

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 2 juillet 2020

par

Mr METAYER Thomas.

Né (e) le 05/01/1987 à Aunay sur Odon (*Calvados*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Histoire naturelle des anévrismes intracrâniens déjà traités : risque de saignement et risque de  
retraitement**

**Président :** Madame le Professeur EMERY Evelyne

**Membres :** Monsieur le Professeur TOUZE Emmanuel

Monsieur le Professeur DERREY Stéphane

Madame le Docteur BARBIER Charlotte

Monsieur le Docteur GABEREL Thomas

**Directeur de thèse :** Dr GABEREL Thomas

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	<b>AGOSTINI Denis</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	<b>AIDE Nicolas</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	<b>ALLOUCHE Stéphane</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	<b>ALVES Arnaud</b>	Chirurgie digestive
M.	<b>AOUBA Achille</b>	Médecine interne
M.	<b>BABIN Emmanuel</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	<b>BÉNATEAU Hervé</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	<b>BENOIST Guillaume</b>	Gynécologie - Obstétrique
M.	<b>BERGER Ludovic</b>	Chirurgie vasculaire
M.	<b>BERGOT Emmanuel</b>	Pneumologie
M.	<b>BIBEAU Frédéric</b>	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	<b>BRAZO Perrine</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>BROUARD Jacques</b>	Pédiatrie
M.	<b>BUSTANY Pierre</b>	Pharmacologie
Mme	<b>CHAPON Françoise</b>	Histologie, Embryologie
Mme	<b>CLIN-GODARD Bénédicte</b>	Médecine et santé au travail
M.	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
M.	<b>DAO Manh Thông</b>	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
M.	<b>DEFER Gilles</b>	Neurologie
M.	<b>DELAMILLIEURE Pascal</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>DENISE Pierre</b>	Physiologie
Mme	<b>DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	<b>DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
M.	<b>DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale

Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUTTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REPESSE Yohann	Hématologie

<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

#### **PRCE**

<b>Mme LELEU Solveig</b>	Anglais
--------------------------	---------

#### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>M. HURALT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M. COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M. PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M. SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
<b>Mme SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

<b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
<b>Mme LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique

A Madame le Professeur Evelyne EMERY

A Monsieur le Professeur Emmanuel TOUZE ;

A Monsieur le Professeur Stéphane DERREY ;

A Madame le Docteur Charlotte BARBIER ;

A Monsieur le Docteur Thomas GABEREL ;

C'est un honneur de vous avoir en tant que membres de mon jury de thèse.

## **Remerciements :**

Je remercie le Pr Emery de m'avoir accueilli dans son service, de m'avoir transmis une partie de ses connaissances, de m'avoir enseigné l'importance de la rigueur dans tous les domaines et surtout de m'avoir fait confiance depuis le début de l'internat.

Je remercie particulièrement le Dr Gaberel. Alors que j'étais externe, tu m'as transmis la passion de la Neurochirurgie. Tu m'impressionnes au quotidien par ton comportement avec les patients, par tes connaissances neurochirurgicales (surtout en rachis !) et ta qualité de chirurgien. Travailler à tes côtés est un honneur et un privilège. Tu es mon exemple et je te considère comme un grand frère.

Je remercie le Dr Bohra qui m'a permis de progresser chirurgicalement et dans ma manière de raisonner sur les avis. Tu es de loin pour moi le neurochirurgien le plus complet que j'ai pu côtoyer.

Je remercie le Dr Khouri qui a toujours un regard autre sur les dossiers. Vous m'avez appris qu'un patient n'est pas qu'une image radiologique et que le temps passé à étudier son dossier et à lui parler sont souvent les clefs pour trouver le traitement idéal.

Je remercie le Dr Di Palma qui a pris le temps de m'enseigner les gestes les plus rudimentaires de la microchirurgie et qui m'a toujours fait confiance.

Je remercie le Dr Guillard pour nos années communes d'internat et sa sympathie à mon égard. Merci également de m'avoir laissé opérer alors que tu es encore jeune chef.

Je remercie le Dr Barbier qui est toujours disponible pour nous avec une bonne humeur à toute épreuve. Tu es le ciment de la bonne entente entre nos deux équipes.



Je remercie le Dr Ben Tebra qui m'a pris sous son aile et m'a laissé m'améliorer sur de nombreuses chirurgies avec lui.

Je remercie le Dr Kazabo pour sa gentillesse.

Je remercie l'équipe de Rouen du Pr Derrey de m'avoir montré une nouvelle approche de la neurochirurgie. J'ai bien évidemment une pensée spéciale pour les Dr Ferracci, Hannequin et Perez.

Je remercie l'équipe de Neurologie du CHU de Caen et plus particulièrement le Pr Touze pour ses grandes connaissances dans le domaine de la neurovasculaire, le Pr De La Sayette et le Dr Guettier.

Je remercie le Dr Coffin dont les qualités chirurgicales surpassent de loin ses qualités humoristiques.

Je remercie également l'équipe d'ORL en particulier Amaury, Bassel et Justin qui m'ont montré que cette spécialité ne traite pas que des crottes de nez.

Je remercie mes co-internes et particulièrement Laura qui a toujours été là pour moi, même dans les moments difficiles. J'ai bien évidemment une pensée spéciale pour toi Paul, ma petite Frechette d'amour. Je n'oublie pas Fred le grand bavard. Ainsi que Joséphine ma danseuse préférée.

Je remercie les infirmières de neurochirurgie particulièrement les deux Catherine ainsi que Stéphanie, Bertrand et Florence qui veillent sur nous.

Je remercie Nico et Flo, mes deux brancardiers préférés qui m'ont appris que l'installation est un élément clef du succès de la chirurgie.

Je remercie tous mes amis de l'internat, particulièrement les grimpeurs cosmiques avec le sexologue Polonion, Sak Montri le proctologue, ainsi que Ludo l'homme le plus rapide sur 10 kms.

Je remercie Julien mon premier ami dentiste.

Je remercie le Dr Fournier dont les passions me dépassent (neurologie musculaire et le stade Rennais)

Je remercie mes grands amis de l'externat qui sont mes amis pour la vie, à savoir Nils, Z et Nathan (qui m'a sauvé les fesses plus d'une fois).

Je remercie Alexis, aussi brillant en neurologie que sur les princes de l'amour.

Je remercie mon meilleur ami Titi qui est sans doute l'homme le plus brillant mais aussi fainéant que je connaisse.

Je remercie mon père, mon frère, ma sœur et ses enfants, mes deux grands-mères et le reste de ma famille.

Pour finir je remercie les deux personnes fondamentales dans ma vie.

Ma mère qui a toujours été là pour moi, qui s'est sacrifiée à tous les niveaux. Merci pour les valeurs que tu m'as enseigné. Je suis fier d'être ton fils.

Enfin je remercie Pauline dont je suis éperdument amoureux, tu fais de moi quelqu'un de meilleur, tu m'aides au quotidien, tu es mon soleil. J'espère qu'un jour que tu me feras l'honneur d'être ma femme et la mère de mes enfants.

