimab, est en cours d'évaluation. C'est un anticorps monoclonal humain qui permet une inhibition des effets antiplaquettaires du ticagrelor (122).

Il est à l'étude dans l'essai REVERSE-IT (Rapid and Sustained Reversal of Ticagrelor–Intervention Trial) qui est actuellement en phase 3 portant sur l'inhibition des effets antiplaquettaires du ticagrelor chez des patients présentant un saignement menaçant ou ayant besoin d'une chirurgie ou d'une procédure invasive (123).

Les résultats intermédiaires montrent que le Bentracimab permet une inhibition immédiate et soutenue des effets du ticagrelor sans effet indésirable significatif.

Une autre alternative possible au clopidogrel est le prasugrel (Efient®) qui appartient à la classe des Thiéno-pyridines. C'est une pro-drogue mais qui ne nécessite qu'une seule activation hépatique contrairement au clopidogrel (124).

Le prasugrel est utilisé dans le domaine cardiovasculaire et a montré sa supériorité sur le clopidogrel dans le cadre d'une double anti-agrégation plaquettaire associée à de l'aspirine chez des patients ayant bénéficié d'une procédure coronarienne par voie percutanée pour diminuer le risque de décès, de syndrome coronarien aigu et d'accident vasculaire cérébral. En revanche, le nombre de complication hémorragique était plus important (125, 126).

Dans la littérature neuroradiologique interventionnelle et notamment dans le cadre d'une double anti-agrégation plaquettaire pour le traitement d'anévrisme intracrânien non rompu il a également été montré dans certains cas une plus grande proportion de complication hémorragique (108). Cependant, une étude plus récente dans laquelle certains patients ne bénéficiaient du prasugrel qu'en cas de non efficacité du clopidogrel (contrôlée par le test VerifyNow) a montré une réduction du risque thromboembolique et une non augmentation du taux de complication hémorragique (127). Les résultats de cette étude concernaient tout type de traitement endovasculaire pour des anévrismes intracrâniens non rompu (y compris sans stent). Pourtant, le prasugrel reste peu utilisé en pratique courante et des études complémentaires restent nécessaires avant une utilisation plus répandue : une récente enquête

a montré que seulement 6% des centres en France l'utilisaient en association avec l'aspirine dans le cadre d'un stenting intracrânien pour un anévrisme non rompu (104).

Nous devons également mentionner quelques limites à notre étude. C'est une étude rétrospective et monocentrique qui comporte donc des biais liés à ce type d'étude. La comparaison avec un groupe de patient de notre centre ayant bénéficié d'une anti-agrégation plaquettaire avec du clopidogrel aurait été préférable mais nous ne disposions pas de ce type de données. Comme expliqué précédemment l'observance du ticagrelor en post-opératoire peut s'avérer problématique en raison d'une nécessité de prise deux fois par jour (contrairement au clopidogrel qui ne nécessite qu'une seule prise) et la compliance des patients n'est pas contrôlable, de même que leur utilisation concomitante de médicament pouvant influencer sur les effets biologiques du ticagrelor. Les doses d'héparine reçues par les patients pendant la procédure d'embolisation n'étaient pas identiques ni randomisées et la réponse individuelle à l'anticoagulation n'était pas testée.

Même si nos résultats semblent être satisfaisants et en adéquation avec la littérature existante, la durée de suivi de 6 mois des patients limite notre analyse concernant l'occlusion finale des anévrismes.

V. Conclusion

Le ticagrelor en association avec l'aspirine semble être une alternative efficace au clopidogrel chez les patients embolisés d'un anévrisme intracrânien non rompu. Nous n'avons pas mis en évidence de surrisque hémorragique dans notre cohorte et les complications hémorragiques semblaient associées à la dose d'héparine injectée pendant la procédure. Les taux de complications ischémiques sont similaires avec ceux rapportés dans la littérature dans les séries utilisant du clopidogrel et semblent même inférieurs dans le groupe des stents à diversion de flux.

Ces résultats devront être confirmés par des essais randomisés.

