**U. F. R DES SCIENCES DE SANTE**
**CIRCONSCRIPION MEDECINE**

---

**ANNEE 2016**

N°

# Impact de la résistance biologique au clopidogrel dans la survenue de complications thromboemboliques après traitement endovasculaire par stents des anévrismes intracrâniens.

## THESE

Présentée
à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine
et soutenue publiquement le 1er juillet 2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par **GASTALDI Céline**

Née le 03/07/1987

à Marseille (13)

**U. F. R DES SCIENCES DE SANTE**
**CIRCONSCRIPION MEDECINE**

---

**ANNEE 2016**

N°

# Impact de la résistance biologique au clopidogrel dans la survenue de complications thromboemboliques après traitement endovasculaire par stents des anévrismes intracrâniens.

## THESE

Présentée
à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine
et soutenue publiquement le 1er juillet 2016
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par **GASTALDI Céline**

Née le 03/07/1987

à Marseille (13)

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

Année Universitaire 2015-2016

UFR des Sciences de Santé

au 1er Mai 2016

| | |
|---|---|
| **Doyen :** | **M. Frédéric HUET** |
| 1er Assesseur : | M. Yves ARTUR |
| Assesseurs : | Mme Laurence DUVILLARD |
| | M. Pablo ORTEGA-DEBALLON |
| | M. Marc MAYNADIE |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | | Discipline |
|---|---|---|---|
| M. | Marc | **BARDOU** | Pharmacologie clinique |
| M. | Jean-Noël | **BASTIE** | Hématologie - transfusion |
| M. | Emmanuel | **BAULOT** | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. | Laurent | **BEDENNE** | Gastroentérologie et hépatologie |
| M. | Yannick | **BEJOT** | Neurologie |
| M. | Charles | **BENAIM** | Médecine physique et réadaptation |
| | | | (Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016) |
| M. | Alain | **BERNARD** | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. | Jean-François | **BESANCENOT** | Médecine interne |
| Mme | Christine | **BINQUET** | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. | Bernard | **BONIN** | Psychiatrie d'adultes |
| Mme | Claire | **BONITHON-KOPP** | Thérapeutique |
| M. | Philippe | **BONNIAUD** | Pneumologie |
| M. | Alain | **BONNIN** | Parasitologie et mycologie |
| M. | Bernard | **BONNOTTE** | Immunologie |
| M. | Olivier | **BOUCHOT** | Chirurgie cardiovasculaire et thoracique |
| M. | Belaid | **BOUHEMAD** | Anesthésiologie - réanimation chirurgicale. |
| M. | Alexis | **BOZORG-GRAYELI** | ORL |
| M. | Alain | **BRON** | Ophtalmologie |
| M. | Laurent | **BRONDEL** | Physiologie |
| M. | François | **BRUNOTTE** | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. | Patrick | **CALLIER** | Génétique |
| M. | Philippe | **CAMUS** | Pneumologie |
| M. | Jean-Marie | **CASILLAS-GIL** | Médecine physique et réadaptation |
| Mme | Catherine | **CHAMARD-NEUWIRTH** | Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière |
| M. | Pierre-Emmanuel | **CHARLES** | Réanimation |
| M. | Pascal | **CHAVANET** | Maladies infectieuses |
| M. | Nicolas | **CHEYNEL** | Anatomie |
| M. | Alexandre | **COCHET** | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. | Luc | **CORMIER** | Urologie |
| M. | Yves | **COTTIN** | Cardiologie |
| M. | Charles | **COUTANT** | Gynécologie-obstétrique |
| M. | Gilles | **CREHANGE** | Oncologie-radiothérapie |
| Mme | Catherine | **CREUZOT-GARCHER** | Ophtalmologie |
| M. | Frédéric | **DALLE** | Parasitologie et mycologie |
| M. | Serge | **DOUVIER** | Gynécologie-obstétrique |
| Mme | Laurence | **DUVILLARD** | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme | Laurence | **FAIVRE-OLIVIER** | Génétique médicale |
| Mme | Patricia | **FAUQUE** | Biologie et Médecine du Développement |
| Mme | Irène | **FRANCOIS-PURSSELL** | Médecine légale et droit de la santé |
| M. | Pierre | **FUMOLEAU** | Cancérologie |
| M. | François | **GHIRINGHELLI** | Cancérologie |
| M. | Claude | **GIRARD** | Anesthésiologie – réanimation chirurgicale |
| M. | Maurice | **GIROUD** | Neurologie |
| M. | Vincent | **GREMEAUX** | Médecine physique et réadaptation |
| M. | Patrick | **HILLON** | Thérapeutique |
| M. | Frédéric | **HUET** | Pédiatrie |
| M. | Pierre | **JOUANNY** | Gériatrie |
| M. | Denis | **KRAUSE** | Radiologie et imagerie médicale |
| M. | Gabriel | **LAURENT** | Cardiologie |
| M. | Côme | **LEPAGE** | Gastroentérologie et hépatologie |
| M. | Romaric | **LOFFROY** | Radiologie et imagerie médicale |
| M. | Luc | **LORGIS** | Cardiologie |
| M. | Jean-Francis | **MAILLEFERT** | Rhumatologie |
| M. | Philippe | **MAINGON** | Cancérologie-radiothérapie |
| M. | Cyriaque Patrick | **MANCKOUNDIA** | Gériatrie |
| M. | Laurent | **MARTIN** | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. | David | **MASSON** | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | Marc | **MAYNADIE** | Hématologie - transfusion |
| M. | Thibault | **MOREAU** | Neurologie |

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | Klaus Luc | **MOURIER** | Neurochirurgie |
| Mme | Christiane | **MOUSSON** | Néphrologie |
| M. | Paul | **ORNETTI** | Rhumatologie |
| M. | Pablo | **ORTEGA-DEBALLON** | Chirurgie Générale |
| M. | Jean-Michel | **PETIT** | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| M. | Lionel | **PIROTH** | Maladies infectieuses |
| Mme | Catherine | **QUANTIN** | Biostatistiques, informatique médicale |
| M. | Patrick | **RAT** | Chirurgie générale |
| M. | Jean-Michel | **REBIBOU** | Néphrologie |
| M. | Frédéric | **RICOLFI** | Radiologie et imagerie médicale |
| M. | Paul | **SAGOT** | Gynécologie-obstétrique |
| M. | Emmanuel | **SAPIN** | Chirurgie Infantile |
| M. | Henri-Jacques | **SMOLIK** | Médecine et santé au travail |
| M. | Eric | **STEINMETZ** | Chirurgie vasculaire |
| M. | Jean-Raymond | **TEYSSIER** | Génétique moléculaire |
| Mme | Christel | **THAUVIN** | Génétique |
| M. | Pierre | **VABRES** | Dermato-vénéréologie |
| M. | Bruno | **VERGES** | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| M. | Narcisse | **ZWETYENGA** | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |

## PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE D'URGENCE

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | Bruno | **MANGOLA** | (du 01/05/2016 au 14/11/2016) |

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | Frédéric | **MICHEL** | (surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019) |
| M. | Roger | **BRENOT** | (surnombre jusqu'au 31/08/2018) |
| Mme | Monique | **DUMAS-MARION** | (surnombre jusqu'au 31/08/2018) |
| M. | Marc | **FREYSZ** | (surnombre jusqu'au 31/08/2016) |
| M. | Philippe | **ROMANET** | (surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016) |
| M. | Pierre | **TROUILLOUD** | (surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017) |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

| | | | **Discipline Universitaire** |
|---|---|---|---|
| M. | Sylvain | **AUDIA** | Médecine interne |
| Mme | Shaliha | **BECHOUA** | Biologie et médecine du développement |
| Mme | Marie-Claude | **BRINDISI** | Nutrition |
| M. | Jean-Christophe | **CHAUVET-GELINIER** | Psychiatrie, psychologie médicale |
| M. | Alexis | **DE ROUGEMONT** | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| M. | Olivier | **FACY** | Chirurgie générale |
| Mme | Ségolène | **GAMBERT-NICOT** | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme | Françoise | **GOIRAND** | Pharmacologie fondamentale |
| Mme | Agnès | **JACQUIN** | Physiologie |
| M. | Sylvain | **LADOIRE** | Histologie |
| M. | Alain | **LALANDE** | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. | Louis | **LEGRAND** | Biostatistiques, informatique médicale |
| Mme | Stéphanie | **LEMAIRE-EWING** | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | André | **PECHINOT** | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| M | Maxime | **SAMSON** | Médecine interne |
| M. | Benoit | **TROJAK** | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| M. | Paul-Mickaël | **WALKER** | Biophysique et médecine nucléaire |

## PROFESSEURS EMERITES

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | Jean | **CUISENIER** | (01/09/2014 au 31/08/2017) |
| M. | Jean-Pierre | **DIDIER** | (01/09/2011 au 31/08/2017) |
| M. | Jean | **FAIVRE** | (01/09/2012 au 31/08/2018) |
| M | Philippe | **GAMBERT** | (01/09/2014 au 31/08/2017) |
| M. | François | **MARTIN** | (01/09/2012 au 31/08/2018) |
| M. | Pierre | **POTHIER** | (01/09/2015 au 31/08/2018) |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | Jean-Noël | **BEIS** | Médecine Générale |

## PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mme | Patricia | **MERCIER** | Médecine Générale |
| M. | Gilles | **MOREL** | Médecine Générale |

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mme | Catherine | **AUBRY** | Médecine Générale |
| M. | Didier | **CANNET** | Médecine Générale |
| M. | Clément | **CHARRA** | Médecine Générale |
| M. | Arnaud | **GOUGET** | Médecine Générale |
| M. | François | **MORLON** | Médecine Générale |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | Didier | **CARNET** | Anglais |
| M. | Jean-Pierre | **CHARPY** | Anglais |
| Mme | Catherine | **LEJEUNE** | Pôle Epidémiologie |
| M. | Gaëtan | **JEGO** | Biologie Cellulaire |
| Mme | France | **MOUREY** | Sciences et techniques des activités physiques et sportives |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mme | Marianne | **ZELLER** | Physiologie |

## PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mme | Marceline | **EVRARD** | Anglais |
| Mme | Lucie | **MAILLARD** | Anglais |

## PROFESSEURS CERTIFIES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mme | Anaïs | **CARNET** | Anglais |
| M. | Philippe | **DE LA GRANGE** | Anglais |
| Mme | Virginie | **ROUXEL** | Anglais (Pharmacie) |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mme | Evelyne | **KOHLI** | Immunologie |
| M. | François | **GIRODON** | Sciences biologiques, fondamentales et cliniques |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | Mathieu | **BOULIN** | Pharmacie clinique |
| M. | Philippe | **FAGNONI** | Pharmacie clinique |
| M. | Frédéric | **LIRUSSI** | Toxicologie |
| M. | Marc | **SAUTOUR** | Botanique et cryptogamie |
| M. | Antonin | **SCHMITT** | Pharmacologie |

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

# COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Fréderic RICOLFI (CHU Dijon)

Membres : Monsieur le Professeur Maurice GIROUD (CHU Dijon)
Monsieur le Professeur Denis KRAUSE (CHU Dijon)
Monsieur le Docteur Emmanuel DE MAISTRE (CHU Dijon)
Monsieur le Docteur Pierre THOUANT (CHU Dijon)

***Monsieur le Président du Jury,***

***Monsieur le Professeur Frédéric RICOLFI,***

*Vous me faites l'immense honneur d'accepter de présider cette thèse et de juger ce travail.*

*Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez apporté tout au long de mon internat. Votre savoir encyclopédique et votre parfaite maîtrise technique force l'admiration. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

***Monsieur le Professeur Maurice GIROUD,***

*Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en remercie.*

*Votre savoir et votre gentillesse sont connus de tous.*

*Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.*

***Monsieur le Professeur Denis KRAUSE,***

*Vous me faites honneur juger ce travail et je vous en suis reconnaissante.*

*Je vous remercie pour l'enseignement et tout le soutien que vous m'avez apportés durant mes études. Paternaliste envers vos internes, votre sympathie est particulièrement appréciée de tous.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.*

***Monsieur le Docteur Emmanuel DE MAISTRE,***

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour tout le temps que vous m'avez accordé et les conseils précieux que vous m'avez donnés pour ce travail de thèse.*

*Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.*

***Monsieur le Docteur Pierre THOUANT,***

*Je te remercie d'avoir accepté de me guider dans la réalisation de ce travail, tes conseils ont été précieux.*

*Malgré ces «  airs distants » que tu aimes laisser paraître d'une façon générale, il n'y en a pas moins derrière une personne très attentive au monde qui l'entoure, bienveillante et extrêmement généreuse. Merci de m'avoir rassuré et donné confiance en moi quand je débutais la radiologie (et ce n'était pas facile !!). L'arrivée de Margaux t'a transformé, toi qui aimais bien charrier les « papa poules » le jour où ton tour est venu tu es devenu le père truand le plus gaga d'entre tous !*

## A ceux qui m'ont appris,

## BOCAGE :

**Adrien Chavent,** merci pour ta gentillesse et ta disponibilité à toute heure. Ta modestie est exemplaire et ton savoir monumental ! Merci pour ces « Halloween party » dignes de ce nom !

**Nathalie Baudouin,** Je n'ai jamais vu radiologue aussi rigoureuse que toi ! Tes connaissances anatomiques m'impressionneront toujours, merci de m'avoir initié au monde obscur de la spectro.. Merci « ma biche » !!

**Charlotte Voguet et Marie-Charlotte Roche**, les 2 acolytes ! Chacha et Chéché ça a été un plaisir de travailler avec vous ce semestre de neuroradio, dans la bonne humeur, les blagues et entre quelques pauses café-croissants beurrés (pour Charlotte !!) ou en musique («avec Robin Thicke » pour Marie Charlotte) je me suis régalée !

**Martine Coudert**, merci d'avoir encadré mes débuts et d'être présente pour nous soutenir au TDM des urgences.

**Jean Pierre Cercueil,** je fais partie des dernières promotions qui ont eu la chance et l'honneur de travailler avec vous. Toujours disponible pour les internes, vous nous avez sorti de situations compliquées plus d'une fois ! Votre aisance en salle d'interventionnel et vos connaissances sont impressionnantes. Je suis sûre que vous allez bien profiter de votre famille maintenant et que vous ne vous ennuierez pas !

**Professeur Romaric Loffroy,** merci pour ton enseignement. Je ne t'ai jamais vu compter les heures de travail ou les examens. Ton dévouement pour les patients et le service est un modèle pour nous.

**Toute l'équipe des manip du CHU**, consciencieux et appliqués, merci pour toutes ces vacations et gardes dans la bonne humeur (agrémentés de petits plats ou gâteaux faits maison hein **Karine** !!).

## CGFL :

**Sylvaine,** vous avez réussi à éclaircir l'obscur monde de la sénologie. Vous transmettez votre savoir avec dévouement, c'est un réel plaisir de profiter au quotidien de votre enseignement. Vous faites preuve d'une pédagogie exemplaire à chaque nouveau semestre. Merci de m'avoir transmis cette passion qui est aujourd'hui devenue la mienne. J'aurais aimé que vous partagiez ce moment avec nous.

**France,** je n'ai pas encore élucidé comment tu pouvais être aussi mince en mangeant autant !! Ton côté hyper active est peut être une piste.. ! Merci d'être toujours disponible pour nous les internes, toujours de bonne humeur et merci pour toutes ces histoires amusantes que tu nous racontes entre 2 examens !

**Nat Mejean,** c'est sûr dans une autre vie tu étais chef de chantier !! Je savais que tes connaissances médicales étaient impressionnantes par contre j'avais sous estimé ton pouvoir de persuasion, c'est passé pas loin ;-) !!

**Olivier Varbédian,** « mieux que des images, des mots heuuu non mieux que des mots, des images » !! Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et ton humour ! C'est un réel plaisir de travailler avec toi.