## **Abréviations :**

AI : Anévrisme intracrânien

ACI : Artère carotide interne

ACM : Artère cérébrale moyenne

ACA : Artère communicante antérieure

ACP : Artère communicante postérieure

AO : Artère ophtalmique

AVB : Axe vertébro-basilaire

AVC : Accident vasculaire cérébral

ARM : Angiographie par résonance magnétique

BRAT : Barrow Ruptured Aneurysm Trial

DVE : Dérivation ventriculaire externe

FDR : Facteurs de risque

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

HSAA : Hémorragie sous arachnoïdienne d'origine anévrismale

HTA : Hypertension artérielle

HTIC : Hypertension intracrânienne

ISAT : International Subarachnoid Aneurysm trial

IRM : Imagerie par résonance magnétique

mRS: Modified Rankin Score

TDM: Tomodensitométrie

## **Tableaux et figures**

### Figures :

- 1 : Formes d'anévrismes
- 2 : Localisation des anévrismes
- 3 : Score PHASES
- 4 : Score UIATS
- 5 : Méta analyses de patients traités pour des AI non rompus ayant un résultat favorable en faveur de l'endovasculaire versus la microchirurgie (<3mois).
- 6 : Classification Raymond-Roy
- 7 : Taux de resaignement dans ISAT en fonction du traitement initial et du temps
- 8 : Kaplan-Meier plot du risque cumulatif de resaignement de l'AI traité à un an ou plus de l'HSA
- 9 : Analyse de survie de re rupture après traitement microchirurgical et endovasculaire
- 10 : Taille du collet et taille de la recanalisation en millimètres
- 11 : Flow chart de l'étude
- 12 : Courbe de survie du (re)saignement des anévrismes en fonction du type de traitement et du type d'anévrisme
- 13 : Courbe de survie du retraitement des anévrismes en fonction du traitement initial, du type d'anévrisme et du centre

### Tableaux :

- 1 : Complications des deux techniques thérapeutiques
- 2 : Comparaison du groupe retraitement et du groupe saignement
- 3 : Comparaison du groupe retraitement entre les anévrismes non compliqués et compliqués

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Généralités</b>	<b>1</b>
1.1.1	Définition	1
1.1.2	Historique	1
1.1.3	Epidémiologie	2
1.1.4	Localisation	3
1.1.5	Etiopathogénie	4
1.1.6	Facteurs génétiques	5
<b>1.2</b>	<b>La rupture d'anévrisme</b>	<b>5</b>
1.2.1	Facteurs de risque (FDR) de rupture	5
1.2.2	Risque statistique de rupture	6
1.2.3	Conséquences de la rupture	9
<b>1.3</b>	<b>Principes généraux du traitement</b>	<b>10</b>
1.3.1	Prise en charge des anévrismes rompus	10
1.3.2	Prise en charge des Als non rompus	13
<b>1.4</b>	<b>Données de la littérature comparant l'endovasculaire et la microchirurgie</b>	<b>14</b>
1.4.1	Al rompus	14
1.4.2	Al non rompus	16
<b>1.5</b>	<b>Surveillance des Als traités</b>	<b>18</b>
<b>1.6</b>	<b>Traitement incomplet et recanalisation</b>	<b>19</b>
1.6.1	Fréquence des traitements incomplets	19
1.6.2	Fréquence des recanalisations	20
1.6.3	Risque de saignement	21
<b>1.7</b>	<b>Retraitement des Als</b>	<b>24</b>
1.7.1	Indication du retraitement	24
1.7.2	Fréquence du retraitement	24
1.7.3	Modalités du retraitement	25
1.7.4	Complications du retraitement	25
<b>1.8</b>	<b>Objectifs de la recherche</b>	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>Matériels et méthodes</b>	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>27</b>
<b>2.2</b>	<b>Participants</b>	<b>27</b>
<b>2.3</b>	<b>Variables analysées</b>	<b>28</b>
2.3.1	Saignement anévrisimal	28
2.3.2	Retraitement des Als	28
2.3.3	Complications liées à la procédure de retraitement	28

2.3.4	Facteur de risque de saignement et facteur de risque de complications liées au retraitement.....	29
2.4	<b>Analyses statistiques</b> .....	31
3	<b>Résultats</b> .....	33
3.1	<b>Participants (Figure 11)</b> .....	33
3.2	<b>Risque de saignement des AIs déjà traités</b> .....	34
3.2.1	Fréquence de saignement des AIs préalablement traités (Figure 12) .....	34
3.2.2	Facteurs de risque de saignement des AIs préalablement traités (Tableau 2). 34	
3.3	<b>Retraitement des AIs (Figure 8)</b> .....	37
3.3.1	Fréquence de retraitement des AIs.....	37
3.3.2	Retraitement des AIs : complications procédurales .....	38
3.3.3	Facteurs de risque de complication procédurale lors du retraitement de l'AI (Tableau 3)	39
4	<b>Discussion</b> .....	42
4.1	<b>Principaux résultats</b> .....	42
4.2	<b>Risque de saignement des AIs déjà traités</b> .....	42
4.3	<b>Risque de retraitement des AIs déjà traités</b> .....	44
4.4	<b>Risque de complication procédurale lors du retraitement de l'AI</b> .....	45
4.5	<b>Interprétation</b> .....	45
4.6	<b>Limites</b> .....	46
5	<b>Conclusion</b> .....	47
6	<b>Bibliographies</b> .....	48
7	<b>Annexes</b> .....	54

# 1 Introduction

## 1.1 Généralités

### 1.1.1 Définition

Étymologiquement, le terme anévrisme provient du grec ancien, il signifie « dilatation ». Il s'agit donc d'une dilatation d'une artère cérébrale. Il peut être de plusieurs formes : les plus classiques sont en forme de sac au niveau des bifurcations, on parle alors d'un anévrisme sacciforme. D'autres formes existent comme une dilatation en forme de fuseau, il s'agit alors d'un anévrisme fusiforme (Figure 1).



*Figure 1: Différentes formes d'anévrismes*

### 1.1.2 Historique

Le premier cas décrit d'anévrisme intracrânien (AI) date de 1765 par Biumi à Milan. La première hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) fut diagnostiquée par Blackall en 1814, après une autopsie. Un siècle plus tard, en 1933, Norman Dott faisait le premier « wrolling » d'un AI, c'est-à-dire l'enroulement d'un AI par du muscle afin de le protéger de la rupture.(1) Peu de temps après, en 1938, Walter Dandy fut le premier à clipper un AI.(2) En 1944, il comptait déjà plus de 40 patients opérés. La naissance de la neuroradiologie a eu lieu au Portugal avec Egas Moniz qui a réalisé la première artériographie cérébrale. La première embolisation cérébrale a été faite dans les années 1970 en Russie par Fédor Serbinenko en



utilisant des ballons de latex.(3) Au début des années 1990, Gugliemi a été le premier à mettre des coils dans un AI. (4) Ensuite, Pierre Lasjaunias a été le pionnier de la neuroradiologie mondiale et a permis l'essor de la voie endovasculaire dans les malformations vasculaires cérébrales. (5) Le traitement de choix était chirurgical jusqu'en 2002 où l'étude ISAT fut publiée.(6) Cette étude montrait un meilleur bénéfice en matière de survie et de pronostic fonctionnel à un an des patients présentant une HSA anévrysmale (HSAa) traités par voie endovasculaire que chez les patients traités par la technique chirurgicale.

### 1.1.3 Epidémiologie

La prévalence des AIs serait de 0.5 à 6% de la population en fonction des études angiographiques ou autopsiques.(7,8) La méta-analyse la plus récente parle de 1 à 2% de la population mondiale.(9)

Il existe des différences entre les pays avec une prévalence de :

- 1.8% en Europe (10)
- 1.8% en Finlande (11)
- 4.3% au Japon (12)
- 7% en Chine (13)

L'incidence annuelle des HSA est estimée entre 5-10/100 000 habitants par an.(14,15)

L'incidence varie en fonction des régions du globe.