VI. Bibliographie

1. Menghini VV, Brown RD Jr, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):405-11. doi: 10.1212/wnl.51.2.405. PMID: 9710011.
2. Aneurysms - UT Health San Antonio Neurosurgery [Internet]. [cited 2023 Apr 02]. Available from : <https://lsom.uthscsa.edu/neurosurgery/clinical-practice/brain-aneurysms/aneurysms/>
3. Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on Timing of Aneurysm Surgery--an update. *Stroke*. 1984 May-Jun;15(3):566-70. doi: 10.1161/01.str.15.3.566. PMID: 6729890.
4. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13:393–404.
5. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998; 29:251–256.
6. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery*. 1994 Nov;35(5):803-8. doi: 10.1227/00006123-199411000-00001. PMID: 7838326.
7. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1725-33. doi: 10.1056/NEJM199812103392401. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Mar 4;340(9):744. PMID: 9867550
8. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1990 Dec;34(6):361-5. doi: 10.1016/0090-3019(90)90237-j. PMID: 2244298.
9. Zhao J, Lin H, Summers R, Yang M, Cousins BG, Tsui J. Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview. *Angiology*. 2018 Jan;69(1):17-30. doi: 10.1177/0003319717700503. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28355880; PMCID: PMC5724574.
10. Lonjon M, Pennes F, Sedat J, Bataille B. Epidemiology, genetic, natural history and clinical presentation of giant cerebral aneurysms. *Neurochirurgie*. 2015 Dec;61(6):361-5. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.08.003. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26598391.
11. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):306-18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6. PMID: 17258671.
12. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):635-42. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501022.
13. Raymond J, Guillemin F, Proust F, Molyneux AJ, Fox AJ, Claiborne JS, Meder JF, Rouleau I; Trial ON Endovascular Aneurysm Management (TEAM) Collaborative Group. Unruptured Intracranial Aneurysms. A Critical Review of the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) and of Appropriate Methods to Address the Clinical Problem. *Interv Neuroradiol*. 2008 Mar 30;14(1):85-96. doi:

- 10.1177/159101990801400111. Epub 2008 May 12. PMID: 20557790; PMCID: PMC3313710.
14. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2007 Apr;38(4):1404-10. doi: 10.1161/01.STR.0000260955.51401.cd. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17332442.
 15. Lord AS, Fernandez L, Schmidt JM, Mayer SA, Claassen J, Lee K, Connolly ES, Badjatia N. Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2012 Jan 3;78(1):31-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823ed0a4. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22170890; PMCID: PMC3466499.
 16. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005 Mar;62(3):410-6. doi: 10.1001/archneur.62.3.410. PMID: 15767506.
 17. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994 Jul;25(7):1342-7. doi: 10.1161/01.str.25.7.1342. PMID: 8023347.
 18. Cerebral Aneurysm – Royal Children’s Hospital [Internet]. [cited 2022 Apr 02]. Available from : https://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/Cerebral_Aneurysm
 19. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; 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 comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5. PMID: 16139655.
 20. Luther E, McCarthy DJ, Brunet MC, Sur S, Chen SH, Sheinberg D, Hasan D, Jabbour P, Yavagal DR, Peterson EC, Starke RM. Treatment and diagnosis of cerebral aneurysms in the post-International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) era: trends and outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2020 Jul;12(7):682-687. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015418. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959634.
 21. Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, Strother C, Graves V, Halbach V, Nichols D, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg*. 1992 Oct;77(4):515-24. doi: 10.3171/jns.1992.77.4.0515. PMID: 1527608.
 22. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaing L, Rey A. The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. *Interv Neuroradiol*. 1997 Mar 30;3(1):21-35. doi: 10.1177/159101999700300103. Epub 2001 May 15. PMID: 20678369.
 23. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1398-403. doi: 10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9. Epub 2003 May 29. PMID: 12775880.
 24. Hope JK, Byrne JV, Molyneux AJ. Factors influencing successful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 mar;20(3):391-9.
 25. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, Halbach VV. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of