**Toute l'équipe du CGFL, manip et secrétaires**, merci pour votre accueil chaleureux, vos indénombrables gateaux et votre gentillesse.

## MACON :

**Thierry Guillemain,** grâce à toi j'ai découvert que même en radiologie les patients pouvaient apprécier et venir voir exprès « leur radiologue». Merci pour ton humanité et pour l'accueil chaleureux que vous m'avez donné avec **Eliane**.

**Thomas Euvrard**, mais vous êtes combien dans ta tête ?? J'ai essayé de compter plusieurs fois mais je m'y suis perdue ! Tu m'impressionnes par ta capacité à gérer tous les problèmes et en ayant toujours une longueur d'avance sur les autres. Ta rapidité et tes performances radiologiques sont incroyables.

**Anne, Emmanoil, Jacques, Clotilde**, merci pour votre disponibilité et votre enseignement.

**Dr Marx, Mathieu, Damien, Hélène et Édouard**, j'ai adoré ce semestre à vos côtés je n'en garde que des bons souvenirs. Les 3 jeunes assistants vous formiez une belle brochette! Votre solidarité et votre complicité étaient belles à voir… Merci pour tous ces bons moments.

**Toute l'équipe de la polyclinique et du CH de Macon**, merci pour votre accueil et votre gentillesse.

## MARSEILLE :

**Professeur Champsaur et toute l'équipe de Sainte Marguerite**, je vous remercie pour les 6 mois d'inter CHU passés à vos côtés. Ce stage a été pour moi une expérience très riche professionnellement et humainement.

**Professeur Bartoli**, votre dévouement et votre disponibilité pour les internes est remarquable. Merci pour tous les conseils précieux que vous m'avez donné.

POUR LA MAJORITE D'ENTRES VOUS, LA THESE VA SE REDUIRE AUX REMERCIEMENTS.. ! JE VAIS DONC ESSAYER DE M'APPLIQUER !

***A ma famille,*** *on ne peut pas dire que l'on soit vraiment une famille « nombreuse » !! Mais ce n'est pas la quantité mais la qualité qui compte on le sait ! Chacun d'entres vous correspond à un pilier de ma vie, grâce à vous les moments en famille me ressourcent…*

**Ma ptite Maman (Manou/Maminouchette !!)**, toujours classe, douce, affectueuse, attentive.. Tu m'as soutenue dans toutes mes épreuves, le parcours a été long mais promis c'est bientôt fini !! Tu fais partie de ces rares personnes, entières, qui ne « calculent » pas et sont présentes pour les autres surtout dans les moments difficiles..
Merci pour tout l'amour que tu apportes chaque jour à ta petite souris.

**Papa (Papounet !),** alors en 4 mots pour moi??! Blagueur (moqueur !!!), sociable, conseiller et sensible. Tu es l'exemple même qu'à partir de rien on peut tout avoir, avec de la motivation et du travail. J'adore quand tu nous racontes des histoires qui sont toujours drôles et ton regard à l'affût de la moindre bêtise que les autres vont faire !! Merci pour ces conseils précieux aussi bien personnel que professionnel.

**Marion**, ma grande sœur, tu étais une maman déjà depuis longtemps avec moi... toujours à te soucier des autres et à ne pas vouloir les contrarier tu t'en oublie parfois toi même.. J'adore la complicité qu'il y a entre nous, les liens qui nous unissent sont extrêmement forts, je sais qu'on sera toujours là l'une pour l'autre.
Tu m'as épaté avec ta pharmacie et tes capacités de manager ton équipe. Je te trouve vraiment épanouie.
**Joel,** merci de m'avoir donné une filleule aussi belle et adorable! Vous formez déjà une famille magnifique j'ai hâte qu'elle s'agrandisse !

**Ma tatie**, malgré tout, tu es là et fait partie de moi chaque jour. La famille représente la chose la plus importante et je l'ai appris tôt grâce à toi..

**Mes grands parents maternels, Papi,** malgré toutes les épreuves que la vie t'a imposées, tu as mené une carrière médicale exemplaire**,** tu t'es dévoué à tes patients toute ta vie d'ailleurs tous ceux qui t'ont connu s'en souviennent encore.. **Mamie,** je ne pensais pas qu'on pouvait être autant en forme à plus de 95 ans !! Ta mémoire m'épatera toujours !

**Ma tante Marie-Jeanne,** toi aussi tu as suivi le chemin de ton père, brillante, tu t'es imposée dans ce milieu, acharnée de travail il faut quand même que tu profites de la vie et des moments en famille !

**François (Pioupiou !)**, comment te remercier pour … tellement de choses !! Tu réponds présent à chaque fois, me conseille, me supporte (!!). Bienveillant, aimant, tenace, tu as les « épaules » pour supporter beaucoup de choses, tu es toujours à la hauteur, me rassures, me surprends un peu plus chaque jours... Merci de me redonner le sourire quand ça ne va pas… J'ai énormément de chance de t'avoir, même si la suite sera difficile on ne laissera pas tomber !

**Simone et Charles,** merci de m'avoir accueilli dans votre famille les bras ouverts**.** Vous donnez toujours tout sans rien attendre en retour, vous êtes d'une gentillesse extrême. Merci pour ces repas en famille « vivants » et toujours animés d'une multitude d'histoires !

**Florence et Sophie S**, si il y a bien un gêne commun à tous les membres de la famille c'est votre gentillesse ! **Sophie**, du haut de tes 25 ans ;-) tu es de plus en plus belle, toujours le sourire au lèvre, douce et bienveillante envers les autres. **Florence**, « la petite dernière » ne s'est pas dégonflée ! Tu as fait preuve d'une maturité et d'une volonté d'enfer pour ce concours. Toujours le petit mot gentil pour les autres, rigolote et hyper attachante ça me fait plaisir de te voir t'épanouir de jour en jour dans ce monde de la médecine.

***A mes amis du sud,*** *malgré la distance vous m'avez soutenu pour les moments difficiles, on ne s'est pas éloigné au contraire.. Merci d'être là, de me faire rire quand je suis triste et de m'encourager quand ma motivation faillit.*

**Marina (Titou),** nos premières photos ensemble datent de la 1ère année de maternelle, je crois qu'à l'époque on aimait déjà se confier l'une à l'autre et débriefer des potins !!!! Réactive, pertinente, à l'écoute, tu es une Amie précieuse, tu souffres d'être fille unique mais pour moi tu es plus qu'une meilleure amie, on a grandi, ri et pleuré ensemble.. Les prochaines pages du livre seront encore écrites ensemble et elles seront belles crois moi !

**Anna-Clara (Nana),** je pense que la première fois qu'on s'est vu on a du rigoler avant même de se parler ! Je te dois pas mal de mes plus gros fous rires !! Tu es une amie fidèle, j'adore ta spontanéité, ta franchise et ta joie de vivre, nos restaus quotidiens sont des vrais moments de bonheurs (même si tu choisis pas toujours bien les restaus ;-) ). **Ben,** je te souhaite du courage, maintenant qu'elle est propriétaire de sa pharmacie tu vas en baver !! Merci pour le soutien inconditionnel que tu lui apportes, vous être vraiment très beau tous les 2 !

**Caro (ma bastid !),** « Mais où est mon ski ?? Où êtes vous les filles ? Oh pétard je vois plus rien mon gant prend feu !!!!! » jJe crois que ce fou rire a été le déclencheur de notre amitié ! Ce we là on peut pas dire qu'on se soit énormément sociabilisé, mais j'ai fait une belle rencontre car tu es devenu une de mes meilleures amies. Une vraie maman avant l'heure, tu m'impressionnes par ta capacité d'organisation et ta maturité. Merci pour ton soutien, ta gentillesse et ta bonne humeur.

**Helena (mon petit chat),** si j'en suis là aujourd'hui c'est d'abord grâce à toi ! Le coach parfait de P1 encore une fois merci… Toujours classe, posée, sereine, tu as réussi à mener ta vie de femme, de médecin et de maman parfaitement (je pensais qu'avec le 2ième tu montrerais quelques faiblesses mais même pas !!!) sans oublier d'être une amie sincère toujours à l'écoute (et de bons conseils!). **Yo,** la machine à laver a commencé a tourner il y a 3 ans avec Liz et elle n'est pas prête de s'arrêter maintenant ! Toujours marrant, tu me fais délirer quand tu racontes tes histoires  et tes peurs de tout genre !

**Flo (mon Bec),** « Bec de banane est térrifiééé?! Mr Bec de banane peluche! » J'étais obligé de la sortir celle là ! Il est loin le temps des soirées au Bazaar en polo verte et des afters Macdo sur la plage en scooter !! Malgré tes départs répétés à l'autre bout du monde et mon escapade en bourgogne, on ne s'est jamais lâché, et on est resté présent l'un pour l'autre dans les coups durs.. Même si tu peux être d'une mauvaise foi terrible de temps en temps (cf ton planning de ministre !!!) tu sais encore mieux être attentionné et à l'écoute. Derrière ce petit minet se cache quelqu'un d'authentique avec de vraies valeurs familiales et d'amitiés.

**Cam Lav (mon petit bichon),** mon petit ouragan d'histoires plus folles et amusantes les unes que les autres (« Et là, je lui ai dit… puis il m'a répondu… et alors là je lui ai dit… » !!!). Mais entre 2 histoires, tu as tes moments de lucidité, et tu es un grand cœur sensible et une amie fidèle avant tout. Tu aimes profiter de la vie, toujours marrante, spontanée, tu dégages une énergie positive autour de toi.

**Marie Courty,** j'adore ta simplicité et ton côté naturel peu importe où et avec qui tu te trouves. On a toutes les 2 embarqué dans ce car « disco » il y a bientôt 8 ans et ça a été le début d'une longue liste de soirées étudiantes ! Ce sont des trop bons souvenirs ! Je crois qu'on n'aura pas raté beaucoup !!! J'aurais aimé que tu sois avec nous ce soir pour partager ce moment, j'espère qu'une fois l'internat terminé que ce soit à Paris ou Marseille on aura l'occasion de se voir plus souvent.

**Anne (AA !),** nos chemins se sont croisés ce we d'intégration de P1 et ça a matché tout de suite ! Ma partenaire de « tchin » on en aura passé des soirées alcoolisées au maxi club !! Que des bons souvenirs de cette période insouciante on nous n'avions pas trop de contraintes ! Brillante, vive, tu sais toujours où tu vas, j'espère que la cardiologie britannique t'ouvrira bientôt ces portes… ;-)

**Charlotte Lp (Chachou),** on s'est rencontré pendant les conf Hippocrate, on ne peut pas dire que c'était très marrant comme ambiance !!! Et pourtant on s'est trop bien entendu tout de suite! J'adore ton caractère, spontanée et toujours de bonne humeur ! Nos petits breaks « débriefs » du we sont de trop bons moments de détente.

**Melinda (the warrior !),** je ne me lasse pas de t'entendre raconter des histoires, j'adore tes expressions ! Vive, dynamique, rigolote, tu es à l'écoute des autres, grâce à ta sensibilité tu arrives à sentir chez les autres quand ils ne vont pas bien, en revanche toi tu ne laisses jamais rien paraître ! Tu es une guerrière, le courage et la motivation dont tu as fait preuve pour l'internat sont juste incroyables.

**Antoine,** on ne s'est pas quitté un jour pendant ces 2 années de concours, c'est beaucoup grâce à toi si je n'ai pas lâché. Tu m'as soutenu tout le long et motivé à travailler, tu m'as impressionné par ton sérieux et ta maturité. Tu m'impressionnes toujours aujourd'hui par ta motivation et ton ambition, je suis persuadée que tu seras un grand neurochirurgien à Nice, Marseille ou ailleurs.

***Ma « famille » dijonnaise**, je suis arrivée ce 1er novembre 2011 à l'internat de Chalon accueillie par le brouillard et la pluie… heureusement que je suis tombée sur une équipe en or qui m'a changé les idées et remonté le moral !*

## MES ACOLYTES et COLLEGUES BOURGUIGNONS !!

**Myriam (ma Mymy),** qui est motivé pour une soirée déguisée, un apéro, un brunch?? Mymy! Organisatrice dans l'âme, toujours partante et de bonne humeur pour passer des bons moments entre amis ! Merci pour ton soutien, ta gentillesse et ta motivation, tu fais partie de mes plus belles rencontres bourguignonnes, merci pour tous ces souvenirs, les prochains seront aussi drôles mais plus ensoleillés que ce soit chez toi ou chez moi ;-).
**Mathieu,** tu as réussi à capturer le cœur de notre petite gynéco (en faisant beaucoup de malheureux du coup !!), merci pour ton humour, ta gentillesse et ton accueil (je souligne ce dernier point parce que je compte bien venir profiter des barbecues cet été ;-) ).

**Camille Fav (ma Camillette),** ma petite coloc pendant presque tout mon internat ! Tu as réussi à me supporter pendant toutes ces années!! Merci pour ta gentillesse à tout épreuve, ton soutien, ton écoute et tes conseils bienveillants. Tu encaisses les coups sans broncher et pourtant tu fais partie des personnes les plus sensibles que je connaisse. Ouvre toi aux gens, tu ne seras pas déçu et eux non plus.

**Angéla (miss apéro),** on a vécu la galère du début ensemble, les allers retours et les retards répétés de la SNCF !! Mais aussi toutes ces soirées à l'internat et apéros ! Merci pour ton éternelle bonne humeur et ton optimisme en toutes circonstances !

**A Sophie (ma petite marseillaise devenue grande..),** je te revois encore faire ta chorégraphie sur LMFAO à l'internat !! J'ai vécu le passage de la Sophie interne infatigable à la Sophie médecin et maintenant maman ! La nouvelle Sophie est magnifique et très épanouie je suis trop contente pour vous 3..

**A Mélanie (miss stylée),** on t'habillerait avec une plume au … que tu serais quand même belle et stylée !! Classe, rassurante et drôle j'ai adoré tous ces moments passés ensemble. Merci pour ton accueil et ta gentillesse.

**Magalie (Mag),** douce, gentille, posée, nous avons en commun ce besoin permanent de sensation de contrôle sur notre vie ce qui n'est pas toujours possible !! Tu es extrêmement sensible mais beaucoup moins fragile qu'il n'y paraît. J'ai adoré nos longues discussions le long de la Tamise et à travers les parcs de Londres. J'espère qu'il y en aura d'autres le long des calanques !

**A Fanny,** toujours souriante et gentille merci pour tous ces bons souvenirs, le temps est passé si vite tu as déjà ton cabinet, je suis trop contente pour toi.

**A Ibti,** merci pour ces supers vacances passées à Calvi ensemble !

**A Michel, Toon, Germain, Vincent, Florent, Youyou, Sabrina, Mathilde, Cap, Pauline, Julianne, Sophia et tous les autres mâconnais,** merci pour ces inoubliables apéros, soirées déguisées et souvenirs inoubliables !

## MA FAMILLE RADIOLOGIQUE !!

**Olivier (mon partenaire.. de radio je précise!!),** on peut dire que tu as changé depuis que je te connais !! Mais dans ta tête tu es toujours resté le même, de bon poil, à faire des blagues et des devinettes s….., obsessionnel sur la radio, le sport, la bouffe ou les filles !!! Je crois que personne n'a jamais vu quelqu'un rester aussi longtemps sur le même examen !! J'adore tes fous rires communicatifs. Tu es quelqu'un d'extrêmement gentil et généreux, je garde un super souvenir de nos semestres ensemble, et de premiers moments de solitude et premières gardes !

**Nico (Roberto Baggio),** je ne sais pas si tu le mérites ce commentaire perso mais « ca vaaa » je ne suis pas rancunière ;-) ! Derrière cette carapace et ces idées arrêtées que tu nous laisses paraître, se cache un mec drôle, sensible, attachant et attentionné. En réalité il suffit de te bousculer un peu pour que tu changes d'avis.. Tous les gens qui te connaissent t'apprécient aussi bien dans le travail qu'en dehors..