- En Grande Bretagne: 6 à 8/100 000 (16)
- Aux USA : 10/100 000 (17)
- En Suède : 7.4/100 000 (18)
- En Norvège : 16.4/100 000
- Au Japon : 22.7/100 000 (19)
- En Amérique centrale et du sud : 4.2/100 000 (19)
- En France : 2/100 000 (20)

L'incidence varie également en fonction de l'âge avec un pic entre 50 et 60 ans. (15–17) Rooj et al observaient que l'incidence augmentait avec un ratio d'incidence de 0.1 avant l'âge de 25 ans à 1.61 après 85 ans.(19)

Classiquement chez les femmes, les AIs sont plus fréquents avec un sex-ratio à 3:1.(21) Les femmes représentent entre 60 à 65% des patients atteints d'HSAA.(7,8) Dans l'étude de Rooj et al, l'incidence chez les femmes était 1.24 supérieure à celle des hommes.(19)

Les AI sont également présents chez l'enfant. Cependant la rupture est beaucoup plus rare et touche préférentiellement le garçon avec un sex-ratio à 2:1. (9)

Enfin, 20% des patients ont des anévrismes multiples. (22)

#### 1.1.4 Localisation

Les AIs sont le plus souvent sur la circulation antérieure (90%).(17) Le pourcentage selon le siège est résumé sur la figure 2. Un fait intéressant est que le site de distribution des AI non rompus semble différent des anévrismes rompus. (23)

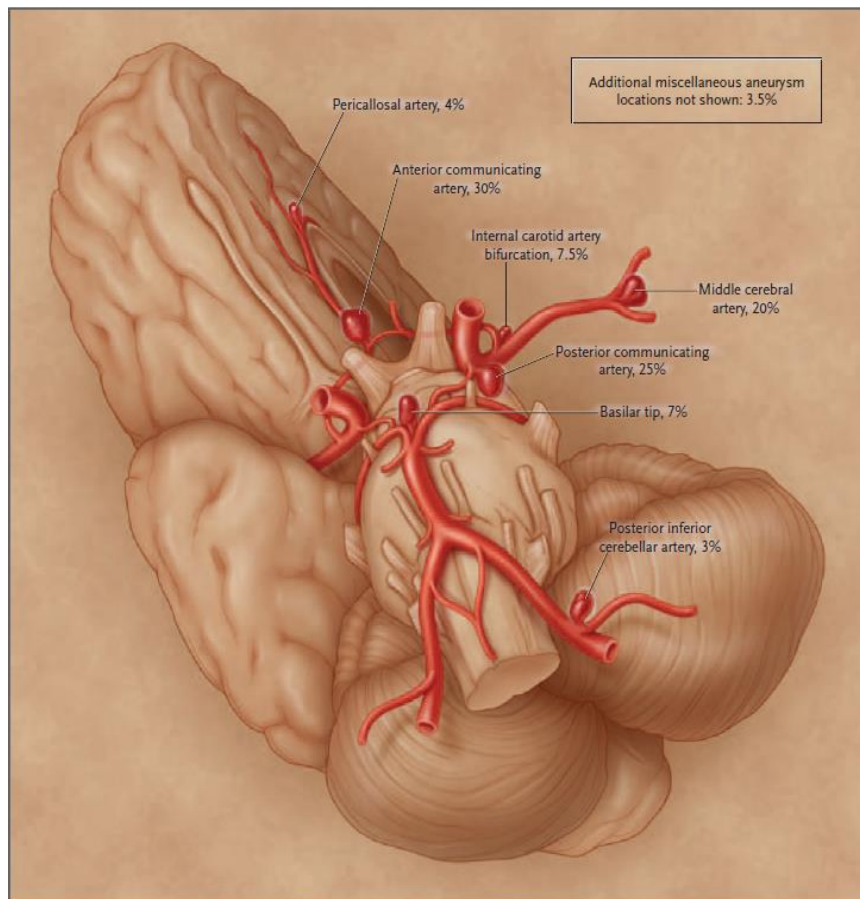


Figure 2: Localisation des AI avec les pourcentages respectifs. (9)

### 1.1.5 Etiopathogénie

Il existe deux théories, une congénitale et une autre dégénérative. La théorie congénitale suggère l'existence d'une faiblesse intrinsèque dans la paroi de l'artère en raison d'un défaut de développement.(24) Cette hypothèse congénitale tire son origine de la fréquence des AIs multiples familiaux et de l'association des AIs à des maladies héréditaires systémiques du tissu conjonctif vasculaire, telles que le syndrome de Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos et la polykystose rénale. (25,26) La théorie dégénérative suggère un défaut acquis dans la paroi de l'artère. (27) Cette théorie est soutenue par l'augmentation de la fréquence des AIs avec l'âge, l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, l'alcoolisme chronique et l'athérosclérose, bien que le consensus actuel est que l'athérosclérose ne conduit pas directement à la

formation d'AI (24). La présence simultanée d'un défaut de développement et de phénomènes dégénératifs est l'hypothèse la plus probable.

#### 1.1.6 Facteurs génétiques

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis de trouver des gènes impliqués dans la pathologie des AIs. La dernière étude en date a permis d'identifier une vingtaine de polymorphismes nucléotidiques. Les 3 principaux sont la mutation CDKN2B sur le chromosome 9, SOX17 sur le chromosome 8 et EDNRA sur le chromosome 4. (28)

## 1.2 La rupture d'anévrisme

### 1.2.1 Facteurs de risque (FDR) de rupture

La rupture d'AI est responsable le plus souvent d'une HSA dont les conséquences sont dévastatrices.

Les FDR de rupture des AIs ont été mieux étudiés que les facteurs influençant leur croissance. On distingue les FDR cliniques liés au terrain des FDR anatomiques et des FDR liés à l'AI lui-même.

Parmi les FDR cliniques, on retrouve le sexe féminin, l'HTA, le caractère symptomatique de l'AI, l'antécédent personnel ou familial (premier ou deuxième degré) de rupture d'AI, la consommation de tabac et d'alcool.(7,8)

Les facteurs anatomiques comportent la multiplicité des AIs, s'il est situé sur la circulation postérieure, s'il est irrégulier (sac surnuméraire) ou s'il augmente de taille.(9,10) La taille de l'AI a une influence considérable sur le risque de rupture. Les données classiques sont issues de l'International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) publié en 1998 et en 2003 : en dessous de 7 mm, un AI de la circulation antérieure était considéré comme ayant un risque de rupture nul.(21) Cependant, des résultats plus récents, comme ceux de l'étude

UCAS, montrent que le risque de rupture, même des petits AIs de la circulation antérieure, présentent un risque de rupture non négligeable.(29)

### 1.2.2 Risque statistique de rupture

Le risque de rupture d'un AI non rompu est très diversement rapporté, de 0,05% par an à environ 2% par an, selon de multiples facteurs. On retrouve la taille de l'AI avec un risque de rupture de 0.05% par an pour un AI de taille inférieure à 10 mm, jusqu'à 6% par an pour les AIs géants (> 25 mm). Après un premier épisode d'HSA, ce risque est multiplié par 10. L'incidence varie également selon la localisation géographique, allant de 2/100 000 habitants en Chine à 22.5/100 000 habitants en Finlande.

Le risque de rupture d'un AI dépend de très nombreux facteurs, rendant difficile l'évaluation du risque de rupture de façon intuitive. Il a donc été proposé des scores pour calculer le risque de rupture, comme le score PHASE (Figure 3).

L'évaluation du risque de rupture repose sur la population, l'HTA, la taille de l'AI, l'antécédents d'HSAA et le site de l'AI. En cas de score <4, le risque de rupture est limité et lorsque le score est >4, le risque est important . Un score à 4 est à l'équipose. Cependant ce score peut être mis en défaut avec 16% d'HSAA dans les catégories de score <4. (30)

PHASES aneurysm risk score	Points
<b>(P) Population</b>	
North American, European (other than Finnish)	0
Japanese	3
Finnish	5
<b>(H) Hypertension</b>	
No	0
Yes	1
<b>(A) Age</b>	
<70 years	0
≥70 years	1
<b>(S) Size of aneurysm</b>	
<7.0 mm	0
7.0–9.9 mm	3
10.0–19.9 mm	6
≥20 mm	10
<b>(E) Earlier SAH from another aneurysm</b>	
No	0
Yes	1
<b>(S) Site of aneurysm</b>	
ICA	0
MCA	2
ACA/Pcom/posterior	4

**Table 4: Predictors composing the PHASES aneurysm rupture risk score**

Figure 3 : Score PHASES de « prédiction de rupture » (30)

Cependant l'intérêt réel d'un tel score est de pouvoir définir l'intérêt d'un traitement préventif d'un AI non rompu. Le score PHASE évalue le risque de rupture, mais pas le risque du traitement. Il a donc été développé un second score, le score UIATS (Figure 4). (31) Il prend en compte les caractéristiques du patient, de l'AI et du traitement. Il existe deux colonnes, une en faveur du traitement et l'autre en faveur d'une surveillance active. S'il existe une différence > 3 pour l'une des colonnes, cette colonne sera préférable, donnant l'indication du traitement ou de la surveillance. En cas de score < 3, une discussion au cas par cas est à envisager.