- the basilar artery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 1997 Dec;87(6):944-9. doi: 10.3171/jns.1997.87.6.0944. PMID: 9384409.
26. Samaniego EA, Mendez AA, Nguyen TN, Kalousek V, Guerrero WR, Dandapat S, Dabus G, Linfante I, Hassan AE, Drofa A, Kouznetsov E, Leedahl D, Hasan D, Maud A, Ortega-Gutierrez S. LVIS Jr Device for Y-Stent-Assisted Coil Embolization of Wide-Neck Intracranial Aneurysms: A Multicenter Experience. *Interv Neurol.* 2018 Apr;7(5):271-283. doi: 10.1159/000487545. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29765397; PMCID: PMC5939862.
 27. Maldonado IL, Machi P, Costalat V, Mura T, Bonafé A. Neuroform stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms: short- and midterm results from a single-center experience with 68 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Jan;32(1):131-6. doi: 10.3174/ajnr.A2245. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966053; PMCID: PMC7964970.
 28. Wakhloo AK, Gounis MJ, Sandhu JS, Akkawi N, Schenck AE, Linfante I. Complex-shaped platinum coils for brain aneurysms: higher packing density, improved biomechanical stability, and midterm angiographic outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Aug;28(7):1395-400. doi: 10.3174/ajnr.A0542. PMID: 17698550; PMCID: PMC7977653.
 29. Ferns SP, Sprengers MES, van Rooij WJ, Rinkel GJE, van Rijn JC, Bipat S, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke.* 2009 août;40(8):e523-529.
 30. Lanzino G, Wakhloo AK, Fessler RD, Hartney ML, Guterman LR, Hopkins LN. Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial internal carotid, vertebral, and basilar artery aneurysms. *J Neurosurg.* 1999; 91:538–546.
 31. Wakhloo AK, Lanzino G, Lieber BB, Hopkins LN. Stents for intracranial aneurysms: The beginning of a new endovascular era? *Neurosurgery.* 1998; 43:377–379
 32. Pipeline Vantage Embolization Device - Medtronic India [Internet]. [cited 2022 Apr 09]. Available from: <https://medicaldialogues.in/news/industry/medical-devices/medtronic-india-unveils-pipeline-vantage-embolization-device-with-shield-technology-to-treat-brain-aneurysms-93850>
 33. D'Urso PI, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Flow Diversion for Intracranial Aneurysms. *Stroke. American Heart Association;* 2011;42:2363–8.
 34. Kadirvel R, Ding Y-H, Dai D, Rezek I, Lewis DA, Kallmes DF. Cellular Mechanisms of Aneurysm Occlusion after Treatment with a Flow Diverter. *Radiology.* 2014;270:394–9.
 35. 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.
 36. Zhou G, Zhu Y-Q, Su M, Gao K-D, Li M-H. Flow-Diverting Devices versus Coil Embolization for Intracranial Aneurysms: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *World Neurosurg.* 2016;88:640–5.
 37. Martínez-Galdámez M, Romance A, Vega P, et al. Pipeline endovascular device for the treatment of intracranial aneurysms at the level of the circle of Willis and beyond: multicenter experience. *J NeuroInterventional Surg* 2015;7: 816–23.
 38. Pistocchi S, Blanc R, Bartolini B, et al. Flow diverters at and beyond the level of the circle of willis for the treatment of intracranial aneurysms. *Stroke* 2012;43:1032–8.
 39. Zanaty M, Chalouhi N, Tjoumakaris SI, et al. Flow diversion for complex middle cerebral artery aneurysms. *Neuroradiology* 2014;56:381–7.

