Gestion du traitement antiplaquettaire lors d'une hémorragie sous-arachnoïdienne nécessitant un traitement par abord endovasculaire

Quentin Pomorski, *Virginie Siguret, Georges Jourdi*

Service d'hématologie biologique, hôpital Lariboisière, AP-HP.Nord
Université Paris Cité, Inserm UMR_S1144

QR code Wooclap

Prise en charge initiale du patient

Mode de vie :

- Homme 55 ans, officier de police, bonne forme physique
- Antécédents : HTA non traitée

Clinique :

- Malaise chez lui la nuit
- Glasgow 3, nuque raide, pupilles intermédiaires

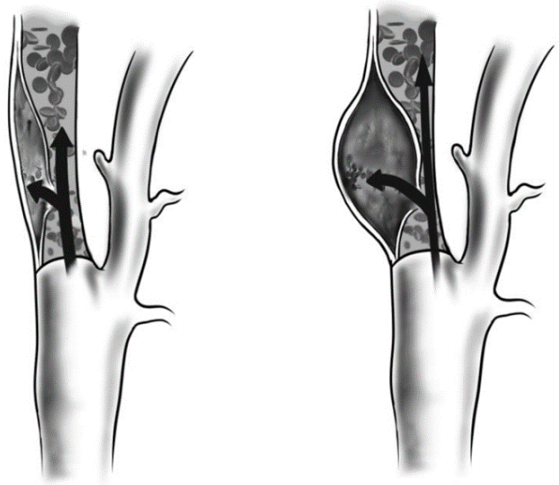
Scanner cérébral :

- **Hémorragie sous arachnoïdienne** (WFNS 5 Fisher 4)
- Présence de **2 dissections artérielles :**
  - carotide interne cervicale gauche
  - vertébrale droite en V4
- Compliquée d'**hydrocéphalie**

↓

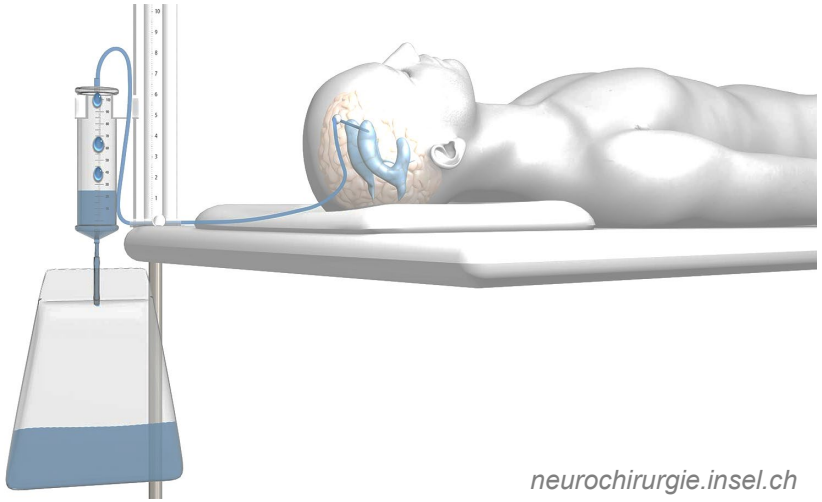
Transfert en neurochirurgie en urgence pour pose de **dérivation ventriculaire externe** (DVE)

Dissection artérielle (gauche) *vs* anévrisme disséquant (droite)



Zhou, Journal of Vascular Surgery, 2024

Dérivation ventriculaire externe



neurochirurgie.insel.ch

Prise en charge dans le service de neuroradiologie de Lariboisière

Second scanner en neuroradiologie :

- Présence de 2 dissections artérielles +
- **Anévrisme disséquant fusiforme** de l'artère vertébrale droite

↓

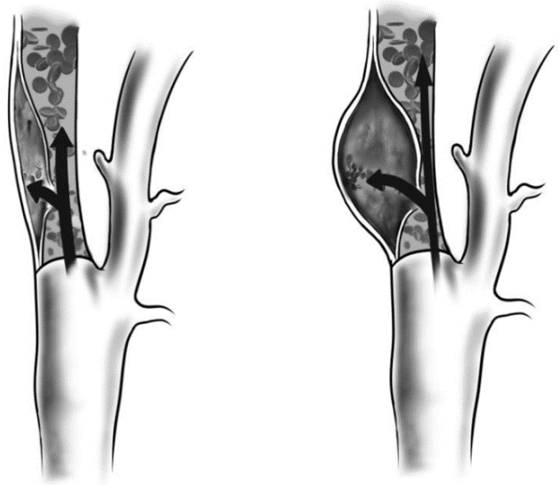
Décision d'une prise en charge endovasculaire de l'anévrisme par pose de *flow diverter*

- Dispositif **thrombogène** +++
- Indication à une **bithérapie antiplaquettaire** 3-6 mois puis monothérapie (durée variable au cas par cas)

Procédure :

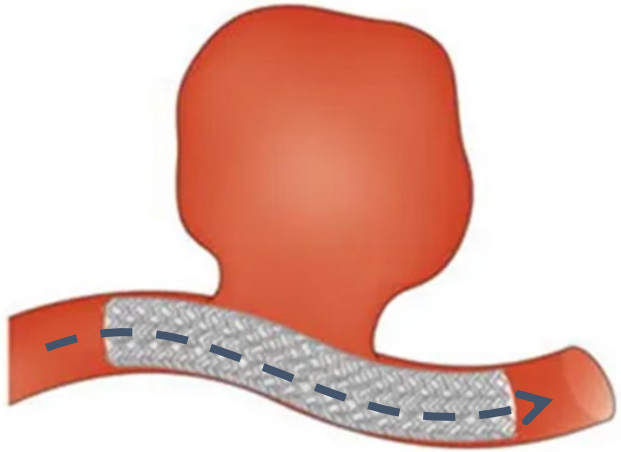
- Administration d'**aspirine IVD 250 mg**
  + dose de charge de cangrélor IVL sur 10 min 30 µg/kg
  puis entretien 1,2 µg/kg/min
- Pose de **4 *flow diverter*** pour sécuriser l'anévrisme

Dissection artérielle (gauche) *vs* anévrisme disséquant (droite)



Zhou, Journal of Vascular Surgery, 2024

Principe du *flow diverter*



Perrone, Nat Rev Nephrol, 2016

Wooclap

QR code Wooclap

Caractéristiques des inhibiteurs de $P2Y_{12}$

	Clopidogrel (Plavix ; +aspirine = Duoplavin)	**Prasugrel** (Efient)	**Ticagrélor** (Brilique)	**Cangrélor** (Kengrelax)
AMM	FDA 1997 / EMA 1998	FDA 2009 / EMA 2009	FDA 2011 / EMA 2010	FDA 2015 / EMA 2015
Forme	per os	per os	per os	injectable (IV)
Famille	thiénopyridine	thiénopyridine	inhibiteur directement actif	inhibiteur directement actif
Prodrogue ?	oui	oui	non	non
Liaison à $P2Y_{12}$	irréversible	irréversible	réversible	réversible
Métabolisme hépatique	CYP2C19++, CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6	estérases intestinales puis CYP3A4 et CYP2B6	CYP3A4, CYP3A5 (métabolite actif également)	non
Délai d'action	2-6 h	30 min	30 min	2 min
Fréquence d'administration	1 /j	1 /j	2 /j	perfusion continue
t1/2 (métabolite active)	30-60 min	30-60 min	7-9 h	3-6 min
Durée de l'effet après arrêt	3-10 j	7-10 j	3-5 j	30-60 min
Durée minimale de l'arrêt avant chirurgie (hors neurochir)	5 j	7 j	5 j	1 h
Antidote ?	non	non	non	non

Adapté de Gaussem, EM Consult, 2022

Indications du cangrélor

Une indication en cardiologie

Avis de la commission de la transparence de la HAS du 16 mars 2016 :

- Prescription réservée et usage hospitalier
- Indication : « (…) patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y12 avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable ».
- Posologie : bolus IV de 30 µg/kg immédiatement suivi d'une perfusion d'entretien de 4 µg/kg/min

Quid de son utilisation en neurologie ?

Etudes de **cohortes rétrospectives** issues de la littérature :

- Dose cardiologique standard : bolus 30 µg/kg puis perfusion continue de 4 µg/kg/min
  Linfante, J Neurointerv Surg, 2021 ; Cheddad, Front Neurol, 2022 ; Pelle, Acta Neurochir, 2025
- Demi-dose : bolus de 15 µg/kg puis perfusion continue de 2 µg/kg/min
  Aguilar-Salinas, J Neurointerv Surg, 2019 ; Desai, Front Neurol, 2023
- Faible dose : bolus de 5 µg/kg puis perfusion continue de 1 µg/kg/min
  Cagnazzo, J Neurointerv Surg, 2023 ; Entezami, J Neurointerv Surg, 2023

A l'hôpital Lariboisière : **protocole d'établissement**

- **Rédaction collégiale** : cardiologues, neuroradiologues, anesthésistes-réanimateurs, biologistes et pharmaciens hosp.
- Bolus de 30 µg/kg puis perfusion continue de 1,2 µg/kg/min (+ aspirine)
- **Suivi journalier** de la PD du traitement avec possible **adaptation posologique** en fonction des résultats

Wooclap

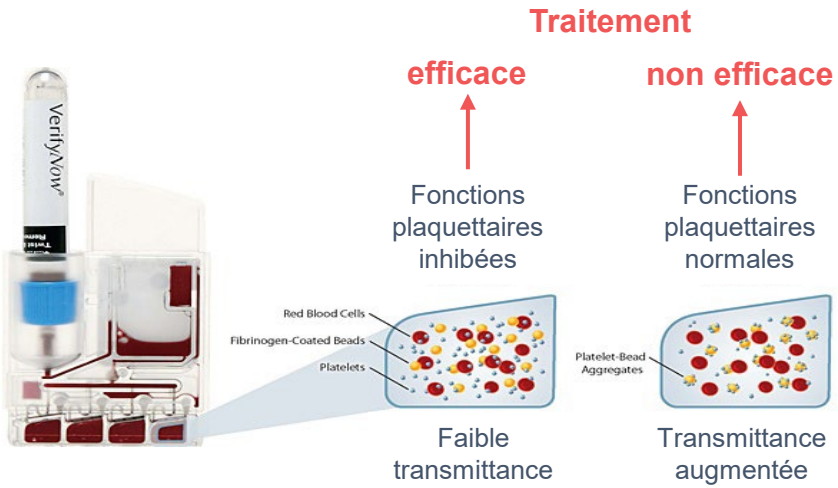
QR code Wooclap

Etude pharmacodynamique des antiplaquettaires – tests *point of care*

Verify Now



- Mesure de l'agrégation de billes recouvertes de fibrinogène
- Turbidimétrie en sang total
- Cartouches ADP ou acide arachidonique
- Résultats en Platelet ou Aspirine Reaction Units (PRU, ARU)