			Patient			
			Favors UIA repair	Favors UIA conservative management		
Patient	Age (single)	< 40 years	4	<input type="checkbox"/>		
		40-60 years	3			
		61-70 years	2			
		71-80 years	1			
		> 80 years	0			
	Risk factor incidence (multiple)	Previous SAH from a different aneurysm	4	<input type="checkbox"/>		
		Familial intracranial aneurysms or SAH	3			
		Japanese, Finnish, Inuit ethnicity	2			
		Current cigarette smoking	3			
		Hypertension (systolic BP > 140 mm Hg)	2			
		Autosomal-polycystic kidney disease	2			
		Current drug abuse (cocaine, amphetamine)	2			
	Current alcohol abuse	1				
	Clinical Symptoms related to UIA (multiple)	Cranial nerve deficit	4	<input type="checkbox"/>		
		Clinical or radiological mass effect	4			
Thromboembolic events from the aneurysm		3				
Epilepsy		1				
Other (multiple)	Reduced quality of life due to fear of rupture	2	<input type="checkbox"/>			
	Aneurysm multiplicity	1				
Life expectancy due to chronic and/or malignant Diseases (single)	< 5 years	4	<input type="checkbox"/>			
	5 - 10 years	3				
	> 10 years	1				
Comorbid disease (multiple)	Neurocognitive disorder	3	<input type="checkbox"/>			
	Coagulopathies, thrombophilic diseases	2				
	Psychiatric disorder	2				
Aneurysm	Maximum diameter (single)	≤ 3.9 mm	0	<input type="checkbox"/>		
		4.0-6.9 mm	1			
		7.0-12.9 mm	2			
		13.0-24.9 mm	3			
		≥ 25 mm	4			
	Morphology (multiple)	Irregularity or lobulation	3	<input type="checkbox"/>		
		Size ratio > 3 or aspect ratio > 1.6	1			
	Location (single)	BasA bifurcation	5	<input type="checkbox"/>		
		Vertebral/basilar artery	4			
		AcomA or PcomA	2			
	Other (multiple)	Aneurysm growth on serial imaging	4	<input type="checkbox"/>		
		Aneurysm de novo formation on serial imaging	3			
		Contralateral stenooclusive vessel disease	1			
	Treatment	Age-related risk (single)	< 40 years	0	<input type="checkbox"/>	
			41-60 years	1		
61-70 years			3			
71-80 years			4			
> 80 years			5			
Aneurysm size-related risk (single)		< 6.0 mm	0	<input type="checkbox"/>		
		6.0-10.0 mm	1			
		10.1-20.0 mm	3			
		> 20 mm	5			
Aneurysm complexity-related risk		High	3	<input type="checkbox"/>		
	Low	0				
Intervention-related risk	Constant*		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
				5		

Figure 4 : Score UIATS.(31)

### 1.2.3 Conséquences de la rupture

La rupture d'un AI va entraîner une issue de sang dans la boîte crânienne. Le plus souvent il s'agit d'une HSA, mais il peut aussi s'agir d'une hémorragie intraventriculaire ou d'une hémorragie intra parenchymateuse. Ces trois formes d'hémorragies peuvent d'ailleurs être associées. La survenue d'une rupture d'AI expose à plusieurs complications aiguës :

*La lésion cérébrale initiale.* Lors de la rupture, la pression intra crânienne va augmenter de façon extrêmement brutale, entraînant une ischémie cérébrale plus ou moins prolongée. De plus, le sang va être extrêmement toxique sur le parenchyme. Ces mécanismes vont induire des lésions cérébrales immédiates, non accessibles à un traitement, et qui vont en grande partie conditionner le pronostic neurologique.

*L'hydrocéphalie aiguë,* par inondation des voies d'écoulement du liquide céphalorachidien avec un risque d'hypertension intracrânienne (HTIC). La fréquence de l'hydrocéphalie varie selon les études de 6 à 67%. (32)

*Le resaignement.* Une fois un anévrisme rompu, le saignement va spontanément s'interrompre très rapidement, mais le clou fibrino-plaquettaire risque à tout moment de se lyser et de conduire à un resaignement. C'est la complication la plus grave, avec une importante mortalité (20 à 40%) et morbidité. (7) Le risque de resaignement est le plus élevé dans les 15 premiers jours suivant le saignement initial (20%). (17,33)

*L'ischémie cérébrale retardée.* . Elle a une incidence d'environ 30% et survient généralement entre J3 et J14. Elle est responsable d'une détérioration neurologique. Il s'agit de la constitution d'un infarctus cérébral dont l'étiologie n'est pas en rapport avec le traitement



chirurgical ou endovasculaire. (34) Un de ses mécanismes est le vasospasme avec lequel elle ne doit pas être confondue. Cependant les autres mécanismes sont nombreux avec des microthrombi, des troubles de la microcirculation et une dysfonction de l'auto régulation cérébrale. Il s'agit d'une complication redoutée, dont la physiopathologie est mal comprise et pour laquelle la prise en charge doit être considérablement améliorée avec des conséquences fonctionnelles parfois désastreuses. (35)

Au final, un quart des patients ne survivent pas à la rupture ou à ses complications immédiates, tout en laissant à peu près la moitié des survivants avec des déficits neurologiques invalidants permanents.(36) La mortalité immédiate par rupture d'anévrisme est estimée à 20 % des cas.(18) Selon une étude de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) intitulée MONICA, la mortalité à 28 jours après une HSA non traumatique peut atteindre jusqu'à 41.7%. (37) Environ 46% des survivants vont avoir une déficience cognitive à long terme affectant l'état fonctionnel et la qualité de vie.(38,39)

## **1.3 Principes généraux du traitement**

### 1.3.1 Prise en charge des anévrismes rompus

#### *1.3.1.1 Prise en charge des HSA*

Le diagnostic d'HSAa impose le transfert dans un centre de référence incluant des équipes de neurochirurgie, de neuroradiologie et de neuroanesthésie-réanimation. Le centre doit comporter une unité compétente en neuro-réanimation.

L'HSA anévrismale s'accompagne d'une HTIC quasi constante pour les patients de grade clinique élevé. Cette HTIC résulte d'un ou plusieurs des mécanismes suivants : un hématome intracérébral qui impose une chirurgie évacuatrice s'il est accompagné d'une HTIC, un œdème cérébral qui impose un monitoring de la PIC, ou une hydrocéphalie aiguë qui impose une dérivation ventriculaire externe (DVE) en urgence. Si un geste endovasculaire est envisagé, la DVE devrait être posée avant l'embolisation car une éventuelle héparinothérapie per- et

post-embolisation pourrait gêner la pose ultérieure d'une DVE. Il faut ensuite exclure l'AI dans les 48h suivant l'admission.

Enfin il faut prévenir la survenue d'une ischémie cérébrale retardée en administrant pendant 21 jours de la Nimodipine per os. En cas de survenue d'un déficit neurologique retardé, le traitement repose sur une l'hypertension artérielle induite. En cas d'échec, le recours à un traitement endovasculaire est souvent de mise, avec une efficacité suggérée dans la littérature, même si cette prise en charge doit être validée par des essais randomisés de puissance adaptée. (40)

#### *1.3.1.2 Exclusion de l'AI*

Pour éviter le resaignement de l'AI, le traitement de la malformation anévrismale s'impose en urgence dans les 24 à 48 heures après une rupture anévrismale.

Deux options thérapeutiques existent pour l'exclusion de l'AI :

- Le traitement microchirurgical visant à poser un clip sur la malformation
- Le traitement neuroradiologique (embolisation) visant à occlure la malformation par voie endovasculaire.