40. Faught RW, Satti SR, Hurst RW, et al. Heterogeneous practice patterns regarding antiplatelet medications for neuroendovascular stenting in the USA: a multicenter survey. *J Neurointerv Surg* 2014;6:774–79 CrossRef Medline
41. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II—Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery*.2000;46:1360-1375;discussion1375-1376.
42. Fiehler J, Ries T. Prevention and treatment of thromboembolism during endovascular aneurysm therapy. *Clin Neuroradiol*. 2009;19:73-81.
43. Pearce S, Maingard JT, Li K, Kok HK, Barras CD, Russell JH, Hirsch JA, Chandra RV, Jhamb A, Thijs V, Brooks M, Asadi H. Antiplatelet Drugs for Neurointerventions: Part 1 Clinical Pharmacology. *Clin Neuroradiol*. 2020 Sep;30(3):425-433. doi: 10.1007/s00062-020-00910-5. Epub 2020 May 18. PMID: 32424668.
44. Pearce S, Maingard JT, Kuan Kok H, Barras CD, Russell JH, Hirsch JA, Chandra RV, Jhamb A, Thijs V, Brooks M, Asadi H. Antiplatelet Drugs for Neurointerventions: Part 2 Clinical Applications. *Clin Neuroradiol*. 2021 Sep;31(3):545-558. doi: 10.1007/s00062-021-00997-4. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33646319.
45. Richter GM, Palmaz JC, Noeldge G, et al. Blood flow and thrombus formation determine the development of stent neointima. *J Long Term Eff Med Implants* 2000;10:69–77.
46. Otake H, Shite J, Ako J, et al. Local determinants of thrombus formation following sirolimus-eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:459–66.
47. Hara M, Nishino M, Taniike M, et al. High incidence of thrombus formation at 18 months after paclitaxel-eluting stent implantation: angioscopic comparison with sirolimus-eluting stent. *Am Heart J* 2010;159:905–10.
48. Higo T, Ueda Y, Matsuo K, et al. Risk of in-stent thrombus formation at one year after drug-eluting stent implantation. *Thromb Res* 2011;128:431–4.
49. Nordeen JD, Patel AV, Darracott RM, et al. Clopidogrel resistance by P2Y12 platelet function testing in patients undergoing neuroendovascular procedures: incidence of ischemic and hemorrhagic complications. *JVascIntervNeuro*. 1 2013;6:26-34.
50. Aspirine – ANSM [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0303702.htm>
51. Clopidogrel – ANSM [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245911.htm>
52. Theofilis, P.; Sagris, M.; Oikonomou, E.; Antonopoulos, A.S.; Tsioufis, K.; Tousoulis, D. Factors Associated with Platelet Activation-Recent Pharmaceutical Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 3301. <https://doi.org/10.3390/ijms23063301>
53. Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Feb;8(2):151-8. doi: 10.1586/erc.09.172. PMID: 20136601.
54. Nawarskas JJ, Clark SM. Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev*. 2011 Mar-Apr;19(2):95-100. doi: 10.1097/CRD.0b013e3182099d86. PMID: 21285670.
55. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014 Oct;34(10):1077-90. doi: 10.1002/phar.1477. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25164528; PMCID: PMC4282310.
56. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in

- patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–85 CrossRef Medline
57. Le Quellec S, Bordet JC, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of Current Platelet Functional Tests for the Assessment of Aspirin and Clopidogrel Response. a Review of the Literature. *Thromb Haemost.* 2016 Sep 27;116(4):638–50.
 58. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
 59. Taylor LI, Dickerson JC, Dambrino RJ, et al. Platelet testing in flow diversion: a review of the evidence. *Neurosurg Focus.*2017;42:1-8.
 60. Brinjikji W, Lanzino G, Cloft HJ, et al. Platelet testing is associated with worse clinical outcomes for patients treated with the Pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2090–5.
 61. Li W, Zhu W, Wang A, et al. Effect of adjusted antiplatelet therapy on preventing ischemic events after stenting for intracranial aneurysms. *Stroke* 2021;52:3815–25.
 62. Anderson SD, Shah NK, Yim J, Epstein BJ. Efficacy and safety of ticagrelor: a reversible P2Y12 receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* 2010 Mar;44(3):524–37.
 63. Ghamasae P, Carr K, Johnson J, Grandhi R. Malignant stroke in a ticagrelor non-responder as a complication following aneurysm treatment with the Pipeline Embolization Device™. *Interv Neuroradiol.* 2017 Jun;23(3):297-300. doi: 10.1177/1591019917697473. Epub 2017 Apr 9. PMID: 28391744; PMCID: PMC5490868.
 64. Cooke GE, Goldschmidt-Clermont PJ. The safety and efficacy of aspirin and clopidogrel as a combination treatment in patients with coronary heart disease. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:815–26.
 65. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008;101:960–6.
 66. Heer T, Juenger C, Gitt AK, et al. Efficacy and safety of optimized antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel and enoxaparin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:325–32.
 67. Klein LW, Calvin JE. Use of clopidogrel in coronary stenting: what was the question? *J Am Coll Cardiol.* 1999 Dec;34(7):1895–8.
 68. Cooke GE, Goldschmidt-Clermont PJ. The safety and efficacy of aspirin and clopidogrel as a combination treatment in patients with coronary heart disease. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:815–26.
 69. Heer T, Juenger C, Gitt AK, et al. Efficacy and safety of optimized antithrombotic therapy with aspirin, clopidogrel and enoxaparin in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:325–32.
 70. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2002;288:2411-2420.
 71. Maldonado IL, Seris C, Mernes R, et al. Clopidogrel-related platelet inhibition: correlation with perioperative adverse events in neurointerventional procedures. *The eJournal of the European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy.* 2014.