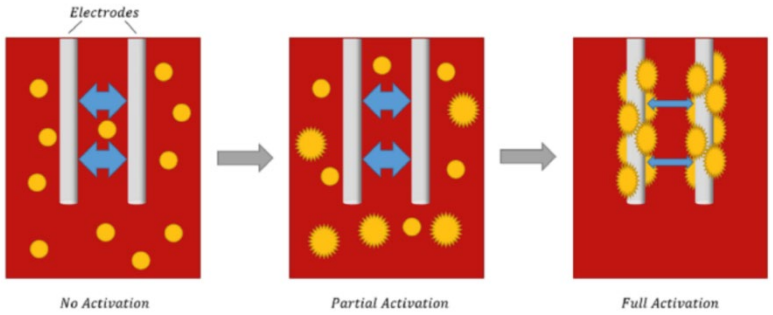


Seuil d'efficacité :
PRU < 230
ARU < 550

Multiplate



- Agrégation par impédancemétrie en sang total
- Résultats exprimés en aire sous la courbe (AUC, unité arbitraire)



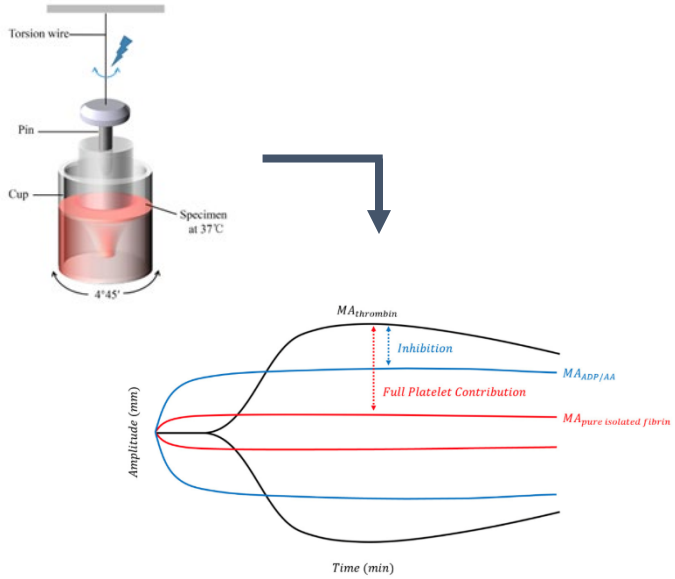
ADP test :
- 6,5 µM d'ADP
- Seuil d'efficacité < 46 U

ASPI test :
- 0,5 mM d'acide arachidonique
- Seuil d'efficacité < 40 U

TEG Platelet Mapping



- Viscoélastométrie en sang total sur tube citraté (kaolin, référence) et hépariné (canaux ADP et acide arachidonique)
- Résultats exprimés en % d'inhibition

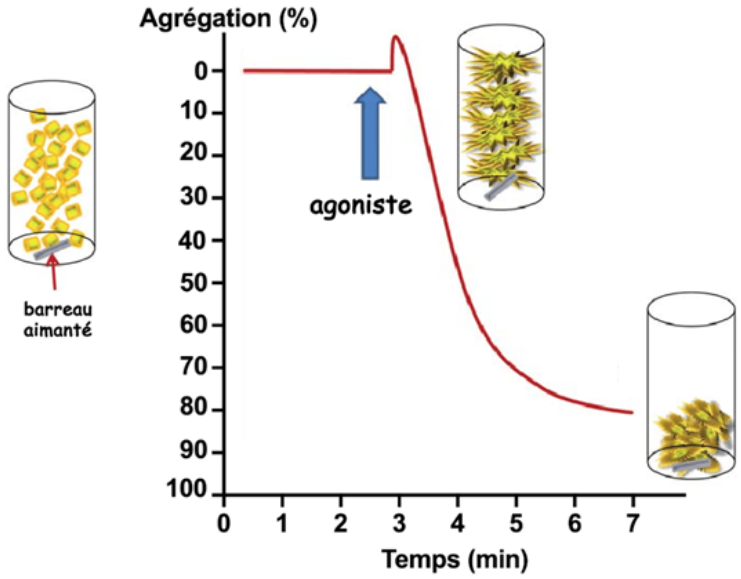


Manque de standardisation, peu d'études

Etude pharmacodynamique des antiplaquettaires à Lariboisière

Agrégation plaquettaire par transmission optique

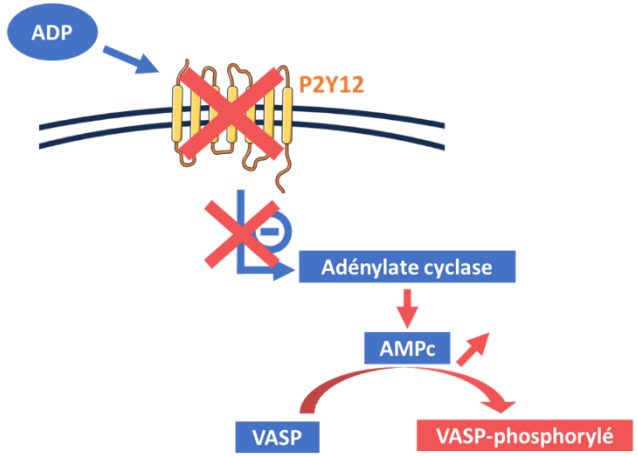
- ADP 20 µM
- Acide arachidonique 1 mM
- ChronoLog
- Amplitude maximale (%)



Seuil d'efficacité :
ADP 20 µM < 65%
AA 1 mM < 20%

VAsodilator-Stimulated Phosphoprotein (VASP)

- Biocytex
- Cytomètre en flux BD
- Index de réactivité plaquettaire (PRI)



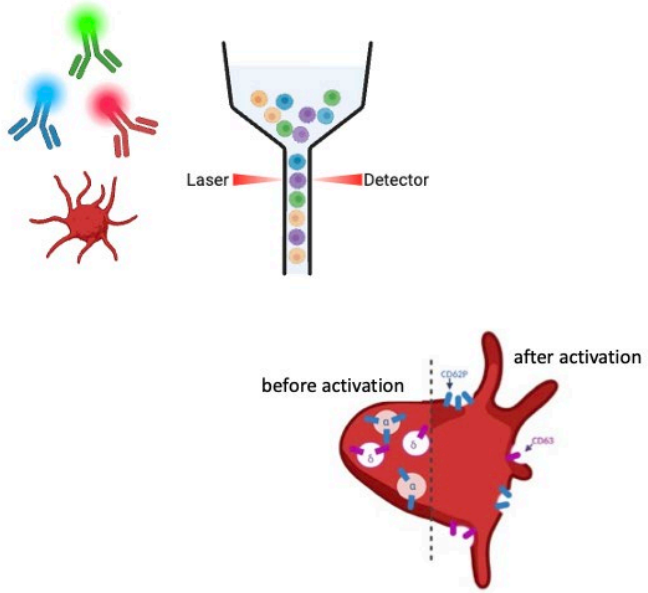
Résultats en index de réactivité plaquettaire (PRI)

$$PRI(\%) = \left[\frac{MFIc_{PGE1} - MFIc_{(PGE1+ADP)}}{MFIc_{PGE1}}\right] \times 100$$

Seuil d'efficacité :
< 55% PRI

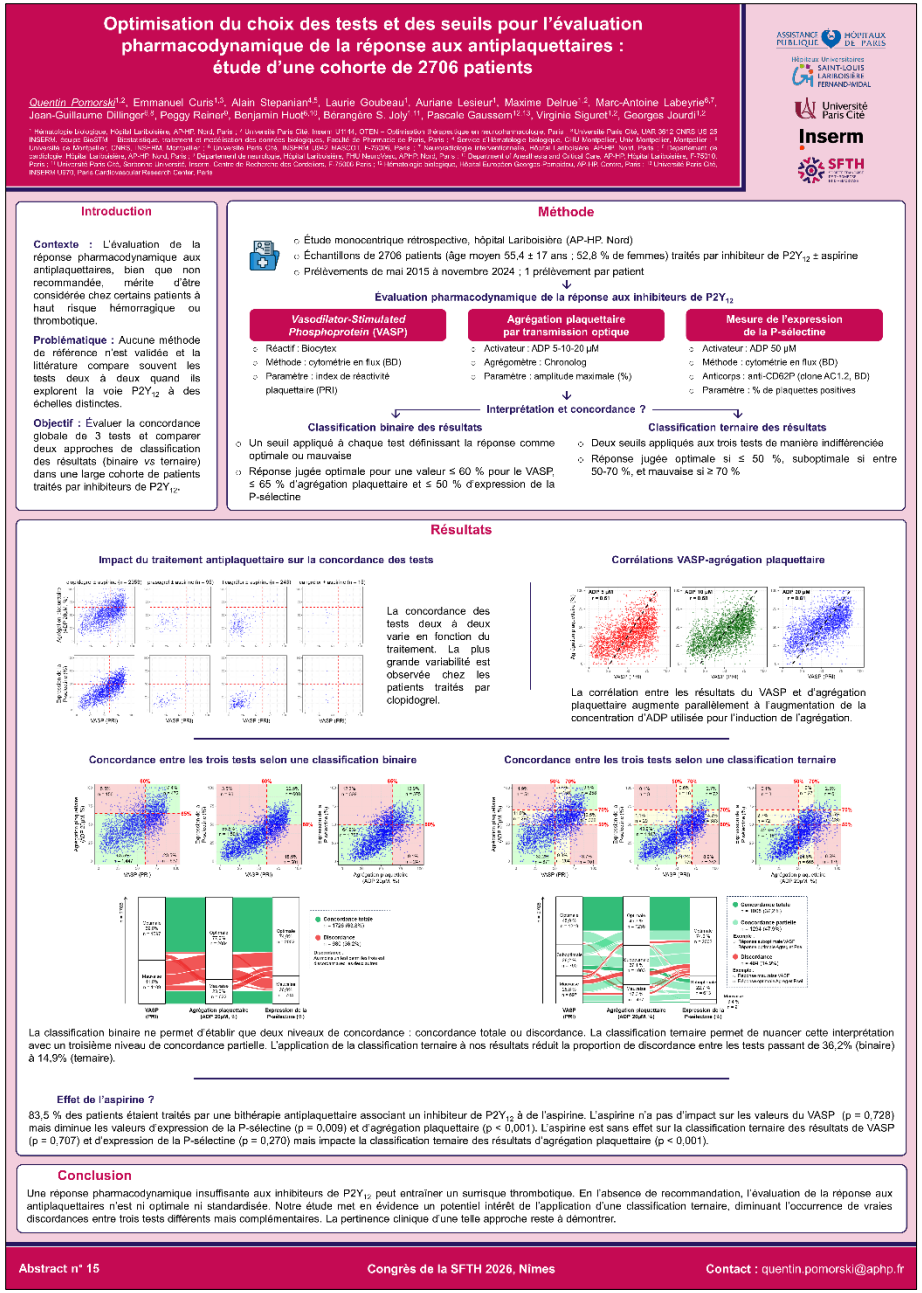
Mesure de l'expression de la P-sélectine