Le traitement chirurgical a longtemps été la seule méthode pour traiter les AIs. La première occlusion endovasculaire a été réalisée en 1991 par Gugliemi, utilisant des coils thermolargables en platine (coils GDC). En 1995 cette technique a reçu l'agrément de la FDA (Food and Drugs Administration) américaine. Dès lors, la technique endovasculaire n'a cessé de se développer.(41)

Les deux modalités sont d'avantage complémentaires que compétitives.(42) Le principal intérêt du clippage chirurgical est sa durabilité. Le risque de récurrence semble être plus important avec le traitement endovasculaire. (6,43,44) Le principal inconvénient du traitement endovasculaire est donc sa durabilité. (43,45) Etant donné que le traitement chirurgical

nécessite une craniotomie et une mobilisation de l'encéphale, avec potentiellement plus de morbidité surtout chez les patients âgés, la durabilité du traitement endovasculaire n'est plus une préoccupation majeure dans ce groupe de patients. (43) L'avantage du traitement endovasculaire est qu'il s'agit d'une technique moins invasive avec un accès plus aisé au système vertébro-basilaire. (42) Cependant, ce traitement n'est pas forcément le plus adapté dans certaines situations, comme lors d'une hémorragie intra-parenchymateuse avec effet de masse. ou bien dans le cas des AIs géants avec également un effet de masse. (46) . Enfin, le choix de la modalité de traitement diffère considérablement s'il s'agit d'un AI rompu ou non. (47)

Les complications des deux traitements sont résumées dans le tableau 1.

<b>Endovasculaire</b>	<b>Chirurgie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La rupture per procédure</li> <li>• Des complications ischémiques par occlusion de l'artère porteuse de l'AI ou de l'une de ses branches</li> <li>• La rupture ou le détachement prématuré de coils</li> <li>• Le spasme artériel</li> <li>• Des dissections artérielles</li> <li>• Des complications au point de ponction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La rupture per procédure</li> <li>• Le risque infectieux (méningite post-opératoire, abcès)</li> <li>• Des complications neuro-psychologiques notamment lors de la dissection des artéριοles perforantes du lobe frontal</li> <li>• Des complications esthétiques liées au débord du volet opératoire</li> </ul>

*Tableau 1 : Complications des deux techniques thérapeutiques des AIs*

### 1.3.2 Prise en charge des Als non rompus

Tout d'abord, le contrôle des FDR doit se faire pour tous les patients atteints d'AI non rompus, impliquant le contrôle optimal de la pression artérielle et l'arrêt du tabac.

Puis une des trois options suivantes est à considérer : traiter chirurgicalement, traiter par voie endovasculaire ou effectuer un suivi clinico-radiologique. Malgré des revues exhaustives sur le sujet, la controverse reste vive concernant l'indication à traiter. (48–51). Il existe un essai randomisé contrôlé en cours qui ne montre pas de différence sur la morbidité à un an entre la microchirurgie et l'endovasculaire. (52)

La réflexion de la prise en charge se fait en fonction du risque de rupture (qui est cumulatif sur les années), du risque du traitement, de l'espérance théorique de vie et de l'anxiété du patient. Le risque procédural de complications est selon la dernière méta-analyse pour la microchirurgie de 8.3% pour toutes les complications, dont 2.5% pour le risque ischémique, 1.2% pour le risque hémorragique et 0.1% pour le risque de décès. Pour l'endovasculaire le risque procédural est de 4.9% pour toutes les complications, dont 2.8% pour le risque ischémique, 0.9% pour le risque hémorragique et 0.3% pour le risque de décès. (53) A l'opposé le fait de ne pas traiter l'AI entraîne un risque cumulatif de rupture avec les années, le risque de rupture pour un AI <10mm est de 0.7% par an et pour un AI de 10 mm de 4% par an. (54) La décision se fait toujours de manière multidisciplinaire avec des neurochirurgiens, des neuroradiologues interventionnels et si possible des neurologues lors d'un staff dédié.

Pour avoir une proposition la plus objective possible, l'idéal est d'utiliser le score UIATS, qui permettra souvent de poser une indication claire.

Lorsqu'une surveillance est proposée, un suivi par imagerie non invasive annuelle va être réalisée. L'objectif de cette surveillance est de dépister une croissance de l'AI qui est un FDR considérable de rupture, et qui fait alors discuter un traitement. Le risque de croissance varie en fonction du diamètre initial : en 4 ans, le risque de croissance est de 6.9% pour un diamètre inférieur à 8 mm, 25% pour un diamètre de 8 – 12 mm et 83% pour un diamètre supérieur à 12 mm. (55) La modalité de surveillance est l'IRM TOF qui permet d'éviter une injection de produit de contraste et qui n'est pas irradiant. La fréquence de ces IRM n'est en revanche pas clairement défini ; il est probable qu'une imagerie tous les 1 ou 2 ans soit adaptée (56).

## **1.4 Données de la littérature comparant l'endovasculaire et la microchirurgie**

### 1.4.1 AI rompus

Le définition de la meilleure modalité de traitement d'un AI rompu est une question centrale chez ces patients et elle a été l'objet de plusieurs études. La première étude est l'essai randomisé finlandais de Koivisto et al. incluant 109 patients et qui a été publié en 2000. (57) L'étude ISAT, publiée en 2002, constitue la deuxième étude randomisée et la seule de grande taille comparant le traitement chirurgical au traitement endovasculaire. (6) La troisième étude prospective randomisée est l'étude BRAT (Barrow Ruptured Aneurysm Trial).(58)

#### *1.4.1.1 Etude finlandaise de Koivisto et al (57).*

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, randomisée, réalisée de 1995 à 1997, comparant le traitement neurochirurgical au traitement endovasculaire chez 109 patients présentant une HSAa. (57) L'évaluation de l'évolution clinique, neuropsychologique et radiologique était réalisée à 12 mois. Cette étude n'a retrouvé aucune différence significative

entre les 2 modalités thérapeutiques en ce qui concerne les résultats immédiats des traitements, l'évolution clinique à 1 an, le risque immédiat ou tardif de resaignement et la mortalité.

#### *1.1.6.1 Etude ISAT*

L'étude ISAT constitue la seule étude internationale, multicentrique (43 centres), prospective, randomisée, comparant le traitement neurochirurgical au traitement endovasculaire pour des patients présentant une HSAa. (6) N'ont été inclus et randomisés que les patients pour lesquels les deux modalités de traitement étaient jugées possibles.

Le critère de jugement principal était l'évolution clinique des patients vers un état neurologique allant de la dépendance sévère (score de Rankin modifié (mRS) 3 – 5) au décès (mRS 6) à 1 an de suivi.

Sur ce critère principal fonctionnel, il existait moins de patients décédés ou dépendants dans le groupe endovasculaire (23.7%) que dans le groupe neurochirurgical (30.7%), résultat qui est statistiquement significatif. Cela signifie que pour les patients présentant un AI rompu traitable par les deux techniques, il faut préférer la technique endovasculaire qui permet d'obtenir de meilleurs résultats fonctionnels. Les résultats à long terme d'ISAT n'ont pas été à la hauteur des premiers résultats, ils étaient plutôt décevants en ce qui concerne le traitement endovasculaire, avec un risque de retraitement tardif du fait d'une augmentation du risque de récurrence.(43)

#### *1.1.6.2 La méta-analyse de 2005*

Cette méta analyse de 2005 de la Cochrane Library a repris les résultats de trois études comparatives randomisées : l'étude multicentrique ISAT, l'étude de Koivisto et al. ainsi qu'une troisième étude néerlandaise non publiée de Brilstra incluant seulement 10 patients. (59)

Les résultats des trois études étaient homogènes. Les résultats observés de façon précoce ont été confirmés par les résultats à un an.

Les conclusions de la méta analyse de la Cochrane Library ont été les suivantes :

- Les éléments de preuve ne portaient que sur les patients en bon état clinique (pour les patients en mauvais état clinique, les données comparant les deux stratégies thérapeutiques n'étaient pas disponibles).
- Pour les patients présentant une HSAa et ayant un état clinique favorable, lorsque les deux techniques sont possibles, le traitement endovasculaire est associé à un meilleur pronostic à court terme.
- Le principal inconvénient du traitement endovasculaire est que le taux d'occlusion incomplète est plus élevé.