72. Gupta R, Moore JM, Griessenauer CJ, et al. Assessment of dual-anti-platelet regimen for Pipeline embolization device placement: a survey of major academic neurovascular centers in the United States. *World Neurosurg* 2016;96:285–92 CrossRef Medline
73. Piotin M, Blanc R, Spelle L, Mounayer C, Piantino R, Schmidt PJ, Moret J. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):110-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558114. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19959540.
74. O’Kelly CJ, Spears J, Chow M, et al. Canadian experience with the pipeline embolization device for repair of unruptured intracranial aneurysms. *Am J Neuroradiol*. 2013;34:381-387.
75. Jabbour P, Chalouhi N, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, Randazzo C, et al. The Pipeline Embolization Device: learning curve and predictors of complications and aneurysm obliteration. *Neurosurgery*. 2013;73:113-120.
76. Hong Y, Wang YJ, Deng Z, Wu Q, Zhang JM. Stent-assisted coiling versus coiling in treatment of intracranial aneurysm: a systematic review and meta-analysis *PLoS One*. 2104;9:e82311.
77. Wiviott Stephen D., Antman Elliott M. Clopidogrel Resistance. *Circulation*. 2004 Jun 29;109(25):3064–7.
78. Gurbel PA, Bliden KP. Interpretation of platelet inhibition by clopidogrel and the effect of non-responders. *J Thromb Haemost* 2003;1:1318–19.
79. Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783–7.
80. Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, et al. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:281–85 CrossRef Medline
81. Nordeen JD, Patel AV, Darracott RM, et al. Clopidogrel resistance by P2Y12 platelet function testing in patients undergoing neuroendovascular procedures: incidence of ischemic and hemorrhagic complications. *J Vasc Interv Neurol* 2013;6:26–34 Medline
82. Fifi JT, Brockington C, Narang J, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:716–20 CrossRef Medline
83. Gandhi CD, Bulsara KR, Fifi J, et al; SNIS Standards and Guidelines Committee. Platelet function inhibitors and platelet function testing in neurointerventional procedures. *J Neurointerv Surg* 2014;6:567–77 CrossRef Medline
84. Flechtenmacher N, Kämmerer F, Dittmer R, et al. Clopidogrel resistance in neurovascular stenting: correlations between light transmission aggregometry, VerifyNow, and the Multiplate. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1953–58 CrossRef Medline
85. Gorelick PB, Farooq MU. Advances in our understanding of “resistance” to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke. *Stroke Res Treat* 2013;2013:727842 CrossRef Medline
86. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14;56(12):919–33.
87. Shim EJ, Ryu CW, Park S, Lee HN, Shin HS, Kim SB. Relationship between adverse events and antiplatelet drug resistance in neurovascular intervention: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2018 Oct;10(10):942–8.