- Stimulation par ADP 8 µM
- Anticorps anti-CD62P (BD)
- Cytomètre en flux BD
- % de plaquettes positives



Seuil d'efficacité :
< 55%

Instant publicité…



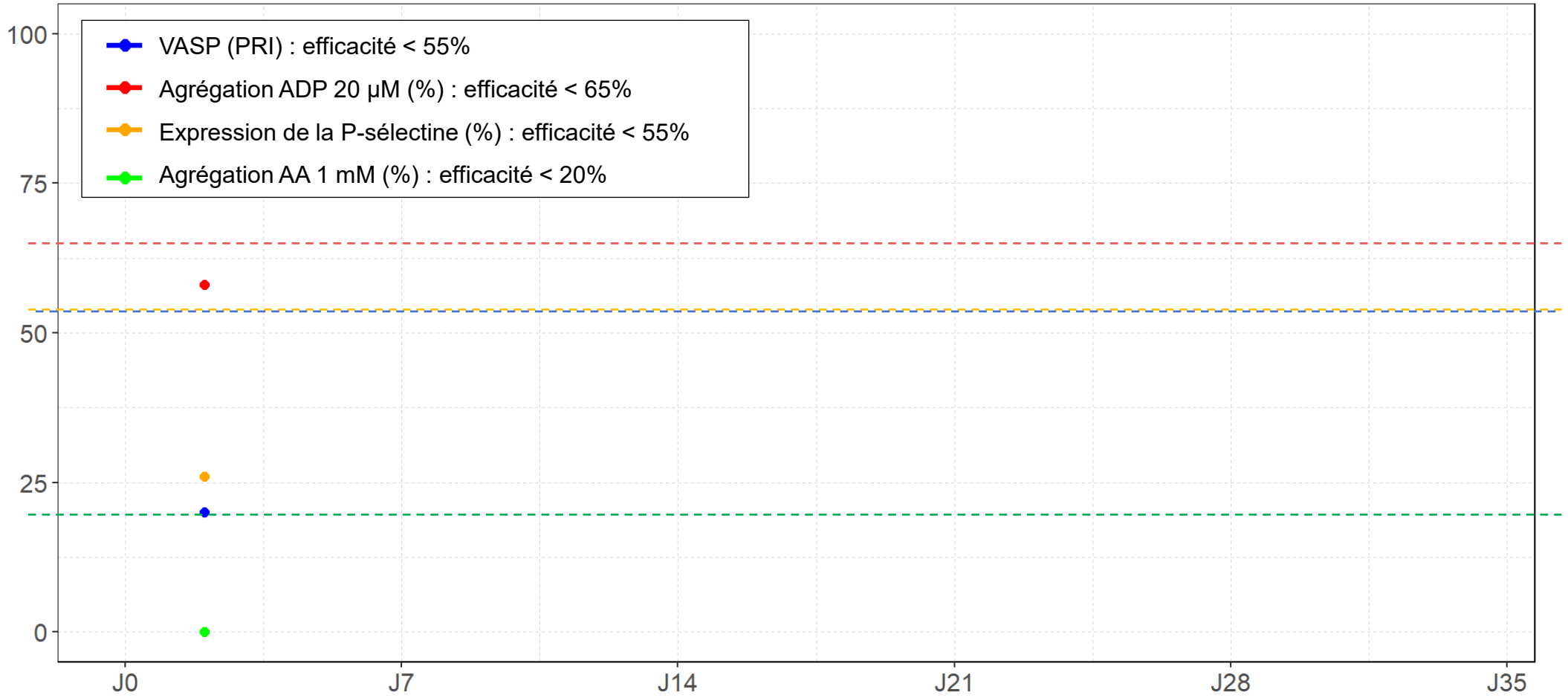
Optimisation du choix des tests et des seuils pour l'évaluation pharmacodynamique de la réponse aux antiplaquettaires : étude d'une cohorte de 2706 patients

Quentin Pomorski, Emmanuel Curis, Alain Stepanian, Laurie Goubeau, Auriane Lesieur, Maxime Delrue, Marc-Antoine Labeyrie, Jean-Guillaume Dillinger, Peggy Reiner, Benjamin Huot, Bérangère S. Joly, Pascale Gaussem, Virginie Siguret, Georges Jourdi

- **Poster affiché :** n° 1
- **Commentaire :**

  Session Thrombose et Biologie vasculaire
  Ce jour 18:30-19:30
  Zone d'exposition