**Brivael (BRI-VA-EL avec l'accent !),** le mec qui ne communique qu'en faisant des blagues !! Tu ne te prends jamais la tête, tu restes modeste, gentil et disponible pour les autres (uniquement au TDM des urg lol ;-)). J'adore ta capacité à rester franc et faire passer des messages sur le ton de l'humour ! **Amandine (l'enfant adoptée de la radio !!),** tu connais tellement bien les gens et les histoires de services que des fois j'ai l'impression que tu y étais !! Un ptit bout de femme qui ne se laisse pas faire et sait où elle va ! Merci pour tous ces moments chez vous où on est toujours bien accueilli, où on rigole et où on voit pas passer le temps (merci aussi de m'avoir fait découvrir les feuilletés au pistou lol !!).

**Clara (ma ptite Clarinette),** une trop belle rencontre grâce au CGFL. Tout de suite sur la même longueur d'onde, notre complicité a grandi de jours en jours et m'a permit d'un peu mieux te découvrir. Car la petite Clara n'ouvre pas facilement la porte de ses secrets ! Tu as ce « 7ième sens » qui te permet de ressentir et d'aider les plus faibles. Tu es une fille au grand cœur, toujours à l'écoute et réconfortante. Tu sais puiser dans tes ressources et tu atteindras tes objectifs j'en suis persuadée.

**Bardin (l'homme le + traqueur que je connaisse), spécial dédi pr toi fraté!** Merci pr ttes c imitation ki nous régal, pr ces blagu (1 pe lourde d foi …) ki ns on bien fai marré kan mem !! Ty es le mec le + contradictoir ke je connaiss, on ne sai jms a koi s'attendr ac toi, très suprenan le père bardin.. Merci pr tou c cours que tu ns donne généreusement et cet énergi que tu transmets otour de toi ! Allez y'en a assezzzz, see you soon…

**Lucy Di Marco (Mme la ministre de la santé!),** les paris sont déjà lancés concernant ta future carrière politique !! Toujours dans les bons plans, les dernières réductions ou les bonnes affaires !! Je ne sais pas comment tu allies le boulot, les amours et toutes tes tâches extra radio ! Mais en tout cas tu le gères bien ! On aura fait nos premiers pas en radio ensemble, même si ça n'a pas été sans peine j'en garde de très bons souvenirs !

**Luce,** une cointerne adorable, marrante et arrangeante. « C'est juste pas possible » d'avoir un seuil de tolérance aussi élevé que le tien tu ne t'énerves jamais ! Je garde de trop bons souvenirs du DIU de neuro et de notre semestre au centre avec nos inlassables private joke « mais ca va je blaaaaaague ! ».

**Lucie Lozac,** ta petite voie douce est à la hauteur de ton caractère, toujours gentille et bienveillante envers les autres, la méchanceté n'existe pas chez toi. J'espère que tout vos projets avec Clément seront menés à bien, même si la route vers le soleil de Nouméa est longue ne lâchez rien !

**Sophie Gehin**, je n'oublierais jamais ce 1er semestre au -2 avec tous ces moments « de solitude » où on montait ensemble en Réa faire les écho !!! Un caractère bien trempé, tu as toujours été honnête et dit haut fort ce que tu pensais peut importe qui tu avais en face! Extrêmement consciencieuse ton dévouement pour les patients est impressionnant. J'aurais aimé te connaître un peu plus en dehors de l'hôpital mais c'était une mission impossible !!

**Laurianne,** on aura bien souffert ensemble ce semestre de pédia mais toujours dans la bonne humeur !! Merci pour ta gentillesse, j'espère que vous allez vous plaire en Suisse !

**Tic et Tac (Alias Gillou et Rany),** toujours l'un collé à l'autre ca y'est le centre vous a de nouveau réuni! Une chose est sûre vous êtes meilleurs en radio que pour les mimes !!! Quels fous rires ces parties de pictionary mimés (mot clé : endive lol) et ces soirées déguisées où Mr collant et Mr dragouil débarquaient.. Merci pour ces supers souvenirs !

**Romaric**, le mec le moins prise de tête au monde !! C'est un régal de débuter ce semestre avec toi au centre.

**Floriane,** merci pour ta gentillesse et ce semestre passé à tes côtés au centre !

**Anne Solène,** toujours gentille et arrangeante pour les autres, ça a été un plaisir de te rencontrer le semestre passé. Ca m'a permis d'apercevoir cette grande sensibilité qui se cache derrière ta carapace. Bon courage pour la suite !

**Ségolène, Julie, Sébastien et Halimé,** la route est longue mais vous avez fait le plus dur ! Vous êtes tous adorable, restez comme vous êtes surtout solidaires entre vous !

**Pierre Marie**, un gros nounours au grand cœur ! Merci pour ce semestre passé à tes côtés.

**Violaine,** merci de nous avoir soutenu lors de nos débuts en radio! J'espère que la nouvelle vie à 4 se passe bien, je vous souhaite que du bonheur.

**Pierre P, Pierre Yves et Sylvain,** la fine équipe du -2! Malheureusement je n'ai pas eu l'occasion de travailler avec vous ! Merci pour votre disponibilité, votre bonne humeur et vos petites blagues à toutes heures !

**Julien**, le jeune fougueux des gardes !!! Un des rares qui venaient toujours de bonne humeur à la relève ! Bon courage pour la suite (patience bientôt les remplas !!!).

**Sophie, Xavier, Marie Tiphaine, Benjamin, PE, Joséphine et tous les autres,** avec qui je n'ai pas eu l'occasion de travailler, merci pour tous ces apéros radios !

# SERMENT D'HIPPOCRATE

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état et leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »*

# TABLE DES MATIERES

**Liste des abréviations** ……27

**INTRODUCTION** ……28

**Anévrismes intra crâniens** ……28

1°) Epidémiologie
2°) Les moyens thérapeutiques
3°) Traitements anti agrégants

**Rappel sur le clopidogrel** ……30

1°) Pharmacocinétique et mécanisme d'action
2°) Tests d'évaluation de la fonction plaquettaire
3°) « Résistance au clopidogrel »
4°) Les nouveaux anti agrégants plaquettaires

**L'expérience cardiologique** ……33

**L'expérience neuroradiologique** ……34

**Objectifs de l'étude** ……36

**METHODES** ……37

**Design de l'étude**

**Régime d'anti agrégation et matériel d'embolisation**

**Evaluation de la fonction plaquettaire**

**Evaluation des évènements thromboemboliques**

**Analyses statistiques**

**RESULTATS** ……39

**Caractéristiques cliniques de la population**

**Résistance au clopidogrel**

**Evènements thromboemboliques**

**Evènements hémorragiques**

**DISCUSSION** ……47

**Résistance biologique**

**Relation entre le VASP et les évènements cliniques**

**Impact de la prémédication sur le VASP et les évènements cliniques précoces**

**Impact du matériel d'embolisation utilisé sur les évènements cliniques**

**Impact des modalités du recueil des évènements**

**Impact de l'adaptation du traitement post procédure sur les évènements cliniques**

**Application des données cardiologiques au domaine de la NI**

**Limites de l'étude**

**Orientations futures**

**CONCLUSION** ……52

**CONFLITS D'INTERETS** ……53

**ANNEXES** ……53

Annexe 1 : Illustration des mécanismes d'action du clopidogrel.
Annexe 2 : Echelle NIHSS simplifiée

**REFERENCES** ……56

# LISTE DES ABREVIATIONS:

| | | |
|---|---|---|
| **AIT** | **:** | **Accident Ischémique Transitoire** |
| **AVC** | **:** | **Accident Vasculaire Cérébral** |
| **ADP** | **:** | **Adénosine DiPhosphate** |
| **AMPc** | **:** | **Adénosine Monophosphate cyclique** |
| **ATL** | **:** | **Aggregometrie Transmission Light** |
| **CHU** | **:** | **Centre Hospitalier Universitaire** |
| **DAPT** | **:** | **Traitement par Double anti Agrégation Plaquettaire** |
| **HSA** | **:** | **Hémorragie Sous-Arachnoïdienne** |
| **IRP** | **:** | **Index de Réactivité Plaquettaire** |
| **IMC** | **:** | **Indice de Masse Corporelle** |
| **IDM** | **:** | **Infarctus Du Myocarde** |
| **MACE** | **:** | **Major Adverse Cardiovascular Event** |
| **NIHSS** | **:** | **National Institute of Health Stroke Score** |
| **NI** | **:** | **Neurologie Interventionnelle** |
| **PED** | **:** | **Pipeline Embolization Device** |
| **PFA-100** | **:** | **Platelet Function analyzer-100** |
| **PGE-1** | **:** | **Prostaglandine E1** |
| **PFT** | **:** | **Test de Fonction Plaquettaire** |
| **PRU** | **:** | **Unités de Réaction P2Y12** |
| **STEMI** | **:** | **ST Elevation myocardial infarction** |
| **VASP** | **:** | **VAsodilatator Stimulated Phosphoprotein** |

# INTRODUCTION

## Anévrismes intracrâniens

***1°) Epidémiologie***

La prévalence des anévrismes intra crâniens dans la population adulte est de 1 à 6 %(1). Au sein de cette population, le risque de rupture d'anévrisme est de 0,5 à 2 % (1–3) par an, représentant une incidence annuelle faible de 8 à 10 cas pour 100 000 dans la population générale (1–3).

Cependant le risque d'Hémorragie Sous-Arachnoïdienne (HSA) secondaire à une rupture d'anévrisme est associé à une morbidité et une mortalité élevées et ce malgré les progrès de la prise en charge chirurgicale et médicale moderne (4).

***2°) Les moyens thérapeutiques***

Le choix de la technique de l'exclusion anévrismale se base essentiellement sur la localisation, la complexité anatomique de l'anévrisme ainsi que sur les risques liés à la technique envisagée. La décision d'un traitement préventif est justifiée au cas par cas après concertation entre neuroradiologue et neurochirurgien, prenant en compte la balance bénéfice/risque du traitement choisi par rapport aux caractéristiques de l'anévrisme.

A l'heure actuelle, les techniques utilisées sont la chirurgie par clipping et le traitement endovasculaire. Ce dernier est représenté par :

- La technique de coiling simple, correspondant à l'introduction de spires de platine au sein de la cavité anévrismale. En cas de collet large, ce coiling peut être assisté d'un « remodeling au ballon », qui consiste à gonfler un ballonet temporairement en regard du collet afin de contraindre les coils et favoriser son apposition dans le sac anévrismal.

- L'embolisation par stent remodeling avec coils consiste à utiliser un stent (prothèse cylindrique) déployé en regard du collet de l'anévrisme avant le déploiement des coils, afin d'éviter que les spires des coils ne retombent dans l'artère porteuse (celle qui porte l'anévrisme).

- Les stents « flow diverters » correspondent à des stents tressés à maillage serré. Une fois déployés en regard du collet anévrismal, ils permettent une redirection du flux dans l'artère porteuse conduisant à l'obtention d'un flux ralenti puis d'une thrombose progressive du sac anévrismal.

- Les Pulse riders sont des dispositifs contenant moins de métal qu'un stent conventionnel mais conservant une bonne couverture de la surface du collet. Ils existent à la fois sous forme de 'T' et 'Y', destinés à s'adapter à la géométrie des artères en particulier lorsque l'anévrisme se situe au niveau d'une bifurcation.

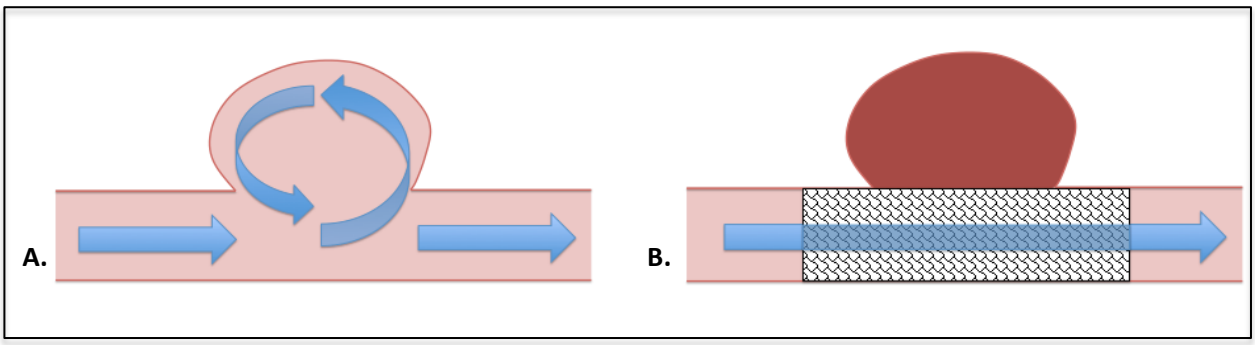



**Figure 1. Schéma montrant le mode d'action des flow diverters**

A. Circulation dans le sac anévrismal avant implantation du stent.
B. Redirection du flux dans l'artère porteuse entrainant une thrombose progressive du sac anévrismal.

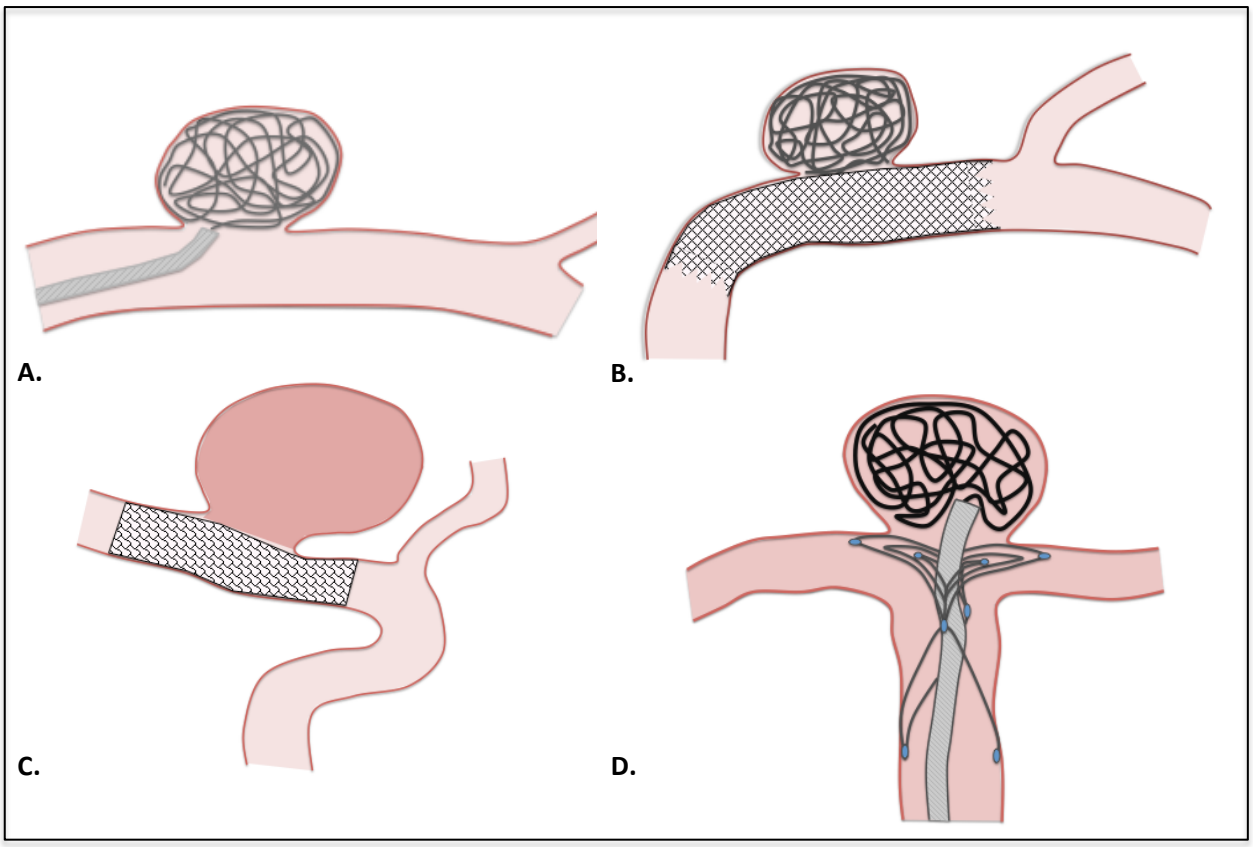



**Figure 2**. **Différentes techniques de traitement endovasculaire des anévrismes intra crâniens.**
**A.** Exemple de traitement par coiling simple.
**B.** Exemple d'embolisation d'un anévrisme par stent et coils.
**C.** Exemple d'embolisation par flow diverter pour un anévrisme à collet large.
**D.** Exemple de dispositif Pulse rider en forme de « Y » permettant l'exclusion du sac anévrismal sans occlusion des branches porteuses en particulier en cas de complexité anatomique (bifurcation ou trifurcation).