#### 1.4.2 AI non rompus

Les résultats avantageux de l'étude ISAT en 2002 (survie et handicap fonctionnel) ont influencé la prise en charge, non seulement des AI rompus, mais également des non rompus. (6,60) Cependant, la translation d'ISAT aux AI non rompus n'a pas de sens scientifique.

Une seule étude prospective randomisée multicentrique compare les deux modalités dans les AIC non rompu. Il s'agit de l'étude CURES qui compare les AI de 3 à 25 mm jugés traitables par les deux techniques. Le critère de jugement principal est le devenir neurologique à un an avec un mRs>2. Les résultats intermédiaires montrent une morbi-mortalité de 2/48 pour la chirurgie et de 2/56 pour l'endovasculaire. Les auteurs concluaient que le type de traitement n'influe pas sur la morbi-mortalité à 1 an. Les résultats finaux seront bientôt publiés. (52)

La littérature foisonne de cohortes, comparatives ou non, mais non randomisées, permettant d'avoir une idée de l'impact des deux modalités dans la prise en charge de l'AI non rompu. Ces résultats sont synthétisés dans une méta-analyse de 85 articles (comprenant 225 772 patients) qui concluait que l'endovasculaire avait un meilleur pronostic à court terme (<3mois) que la microchirurgie (Figure 5). Cependant ces résultats sont issus d'étude non randomisées.

Les résultats à moyen terme (3 mois - 1 an) et à long terme ne montraient pas de différence statistiquement significative (61)

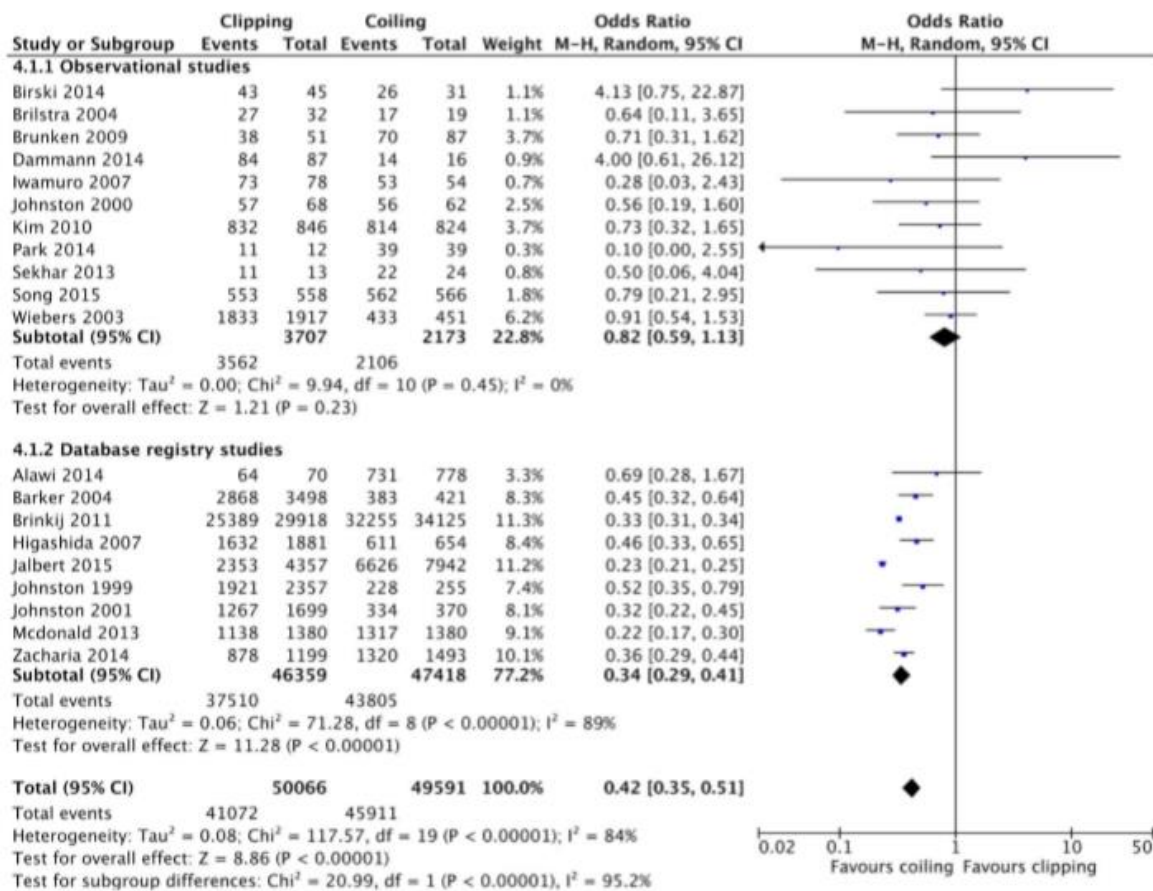


Figure 5 : Méta analyses de patients traités pour des AIs non rompus ayant un résultat favorable comparant la microchirurgie et l'endovasculaire à court terme (<3mois).

Le Forrest plot montre quand dans les études de registres de base, l'endovasculaire a un meilleur taux de résultat fonctionnel neurologique comparé à la microchirurgie. (61)

Le problème le plus communément signalé dans le cadre du traitement endovasculaire est le taux plus élevé de recanalisation ou de traitement incomplet de l'AI par rapport aux techniques chirurgicales. La recanalisation est particulièrement fréquente chez les patients présentant une occlusion initiale incomplète mais elle peut également se produire après un certain délai. (62) Les recommandations actuelles de l'American Heart Association (AHA) soulignent l'importance de la surveillance régulière et du traitement des récives. (63,64)



Basées sur ces données, des recommandations ont été publiées en 2015 par l'AHA selon le niveau de preuve scientifique et la classe de mesure de l'effet du traitement. Celles-ci sont en faveur du traitement chirurgical qui est indiqué dans tout type d'AI non rompu, alors que le traitement endovasculaire est recommandé dans des cas particuliers. Les recommandations AHA pour le choix entre la microchirurgie et le traitement endovasculaire sont les suivantes :

- Le clippage chirurgical est un traitement efficace pour tous les AI non rompus où l'indication à traiter s'impose (classe I, niveau de preuve B).
- Le traitement endovasculaire est un traitement efficace pour les AI non rompus bien sélectionnés, où l'indication à traiter s'impose (classe IIa, niveau de preuve B).
- Les patients doivent être informés des risques et des avantages des deux traitements ainsi que du risque de rupture (classe I, niveau de preuve B).
- Le traitement endovasculaire est associé à une réduction de la morbi-mortalité par rapport au traitement chirurgical mais un risque de récurrence plus élevé (classe IIb, niveau de preuve B).

Globalement, dans les 15 années qui ont suivi la confirmation que le traitement endovasculaire est sûr et efficace, les résultats obtenus chez les patients traités pour des AIs se sont sensiblement améliorés, qu'il s'agisse de l'une ou l'autre des techniques. Ces tendances à l'amélioration ont été confirmées chez les patients recevant des traitements endovasculaires.

(66)

## **1.5 Surveillance des AIs traités**

Il n'existe pas de « guidelines » strictes pour la surveillance des AIs traités. Elles dépendent du centre référent et sont variables. Au CHU de CAEN pour les AIs chirurgicaux, une angiographie est réalisée en post-opératoire puis une imagerie par IRM (3D TOF) est réalisée à 1, 5 et 10 ans. Pour les AI rompu traités par voie endovasculaire, une IRM est faite à 3 mois,

6 mois, 1 an, 2 an et 5 ans puis avec un suivi tous les 5 ans. Pour les non rompus une IRM à 1, 2 an et 5 ans puis tous les 5 ans est réalisée. Cependant il paraît maintenant évident qu'un suivi même à long terme soit important car il existe des récurrences à plus de 10 ans du traitement initial.(62)

## 1.6 Traitement incomplet et recanalisation

En cas de traitement incomplet ou de recanalisation de l'AI, il existe un risque théorique de rupture. C'est pourquoi un traitement complet et durable dans le temps pourrait être bénéfique.