Cinétique du patient : cangrélor IV 1,2 µg/kg/min + aspirine PO 75 mg

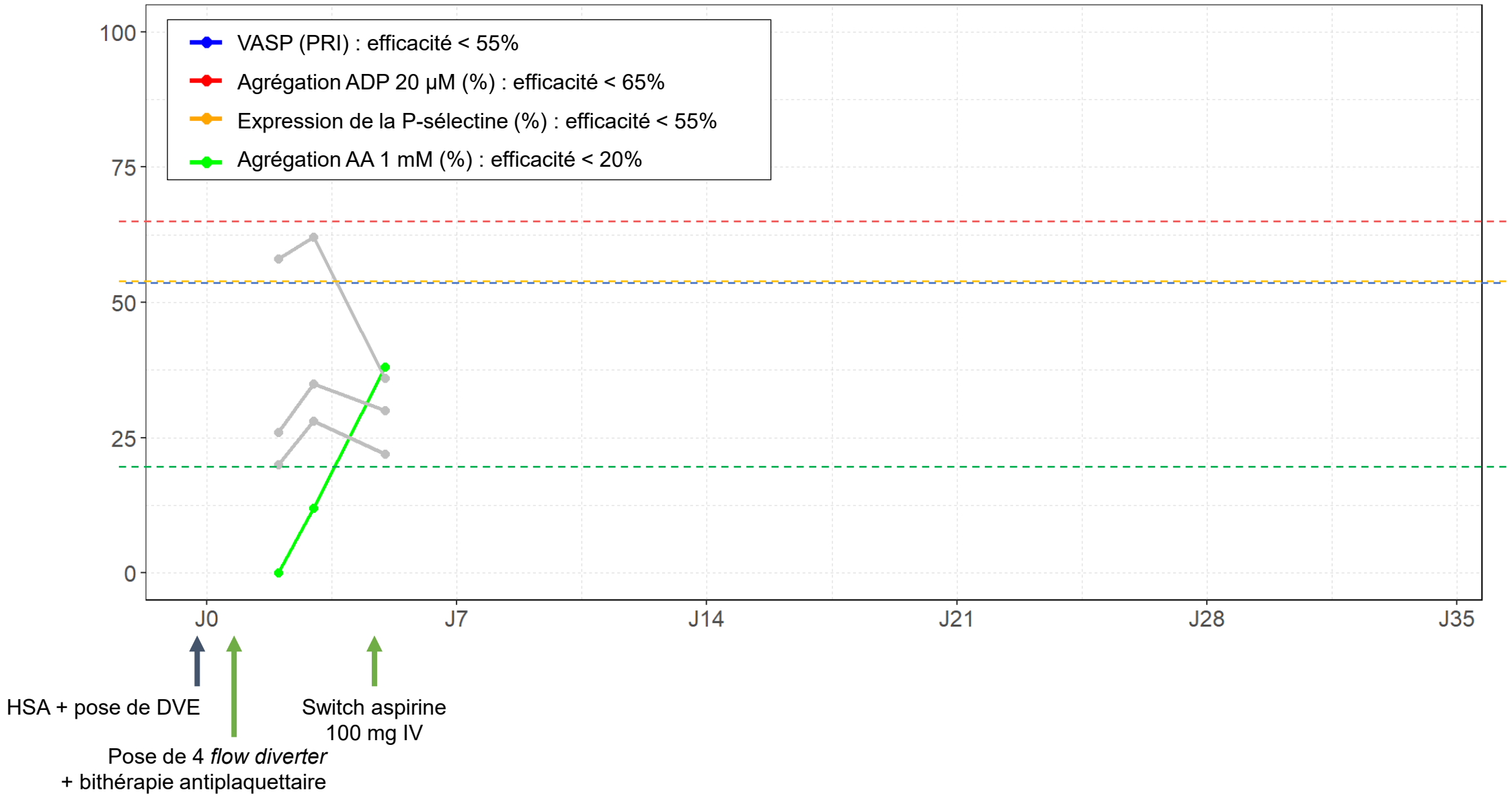


HSA + pose de DVE

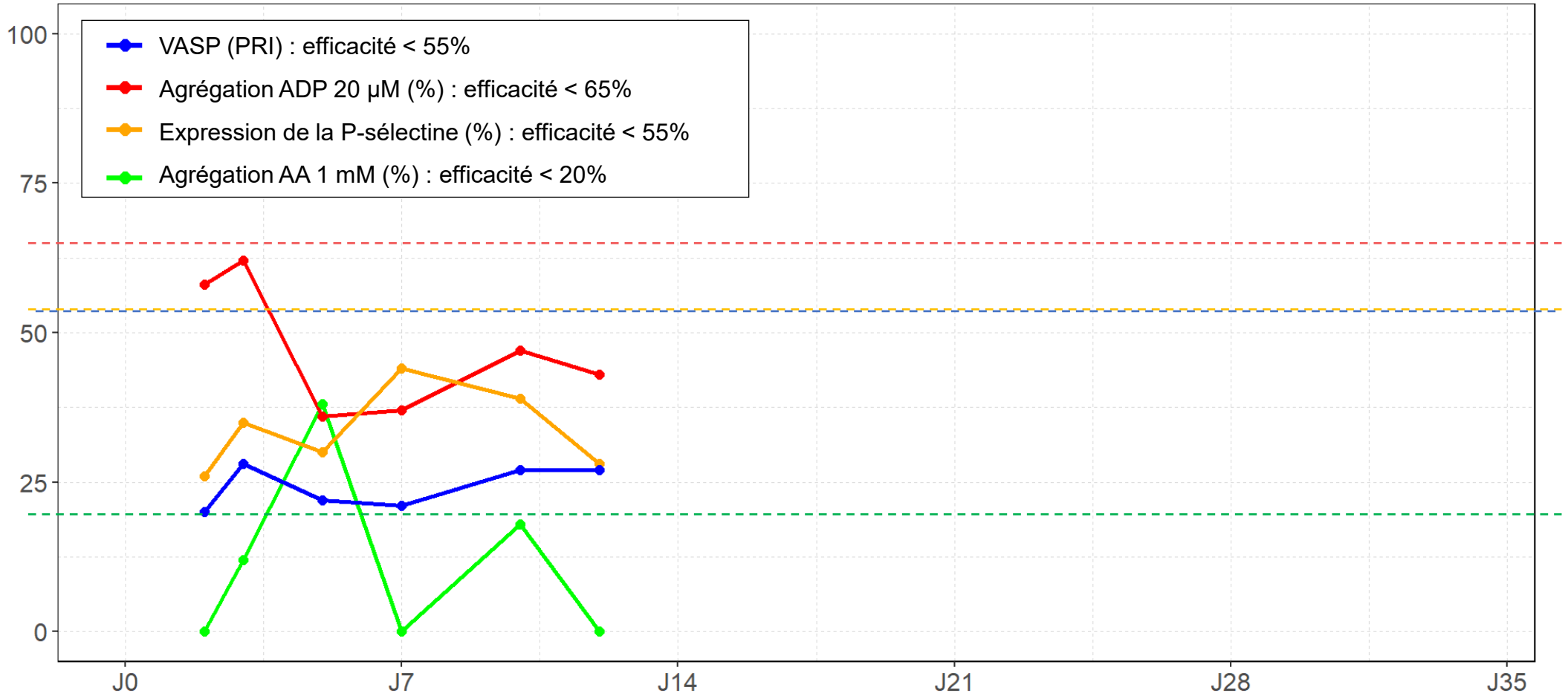
Pose de 4 *flow diverter*
+ bithérapie antiplaquettaire

- **Aspirine :** bolus 250 mg IVD puis 75 mg PO ~~IV~~
- **Cangrélor :** bolus 30 µg/kg puis 1,2 µg/kg/min

Cinétique du patient : cangrélor IV 1,2 µg/kg/min + aspirine IV 100 mg



Cinétique du patient : cangrélor IV 1,2 µg/kg/min + aspirine IV 100 mg



HSA + pose de DVE

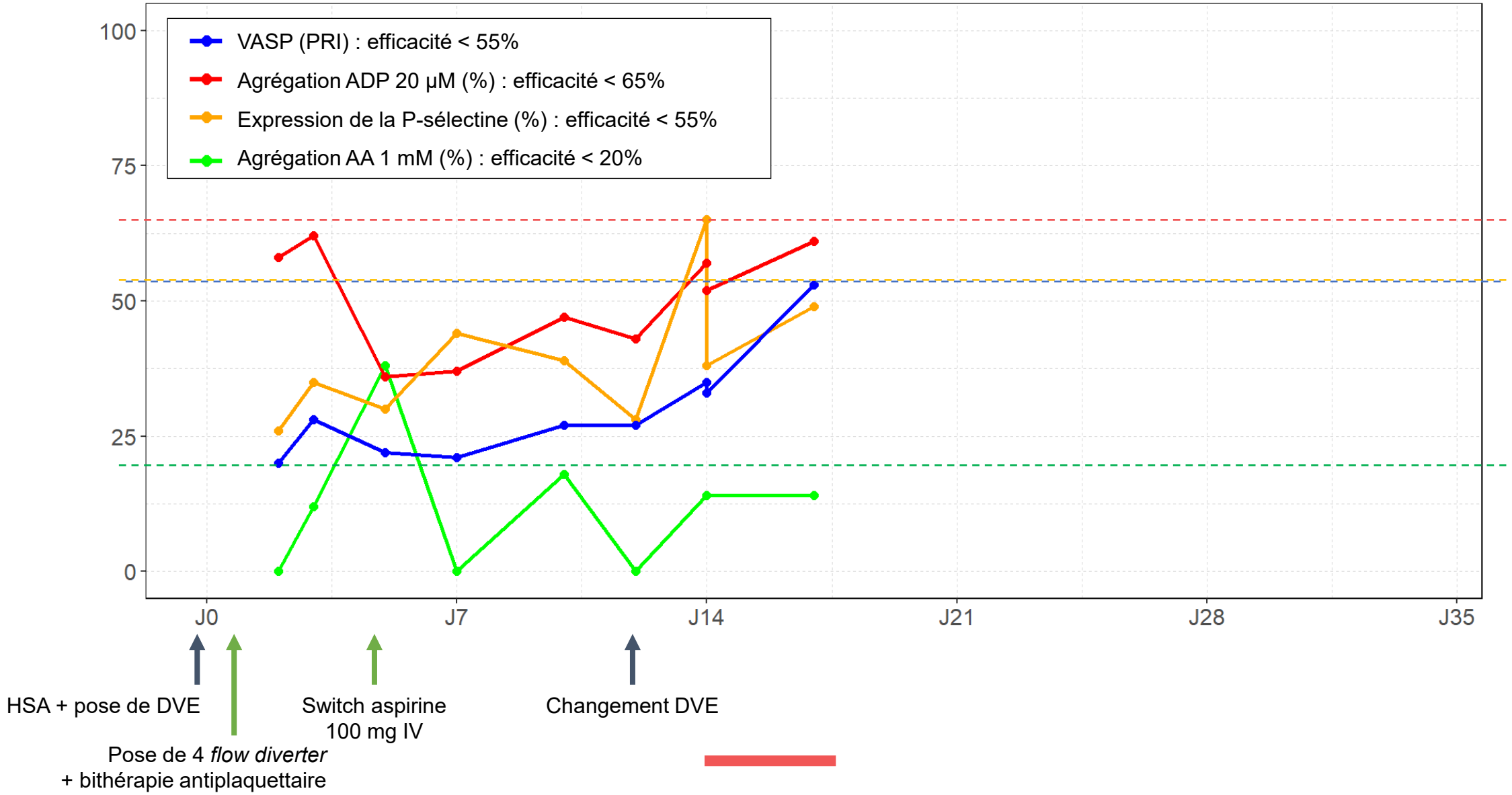
Pose de 4 *flow diverter* + bithérapie antiplaquettaire

Switch aspirine 100 mg IV

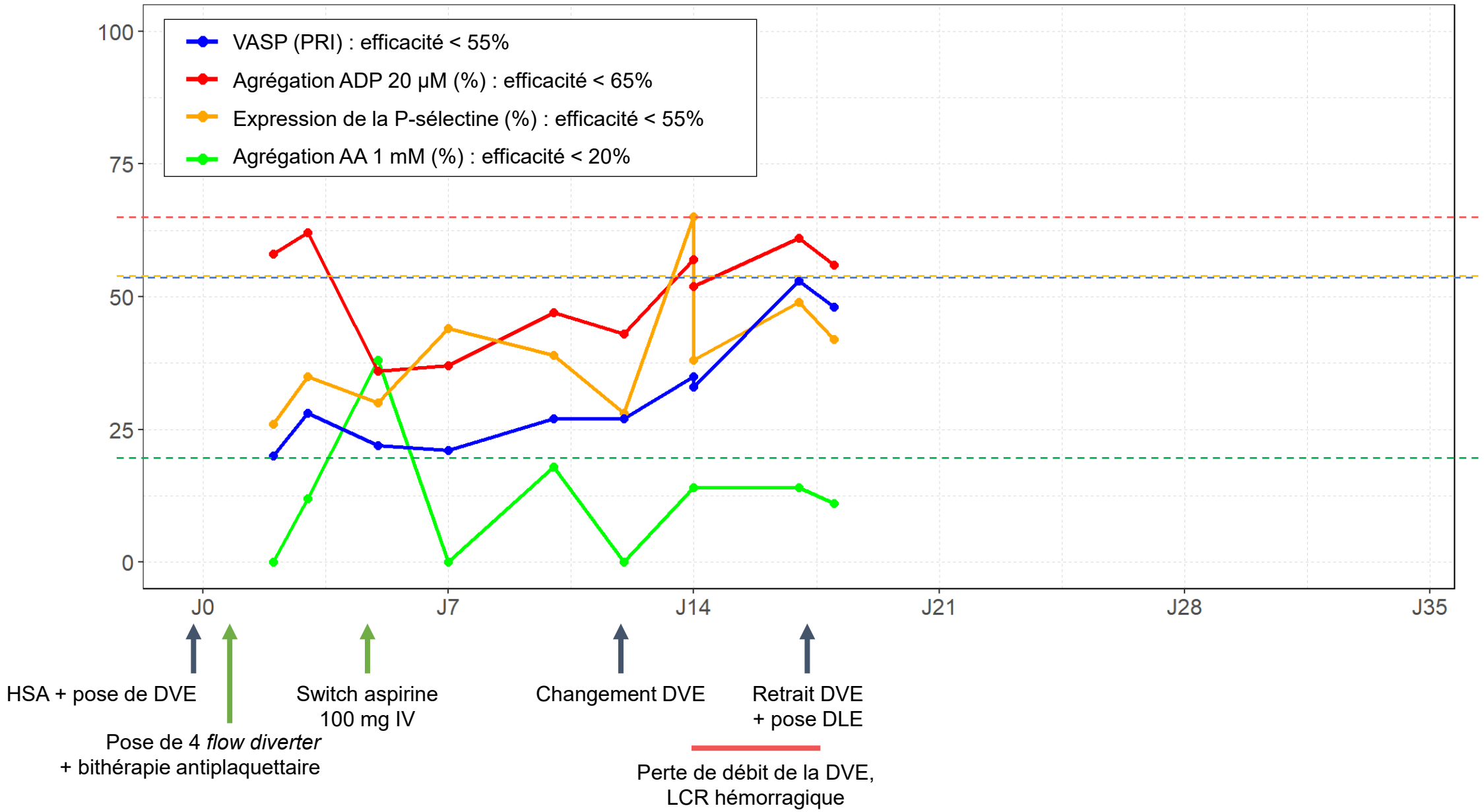
Changement DVE

- **Arrêt du cangrelor 1h avant le geste**
- **Procédure durant environ 1h**
- **Reprise du cangélor 1h après le geste : bolus 30 µg/kg puis 1,2 µg/kg/min**