L'utilisation de stents remodeling est recommandée depuis quelques années pour les anévrismes à collet large pour lesquels le traitement endovasculaire, simple ou assisté par ballon, est impossible (5). Quant aux flow diverters, ils sont indiqués lorsque le traitement conventionnel est impossible ou qu'il existe un risque de morbi-mortalité. L'objectif de ces

dispositifs est la « reconstruction » permanente de l'artère porteuse en excluant la poche anévrismale.

L'utilisation de ce nouveau type de matériel modifie cependant les conditions techniques du geste et son encadrement pharmacologique. En effet, ces méthodes sont à risque de complications secondaires hémorragiques et ischémiques (thrombose intra stent, Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou Accident Ischémique Transitoire (AIT)) (6,7).

***3°) Traitements antiagrégants***

Pour diminuer ce risque, un Traitement par Double Anti Agrégation Plaquettaire (DAPT) associant aspirine et un antagoniste du récepteur P2Y12 (comme le clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) est utilisé en pratique courante (8). Cependant, malgré l'utilisation de cette DAPT, des complications thromboemboliques persistent (9–11). Ces évènements cliniques soulèvent la notion de « résistance » au traitement pour laquelle plusieurs mécanismes sont envisagés.

## Rappels sur le CLOPIDOGREL

***1°) Pharmacocinétique et mécanisme d'action***

Ce médicament appartient à la classe des thiénopyridines (inhibiteurs des récepteurs P2Y12). La biodisponibilité du clopidogrel est approximativement de 50 % avec une demi-vie de 6H (12).

C'est une prodrogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il est administré oralement, rapidement absorbé par les intestins et activé par le foie (13).
Le clopidogrel doit être métabolisé par des enzymes hépatiques, les enzymes du cytochrome P450, pour que son métabolite actif, qui inhibe l'agrégation plaquettaire, soit rendu disponible.

Le métabolite actif du clopidogrel (correspondant à ≈15% de la quantité absorbée) inhibe de façon sélective et irréversible la fixation de l'Adénosine DiPhosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y12. Ceci aboutit à l'inactivation du complexe GP IIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire s'en trouve inhibée**.**

Suite à cette fixation, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes.

***2°) Tests d'évaluation de la fonction plaquettaire***

La réponse pharmacologique au clopidogrel peut se mesurer pas différents tests de fonction plaquettaires (PFT, ou Platelet Function Test). Par exemple, l'Agrégométrie optique (Light Transmission Aggregometry, LTA), considérée comme la technique de référence mais nécessitant un équipement et des techniciens spécialisés ; le test VASP (Platelet VASP ; Stago®), le Multiplate analyseur, le test VerifyNow (VerifyNow P2Y12 assay) et le Platelet

Function analyzer-100 (PFA-100®) sont disponibles. Ces deux derniers ont l'avantage d'être rapides et accessibles en pratique courante.

Dans notre étude nous avons choisi le test VASP.

Ce test est une étude indirecte du niveau d'agrégation plaquettaire par mesure du taux d'une protéine intraplaquettaire appelée VASP (Vasodilatator Stimulated Phosphoprotein) à l'état phosphorylé.
En réalité, on compare la quantité de protéine phosphorylée dans un échantillon de sang en présence de Prostaglandine E1 (PGE1) puis avec ajout d'ADP.
La PGE1 favorise la phosphorylation par la voie de l'Adénosine Monophosphate cyclique (AMPc) tandis que l'ADP l'inhibe en se fixant aux récepteurs P2Y12. Or, ces derniers récepteurs sont bloqués par le clopidogrel.

Le résultat est exprimé en Index de Réactivité Plaquettaire (IRP) exprimé en pourcentage. L'IRP traduit la variation du taux de protéine phosphorylée après ajout d'ADP. Cet index sera d'autant plus grand que l'ADP est efficace.

En pratique, en l'absence de clopidogrel, sous PGE1 la quantité de protéine phosphorylée sera importante mais va diminuer avec l'ajout d'ADP. L'IRP qui mesure cette variation sera donc élevé.
A l'inverse, en présence de ce traitement, l'action de l'ADP est diminuée donc l'IRP sera bas.

Enfin, chez un sujet « résistant », la réponse à l'ADP persistera malgré la présence du clopidogrel et donc l'IRP sera élevé.

Ce test n'est pas influencé par la prise d'aspirine, en ayant l'avantage d'être spécifique du récepteur P2Y12, qui n'est autre que le récepteur à l'ADP. Cependant il nécessite une analyse par cytométrie de flux et un technicien expérimenté.

Il s'agit du seul test pour lequel on dispose d'un seuil reconnu afin de définir l'existence ou non d'une inhibition plaquettaire efficace. Un IRP<50% correspond à une diminution significative de la réactivité plaquettaire (= « bon répondeur ») et inversement, les patients « mauvais répondeurs » ou « résistants » sont définis par un IRP≥50% correspondant à une hyperréactivité plaquettaire (14).

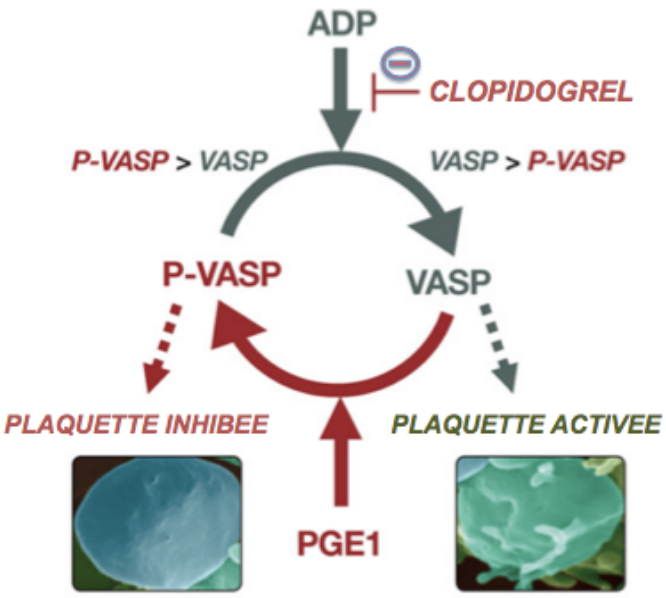



**Figure 3.Illustration des interactions VASP, Clopidogrel et ADP dans le test VASP.**
VASP : Protéine VASP non phosphorylée, P-VASP : Protéine VASP à l'état phosphorylé.

***3°) « Résistance au clopidogrel »***

La réponse au clopidogrel est variable. En effet, 20 à 40 % des patients sont considérés comme « mauvais répondeurs » ou « résistants » (15). Cette notion de « résistance » au clopidogrel est plus fréquente que celle de résistance à l'aspirine (16). Ces patients conservent sous traitement une capacité d'agrégation plaquettaire peu ou pas modifiée par rapport à l'état basal (17,18).

Cette variabilité interindividuelle est multifactorielle. Les mécanismes évoqués sont l'absorption intestinale différente entre les individus, le niveau de compliance du patient, les interactions médicamenteuses possibles, le surpoids (19) et l'existence d'un polymorphisme génétique du cytochrome hépatique CYP2C19, dont l'expression et l'activité sont variables entre les individus. Ainsi, les patients porteurs de l'allèle 2C19*2, qui code pour une enzyme CYP2C19 instable, auront une réduction de la production du métabolite actif et donc une réponse pharmacodynamique atténuée (20–22).

Il faut cependant distinguer la résistance biologique, mise en évidence par la persistance d'une réactivité plaquettaire par des tests biologiques et l'existence d'une résistance clinique, qui correspond à la récidive de manifestations cardiovasculaires sous traitement bien conduit.
En effet, la corrélation entre la résistance biologique et clinique n'a jusqu'alors pas été clairement établie. Les prévalences de cette résistance biologique, quelque soit les études réalisées, sont ainsi retrouvées nettement supérieures à celles des résistances cliniques (23).

***4°) Les nouveaux anti agrégants plaquettaires***

Deux nouveaux antiplaquettaires ont fait leur apparition ces dernières années, le prasugrel et le ticagrelor. Ils ont été étudiés en cardiologie interventionnelle et ont été évalués favorablement par rapport au clopidogrel, en particulier dans la situation d'angioplastie primaire à la phase aiguë d'un STEMI (ST Elevation myocardial infarction).

**- Le prasugrel** est une thiénopyridine administrée oralement qui aboutit à la formation d'un métabolite actif identique à celui du clopidogrel. La voie métabolique du prasugrel est différente et plus courte. Son action est irréversible et plus rapide que le clopidogrel. Tout ce qui retarde et limite l'effet du clopidogrel favorise l'effet du prasugrel. Dans l'essai TRITON comparant ces deux antiagrégants, c'est dans le sous-groupe des patients STEMI traités juste avant l'angioplastie primaire que le prasugrel a montré sa plus constante supériorité par rapport au clopidogrel (24). L'effet antiplaquettaire plus constant et plus profond du prasugrel par rapport au clopidogrel augmente cependant le risque hémorragique tout particulièrement dans les populations de patients à risque hémorragique accru comme les patients âgés.
Dans l'étude de Bonello et al, l'IRP moyen était de 34%, mesuré 6 à 24 h après une dose de charge de 60 mg de prasugrel. Seuls 25,2% présentaient une hyper réactivité plaquettaire persistante (25).

**-Le ticagrelor** appartient à une nouvelle classe des antagonistes de P2Y12, c'est une cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidine active par voie orale. Il inhibe sélectivement les récepteurs P2Y12, mais son action est réversible. Ce n'est pas une prodrogue, et n'a donc pas besoin de métabolisme d'activation. Le ticagrelor a un délai d'action très court. Il est plus constamment et plus puissamment actif que le clopidogrel. En conséquence, le risque hémorragique est supérieur au clopidogrel et prasugrel.
L'efficacité et la sécurité du ticagrelor a été évalué en cas de syndrome coronariens aigus dans l'étude PLATO qui a montré un bénéfice en terme de mortalité globale par rapport au clopidogrel (26).
Dans l'étude de Laine et al, avec une dose de charge de 180 mg de ticagrelor, l'IRP moyen était de 17% mesuré 6 à 24h après. Seuls 3,5% présentaient un VASP≥5O% (27).

## L'expérience cardiologique

L'évaluation des complications thromboemboliques en fonction des PFT est aujourd'hui bien étudiée dans la littérature cardiologique.

Plusieurs méta analyses ont montré que chez les patients « mauvais répondeurs » traités pour une thrombose coronarienne symptomatique, il existait un risque accru de récidives de complications thrombotiques (thrombose de stents, infarctus du myocarde et décès) (28,29).

L'étude de Bonello et al, suggérait que l'ajustement des doses de charge de clopidogrel en fonction du VASP pouvait améliorer les résultats cliniques après coronarographie chez les patients présentant une résistance au clopidogrel (30).

Néanmoins, en utilisant le test Verifynow, deux récentes études multicentriques prospectives ont montré que la modification du traitement antiagrégant chez ces patients « résistants » ne diminuaient pas le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE, ou Major Adverse Cardiovascular Event) :

En effet, l'étude GRAVITAS a randomisé 2214 patients avec une hyperréactivité plaquettaire (Unités de Réaction P2Y12 (PRU) ≥ 230 au test VerifyNow) en deux groupes: traitement par DAPT standard versus DAPT avec doublement de la dose de clopidogrel. Il n'y avait pas de différence entre ces 2 groupes sur la récidive de SCA, thrombose de stent et décès à 6 mois (31).

L'étude ARTIC a, quant à elle, randomisé 2440 patients en deux groupes : DAPT conventionnel sans test VerifyNow réalisé ni adaptation du traitement antiagrégant versus DAPT adaptée en fonction des résultats au test VerifyNow (dose de clopidogrel ou prasugrel augmentée pour obtenir PRU < 235 et/ou administration d'un complément par AntiGP2b3a). La fréquence à 1 an des événements cardio-vasculaires (décès, IDM, AVC, revascularisation en urgence) était identique en cas d'adaptation ou non du traitement (34.6% vs 31.1% p=0.10 (32).

Dans les études réalisées sur les patients porteurs de l'allèle 2C19*2, le niveau d'inhibition plaquettaire était plus faible avec une hyperréactivité plaquettaire persistante identifiée par les PFT. Ces patients étaient associés à une augmentation du risque de MACE (21,33,34).
Il existe aujourd'hui des tests rapides capables d'identifier ces allèles, cependant il n'y a pas eu d'étude prospective suffisamment importante, montrant un réel bénéfice clinique et économique à réaliser ces tests de façon systématique (35).

A ce jour, les tests génétiques et tests de fonctions plaquettaires ne sont pas recommandés de façon systématique en cardiologie, ils peuvent être justifiés en cas de patients à haut risque (antécédent de thrombose de stent, suspicion de résistance, haut risque hémorragique) (36). Ceci est renforcé par l'arrivée des nouveaux anti agrégants plus puissants comme le prasugrel et le ticagrelor qui ont montré leur supériorité en terme de réduction du taux de résistance biologique (24,26).

## L'expérience neuroradiologique

Au cours des dernières années, les principales études issues de la littérature neuroradiologique interventionnelle ont retrouvé des taux similaires de résistance biologique au clopidogrel après mise en place d'un stent comparativement aux données retrouvées dans les études cardiologiques (9,10,16,37).

En augmentant les doses de clopidogrel, la résistance biologique diminue et l'inhibition plaquettaire augmente (30,38,39). Peu d'essais s'intéressant au bénéfice clinique d'une adaptation de la DAPT selon les résultats des PFT sont actuellement disponibles dans le domaine spécifique de la Neuroradiologie Interventionnelle (NI).

Depuis quelques années, Müller-Schunk et al, a décrit une corrélation entre la résistance biologique au clopidogrel (mesurée par le test Multiplate analyseur, après une dose de charge de 300 mg 12 h avant l'intervention) et le risque de complications ischémiques chez des patients traités par stents (37). Cependant cette étude a inclus seulement 50 patients et il s'agissait de lésions athéromateuses supra aortiques.

Delgado Almandoz et al, a retrouvé une augmentation du risque d'évènements ischémiques chez les patients « mauvais répondeurs » traités pour un anévrisme nécessitant la mise en place d'un stent Pipeline et une augmentation du risque hémorragique chez les patients « hyper répondeurs » avec ou sans pose de stent (40). Dans cette étude, la résistance biologique au clopidogrel était mesurée par le test VerifyNow après 7 à 10 jours de traitement à dose standard.