88. Muller-Schunk S, Linn J, Peters N, et al. Monitoring of clopidogrel related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:786–91 CrossRef Medline
89. Daou B, Starke RM, Chalouhi N, et al. P2Y12 reaction units: effect on hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline Embolization Device. *Neurosurgery* 2016;78:27–33 CrossRef Medline
90. FDA Drug Safety Communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>. Accessed April 28, 2010.
91. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717846.
92. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375:283–93.
93. Capodanno D, Calvi V, Tamburino C. Effect size of ticagrelor over clopidogrel in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial: from statistics to clinical judgment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012;13:162–3.
94. Cheng JW. Ticagrelor: oral reversible P2Y(12) receptor antagonist for the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2012; 34:1209–20.
95. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121:1188-1199.
96. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060. Epub 2016 May 10. PMID: 27160892.
97. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):207–17.
98. Hanel RA, Taussky P, Dixon T, et al. Safety and efficacy of ticagrelor for neuroendovascular procedures: a single-center initial experience. *J Neurointerv Surg* 2014;6:320–22 CrossRef
99. Moore JM, Adeeb N, Shallwani H, et al. A multicenter cohort comparison study of the safety, efficacy, and cost of ticagrelor compared to clopidogrel in aneurysm flow diverter procedures. *Neurosurgery* 2017;81:665–71 CrossRef Medline
100. Park KY, Ozaki T, Kostynskyy A, Kortman H, Hilario A, Nicholson P, Agid R, Krings T, Pereira VM. Ticagrelor versus Clopidogrel in the Dual Antiplatelet Regimen for Intracranial Stenting or Flow-Diverter Treatment for Unruptured Cerebral Aneurysms: A Single-Center Cohort Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Sep;42(9):1638-1644. doi: 10.3174/ajnr.A7216. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34244132; PMCID: PMC8423043.

101. Soize S, Foussier C, Manceau PF, et al. Comparison of two preventive dual antiplatelet regimens for unruptured intracranial aneurysm embolization with flow diverter/disrupter: a matched cohort study comparing clopidogrel with ticagrelor. *J Neuroradiol* 2019;46:378–83 CrossRef Medline
102. Narata AP, Amelot A, Bibi R, et al. Dual antiplatelet therapy combining aspirin and ticagrelor for intracranial stenting procedures: a retrospective single center study of 154 consecutive patients with unruptured aneurysms. *Neurosurgery* 2019;84:77–83 CrossRef Medline
103. Kim SH, Lee H, Kim SB, et al. Differences in thromboembolism after stent-assisted coiling for unruptured aneurysms between aspirin plus clopidogrel and ticagrelor. *J Clin Neurosci* 2020;82:128–33 CrossRef Medline
104. Caroff J, Aubert L, Lavenu-Bombled C, Figueiredo S, Habchi K, Cortese J, Eugene F, Ognard J, Tahon F, Forestier G, Ifergan H, Zhu F, Hak JF, Reyre A, Laubacher M, Traore A, Desilles JP, Derraz I, Moreno R, Bintner M, Charbonnier G, Le Bras A, Veunac L, Gariel F, Redjem H, Sedat J, Tessier G, Dumas V, Gauberti M, Chivot C, Consoli A, Bricout N, Tuilier T, Guedon A, Pop R, Thouant P, Bellanger G, Zannoni R, Soize S, Richter JS, Heck O, Mihalea C, Burel J, Girot JB, Shotar E, Gazzola S, Boulouis G, Kerleroux B; JENI Research Collaboration. Antithrombotic therapies for neurointerventional surgery: a 2021 French comprehensive national survey. *J Neurointerv Surg.* 2023 Apr;15(4):402-407. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-018601. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35347058.
105. Gory B, Berge J, Bonafé A, Pierot L, Spelle L, Piotin M, Biondi A, Cognard C, Mounayer C, Sourour N, Barbier C, Desal H, Herbreteau D, Chabert E, Brunel H, Ricolfi F, Anxionnat R, Decullier E, Huot L, Turjman F; DIVERSION Investigators. Flow Diverters for Intracranial Aneurysms: The DIVERSION National Prospective Cohort Study. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):3471-3480. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024722. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31765296.
106. Adeeb N, Griessenauer CJ, Foreman PM, et al. Use of platelet function testing before pipeline embolization device placement. *Stroke.* 2017;48:1322-1330.
107. PAXANTHOS et al
108. Akbari SH, Reynolds MR, Kadkhodayan Y, Cross DT 3rd, Moran CJ. Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures. *J Neurointerv Surg.* 2013 Jul;5(4):337-43. doi: 10.1136/neurintsurg-2012-010334. Epub 2012 May 3. PMID: 22555594; PMCID: PMC3686254.
109. Laurent D, Dodd WS, Small C, Gooch MR, Ghosh R, Goutnik M, Blatt T, Porche K, Geh N, Adamczak S, Polifka AJ, Brzezicki G, Hoh B, Chalouhi N. Ticagrelor resistance: a case series and algorithm for management of non-responders. *J Neurointerv Surg.* 2022 Feb;14(2):179-183. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017638. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34215660.
110. Chien SC, Chen CC, Chen CT, Wang AY, Hsieh PC, Yeap MC, Liu ZH, Wang YC, Liu YT. Ticagrelor versus clopidogrel in stent-assisted coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol.* 2022 Oct;28(5):568-574. doi: 10.1177/15910199211054959. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34792425; PMCID: PMC9511617.
111. Piotin M, Blanc R. Balloons and stents in the endovascular treatment of cerebral aneurysms: vascular anatomy remodeled. *Front Neurol.* 2014 Apr 8;5:41. doi: 10.3389/fneur.2014.00041. PMID: 24782817; PMCID: PMC3986530.
112. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD,

- Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485. Epub 2017 Jan 25. Erratum in: *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e646. Erratum in: *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10):e196. PMID: 28122885; PMCID: PMC5408160.
113. Lee SY, Hong MK, Palmerini T, Kim HS, Valgimigli M, Feres F, Colombo A, Gilard M, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Stone GW. Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Elderly Patients: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From 6 Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Mar 12;11(5):435-443. doi: 10.1016/j.jcin.2017.10.015. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454730.
114. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo JP, 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 Oct;41(10):2247-53. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589911. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20798369.
115. Guimaraens L, Vivas E, Saldaña J, Llibre JC, Gil A, Balaguer E, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Ois A. Efficacy and safety of the dual-layer flow-diverting stent (FRED) for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2020 May;12(5):521-525. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015371. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31653756; PMCID: PMC7231461.
116. Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ariotti S, Akkerhuis KM, Karagiannis A, Windecker S, Valgimigli M; HI-TECH investigators. Adenosine and Ticagrelor Plasma Levels in Patients With and Without Ticagrelor-Related Dyspnea. *Circulation*. 2018 Aug 7;138(6):646-648. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034489. PMID: 29794083.
117. Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics. *Drug Metab Dispos*. 2011 Apr;39(4):703-10. doi: 10.1124/dmd.110.037143. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21177984.
118. Teng R, Mitchell PD, Butler KA. Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):477-87. doi: 10.1007/s00228-012-1369-4. Epub 2012 Aug 25. PMID: 22922682.
119. Teng R, Butler K. A pharmacokinetic interaction study of ticagrelor and digoxin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;69(10):1801-8. doi: 10.1007/s00228-013-1543-3. Epub 2013 Jun 9. PMID: 23748750
120. Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med* 2015;372:196–97 CrossRef Medline
121. Bertling A, Fender AC, Schungel L, et al. Reversibility of platelet P2Y12 inhibition by platelet supplementation: ex vivo and in vitro comparisons of prasugrel,
122. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, et al. Antibody-based ticagrelor reversal agent in healthy volunteers. *N Engl J Med* 2019;380:1825–33 CrossRef Medline
123. Bentracimab – Reverse-it [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from : <https://phasebio.com/clinical-trials/reverse-it/>

124. Scott DM, Norwood RM, Parra D. P2Y₁₂ inhibitors in cardiovascular disease: focus on prasugrel. *Ann Pharmacother* 2009;43:6476 CrossRef Medline
125. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31 CrossRef Medline 84.
126. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15 CrossRef Medline
127. Higashiguchi S, Sadato A, Nakahara I, et al. Reduction of thromboembolic complications during the endovascular treatment of unruptured aneurysms by employing a tailored dual antiplatelet regimen using aspirin and prasugrel. *J Neurointerv Surg* 2021 Feb 25. CrossRef Medline

Vu, le Directeur de Thèse


Dr Kevin JANOT
Service de Radiologie Neuroanatomie
Hôpital Bretonneau
CHRU de Tours
RPPS 10181024379