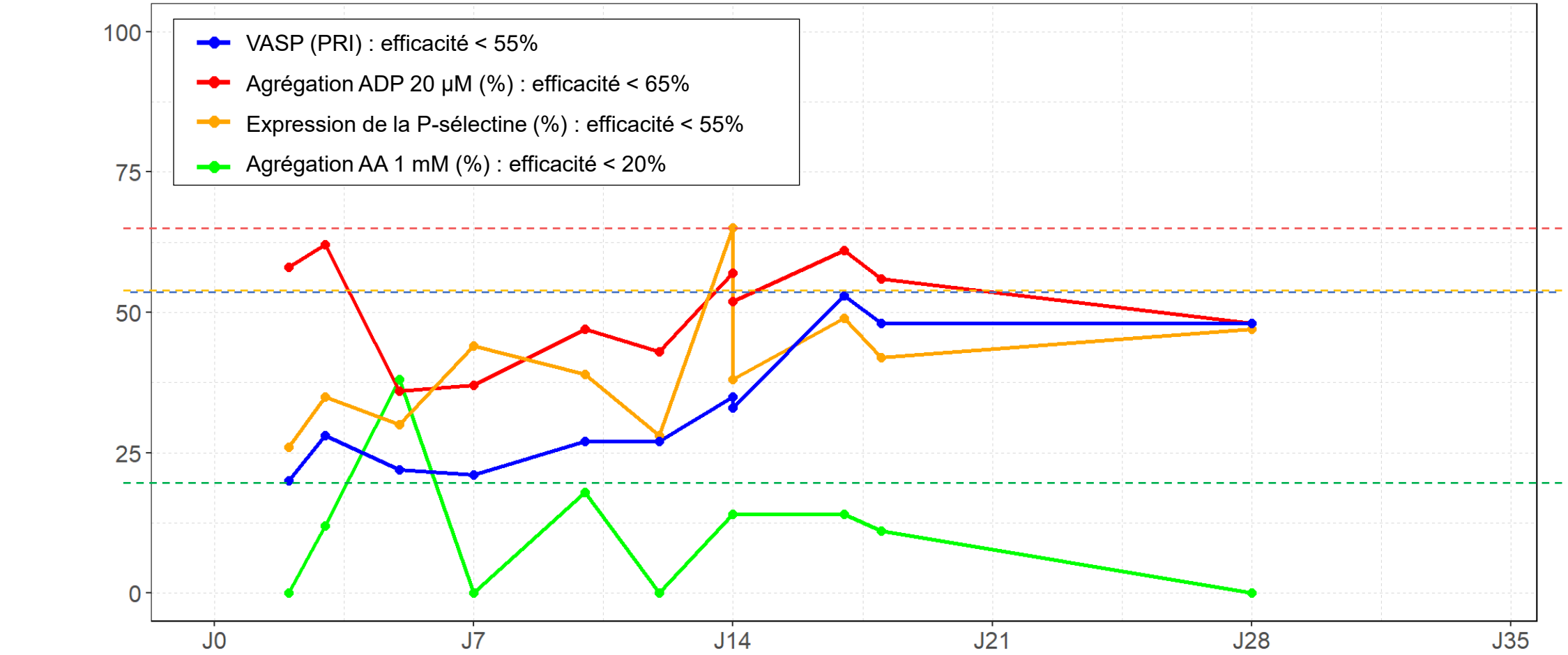
Cinétique du patient : cangrélor IV 1,2 µg/kg/min + aspirine IV 100 mg



Cinétique du patient : cangrélor IV 1,2 µg/kg/min + aspirine IV 100 mg



Cinétique du patient : cangrélor IV 1,2 µg/kg/min + aspirine IV 100 mg



HSA + pose de DVE

Pose de 4 *flow diverter*
+ bithérapie antiplaquettaire

Switch aspirine
100 mg IV

Changement DVE

Retrait DVE
+ pose DLE

Perte de débit de la DVE,
LCR hémorragique

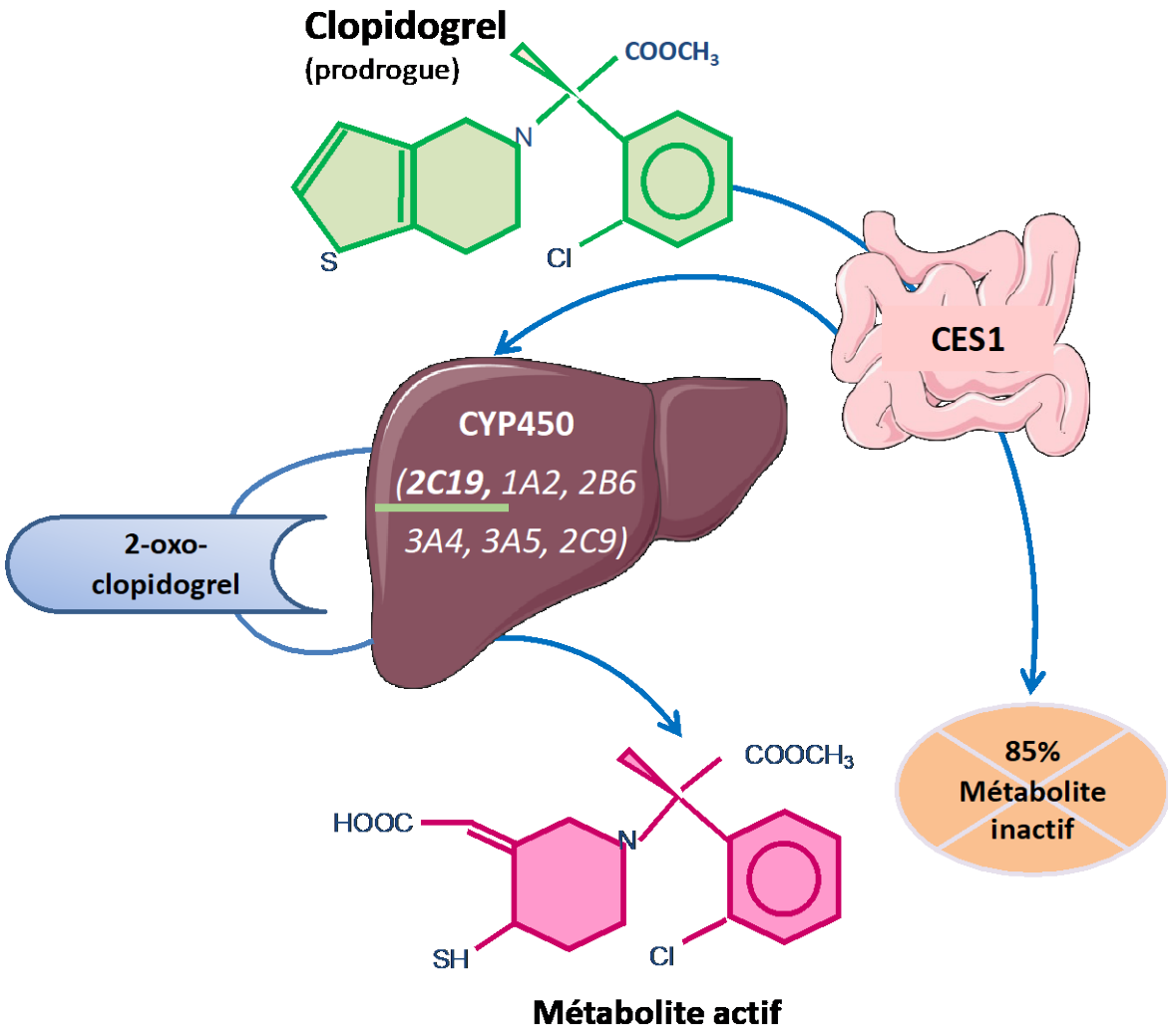
Clampage DLE
puis retrait le lendemain

Patient stable ; organisation d'un relai cangrélor IV vers un inhibiteur de $P2Y_{12}$ PO

Wooclap

QR code Wooclap

Métabolisme du clopidogrel



Inhibition ou présence d'un variant **perte** de fonction du CYP2C19

↘ de l'effet antiplaquettaire du clopidogrel

Induction ou présence d'un variant **gain** de fonction du CYP2C19

↗ de l'effet antiplaquettaire du clopidogrel

Jourdi, EM Consult, 2024

Analyse pharmacogénétique : CYP2C19

Variations alléliques du CYP2C19

Allèle	Variation	Modification protéique	Activité enzymatique	Fréquence (population générale)*
***1**	Allèle sauvage	Séquence protéique normale	Normale	-
***2**	rs4244285 c.681G>A	Défaut d'épissage	Nulle (perte de fonction)	15,2 %
***3**	rs4986893 c.636G>A	Codon stop prématuré	Nulle (perte de fonction)	0,3 %
***17**	rs12248560 c.-806C>T	Augmentation de la transcription du gène	Augmentée (gain de fonction)	20,4 %

* Fréquences variables en fonction de l'ascendance génétique

Ionova, Clin Transl Sci, 2020

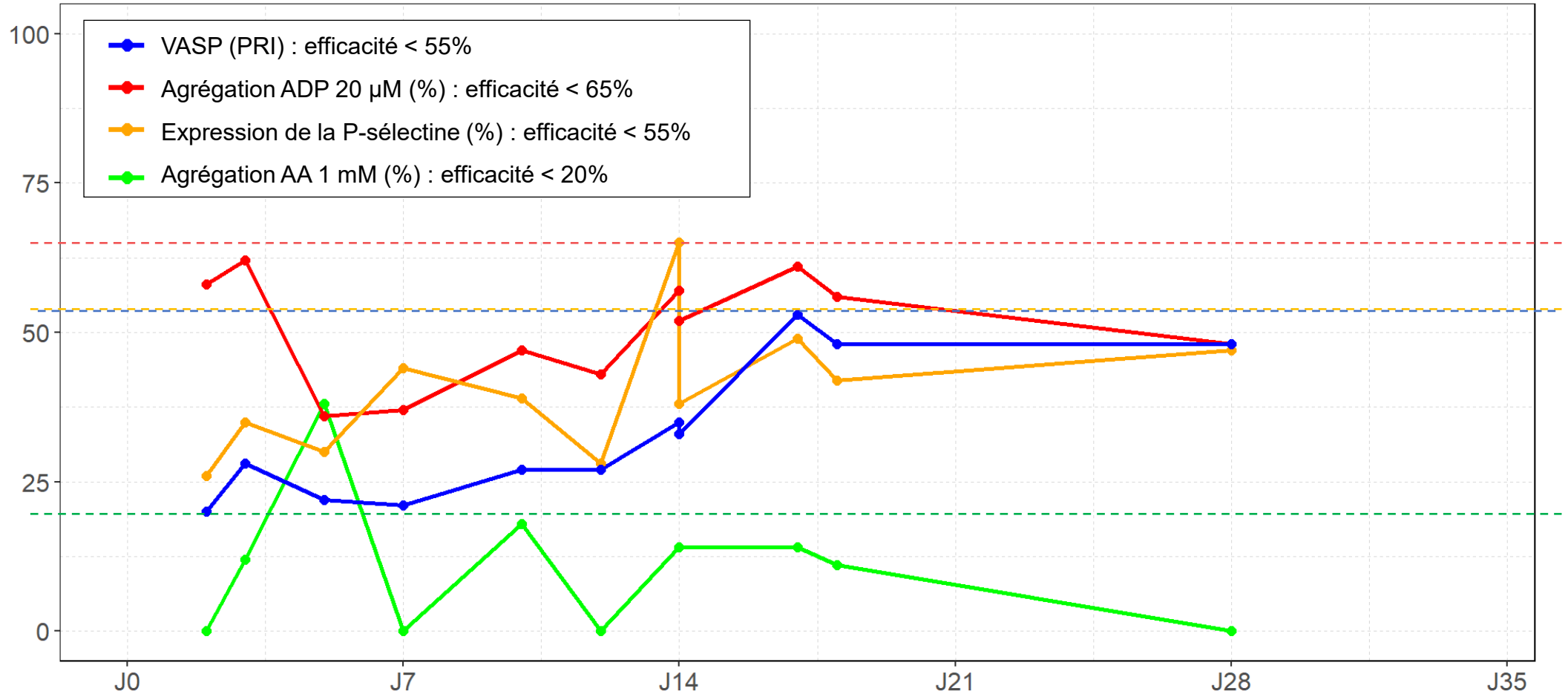
Relation phénotype-diplotype pour les variations du CYP2C19