Ces traitements incomplets engendrant une recanalisation sont classés selon le grade de Raymond et Roy (figure 6) :

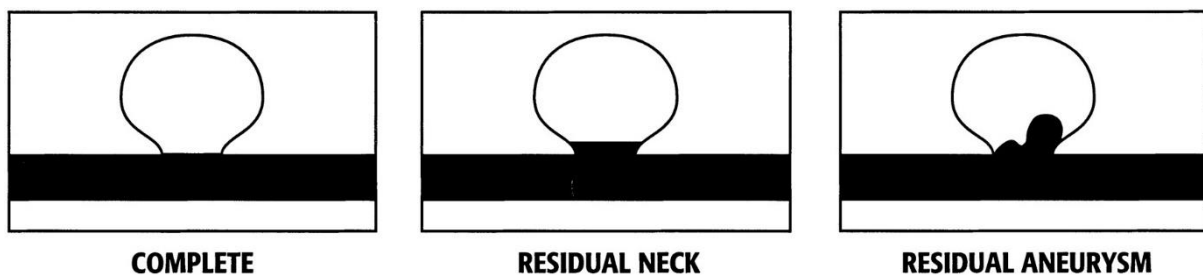


Figure 6 : Classification des résultats angiographiques selon Raymond et Roy. (67) Classe 1 : exclusion complète ; classe 2 : collet résiduel perméable ; classe 3 : AI résiduel perméable

### 1.6.1 Fréquence des traitements incomplets

Dans le cadre des AIs rompus, l'étude CARAT a montré dans le bras endovasculaire :

- 4% d'occlusion incomplète (définie comme une occlusion <70%),
- 13.9% d'occlusion avec un collet résiduel (définie comme une occlusion entre 70 et 90%) et 44.4% avec un petit collet résiduel (>90%).

Dans cette même étude CARAT, le risque de la microchirurgie était de :

- 0.07% d'occlusion incomplète,
- 1.4% avec un collet résiduel et 6.4% avec un petit collet résiduel.

Il existait une différence significative ( $p=0.01$ ) entre ces deux traitements. L'occlusion incomplète <70% est d'après les auteurs un facteur de risque de resaignement majeur. (68)

L'essai prospectif français ATENA (purement endovasculaire) sur les AIs non rompus montrait un taux d'occlusion complet dans 202/338 (59.8%), un collet résiduel pour 82/338 (24.3%) et la persistance d'un AI dans 54/338 (16%) pour le coïlling simple. Dans les techniques de remodelling, le taux d'occlusion complet était similaire, mais le taux de persistance d'AI était supérieure avec 47/234 soit 20% (69)

Concernant les modalités de traitement endovasculaire innovantes, une étude prospective sur les Flow diverter mettait en évidence un taux d'occlusion satisfaisant de 80%, une absence complète d'occlusion dans 5.6% et un taux incomplet dans 15%. (70)

### 1.6.2 Fréquence des recanalisation

Tout d'abord une notion importante est qu'une recanalisation n'est pas synonyme d'un retraitement. Le taux de recanalisation varie selon les études de 20 à 40 % avec une majorité aux alentours de 20%.(71)

La méta-analyse de Ferns et al s'est penchée sur le taux de recanalisation et le taux de retraitement des AI embolisés initialement rompus ou non. Elle a regroupé les études avec plus de 50 AIs durant la période de janvier 1999 à septembre 2008. Sur cette période, 8161 AIs ont été embolisés. Le taux de « recanalisation » était de 20.8% et le taux de retraitement de 10.3%. (71)

L'étude de Songsaeng et al portait sur les AIs de la communicante antérieure, de la communicante postérieure et de l'artère basilaire. Une recanalisation a eu lieu pour 49 (24%) des 202 patients. (72)

Pour la microchirurgie, il existe à l'heure actuelle deux études. Burkhardt et al en 2018 ont recensé tous les AIs traités par voie microchirurgicale de 1997 à 2017. Dans ce centre 346

Als ont été traités, 16 (4.6%) présentaient un collet résiduel en post opératoire, 5 (1.5%) une récurrence à un an. Les auteurs concluaient que le risque de collet résiduel ou de récurrence était très faible mais qu'une artériographie cérébrale s'imposait entre 3 et 5 ans après la chirurgie initiale. (73)

En 2001, Tsutsumi et al avaient détecté une récurrence chez 4 (2.9%) des 140 Als initialement clippés étudiés. (74)

L'équipe de Zhang a étudié 283 AI embolisés et parmi eux 24 (18.6%) ont recanalisé. La taille de l'AI (>10mm), un intervalle de suivi > 1 an et la « vitesse du flux sanguin au collet » (p=0.013) auraient un rôle important dans la recanalisation.(75)

### 1.6.3 Risque de saignement

La question la plus pertinente est de savoir si un AI traité de façon incomplète ou un AI se recanalisant est à risque de saignement.

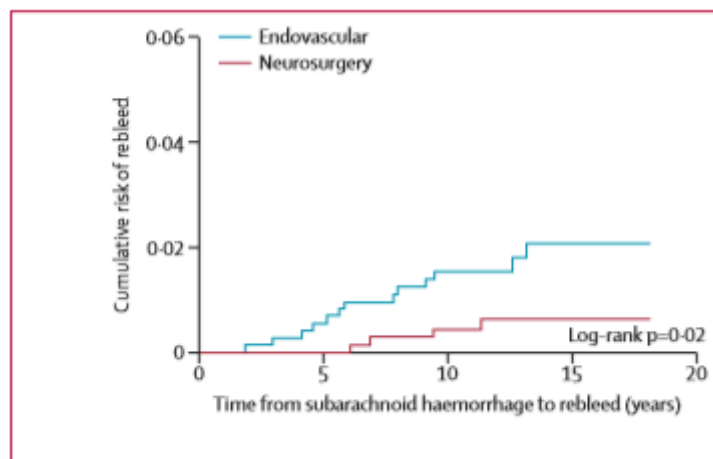
Pour les Als rompus, dans ISAT, le taux de resaignement précoce était de 2.6% (28/1073) dans le bras endovasculaire et de 1% (11/1070) pour la microchirurgie (Figure 7). Les auteurs concluaient que le risque de resaignement était bas mais plus fréquent dans le bras endovasculaire. (76)

	<u>Endovascular treatment</u> (n = 1073)	<u>Neurosurgical treatment</u> (n= 1070)
Before first procedure	17 (7)	28 (19)
After first procedure and before 30 days	20* (9†)	8 (4)
30 days to 1 year	8 (6)	3 (1)‡

**Table 5: Confirmed rebleeding from target aneurysm**

Figure 7 : Taux de resaignement dans ISAT en fonction du traitement initial et du temps. (76)

Le taux de resaignement tardif, défini comme un resaignement après un an, était de 13/8351 patients-années pour l'endovasculaire contre 4/8228 patients-années pour le bras chirurgical. Le risque de resaignement était statistiquement significatif en défaveur de l'endovasculaire (Figure 8)(60)



*Figure 8 Kaplan-Meier plot du risque cumulatif de resaignement de l'AI traité à un an ou plus de l'HSA.(60)*

Dans l'étude BRAT, au bout de 10 ans, il y a eu 0/174 resaignement dans le bras microchirurgical et 1/181 dans le bras endovasculaire ( $p=0.04$ ). (58)

Dans l'étude CARAT le taux de resaignement était plus fréquent dans le bras endovasculaire la première année, mais à un an cette différence n'existait plus (Figure 9). (77)

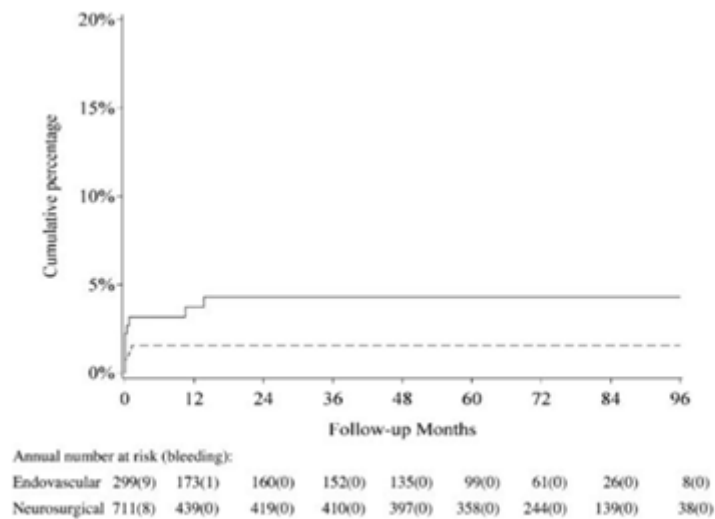


Figure 9 : Analyse de survie de re rupture après traitement microchirurgical (ligne pointillé, n=711) et endovasculaire (ligne pleine, n=299).