Fifi et al, a démontré que l'augmentation du clopidogrel en fonction des PFT tendait à diminuer le taux d'évènements ischémiques dans les procédures NI avec mise en place de stents (11). Dans cette étude, la réponse biologique au clopidogrel était mesurée par le test VerifyNow après 5 jours de traitement à dose standard. Cependant les résultats n'étaient pas significatifs, et la population étudiée prenait en compte aussi bien les lésions athéromateuses que les anévrismes intra crâniens avec une proportion de sténoses athéromateuses plus importante.

Dans une méta analyse, Skukalek et al, a mis en évidence que l'augmentation des doses et de la durée de DAPT (>6mois) post procédure diminuait le taux de complications ischémiques dans le cadre des anévrismes traités par stent flow diverter Pipeline (41).

Récemment, une étude réalisée par Hwang et al, a évalué l'effet de la modification de la DAPT versus traitement standard chez les patients « mauvais répondeurs » traités par coilling simple. Le taux d'évènements ischémiques précoces était moins important dans le groupe traitement adapté (42). Dans cette étude, l'hyper réactivité plaquettaire était évaluée par le test VerifyNow après 5 jours de DAPT à dose standard. Cependant il s'agissait d'une étude monocentrique avec de nombreux facteurs de confusions.

A l'inverse, Goh et al, a montré qu'une hyper réponse au clopidogrel était associée à un risque hémorragique accru en NI (43). La résistance biologique au clopidogrel était mesurée par le test VerifyNow après 3 jours de traitement à dose standard. Cependant, cette étude comptait seulement 47 patients.

L'objectif de la DAPT en NI est donc de trouver un compromis entre le risque d'évènements ischémiques et le risque de complications hémorragiques.

Dans une étude rétrospective, Delgado Almandoz et al, proposait comme fenêtre thérapeutique, des Unités de Réaction P2Y12 (PRU) comprises entre 60 et 240, évaluées par le test VerifyNow, afin de limiter à la fois le risque de complications ischémiques et hémorragiques chez les patients traités par stent flow diverter Pipeline (44).

Devant l'absence d'étude à forte puissance disponible en NI, la plupart des praticiens utilisent les recommandations issues de la littérature cardiologique.
En effet, il n'existe actuellement pas de recommandation précise sur la DAPT dans les procédures NI avec mise en place de stent. Le choix de la dose et de la durée des antiagrégants est très hétérogène entre les centres et dépend de l'expérience des praticiens (41,45).

De plus, dans ce domaine, peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux patients traités pars stents  pour un anévrisme.

## Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de la résistance au clopidogrel mesuré par le test VASP sur la survenue de thromboses intra stents périprocédurales, d'AVC ischémiques et/ou d'AIT jusqu'à 18 mois chez des patients traités par stent pour un anévrisme intra crânien non rompu.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'effet de la prémédication d'une part, sur le VASP et d'autre part, sur les évènements thromboemboliques précoces (<7jours).
Enfin, nous avons évalué le bénéfice clinique de l'adaptation du traitement chez les patients « résistants ».

# MATERIEL ET METHODES

## *Design de l'étude*

Entre janvier 2009 et novembre 2015, nous avons étudié, rétrospectivement, tous les patients traités pour un anévrisme intra crânien non rompu dans le service de neuroradiologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, nécessitant la pose d'un stent et ayant bénéficié avant d'une évaluation de la fonction plaquettaire par le test VASP.
Les critères d'exclusion étaient l'absence de prémédication par clopidogrel avant la procédure, l'absence de test VASP réalisé, les anévrismes rompus traités en urgence, les anévrismes associés à une malformation artério veineuse et les sténoses intra crâniennes traitées par stent.

Pour chaque patient, nous avons recueilli rétrospectivement les données concernant son terrain, ses antécédents, ses facteurs de risques cardiovasculaires, la localisation et la taille des anévrismes, le type de stent utilisé, l'environnement pharmacologique péri procédural et la survenue d 'évènements ischémiques.

## *Régime d'anti agrégation et matériel d'embolisation*

Tous les patients ont reçu du clopidogrel selon 3 modalités : soit 75 mg/j 10 jours avant l'intervention, soit 75 mg/j 4 jours avant l'intervention soit une dose de charge de 300 mg la veille de l'intervention.
Pendant la procédure, les patients ont reçu une dose 250 mg IVD d'Aspégic sauf en cas d'antécédent d'allergie (3 patients) et tous les patients étaient anticoagulés par héparinothérapie 50 Unités/kg en bolus IV.
En cas d'évènement thrombotique per-procédural, un anti Gp IIb/IIIa (Agrastat) était administré.
Les stents utilisés étaient les stents remodeling LEO (BALT Extrusion), les Pulse Riders et les stents Flow Diverters: Silk™ (BALT, Montmorency, France) (BALT Extrusion) et Pipeline Embolization Device (PED ; EV3 Plymouth, Massachusetts, USA).

## *Evaluation de la fonction plaquettaire*

L'évaluation de la résistance au clopidogrel a été effectuée par le test VASP réalisé par un technicien expérimenté au CHU de Dijon, chez tous les patients, après avoir reçu une prémédication par clopidogrel selon l'une des 3 modalités décrites ci-dessus.
Un seuil de réactivité plaquettaire IRP≥50% a été choisi pour définir les patients « résistants » ou « mauvais répondeurs ».

## *Evaluation des évènements ischémiques*

Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant les thromboses intra stents péri-procédurales, la survenue d'AVC ischémiques et/ou d'AIT jusqu'à 18 mois.

Pour étudier l'effet de la prémédication sur les évènements thromboemboliques précoces, nous avons utilisé le même critère composite décrit ci-dessus, survenant dans les 7 jours

suivant la procédure. Car, au delà de ce délai, nous avons considéré que la durée de prémédication ne pouvait plus avoir d'influence.
Lorsqu'un patient présentait 2 évènements, il n'était considéré que pour n=1 dans le groupe composite.

-La thrombose de stent était objectivée soit sur l'artériographie périprocédurale soit sur les examens d'imageries (TDM ou IRM) systématiques ou contextuels.
-Les AIT étaient retenus en cas de survenue d'un déficit neurologique brutal transitoire, compatible avec le territoire vasculaire traité, ayant régressé en moins de 24h avec un bilan imagerie normale.
-Les AVC ischémiques étaient comptabilisés lorsqu'ils survenaient sur le territoire vasculaire du stent mis en place. Ils étaient identifés fortuitement sur les IRM de contrôles à 3-6 et 12-18 mois, ou sur une IRM réalisée en urgence en cas de patients symptomatiques.
En cas d'AVC ischémiques symptomatiques, les patients étaient évalués par le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) en phase aigue (**voir annexe 2**). Cette échelle étant la plus utilisée ces dernières années car le score initial permet une prédiction plus fiable du handicap résiduel du patient que les autres échelles existantes (46).
Le score minimal s'échelonne de 0 à 42. Plus le score est élevé plus le risque de handicap résiduel est important.

## *Analyse statistique*

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne avec écart type ainsi que leur médiane avec étendue. Elles ont été comparées à l'aide de tests non paramétriques.
Les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages et comparées par le test du CHI2 ou le test exact de Fisher.
Les facteurs associés à la survenue des différents critères de jugement ont été déterminés à l'aide de régressions logistiques univariées et multivariées. Les variables avec un p inférieur à 0.20 en univarié ont été entrées dans les modèles multivariés. Le modèle étudiant les facteurs influençant la survenue d'évènements thromboemboliques a été ajusté sur le VASP. Les Odd Ratios sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95%. Le seuil de significativité final a été choisi à 5%. Toutes les analyses ont été réalisées sous SAS 9.3.

# RESULTATS

## *Caractéristiques cliniques de la population*

Les caractéristiques cliniques et démographiques ont été résumées dans le **tableau 1**.
Au total, 40 patients traités pour un anévrisme intra crânien par stent avec évaluation de la fonction plaquettaire ont été inclus. Deux patients ont été exclus en raison d'une pose de stent en urgence dans le cadre d'une rupture d'anévrisme.
Pour les patients ayant bénéficié de deux procédures nous avons considéré uniquement la première intervention.

La moyenne d'âge était de 55,3 +/- 10,3 ans avec 81,6% de femmes.
31,6% étaient fumeurs, deux tiers d'entre eux consommaient plus de 20 paquet-année (PA), 57,9% étaient hypertendus et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen était de 26,1 +/- 5.
Les anévrismes étaient découverts fortuitement dans 55,3% des cas, symptomatiques dans 15,8% des cas et récidivants dans 28,9% des cas. Dans 71,1% des cas, il s'agissait d'un traitement de première intention.
Les anévrismes étaient localisés principalement au niveau du siphon carotidien (63,1%), sur la bifurcation sylvienne (21%) et sur l'artère communicante antérieure (7,9%).
La taille moyenne des anévrismes était de 11,3 ± 6,7 mm.

| **CARACTERISTIQUES CLINIQUES** | |
|---|---|
| | **Population** |
| Age, année ± ET | 55,3 ± 10,3 |
| Age, année Médiane [min-max] | 57 [30-73] |
| Femme, n (%) | 31 (81,6%) |
| **Facteurs de risques CV** | |
| Hypertension, n (%) | 22 (57,9%) |
| Dyslipidémie, n (%) | 12 (31,6%) |
| Diabète, n (%) | 4 (10,5%) |
| Tabagisme actif, n (%) | 12 (31,6%) |
| Dont <20 PA | 4 (33,2%) |
| >20 PA | 8 (66,7%) |
| IMC ± ET | 26,1 ± 5,0 |
| IMC Médiane [min-max] | 26,5 [18-36] |
| **Localisation de l'anévrisme** | |
| Siphon carotidien, n (%) | 24 (63,1%) |
| Sylvien, n (%) | 8 (21%) |
| Communicant antérieur, n (%) | 3 (7,9%) |
| Communicant postérieur, n (%) | 1 (2,6%) |
| Vertébral, n (%) | 1 (2,6%) |
| Tronc basilaire, n (%) | 1 (2,6%) |

**Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients inclus** (Moyenne ± Ecart type ou n (%) ).
Min : Minimum, Max : Maximum, CV : Cardio-Vasculaires, PA : Paquet-Année, IMC : Indice de Masse Corporelle, ET : Ecart-Type.

## *Résistance au clopidogrel*

Les potentiels facteurs prédictifs de résistance biologique ont été décrits dans le **tableau 2**.

L'évaluation de l'inhibition plaquettaire a été réalisée pour tous les patients à l'aide du test VASP. Le VASP moyen était de 53,9 ± 18,2 % avec une grande variabilité inter individuelle puisque les valeurs du VASP s'étendaient de 11% à 86%.
Il y avait 24 patients (63,2 %) « mauvais répondeurs » après prémédication.

**Impact de la prémédication :**
Le résultat du VASP était différent selon la durée de la prémédication : 35,3 % des patients avaient un VASP≥50 % dans le groupe 10 jours, 71,4 % dans le groupe 4 jours et 92,9 % chez les patients ayant reçu une dose de charge de 300 mg la veille**.**
En analyse univariée, le VASP était significativement différent selon la prémédication. Plus la durée de prémédication était importante, plus le nombre de personnes avec un VASP<50% était élevé (p=0.01).
De plus, une prémédication pendant 10 jours de clopidogrel à dose standard permettait d'obtenir de façon significative et indépendante un VASP<50 % comparativement au groupe associant J-4 et J-1 (p=0,03).

**Tableau 2. Facteurs prédictifs potentiels de résistance biologique (VASP≥50%).**

| | Tous les patients n=38 | | Tous les patients n=38 | |
|---|---|---|---|---|
| | Analyse univariée | | Analyse multivariée[a] | |
| | OR [95% CI] | *p* | ORa [95% CI] | *p* |
| Sexe | | 0,20 | | 0,48 |
| Femme | Ref | | Ref | |
| Homme | 4,3 [0,5-40] | | 1,7 [0,4-7,1] | |
| IMC | | 0.24 | | 0,08 |
| <25 | Ref | | Ref | |
| ≥25 | 2.2 [0,6-8,5] | | 2.8 [0,9-9] | |
| Durée de la prémédication | | 0.01 | | 0,03 |
| 1 ou 4 | Ref | | Ref | |
| 10 | 0.2 [0,1-0,7] | | 0.3 [0,08-0,9] | |
| Durée de la prémédication | | 0.01 | | |
| 1 | Ref | | | |
| 4 | 0.2 [0,01-2,6] | | | |
| 10 | 0.04 [0,004-0,4] | | | |
| Age | | 0.30 | | |
| <55 ans | Ref | | | |
| ≥55 ans | 0.5 [0,12-1,9] | | | |
| Diabète | | 0.61 | | |
| Non | Ref | | | |
| Oui | 1.9 [0,2-19,8] | | | |
| Dyslipidémie | | 0.76 | | |
| Non | Ref | | | |
| Oui | 1.3 [0,3-5,3] | | | |
| Antécédent HTA | | 0.94 | | |
| Non | Ref | | | |
| Oui | 1.1 [0,3-4] | | | |
| Tabac | | 0.68 | | |
| Non | Ref | | | |
| Oui | 0.7 [0,2-3] | | | |

OR : Odd Ratio, ORa : Odd Ratio ajustés pour toutes les variables inclues dans le modèle multivarié, IC : Intervalle de Confiance, IMC : Indice de Masse Corporel, HTA : Hypertension Artérielle.

### *Evènements thromboemboliques*

**Complications globales**

Les facteurs de risque potentiels de survenue de complications thromboemboliques jusqu'à 18 mois sont décrits dans le **tableau 3.**

Au total, 14 patients (36,8%) ont présenté un total de 19 évènements thromboemboliques jusqu'à 18 mois post procédure: 4 thromboses de stent péri-procédurales, 11 AVC ischémiques et 4 AIT.

Tous les évènements ont concerné le territoire artériel du vaisseau stenté.

Le risque de complications tendait à être supérieur chez les patients diabétiques (p=0,13).

La **figure 4** représente la répartition clinique des AVC ischémiques survenus jusqu'à 18 mois en fonction du score NIHSS.

On note que la majorité des patients étaient soit asymptomatiques (36,3%) soit avaient un score NIHSS ≤ 4 (45%). Enfin, un patient a présenté un AVC sylvien total avec un score NIHSS à 27 sur une thrombose de stent quelques jours après l'hospitalisation. A postériori, il s'est avéré qu'il ne prenait plus son traitement antiagrégant.

**Complications précoces**

Dans les 7 jours après la pose de stent, 6 patients (15,8%) ont présenté un total de 8 évènements : 4 thromboses de stent péri-procédurales, 1 AIT et 3 AVC ischémiques.

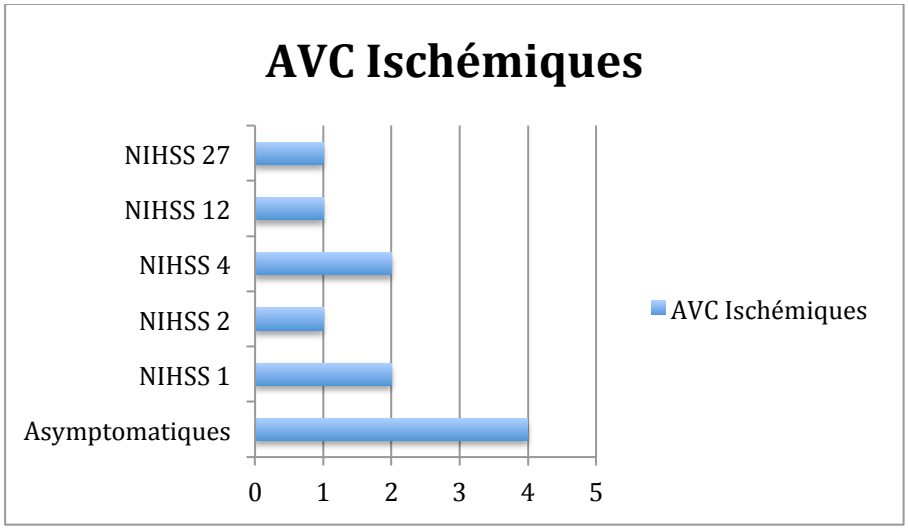
Les facteurs de risque potentiels de survenue d'évènements thromboemboliques précoces sont décrits dans le **tableau 4**.