Phénotype	Diplotypes	Fréquence (population générale)*
Métaboliseur normal	*1/*1	41,2 %
Métaboliseur intermédiaire	*1/*2 ; *1/*3 ; *2/*17 ; *3/*17	19,4 % ; 0,3 % ; 6,0 % ; 0,03 %
Métaboliseur lent	*2/*2 ; *3/*3 ; *2/*3	2,5 % ; 0,02 % ; 0,1 %
Métaboliseur rapide	*1/*17	26,0 %
Métaboliseur ultrarapide	*17/*17	4,4 %

* Fréquences variables en fonction de l'ascendance génétique

Ionova, Clin Transl Sci, 2020 ; Lee, Clin Pharmacol Ther, 2023

Cinétique du patient : clopidogrel PO 75 mg + aspirine PO 75 mg



HSA + pose de DVE

Pose de 4 *flow diverter* + bithérapie antiplaquettaire

Switch aspirine 100 mg IV

Changement DVE

Retrait DVE + pose DLE

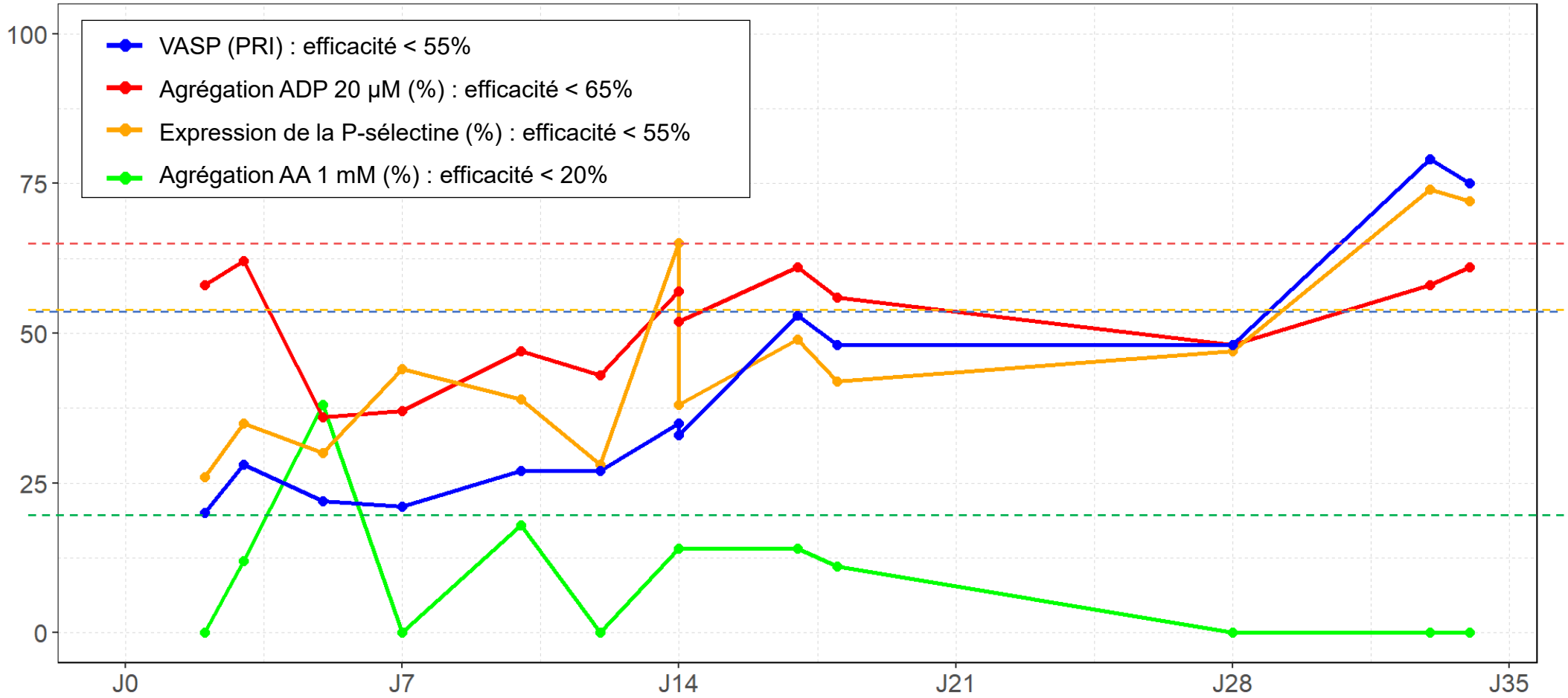
Perte de débit de la DVE, LCR hémorragique

Génotypage CYP2C19 : ***1/*17 Métaboliseur rapide**

Clampage DLE puis retrait le lendemain

- **Arrêt du cangrélor**
- **1h après : dose de charge de clopidogrel PO 600 mg puis entretien 75 mg/j**
- **+ aspirine PO 75 mg**

Cinétique du patient : clopidogrel PO 75 mg x2 + aspirine PO 75 mg



HSA + pose de DVE

Pose de 4 *flow diverter* + bithérapie antiplaquettaire

Switch aspirine 100 mg IV

Changement DVE

Retrait DVE + pose DLE

Perte de débit de la DVE, LCR hémorragique

Génotypage CYP2C19 : *1/*17 Métaboliseur rapide

Clampage DLE puis retrait le lendemain

Relai clopidogrel 75 mg + aspirine 75 mg PO

Augmentation clopidogrel 75 mg x 2 prises (1-0-1)

Key points

- Cangrélor
  - Cinétique ultra courte > molécule adaptée à une utilisation dans des situations instables
  - Données rassurantes en neurologie

- Suivi pharmacodynamique du traitement antiplaquettaire comme garde-fou chez les patients à haut risque thrombotique et hémorragique

- Stratégie à Lariboisière : trois tests complémentaires et interprétation globale

- Relai cangrélor > clopidogrel : penser aux polymorphismes du CYP2C19 !

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Gestion du traitement antiplaquettaire lors d'une hémorragie sous-arachnoïdienne nécessitant un traitement par abord endovasculaire

Quentin Pomorski, *Virginie Siguret, Georges Jourdi*

Service d'hématologie biologique, hôpital Lariboisière, AP-HP.Nord
Université Paris Cité, Inserm UMR_S1144

Pharmacogénétique CYP2C19 – Ionova *et al.*, Clin Transl Sci, 2020

Table 3. CYP2C19 *2, *3, and *17 allele frequencies among different ancestral groups

Population	*N*	Allele frequency, %
A. CYP2C19*2 (rs4244285; c.681G>A)		
European	1,689,553	14.62
East Asian	84,463	28.38
African American	46,063	17.53
Hispanic or Latino	37,280	13.75
South Asian	23,138	31.76
Middle Eastern	15,082	11.91
Ashkenazi Jewish	12,728	13.97
American Native Indian and Alaska Native	3,494	13.49
Native Hawaiian and Other Pacific Islander	2,216	27.62
Other	384,003	14.07
All populations	2,298,020	15.24

Population	*N*	Allele frequency, %
B. CYP2C19*3 (rs4986893; c.636G>A)		
European	1,689,908	0.02
East Asian	84,507	5.99
African American	46,086	0.09
Hispanic or Latino	37,286	0.29
South Asian	23,148	0.30
Middle Eastern	15,087	0.24
Ashkenazi Jewish	12,738	0.18
American Native Indian and Alaska Native	3,499	< 0.07
Native Hawaiian and Other Pacific Islander	2,217	6.45
Other	384,123	0.15
All populations	2,298,599	0.28

Population	*N*	Allele frequency, %
C. CYP2C19*17 (rs12248560; c.-806C>T)		
European	1,689,898	21.74
East Asian	84,517	3.66
African American	46,080	22.03
Hispanic or Latino	37,285	15.84
South Asian	23,145	17.34
Middle Eastern	15,084	21.70
Ashkenazi Jewish	12,736	21.37
American Native Indian and Alaska Native	3,496	16.98
Native Hawaiian and Other Pacific Islander	2,217	5.503
Other	384,119	18.62
All populations	2,298,577	20.39