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

DONNARD Baptiste

75 pages – 10 tableaux – 16 figures

Résumé : Sécurité et efficacité du ticagrelor en neuroradiologie interventionnelle dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus

INTRODUCTION

Une double anti-agrégation plaquettaire est nécessaire pour prévenir les complications thromboemboliques en cas d'utilisation d'un stent. L'association aspirine et clopidogrel est remise en cause en raison d'une variabilité de réponse au clopidogrel pouvant être responsable de complication. Le ticagrelor est une alternative au clopidogrel. L'objectif de ce travail était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du ticagrelor associé à l'aspirine dans les procédures neurovasculaires.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de l'évolution clinico-radiologique des patients sous une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et ticagrelor après embolisation d'un anévrisme intracrânien non rompu au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre 2013 et 2021.

RESULTATS

Cinq cents onze patients ont bénéficié de 540 procédures d'embolisation avec stenting justifiant une double anti-agrégation par aspirine et ticagrelor en post-opératoire. L'âge médian était de 54 ans et 370 (72%) des patients étaient des femmes. Vingt-sept patients (5%) ont présenté des complications ischémiques et 13 patients (2,4%) ont présenté des complications hémorragiques. La dose d'héparine injectée pendant la procédure semblait significativement associée aux complications hémorragiques (70 UI/kg : 5 patients (6,85%), 50 UI/kg : 5 (1,27%) et 35 UI/kg : 3 (4,05%) ; $p=0,010$).

CONCLUSION

Associé à l'aspirine, le ticagrelor semble être une alternative efficace au clopidogrel sans surrisque hémorragique chez les patients embolisés d'un anévrisme intracrânien non rompu.

Mots clés : *Anévrisme, ticagrelor, flow-diverter, neuroradiologie, neuroradiologie interventionnelle*

Jury :

Président du Jury : Professeur Denis ANGOULVANT
Directeur de thèse : Docteur Kevin JANOT
Membres du Jury : Professeur Patrick FRANCOIS
Docteur Richard BIBI
Docteur Jean Baptiste VALENTIN

Date de soutenance : le 9 juin 2023

DONNARD Baptiste

75 pages – 10 tableaux – 16 figures

Résumé : Sécurité et efficacité du ticagrelor en neuroradiologie interventionnelle dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus

INTRODUCTION

Une double anti-agrégation plaquettaire est nécessaire pour prévenir les complications thromboemboliques en cas d'utilisation d'un stent. L'association aspirine et clopidogrel est remise en cause en raison d'une variabilité de réponse au clopidogrel pouvant être responsable de complication. Le ticagrelor est une alternative au clopidogrel. L'objectif de ce travail était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du ticagrelor associé à l'aspirine dans les procédures neurovasculaires.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de l'évolution clinico-radiologique des patients sous une double anti-agrégation plaquettaire par aspirine et ticagrelor après embolisation d'un anévrisme intracrânien non rompu au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre 2013 et 2021.

RESULTATS

Cinq cents onze patients ont bénéficié de 540 procédures d'embolisation avec stenting justifiant une double anti-agrégation par aspirine et ticagrelor en post-opératoire. L'âge médian était de 54 ans et 370 (72%) des patients étaient des femmes. Vingt-sept patients (5%) ont présenté des complications ischémiques et 13 patients (2,4%) ont présenté des complications hémorragiques. La dose d'héparine injectée pendant la procédure semblait significativement associée aux complications hémorragiques (70 UI/kg : 5 patients (6,85%), 50 UI/kg : 5 (1,27%) et 35 UI/kg : 3 (4,05%) ; $p=0,010$).

CONCLUSION

Associé à l'aspirine, le ticagrelor semble être une alternative efficace au clopidogrel sans surrisque hémorragique chez les patients embolisés d'un anévrisme intracrânien non rompu.

Mots clés : *Anévrisme, ticagrelor, flow-diverter, neuroradiologie, neuroradiologie interventionnelle*

Jury :

Président du Jury : Professeur Denis ANGOULVANT
Directeur de thèse : Docteur Kevin JANOT
Membres du Jury : Professeur Patrick FRANCOIS
Docteur Richard BIBI
Docteur Jean Baptiste VALENTIN

Date de soutenance : le 9 juin 2023