Cliniquement, un patient avait un score NIHSS à 2, un patient un score NIHSS à 4 et un patient à 27.

Tous les évènements ont concerné le territoire artériel du vaisseau stenté.

L'hypertension artérielle semblait être un facteur de risque indépendant de complications thromboemboliques (p=0,07) en analyse multivariée.

**Figure 4. Répartition clinique des AVC ischémiques survenus jusqu'à 18 mois en fonction du score NIHSS.**




-En fonction du VASP :

Malgré un OR à 3,4 dans le groupe résistants sur les complications précoces, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant un VASP≥50% et les patients « bon répondeurs » en terme de complications ischémiques globales (p=0,42) et précoces (p=0,29).

- En fonction du matériel d'embolisation utilisé :

Au total, 47 stents ont été posés parmi lesquels on retrouvait 24 stents remodeling LEO (51%), 21 flow diverters (44,6%) dont 13 Pipeline (27,6%) et 8 SILK (17%) et 2 Pulse Riders (4,2%).

L'utilisation des stents LEO semblait être un facteur de risque indépendant de survenue d'évènements ischémiques (p=0,09).

**Tableau 3. Facteurs potentiels influençant la survenue d'évènements thromboemboliques jusqu'à 18 mois (thromboses de stents, AIT et AVC ischémiques).**

| | Tous les patients n=38 | | Tous les patients n=38 | |
|---|---|---|---|---|
| | Analyse univariée | | Analyse multivariée[a] | |
| | OR [95% CI] | *p* | ORa [95% CI] | *p* |
| Diabète | | 0.13 | | 0.35 |
| Non | Ref | | Ref | |
| Oui | 6.3 [0,6-67,4] | | 3.4 [0,3-45,1] | |
| Stent LEO utilisé | | 0.18 | | 0.11 |
| Non | Ref | | Ref | |
| Oui | 2.5 [0,6-9,8] | | 3.8 [0,7-19,2] | |
| Adaptation du TRT si résistance biologique | | 0.23 | | 0.32 |
| ≥50% sans adaptation | Ref | | Ref | |
| <50% | 1.0 [0,2-5,2] | | 1.4 [0,2-9] | |
| ≥50% avec adaptation | 3.8 [0,7-20,9] | | 4.6 [0,6-37,1] | |
| Résultat VASP | | 0.42 | | |
| <50% | Ref | | | |
| ≥50% | 1.8 [0,4-7,4] | | | |
| Age | | 0.56 | | |
| <60 ans | Ref | | | |
| ≥60 ans | 1.5 [0,4-5,8] | | | |
| IMC | | 0.24 | | |
| <25 | Ref | | | |
| ≥25 | 0.5 [0,1-1,7] | | | |

OR : Odd Ratio, ORa : Odd Ratio ajustés pour toutes les variables inclues dans le modèle multivarié, IC : Intervalle de Confiance, TRT : Traitement, IMC : Indice de Masse Corporelle.

**Tableau 4. Facteurs potentiels influençant la survenue d'évènements thromboemboliques précoces (thromboses de stents, AIT et AVC ischémiques).**

| | Tous les patients n=38 | | Tous les patients n=38 | |
|---|---|---|---|---|
| | Analyse univariée | | Analyse multivariée [a] | |
| | OR [95% CI] | *p* | ORa [95% CI] | *p* |
| Durée de la prémédication | | 0.13 | | 0,12 |
| 4 | Ref | | Ref | |
| 1 | 0.1 [0,008-1,3] | | 0,03 [0,001-0,9] | |
| 10 | 0,2 [0,02-1,5] | | 0,1 [0,007-2,0] | |
| Antécédent d'HTA | | 0.20 | | 0,07 |
| Non | Ref | | Ref | |
| Oui | 0.3 [0,05-1,9] | | 0.6 [0,003-1,2] | |
| Stent LEO utilisé | | 0.38 | | 0,18 |
| Non | Ref | | Ref | |
| Oui | 2.3 [0,4-14,2] | | 6,6 [0,4-103,4] | |
| Résultat VASP | | 0.29 | | 0,51 |
| <50% | Ref | | Ref | |
| ≥50% | 3.4 [0,4-32,8] | | 2.5 [0,17-36,7] | |
| Age | | 0.47 | | |
| <60 ans | Ref | | | |
| ≥60 ans | 1.9 [0,3-11,1] | | | |
| Sexe | | 0.32 | | |
| Femme | Ref | | | |
| Homme | 2.7 [0,4-18,9] | | | |
| Diabète | | 0.60 | | |
| Non | Ref | | | |
| Oui | 1.9 [0,2-22,5] | | | |
| Dyslipidémie | | 0.41 | | |
| Non | Ref | | | |
| Oui | 0.4 [0,04-3,7] | | | |
| IMC | | 0.54 | | |
| <25 | Ref | | | |
| ≥25 | 1.8 [0,3-11,0] | | | |

OR : Odd Ratio, ORa : Odd Ratio ajustés pour toutes les variables inclues dans le modèle multivarié, IC : Intervalle de Confiance, HTA : Hypertension Artérielle, IMC : Indice de Masse Corporelle.

-<u>En fonction de la prémédication</u> :

17 patients (44,7%) ont reçu 75mg/j de clopidogrel pendant 10 jours, 7 patients (18,4%) 75mg/j pendant 4 jours avant l'intervention et 14 patients (36,8%) une dose de charge de 300 mg la veille de l'intervention.

La durée de prémédication semblait influencer indépendamment le risque de survenue de complications précoces. En effet, le groupe J-4 semblait plus à risque de complications que les groupes J-1 et J-10 (p=0,12). Les groupes J-1 et J-10 étaient, par ailleurs, comparables entre eux.

-Avec ou sans adaptation du traitement :
Parmi les patients « résistants », 10 patients (41,7 %) ont bénéficié d'une modification du traitement post procédurale (dose de clopidogrel doublée pour 7 patients, remplacement du clopidogrel par prasugrel pour 3 patients et par ticagrelor pour 1 patient).
Après analyse, l'adaptation du traitement n'apportait pas de bénéfice significatif (p=0,21).

### *Evènements hémorragiques*

Le taux de complications hémorragiques péri-procédurales intracérébrales était de 5,3% : 2 patients ont présenté une HSA, dont une ayant provoqué le décès du patient dans les 3 jours après la procédure en raison d'une HSA diffuse.
Le taux de complications hémorragiques extra-cérébrales était de 10,5 % (1 cas d'hématome au point de ponction, 1 cas d'épistaxis et 2 cas de ménorragies).

**Figure 5. Exemple de traitement endovasculaire d'un volumineux anévrisme du siphon carotidien gauche chez un patient de 43 ans par stent LEO et coils.**

A. Anévrisme sacciforme du siphon carotidien gauche en artériographie avant traitement.
B. Contrôle après mise en place d'un stent LEO en regard du collet et de coils dans le sac anévrismal avant opacification.
C. Contrôle avec opacification de produit de contraste après stenting et coils: exclusion de l'anévrisme avec « reconstruction de anatomique de l'artère porteuse ».
D. Thrombose du stent per procédure : image du caillot (flèche jaune) intra stent en fin de procédure.

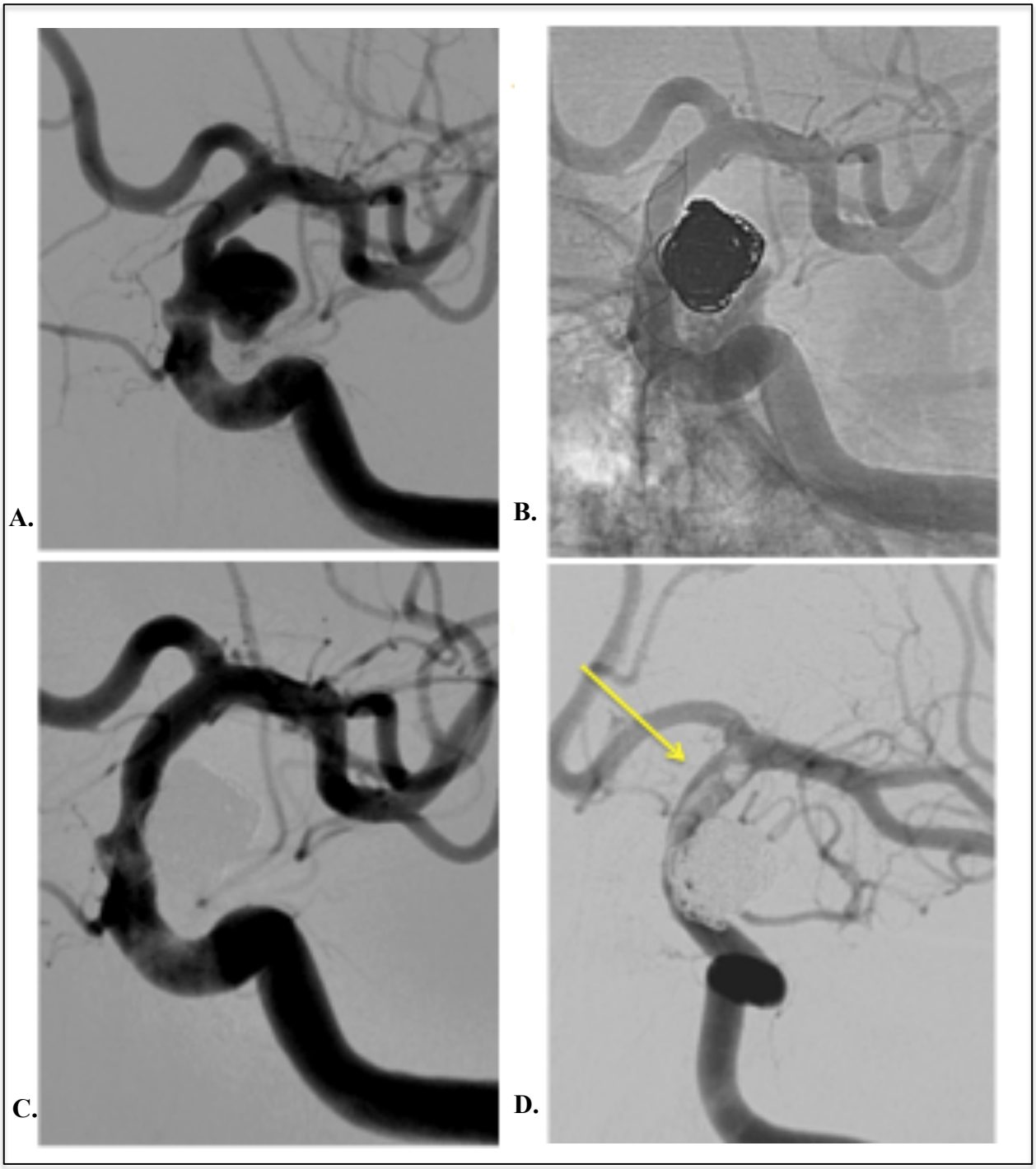
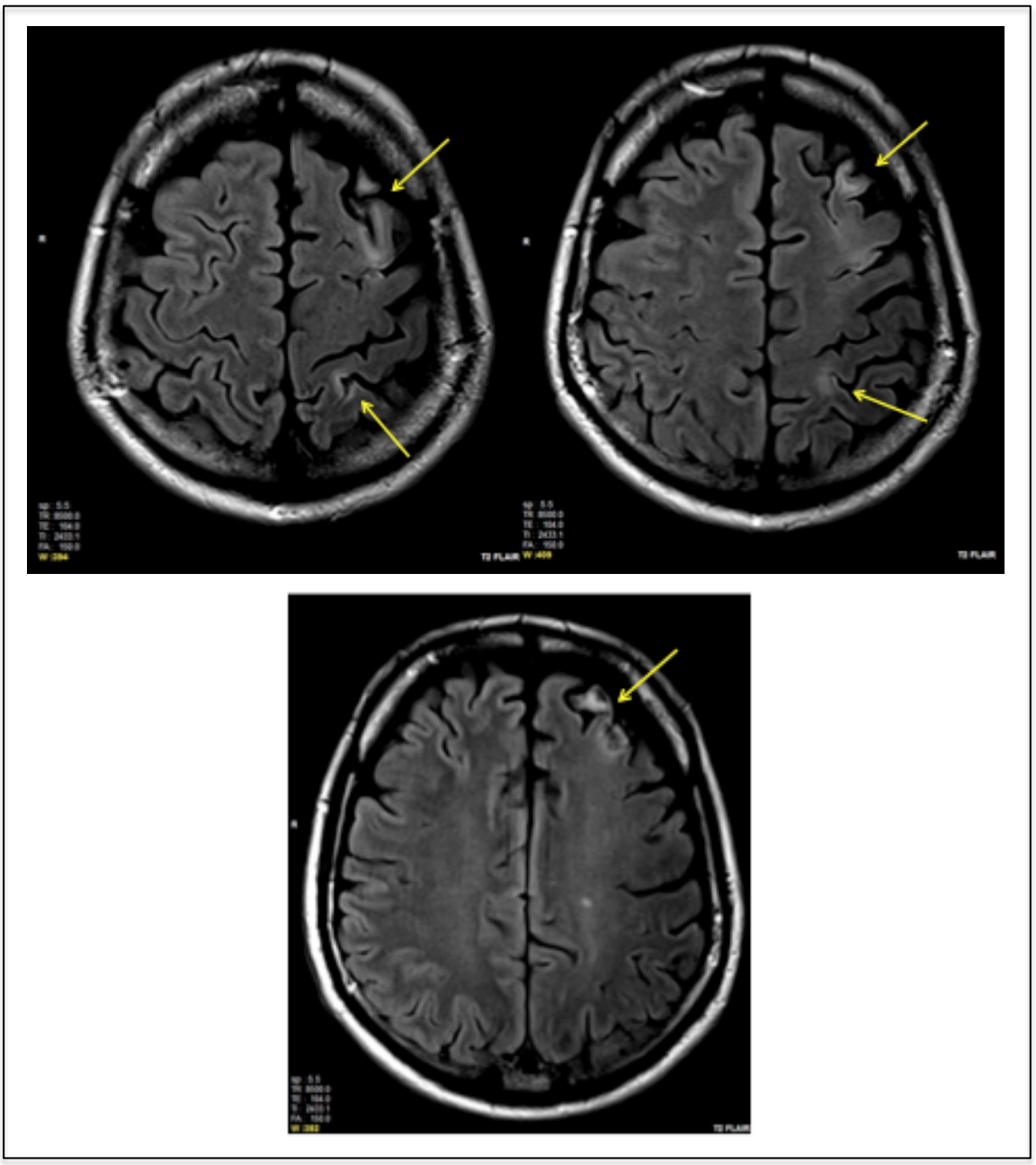


**Figure 6. Exemple d'AVC ischémiques en IRM dans le territoire carotidien gauche post traitement d'un anévrisme du siphon carotidien gauche.**
Flèches jaunes : AVC ischémiques jonctionnels fronto pariétaux gauche en hypersignal FLAIR.



# DISCUSSION

Notre étude fait partie des rares études visant à évaluer l'impact de l'inhibition plaquettaire sur la survenue d'évènements ischémiques uniquement dans une population d' anévrismes intracrâniens non rompus traités par stent.

## Résistance biologique

En NI, l'évaluation de la réponse biologique au clopidogrel par le test VASP est peu retrouvée. En effet, ce test, bien que très spécifique de l'inhibition du récepteur plaquettaire P2Y12, nécessite des techniques élaborées non disponibles dans toutes les structures.
Alors que dans la littérature, l'âge, le surpoids et le diabète sont reconnus comme facteur de risque de résistance biologique (47), ces derniers ne ressortaient pas dans notre étude ce qui est probablement dû à un manque de puissance.