Pharmacogénétique CYP2C19 – Ionova *et al.*, Clin Transl Sci, 2020

Table 4. Frequency of CYP2C19 genotypes among different ancestral groups

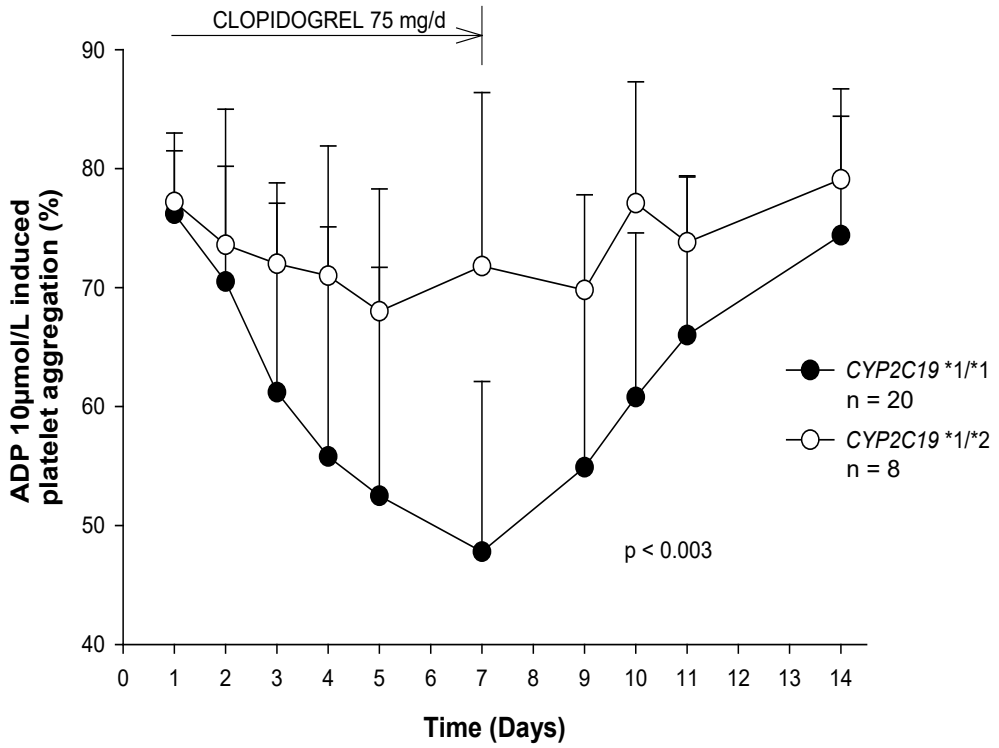
Genotype	Predicted phenotype	Frequency by population[a] (%)										
		EUR (1,689,308)	EAS (84,454)	AA (46,063)	HISP (37,279)	SAS (23,141)	ME (15,089)	AJ (12,733)	AIAN (3,497)	NHPI (2,216)	Other (383,958)	All (2,297,738)
*1/*1[b]	Normal	40.54	38.44	36.44	49.22	26.14	44.05	41.73	48.27	36.19	45.44	41.23
*1/*17	Rapid	27.56	4.55	26.79	22.20	17.09	28.53	27.50	23.91	6.63	24.62	26.00
*1/*2	Intermediate	18.57	35.16	20.90	19.22	31.50	15.40	17.84	18.44	33.53	18.62	19.37
*2/*17	Intermediate[c]	6.36	1.85	7.62	4.20	10.63	5.43	5.98	4.63	2.35	5.26	6.03
*17/*17	Ultrarapid	4.77	0.2380	4.82	2.61	3.41	4.66	4.59	2.69	0.8123	3.66	4.36
*2/*2	Poor	2.15	8.22	3.26	1.99	10.59	1.46	1.99	1.92	7.90	2.10	2.47
*1/*3	Intermediate	0.0292	7.34	0.1064	0.3621	0.3025	0.2585	0.1335	--	8.30	0.1979	0.3457
*2/*3	Poor	0.0058	3.33	0.0174	0.1234	0.1642	0.0596	0.1021	< 0.1430	3.56	0.0620	0.1456
*3/*17	Intermediate[c]	0.0096	0.4511	0.0282	0.0644	0.1296	0.0862	0.0471	--	0.4061	0.0365	0.0339
*3/*3	Poor	< 0.0003	0.4381	< 0.0109	< 0.0134	--	< 0.0331	< 0.0393	--	0.3159	0.0065	0.0186
*N/*17	Indeterminate	0.0022	--	< 0.0109	--	< 0.0216	< 0.0331	< 0.0393	--	--	0.0029	0.0030
*N/*2	Indeterminate	0.0011	--	--	--	< 0.0216	--	--	--	--	< 0.0013	0.0013
*N/*N	Indeterminate	< 0.0003	--	--	--	--	--	--	--	--	--	< 0.0002

AA, African American; AIAN, American Native Indian and Alaska Native; AJ, Ashkenazi Jewish; EAS, East Asian; EUR, European; HISP, Hispanic or Latino; ME, Middle Eastern; NHPI, Native Hawaiian and Other Pacific Islander; SAS, South Asian.
*N: novel haplotype where both the *2 and *17 defining SNPs were present on the same chromosome.
[a]Frequencies are expressed in percentages and in brackets is the total number of research participants in each population.

[b]Individuals without *2, *3, or *17 variant. It is possible that participants in this group have additional variants that this analysis did not investigate.
[c]The predicted metabolizer phenotype for the CYP2C19 *2/*17 and *3/*17 genotypes is a provisional classification. The currently available evidence indicates that the CYP2C19*17 increased function allele is unable to completely compensate for the CYP2C19*2 and CYP2C19*3 no function alleles

Variation du CYP2C19*2 : 1ère cause génétique de « résistance » au clopidogrel

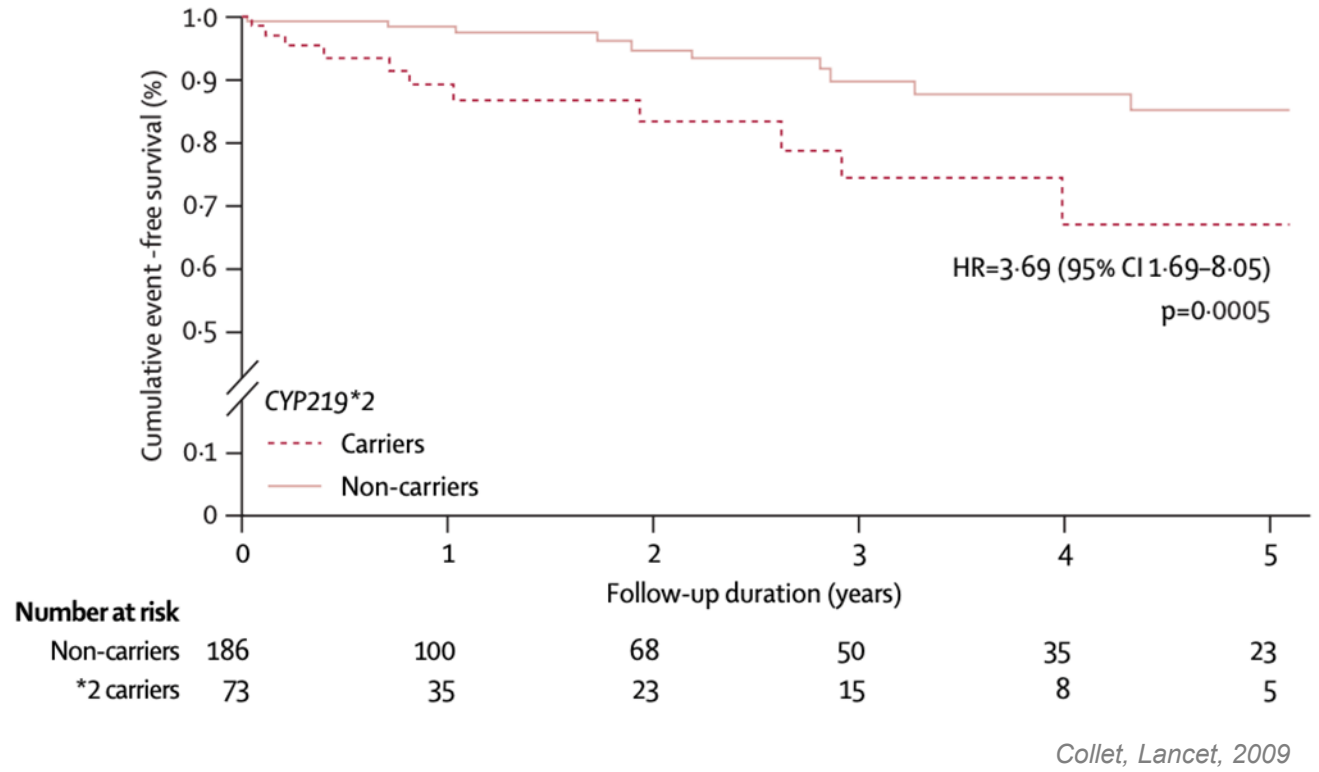
Hulot *et al.*, Blood, 2006



Hulot, Blood, 2006

Figure 2. Time course of ex vivo platelet aggregation (mean ± SD) in response to 10 µM ADP, during and after the 7-day course of clopidogrel 75 mg/d, according to the *CYP2C19*2* genotype (*P* < .003 by Friedman test).

Collet *et al.*, Lancet, 2009



Collet, Lancet, 2009

Figure 3. Cumulative Kaplan-Meier estimates of the rates of first cardiovascular event (death, non-fatal myocardial infarction, or urgent revascularisation) during the follow-up period

Scores WFNS, Fisher modifié, Glasgow

Classification de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)

Grade	Glasgow	Déficit moteur	Mauvaise évolution à 6 mois
I	15	Absent	13%
II	13-14	Absent	20%
III	13-14	Présent	42%
IV	7-12	+/-	51%
V	3-6	+/-	68%

van der Bilt, Neurology, 2009

Classification de Fisher modifié

Grade	Critères	% patients	% infarctus cérébral
0	Pas d'HSA ou d'HV	5%	0%
1	HSA mince, pas d'HV dans ventricules latéraux	30%	6%
2	HSA mince, HV dans ventricules latéraux	5%	14%
3	HSA épaisse, pas d'HV dans ventricules latéraux	43%	12%
4	HSA épaisse, HV dans ventricules latéraux	17%	28%