On notait un nombre important de mauvais répondeurs (64%). Cependant, si ce taux pouvait sembler important, celui des évènements ischémiques l'était nettement moins et n'était pas corrélé au résultat du VASP.
Ceci pourrait s'expliquer par le choix du test VASP utilisé ici. Dans certaines études, le test VASP retrouve des taux de « mauvais répondeurs » supérieurs aux autres méthodes (48).

Il a été ainsi observé que, selon le PFT pratiqué, le taux de patients « résistants » variait. Par exemple, dans l'étude de Gaglia et al, qui a évalué la résistance au clopidogrel par 3 tests différents chez les mêmes patients, le taux d'hyper réactivité plaquettaire était de 23% avec l'ATL, 27% avec le test VerifyNow et 39% avec le test VASP. La corrélation entre l'ATL, qui est la technique de référence la plus prédictive du risque de thrombose en cardiologie, et le test VASP était donc modeste (48). Le test VerifyNow quant à lui, a montré une bonne comparabilité avec la mesure par ATL ($r \approx 0,7$) (49).
Ces résultats dépendent néanmoins des valeurs utilisées pour déterminer les « mauvais répondeurs ». A ce jour, les seuils discriminants pour chaque test sont encore sujets à débat.

## Relation entre le VASP et les évènements cliniques

Dans notre étude, les patients avec un VASP≥50% n'ont pas présenté significativement plus de complications ischémiques. Ceci peut être dû à un manque de puissance, en particulier dans le cas des complications précoces dans lequel l'OR était de 3,4.
Néanmoins, on pourrait se poser la question de la performance de ce test à prédire les complications ischémiques. Comme nous l'avons expliqué précédemment, une hypothèse pourrait être également que le choix de la valeur seuil de 50% ne soit pas approprié.
Il aurait pu être intéressant, avec un effectif supérieur, de réaliser, à l'image de Bonello et al, une étude par quintile de VASP.

Ce dernier avait réparti 144 patients en quintile de VASP. Le cut-off de 50% était alors la valeur la plus intéressante pour prédire le taux de MACE (50). Par extension, cette valeur a été appliquée au domaine de la NI, alors qu'elle n'est peut être pas adaptée.

### Impact de la prémédication sur le VASP et les évènements cliniques précoces

L'inhibition induite par le clopidogrel variait en fonction de la dose et de la durée de la prémédication. En effet, dans notre étude, une prémédication pendant 10 jours diminuait le risque de présenter un VASP ≥50%. A l'inverse, avec seulement 4 jours de clopidogrel, le risque de résistance biologique était accru.
Un prétraitement par seulement 4 jours tendait également à augmenter le risque de complications ischémiques dans les 7 jours.

Ceci est en accord avec Lee et al, qui a montré qu'il fallait au moins 5 jours de prémédication par clopidogrel à dose standard pour obtenir une inhibition plaquettaire stable et satisfaisante (9). C'est également ce que Gurbel et al avait retrouvé chez des sujets sains (51).

L'hypothèse est donc que dans le groupe J-4, en l'absence de dose de charge, le délai d'action du clopidogrel était insuffisant pour obtenir une inhibition plaquettaire satisfaisante.

Gurbel et al ont également mis en évidence, dans la même étude, que l'utilisation d'une dose de charge, nécessite entre 2 et 5 heures pour atteindre un effet inhibiteur maximal (51). Ceci est discordant avec nos résultats. En effet, le taux de « mauvais répondeurs » biologiques était nettement plus important dans le groupe J-1 avec dose de charge que dans le groupe J-10 sans dose de charge.
L'une des hypothèses pouvant expliquer ces résultats est le choix d'une dose de charge de 300 mg de clopidogrel utilisée dans notre centre alors que la plupart des études utilisent 600 mg.

### Impact du matériel d'embolisation utilisé sur les évènements cliniques

Dans notre étude, la totalité des stents remodeling était représentée par les stents LEO, utilisés dans 51% des cas.
La mise en place d'un stent LEO tendait à augmenter indépendamment le risque de complications ischémiques (p=0,09) ceci pourrait être expliqué par les caractéristiques intrinsèques de ce stent comme sa taille, son maillage et sa composition (LEO et SILK sont en nitinol alors que Pipeline est constitué d'un mélange de chrome/cobalt).

### Impact des modalités du recueil des évènements

Le taux global de complications thromboemboliques était supérieur dans notre étude à ceux rapportés dans la littérature. Ainsi, en NI, le taux de complications thromboemboliques symptomatiques transitoires ou permanentes varie entre 2,4 et 6 % (41,52–57) et jusqu'à 61 % d'embols silencieux identifiés en IRM (58,59). Ces résultats dépendent du type de stent utilisé.

Dans notre analyse, les évènements thromboemboliques incluaient sans distinction les complications transitoires évaluées cliniquement comme les AIT, que les AVC ischémiques asymptomatiques identifiés fortuitement sur une IRM de contrôle et les AVC ischémiques symptomatiques.

Ceci pouvait également être dû au large délai pris en compte, comprenant aussi bien les complications péri-procédurales que celles survenant jusqu'à 18 mois après l'intervention. De plus, plus le temps écoulé depuis la procédure est important, plus le taux d'inobservance a tendance à augmenter.

Enfin, les évènements ischémiques étaient comptabilisés quelque soit le traitement antiagrégant post procédure : DAPT ou monothérapie. De plus, la durée de la DAPT était différente selon les patients variant de 0, en cas d'allergie à l'aspirine, à 6 mois. Or, dans une étude menée par Hwang et al, le maintien d'une DAPT pendant au moins 9 mois diminuait le risque d'AVC ischémique (60).

### Impact de l'adaptation du traitement post procédure sur les évènements cliniques

Dans notre étude, l'adaptation du traitement en fonction du VASP ne modifiait pas le risque de survenue de complications.
Ceci est en accord avec l'étude GRAVITAS dans laquelle le doublement des doses de clopidogrel chez les patients « mauvais répondeurs » n'apportait pas de bénéfice clinique (31).

Cela va à l'encontre de certaines études NI (61) et cardiologiques qui ont montré l'efficacité du prasugrel et/ou ticagrelor (26,62,63). Ceci pourrait être expliqué par le faible effectif de patients ayant bénéficié d'une adaptation par ces nouveaux antiagrégants.

Cependant si l'augmentation des doses quotidiennes ne semble pas efficace (31), nous pouvons nous demander si des doses de charge de clopidogrel préprocédurales plus importantes auraient un impact. C'est ce qu'avait évoqué Bonello et al, dans une étude avant angioplastie coronaire programmée chez des patients « mauvais répondeurs », pour lesquels l'adaptation des doses de charge en fonction du VASP diminuait le taux de MACE (30).
De la même façon, l'étude de Fifi et al, tendait à montrer une diminution des complications thromboemboliques après adaptation des doses de charge pour les patients nécessitant la mise en place d'un stent intra crânien (11).
Enfin, il n'a pas été démontré d'amélioration significative en terme d'inhibition plaquettaire au delà d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel (64).

Il est nécessaire de réaliser des études multicentriques à forte puissance pour évaluer l'intérêt de la réalisation des PFT et l'impact de l'adaptation de la DAPT sur les évènements cliniques chez les patients pris en charge en NI.

### Application des données cardiologiques au domaine de la NI

Les seules études à forte puissance sont issues de la littérature cardiologique. Cependant, l'extrapolation de ces résultats pour les pratiques NI est discutable.

Les populations étudiées sont différentes. Les patients coronariens sont plus souvent diabétiques, âgés et fumeurs comparés aux patients traités en NI pour des anévrismes. Les lésions artérielles sous jacentes, le matériel utilisé et les objectifs attendus diffèrent également dans ces deux domaines d'activité.

Enfin, l'une des principales problématiques, propre à la NI, est le risque de complications hémorragiques locales. La survenue d'une telle complication aggrave significativement le pronostic de nos patients avec mise en jeu du pronostic vital et doit donc être prise en compte (43,44).

Il est donc nécessaire d'attendre la réalisation d'études randomisées, prospectives et à grande échelle en NI avant de pouvoir déterminer une prise en charge optimisée en terme de traitement antithrombotique.

## Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective avec un faible effectif et donc un manque inhérent de puissance.
En l'absence de consensus disponible, la prémédication était différente selon les patients (J-1, J-4 ou J-10) et laissée au libre choix de l'opérateur.
De même, le mode d'adaptation du traitement choisi était hétérogène (doublement des doses de clopidogrel versus prasugrel ou ticagrelor). Si cela est impossible dans le cadre d'une étude rétrospective, il serait intéressant de l'évaluer de façon prospective selon un algorithme homogène et bien défini.

L'analyse du devenir de nos patients en terme de complications a été faite sans tenir compte du stent utilisé. Or, on ne pouvait exclure que les caractéristiques intrinsèques de chaque dispositif puissent influer sur le risque de complications. En effet, les indications, les tailles, les mécanismes d'actions et la composition des stents étaient différents et leur répartition au sein de nos groupes d'étude n'était pas prise en compte lors de l'analyse.

Le large délai pris en compte pour la survenue d'évènements ischémiques pouvait également introduire un biais. Car, au delà d'un certain temps, le lien entre l'apparition d'un AVC ischémique tardif, même s'il survient sur le territoire du vaisseau traité, et la pose du stent est plus difficile à démontrer.

Enfin, les évènements ischémiques étaient pris en compte quelque soit le type et la durée du traitement d'entretien post procédure. Il aurait pu être intéressant d'inclure les modalités de ce traitement dans l'analyse afin d'évaluer son impact dans la survenue d'évènements.

## Orientations futures

L'augmentation des doses d'entretien du clopidogrel n'a pas montré de supériorité au traitement standard chez les patients « mauvais répondeurs » dans l'étude GRAVITAS (31).
En se basant sur les études cardiologiques, les nouveaux antiagrégants plaquettaires comme prasugrel et ticagrelor pourraient être supérieurs au régime préventif conventionnel pour prévenir le risque de thrombose de stents (62,65,66). Si ces nouveaux traitements permettent d'obtenir une inhibition plaquettaire constante et profonde et de pallier au problème de la résistance au traitement, la diminution du risque thrombotique pourrait s'accompagner d'une augmentation des complications hémorragiques. Il est donc nécessaire d'attendre la réalisation d'études spécifiques à la NI avant de pouvoir élargir leur utilisation.

Il pourrait également être intéressant de réaliser une étude prospective avec un effectif supérieur dans laquelle seraient utilisés de façon comparée et simultanée les différents PFT disponibles. Cela permettrait peut-être d'identifier l'un d'eux comme prédictif de la survenue d'évènements.

Si, dans la littérature, la résistance biologique au clopidogrel est un facteur de risque de complications ischémiques, tous les patients « mauvais répondeurs » ne feront pas

nécessairement d'évènements cliniques. L'identification des populations à risque de complications post procédurales est indispensable et pourrait faire appel, par exemple, à l'utilisation de score composite, clinico-biologique, qui pourrait alors justifier la réalisation d'un PFT complémentaire et/ou l'utilisation d'une médication adaptée.

Enfin, notre étude a permis de mettre en évidence l'hétérogénéité de la prise en charge pharmacologique des patients dans notre centre, suscitée par l'absence de consensus existant. Il serait certainement bénéfique de mettre en place un protocole homogène de traitement et de surveillance de nos patients, basé sur les quelques preuves dont nous disposons à ce jour.

# CONCLUSION

La résistance biologique au clopidogrel, évaluée par le test VASP, n'a pas été identifiée comme facteur prédictif de complications ischémiques chez les patients traités par stents pour un anévrisme intra crânien dans notre étude.
Le mode de prémédication a eu un impact significatif sur le niveau d'inhibition plaquettaire. L'administration pendant 10 jours de clopidogrel à dose standard était un facteur prédictif indépendant d'obtenir un VASP<50%.
Seul le groupe ayant bénéficié de 4 jours de prétraitement semblait cumuler un risque accru de résistance biologique et d'évènements cliniques thromboemboliques précoces.

Cependant, aucune relation significative n'a été retrouvée entre le type de prétraitement et la survenue d'évènements ischémiques précoces.

L'adaptation de la DAPT dans le groupe résistant au clopidogrel n'a pas montré de bénéfice clinique.
Néanmoins, notre étude présentait de nombreuses limites et ces données doivent être vérifiées par des études à plus grande échelle.

Le domaine de la NI a besoin d'études de forte puissance pour déterminer précisément la performance des PFT dans la prédiction des complications ischémiques, permettant ainsi de proposer une individualisation thérapeutique sans pour autant majorer le risque hémorragique.
Avec l'apparition des nouveaux antiagrégants, tels que le prasugrel et le ticagrelor, ces questions resteront peut-être sans réponse. L'efficacité et l'innocuité de ces nouvelles molécules doivent cependant faire l'objet d'études spécifiques dans le milieu NI.

Le Président du jury, Pr Frédéric RICOLFI

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 3 JUIN 2016

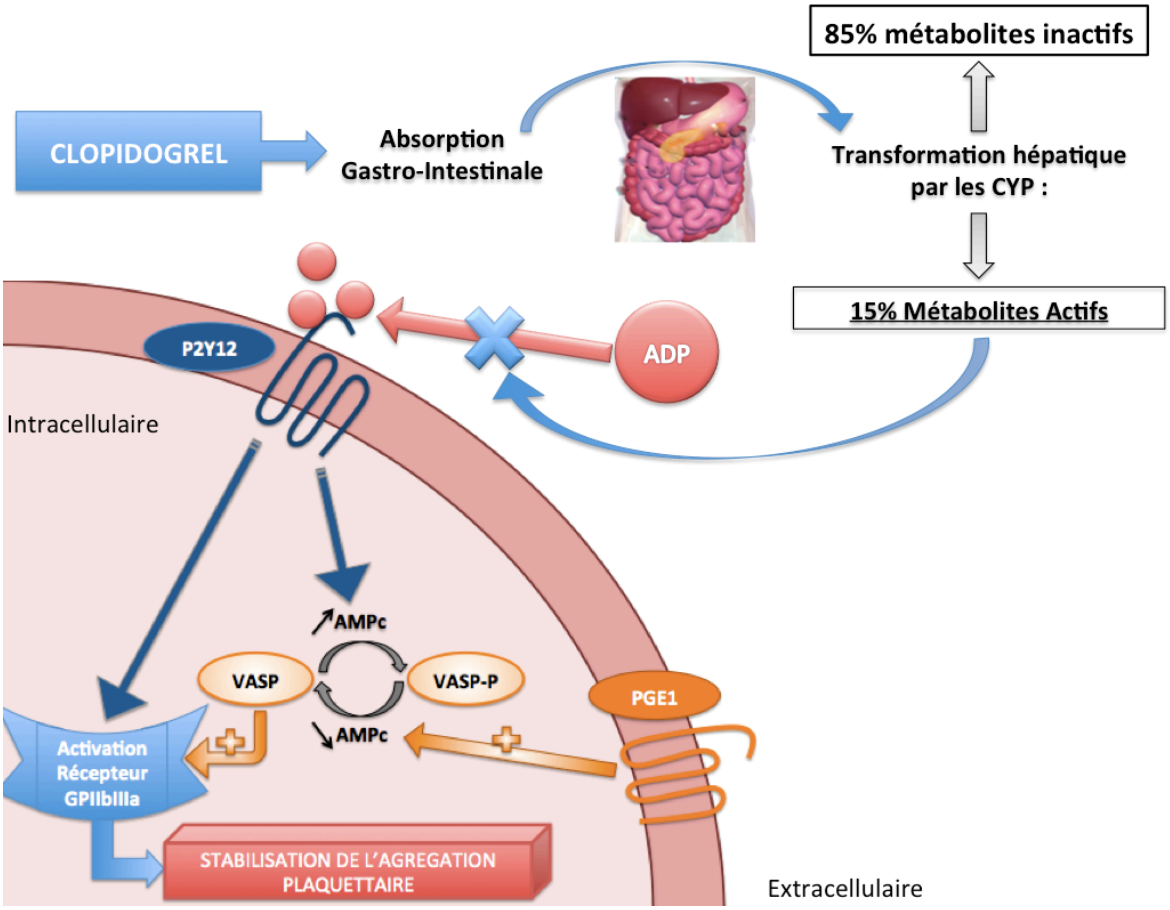
Le Doyen, Professeur Frédéric HUET

# CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec ce travail.

# ANNEXES

**Annexe 1 : Illustration des mécanismes d'action du clopidogrel.**




CYP : Cytochrome hépatique P450
VASP : Protéine VASP non phosphorylée
VASP-P : Protéine VASP à l'état phosphorylé
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
ADP : Adénosine DiPhosphate
P2Y12 : Récepteur P2Y12
PGE1 : Prostaglandine E1