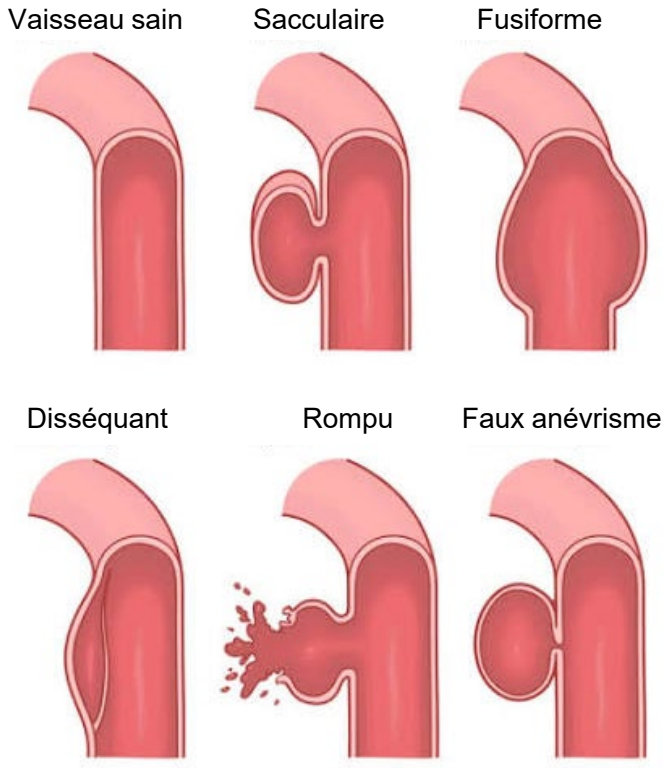
Tung, Stroke, 2004

Echelle de Glasgow

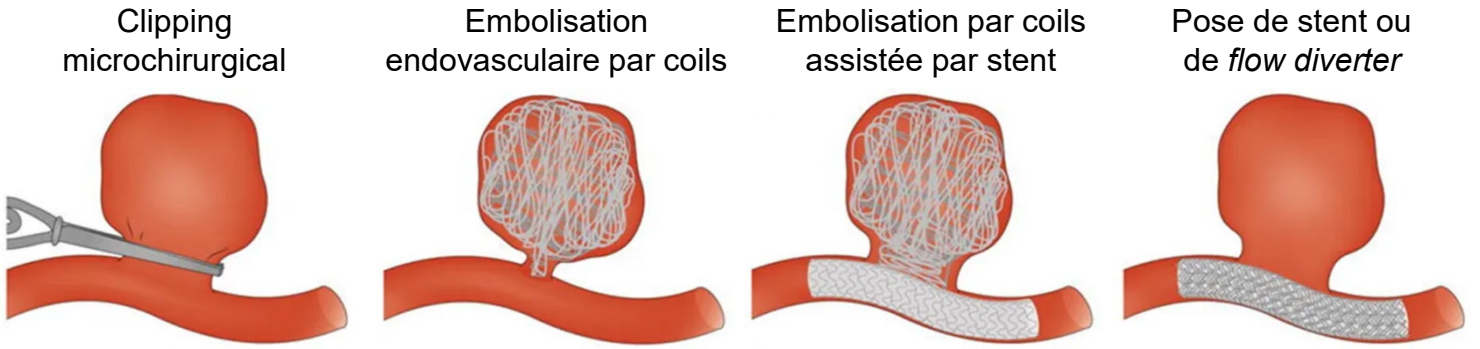
Activité	Score	Description
Ouverture des yeux	4	Spontanée
	3	A la demande
	2	A la douleur
	1	Aucune
Réponse verbale	5	Orientée
	4	Confuse
	3	Paroles inappropriées
	2	Sons incompréhensibles
	1	Aucune
Réponse motrice	6	Obéit aux commandes
	5	Localise à la douleur
	4	Retrait à la douleur
	3	Flexion anormale (décortication)
	2	Extension anormale (décérébration)
	1	Aucune

Miscellanées anévrismes

Classification morphologique des anévrismes



Prise en charge chirurgicale et endovasculaire d'un anévrisme cérébral



Perrone, Nat Rev Nephrol, 2016

Miscellanées *flow diverter* – Maragkos *et al*, Neurosurgery, 2020

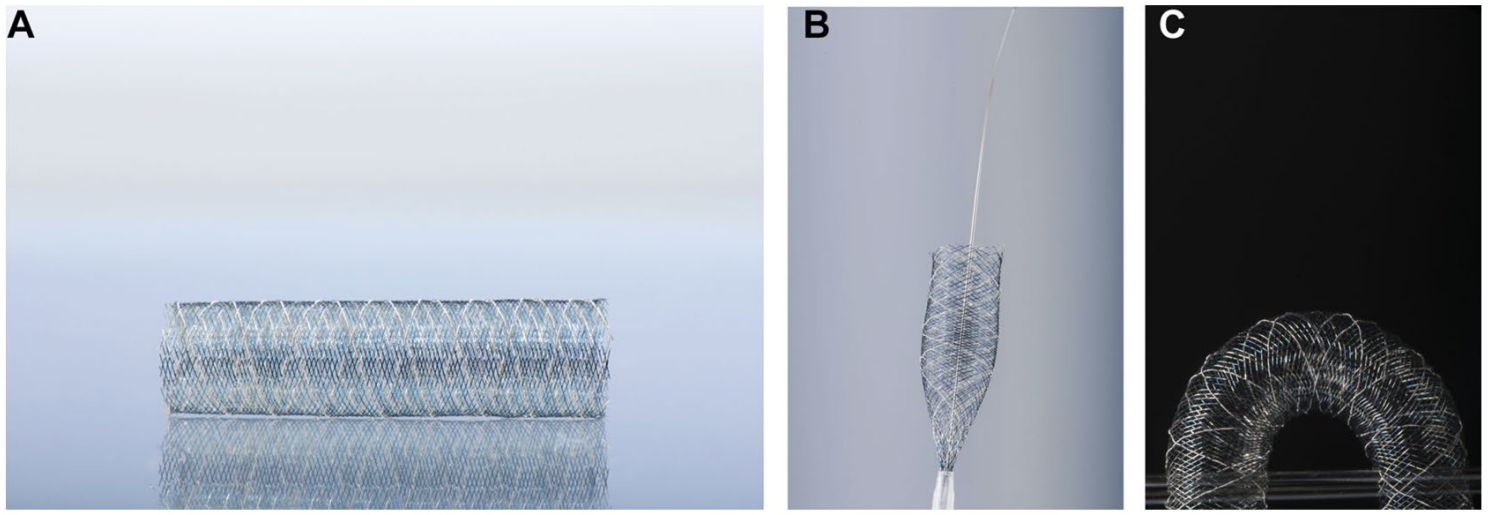


FIGURE 4. **A**, *Magnified and* **B**, *flexed views of the SILK Plus flexible mesh stent comprising 48 braided nitinol and 4 platinum wires.* **C**, *Deployment view of the SILK Plus model.*

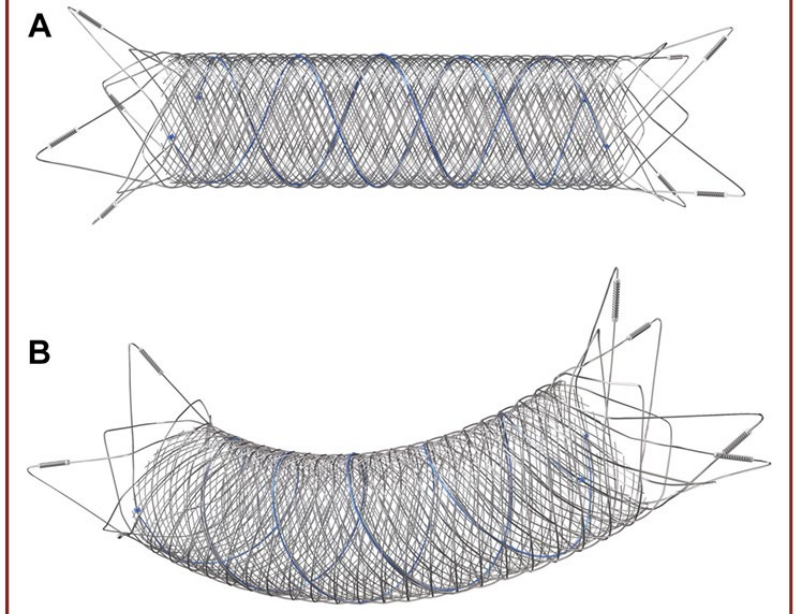


FIGURE 5. **A**, *Magnified and* **B**, *flexed views of the FRED self-expanding flow diverter made of nitinol, featuring 2 mesh layers for coverage: one inner 48-wire layer with low porosity and increased pore attenuation, inside a 16-wire external mesh with higher porosity. The stent also features 4 marker strands interwoven to the outer layer, and proximal and distal markers. This double mesh configuration covers about 80% of the stent length, and is found only in the middle portion of the device, to provide dual-layer coverage primarily across the neck of the aneurysm.*

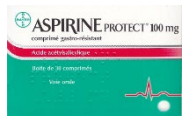
Miscellanées *flow diverter* – Maragkos *et al*, Neurosurgery, 2020

TABLE 1. Summary Endoluminal Flow-Diverting Devices

Device	Description	Deployment	Diameter (mm)	Length (mm)	Coverage (%)	Porosity (%)	Pore Size (μm)	Resheathing	Comments
PED	Braided mesh with strands of cobalt-chromium and platinum-tungsten wire.	Pushing vs Unsheathing	2.5-5	10-35	Variable	Variable	N/A	No	Surface coverage depends on method of deployment, and vessel tortuosity.
Pipeline Flex	Similar structure to the original device, with enhanced delivery system.	Can be repositioned and redeployed up to 2 times	2.5-5	10-35	30-35	65-70	N/A	Yes (Fully)	
SILK	Nitinol and platinum self-expanding braided mesh.	pressure on the delivery wire and microcatheter retraction (Vasco 21 microcatheter (0.6 mm) inner diameter)	2.0-5	15-40	35-55	45-60	110-250	Yes (up to 90%)	SILK + : device modification with enhanced visibility and availability in tapered sizes.
FRED	Self-expanding dual-layer braided construct.	Push-pull	3.5-5.5	10-38	22-44	Inner layer low, outer layer high	N/A	Yes (up to 80%)	Full length radiopacity; can be simultaneously deployed or partially retrieved by single operator.
p64	64 braided nitinol wires.	Mechanical detachment (complete)	2.5-5	12-36	N/A	N/A	N/A	Yes (fully)	Complete deployment with full recoverability.
Surpass Streamline	Cobalt-chromium self-expandable tubular structure.	Distal catheter with pusher catheter	2-5.3	12-50	70	30	N/A	Yes ($\leq$11 mm between catheter tip and pusher must remain)	-Increased braided wires no. according to diameter give uniform porosity over different sizes. Can be repositioned distally or proximally
Tubridge		Push-pull	2.5-6.5	12-45	30-35	65-70	0.04-0.05 mm	Yes (until a marker at midpoint of device)	More braided microfilaments for large-sizes decreases shortening rate after full opening.
Derivo		Mechanical Detachment	3.5-6	15-50	35-38	62-65	0.042-0.053mm^2 (4.0/4.5-mm diameter devices)	Yes	-Radiopaque Pt core helps with visibility.-Special surface treatment makes wires extremely smooth and corrosion resistant.-Decreased thrombogenicity.

FRED, Flow Redirection Endoluminal Device; PED, Pipeline Embolization Device; N/A: not reported.

Cible des antiplaquettaires





















clopidogrel (per os), prasugrel (per os), ticagrelor (per os), cangrelor (IV)

Collagène VWF

ADP

P2Y12

P2Y1

GP Ib/IX/V

Collagène

GPVI

G

$G_{B\gamma}$

$G_{\alpha i}$

Récepteur IP

AA

P

S

Génération de thrombine

aspirine (per os, IV)

COX1

PI3K/Akt

Adénylate cyclase

TXA2

AMPc

PDE

5'AMP

Récepteur TP

PAR-1

GPIIb/IIIa native

GPIIb/IIIa activée

tirofiban (IV)

Fibrinogène VWF

Jourdi, EM Consult, 2024