**Annexe 2 : Echelle NIHSS simplifiée (67)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1a | Vigilance | 0<br>1<br>2<br>3 | vigilance normale, réactions vives<br>trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes<br>coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives<br>coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice | | |
| 1b | Orientation (mois, âge) | 0<br>1<br>2 | deux réponses exactes<br>une seule bonne réponse<br>pas de bonne réponse | | |
| 1c | Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing) | 0<br>1<br>2 | deux ordres effectués<br>un seul ordre effectué<br>aucun ordre effectué | | |
| 2 | Oculomotricité | 0<br>1<br>2 | Oculomotricité normale<br>Ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard<br>Ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard | | |
| 3 | Champ visuel | 0<br>1<br>2<br>3 | Champ visuel normal<br>Quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale<br>Hémianopsie latérale homonyme franche<br>Cécité bilatérale ou coma (1a = 3) | | |
| 4 | Paralysie faciale | 0<br>1<br>2<br>3 | Motricité faciale normale<br>Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète)<br>Paralysie faciale unilatérale centrale franche<br>Paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale | | |
| 5 | Motricité membre sup. | 0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>X | Pas de déficit moteur proximal<br>Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit<br>Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit<br>Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire<br>Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)<br>Cotation impossible (amputation, arthrodèse) | D | G |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 | Motricité membre inf. | 0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>X | Pas de déficit moteur proximal<br>Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit<br>Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit<br>Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction..)<br>Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)<br>Cotation impossible (amputation, arthrodèse) | D | G |
| 7 | Ataxie | 0<br>1<br>2 | Pas d'ataxie<br>Ataxie pour un membre<br>Ataxie pour 2 membres ou plus | | |
| 8 | Sensibilité | 0<br>1<br>2 | Sensibilité normale<br>Hypoesthésie minime a modérée<br>Hypoesthésie sévère ou anesthésie | | |
| 9 | Langage | 0<br>1<br>2<br>3 | Pas d'aphasie<br>Aphasie discrète à modérée : communication informative<br>Aphasie sévère<br>Mutisme ; aphasie totale | | |
| 10 | Dysarthrie | 0<br>1<br>2<br>X | Pas de dysarthrie<br>Dysarthrie discrète à modérée<br>Dysarthrie sévère<br>Cotation impossible | | |
| 11 | Extinction, négligence | 0<br>1<br>2 | Pas d'extinction ni négligence<br>Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle.<br>Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle | | |
| Total | | | | | |

D : Droit
G : Gauche

# IX- REFERENCES

1. Menghini VV, Brown RD, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. Neurology. août 1998;51(2):405-11.
2. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med. 1 nov 2007;357(18):1821-8.
3. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJE. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. Stroke J Cereb Circ. avr 2007;38(4):1404-10.
4. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet Lond Engl. 12 juill 2003;362(9378):103-10.
5. Haute Autorité de Santé - LEO STENT 2005 [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398717/fr/leo-stent
6. Piotin M, Blanc R, Spelle L, Mounayer C, Piantino R, Schmidt PJ, et al. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. Stroke J Cereb Circ. janv 2010;41(1):110-5.
7. Riedel CH, Tietke M, Alfke K, Stingele R, Jansen O. Subacute stent thrombosis in intracranial stenting. Stroke J Cereb Circ. avr 2009;40(4):1310-4.
8. Yamada NK, Cross DT, Pilgram TK, Moran CJ, Derdeyn CP, Dacey RG. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. oct 2007;28(9):1778-82.
9. Lee DH, Arat A, Morsi H, Shaltoni H, Harris JR, Mawad ME. Dual antiplatelet therapy monitoring for neurointerventional procedures using a point-of-care platelet function test: a single-center experience. AJNR Am J Neuroradiol. août 2008;29(7):1389-94.
10. Drazin D, Choulakian A, Nuño M, Kornbluth P, Alexander MJ. Body weight: a risk factor for subtherapeutic antithrombotic therapy in neurovascular stenting. J Neurointerventional Surg. juin 2011;3(2):177-81.
11. Fifi JT, Brockington C, Narang J, Leesch W, Ewing SL, Bennet H, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting. AJNR Am J Neuroradiol. avr 2013;34(4):716-20.
12. Liu Q, Dang D-S, Chen Y-F, Yan M, Shi G-B, Zhao Q-C. The influence of omeprazole on platelet inhibition of clopidogrel in various CYP2C19 mutant alleles. Genet Test Mol Biomark. nov 2012;16(11):1293-7.
13. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of 14C-labeled clopidogrel. Semin Thromb Hemost. 1999;25 Suppl 2:29-33.
14. 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. 14 sept 2010;56(12):919-33.
15. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. J Thromb Haemost JTH. déc 2007;5(12):2429-36.
16. Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, Flaherty CA, Lopes DK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. AJNR Am J Neuroradiol. févr 2008;29(2):281-5.
17. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients

receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. Circulation. 20 janv 2009;119(2):237-42.
18. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 10 mars 2009;53(10):849-56.
19. Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 15 juill 2007;100(2):203-5.
20. Fontana P, Hulot J-S, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. J Thromb Haemost JTH. oct 2007;5(10):2153-5.
21. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet Lond Engl. 24 janv 2009;373(9660):309-17.
22. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. JAMA. 23 nov 2011;306(20):2221-8.
23. Henry P, Drouet L. Résistances aux antiagrégants plaquettaires. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. avr 2010;2010(187):14-21.
24. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. J Am Coll Cardiol. 18 août 2009;54(8):678-85.
25. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, Bonello R, Maillard L, Barnay P, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 26 juill 2011;58(5):467-73.
26. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, 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 Lond Engl. 23 janv 2010;375(9711):283-93.
27. Laine M, Toesca R, Berbis J, Frere C, Barnay P, Pansieri M, et al. Platelet reactivity evaluated with the VASP assay following ticagrelor loading dose in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Res. juill 2013;132(1):e15-8.
28. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim H-S, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. J Am Coll Cardiol. 1 nov 2011;58(19):1945-54.
29. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost JTH. mai 2010;8(5):923-33.
30. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. J Am Coll Cardiol. 8 avr 2008;51(14):1404-11.
31. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J-F, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al.

Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA. 16 mars 2011;305(11):1097-105.
32. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med. 29 nov 2012;367(22):2100-9.
33. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. Lancet Lond Engl. 16 oct 2010;376(9749):1312-9.
34. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda L-E, Pahl A, Valina CM, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 20 mai 2008;51(20):1925-34.
35. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. Lancet Lond Engl. 5 mai 2012;379(9827):1705-11.
36. StephanWindecker null, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Rev Esp Cardiol Engl Ed. févr 2015;68(2):144.
37. Müller-Schunk S, Linn J, Peters N, Spannagl M, Deisenberg M, Brückmann H, et al. Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. AJNR Am J Neuroradiol. avr 2008;29(4):786-91.
38. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, Ari S, Koca V, Bozat T. The EFFect of hIgh-dose ClopIdogrel treatmENT in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). Int J Cardiol. 14 juin 2012;157(3):374-80.
39. Aradi D, Rideg O, Vorobcsuk A, Magyarlaki T, Magyari B, Kónyi A, et al. Justification of 150 mg clopidogrel in patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Eur J Clin Invest. avr 2012;42(4):384-92.
40. Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, Crandall BM, Scholz JM, Fease JL, Tubman DE. Variability in initial response to standard clopidogrel therapy, delayed conversion to clopidogrel hyper-response, and associated thromboembolic and hemorrhagic complications in patients undergoing endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. J Neurointerventional Surg. déc 2014;6(10):767-73.
41. Skukalek SL, Winkler AM, Kang J, Dion JE, Cawley CM, Webb A, et al. Effect of antiplatelet therapy and platelet function testing on hemorrhagic and thrombotic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device: a review and meta-analysis. J Neurointerventional Surg. janv 2016;8(1):58-65.
42. Hwang G, Huh W, Lee JS, Villavicencio JB, Villamor RBV, Ahn SY, et al. Standard vs Modified Antiplatelet Preparation for Preventing Thromboembolic Events in Patients With High On-Treatment Platelet Reactivity Undergoing Coil Embolization for an Unruptured Intracranial Aneurysm: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. juill 2015;72(7):764-72.
43. Goh C, Churilov L, Mitchell P, Dowling R, Yan B. Clopidogrel hyper-response and bleeding risk in neurointerventional procedures. AJNR Am J Neuroradiol. avr 2013;34(4):721-6.
44. Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, Fease JL, Anderson RE, Kadkhodayan Y, et al. Pre-procedure P2Y12 reaction units value predicts perioperative thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with cerebral aneurysms treated

with the Pipeline Embolization Device. J Neurointerventional Surg. nov 2013;5 Suppl 3:iii3-10.
45. Faught RWF, Satti SR, Hurst RW, Pukenas BA, Smith MJ. Heterogeneous practice patterns regarding antiplatelet medications for neuroendovascular stenting in the USA: a multicenter survey. J Neurointerventional Surg. déc 2014;6(10):774-9.
46. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. Stroke J Cereb Circ. oct 1996;27(10):1817-20.
47. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Giglioli C, Buonamici P, Antoniucci D, et al. Residual platelet reactivity is associated with clinical and laboratory characteristics in patients with ischemic heart disease undergoing PCI on dual antiplatelet therapy. Atherosclerosis. nov 2007;195(1):e217-23.
48. Gaglia MA, Torguson R, Pakala R, Xue Z, Sardi G, Suddath WO, et al. Correlation between light transmission aggregometry, VerifyNow P2Y12, and VASP-P platelet reactivity assays following percutaneous coronary intervention. J Intervent Cardiol. déc 2011;24(6):529-34.
49. Jakubowski JA, Li YG, Small DS, Payne CD, Tomlin ME, Luo J, et al. A comparison of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device and light transmission aggregometry to monitor platelet function with prasugrel and clopidogrel: an integrated analysis. J Cardiovasc Pharmacol. juill 2010;56(1):29-37.
50. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, Auquier P, Sampol J, Dignat-George F, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. J Thromb Haemost JTH. août 2007;5(8):1630-6.
51. Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. Am J Cardiol. 1 mai 2003;91(9):1123-5.
52. Guédon A, Clarençon F, Di Maria F, Rosso C, Biondi A, Gabrieli J, et al. Very late ischemic complications in flow-diverter stents: a retrospective analysis of a single-center series. J Neurosurg. 29 janv 2016;1-7.
53. Fiehler J, Ries T. Prevention and treatment of thromboembolism during endovascular aneurysm therapy. Klin Neuroradiol. mars 2009;19(1):73-81.
54. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. Stroke J Cereb Circ. févr 2013;44(2):442-7.
55. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. AJNR Am J Neuroradiol. janv 2011;32(1):34-40.
56. Fischer S, Vajda Z, Aguilar Perez M, Schmid E, Hopf N, Bäzner H, et al. Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. Neuroradiology. avr 2012;54(4):369-82.
57. McAuliffe W, Wycoco V, Rice H, Phatouros C, Singh TJ, Wenderoth J. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. AJNR Am J Neuroradiol. janv 2012;33(1):164-70.
58. Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RE, Farkas J, Reinking GF, Pergolizzi RS, et al. Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol. janv 2001;22(1):5-10.
59. Ries T, Buhk J-H, Kucinski T, Goebell E, Grzyska U, Zeumer H, et al. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms

reduces the rate of thromboembolic events. Stroke J Cereb Circ. juill 2006;37(7):1816-21.
60. Hwang G, Kim JG, Song KS, Lee YJ, Villavicencio JB, Suroto NS, et al. Delayed ischemic stroke after stent-assisted coil placement in cerebral aneurysm: characteristics and optimal duration of preventative dual antiplatelet therapy. Radiology. oct 2014;273(1):194-201.
61. Stetler WR, Chaudhary N, Thompson BG, Gemmete JJ, Maher CO, Pandey AS. Prasugrel is effective and safe for neurointerventional procedures. J Neurointerventional Surg. juill 2013;5(4):332-6.
62. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 15 nov 2007;357(20):2001-15.
63. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 28 févr 2009;373(9665):723-31.
64. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. Circulation. 8 nov 2005;112(19):2946-50.
65. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J. janv 2004;25(2):166-81.
66. Lee S-W, Park S-W, Hong M-K, Kim Y-H, Lee B-K, Song J-M, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. J Am Coll Cardiol. 15 nov 2005;46(10):1833-7.
67. Lee CF, Venketasubramanian N, Wong KSL, Chen CLH, CHIMES Study Investigators. Comparison Between the Original and Shortened Versions of the National Institutes of Health Stroke Scale in Ischemic Stroke Patients of Intermediate Severity. Stroke J Cereb Circ. janv 2016;47(1):236-9.

**TITRE DE LA THESE :**
Impact de la résistance biologique au clopidogrel dans la survenue de complications thromboemboliques après traitement endovasculaire par stents des anévrismes intracrâniens.

**AUTEUR : GASTALDI Céline**

## RESUME :

**Introduction :** Une antiagrégation plaquettaire par clopidogrel et aspirine est le traitement le plus utilisé en neuroradiologie après pose de stent. En cardiologie, le lien entre résistance biologique au clopidogrel (RBC) et survenue d'évènements thromboemboliques (ET) a été montré. Peu d'études ont évalué cette relation en neuroradiologie. Nous avons étudié l'impact de cette RBC sur la survenue d'ET dans le cadre d'anévrismes intracrâniens non rompus (AICNR) stentés.

**Matériel et Méthodes :** Tous les patients traités par stent pour un AICNR au CHU de Dijon de 2009 à 2015 étaient inclus rétrospectivement. Les complications ischémiques étaient comptabilisées jusqu'à 18 mois post procédure. La RBC correspondait à un VASP≥50%. L'impact de la durée de prémédication sur le VASP et les ET était analysé.

**Résultats :** 38 patients ont été inclus avec un VASP moyen de 53,9±18,2%. 24 patients (63,2%) présentaient un VASP≥50%. Une prémédication par 10 jours de clopidogrel à dose standard était un facteur prédictif indépendant de VASP<50% comparativement au groupe associant J-4 et dose de charge J-1(p=0,03). 14 patients (36,8%) ont présenté 19 ET. La majorité des patients étaient paucisymptomatiques (81,3%). La durée de prémédication semblait influencer le risque de survenue de complications <7 jours (p=0,12). Il n'y avait pas de différence entre les patients résistants et bons répondeurs en terme d'ET (p=0,42).

**Conclusions :** La RBC, évaluée par le test VASP, n'est pas retrouvée comme facteur prédictif d'ET après pose de stent pour un AICNR. Le mode de prémédication a eu un impact significatif sur le niveau d'inhibition plaquettaire. L'utilisation de nouveaux antiagrégants dans cette indication pourrait être une alternative d'avenir intéressante.

**MOTS-CLES :** anévrisme intracrânien, stent, VASP, résistance au clopidogrel, complications thromboemboliques.