La re rupture était plus fréquente dans le bras endovasculaire ( $p=0.02$  au test du log-rank). La différence était présente dans la première année après le traitement ( $p=0.04$ ) mais plus après ( $p=0.11$ )(77)

Pour les AIs non rompu, un essai prospectif de 1999 montrait que sur 171 patients traités de manière microchirurgicale, un seul AI avait présenté une rupture dans les suites. Les auteurs concluaient au fait que le clipping était une technique efficace. (74)

Du côté endovasculaire, la méta analyse de Nagarra et al. de 2010 qui portait sur 5044 patients a montré que le taux de saignement après traitement était de 0.2% par an. Cependant, un des biais de cette étude est le taux très faible de suivi à plus de 6 mois.(78)

On peut néanmoins en conclure que le risque de saignement après traitement d'un AI est faible.

## 1.7 Retraitement des AIs

### 1.7.1 Indication du retraitement

L'indication du retraitement n'est pas claire à l'heure actuelle. Daugherty et al ont évalué la reproductibilité ou non de l'indication à un retraitement d'un AI. Il a été montré qu'avec 5 observateurs différents, les indications du retraitement variaient de façon majeure sur 2/3 des dossiers (79) Cette étude montre le flou actuel sur l'indication du retraitement.

Le plus souvent, un retraitement va être proposé pour une recanalisation qui augmente dans le temps ou pour une recanalisation importante (Raymond-Roy=3). Il n'y a cependant aucune étude ou avis d'expert sur le sujet dans la littérature.

### 1.7.2 Fréquence du retraitement

En 2007, une nouvelle étude de la cohorte d'ISAT a montré que le retraitement a eu lieu dans 17,4% (191/1096) des cas pour le bras endovasculaire et dans 3,8% (39/1012) des cas dans le bras chirurgical. (43)

Après le traitement endovasculaire, 97 patients (8,8%) ont été retraités précocement et 94 (9,0%) tardivement, 7 (0,6%) après un saignement et 87 (8,3%) sans. Le délai moyen de retraitement tardif était de 20,7 mois. Après traitement microchirurgical, 30 (2,9%) des patients ont été retraités précocement et 9 (0,85%) tardivement, 3 (0,3%) après un saignement et 6 (0,6%) sans. Le délai moyen de retraitement tardif était de 5,7 mois.

Dans l'étude BRAT, à 10 ans, 0,8% (2/241) des AI dans le bras microchirurgical ont été retraités contre 2 % (23/115) dans le bras endovasculaire. (58)

D'autres études observationnelles ont évalué ce risque de retraitement après traitement endovasculaire. Le taux de retraitement est de 12,3% après un délai moyen de 27 mois. (80)

Le risque de retraitement semble par ailleurs plus fréquent pour les AI rompus que pour les non rompus. (81)

### 1.7.3 Modalités du retraitement

Il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle sur la meilleure modalité du retraitement, et aucune étude n'a évalué de façon adaptée cette question. A titre d'exemple, dans ISAT, parmi les Als traités de manière initiale en microchirurgie 89% (35/39) ont eu un retraitement par endovasculaire et 11% (4/39) par une nouvelle chirurgie. Pour les Als traités initialement par voie endovasculaire, 88/191 ont un retraitement par voie endovasculaire et 103/191 par microchirurgie. (43)

### 1.7.4 Complications du retraitement

Le traitement d'un AI est un geste à risque, que ce soit par voie microchirurgicale ou endovasculaire. Il est donc primordial de connaître le risque des procédures de retraitement. Plusieurs études observationnelles ont évalué ce risque.

L'étude de Sedat et al s'est portée sur le retraitement des AI embolisés. Entre 1999 et 2007, 637 anévrismes ont été traités à Nice. Après la première embolisation, 44 (6,9%) ont été retraités puis 11 de nouveau traités. Sur les 55 patients, il n'y a pas eu de décès ou de resaignement mais 3 complications thrombo-emboliques. Les auteurs concluaient que le retraitement est associé à un petit risque procédural. (82)

L'étude de Renowden et al a également étudié le retraitement des AI embolisés. Sur une période de 10 ans, 1834 anévrismes ont été traités et parmi eux 100 (5,4%) ont nécessité un nouveau traitement. Il y a également eu 3 complications thrombo-emboliques. Les auteurs concluaient que le risque du retraitement à froid en endovasculaire était négligeable. (81)



Pour la microchirurgie, il existe peu d'études dans la littérature. Campi et al en 2007 ont trouvé 2 complications sur 22 interventions chirurgicales après coïlling. (43) Pour un retraitement chirurgical après une première chirurgie le taux de complications était de 2 patients sur 13 interventions dans l'étude d'Hokari et al. (83)

La méta analyse de Muksens montrait un taux de mortalité de 5,6% pour la chirurgie après le coïlling, et de 5,9% pour la chirurgie après la chirurgie. (84) Ces taux semblent donc très supérieurs à ceux d'un retraitement par voie endovasculaire.

## **1.8 Objectifs de la recherche**

Le traitement endovasculaire semble à court terme d'avantage bénéfique que le traitement microchirurgical, car générateur de moins de complications procédurales. Cependant la moins bonne qualité d'exclusion initiale et le risque de recanalisation pourraient exposer les patients au risque de resaignement et au risque de complication d'un éventuel traitement préventif d'une rupture. Donc à long terme, le bénéfice du traitement endovasculaire pourrait s'effacer. Nous avons voulu évaluer dans une cohorte moderne l'histoire naturelle de ces AI traités, avec une évaluation :

- Du risque de saignement
- De la fréquence du retraitement des AI ayant recanalisé mais n'ayant pas (re)saigné
- De la fréquence des complications dues au retraitement
- Et de l'existence de facteurs de risque de complications lors du retraitement

## **2 Matériels et méthodes**

L'étude a été examinée et approuvée par le comité d'éthique institutionnelle de l'hôpital universitaire de Caen Normandie. Cette cohorte rétrospective est rapportée selon les recommandations STROBE ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)).

### **2.1 Design de l'étude**

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective basée sur quatre unités de neurochirurgie (hôpitaux universitaires de Caen, Rouen, Grenoble et Nice). Nous avons d'abord déterminé le taux de saignement des AI déjà traités et recherché tout facteur de risque de saignement. Ensuite, nous avons évalué le taux de retraitement des AIs dû à une recanalisation sans saignement. Pour les saignements et le retraitement, nous avons comparé les fréquences chez les patients traités par chirurgie et par voie endovasculaire ainsi que les fréquences entre les AIs rompus et non rompus. Enfin, nous avons évalué le risque de complications liées au retraitement et leurs facteurs de risque.

### **2.2 Participants**

Tous les patients inclus étaient adultes ( $\geq 18$  ans). Ils ont été admis à l'hôpital pour le traitement d'un AI rompu ou non rompu. La période de l'étude allait du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2017. Les patients présentant un retraitement de l'AI et traités pour la première fois avant le 1er janvier 2007 ont été exclus de l'analyse. Le suivi a été interrompu le 31 décembre 2017.

Tous les AIs rompus ont été traités, si possible, dans les 48 heures qui ont suivi la rupture. Pour les AIs non rompus, l'âge du patient, les facteurs de risque de rupture et le risque de traitement étaient pris en compte comme expliqué dans l'introduction. Les options de traitement entre la chirurgie et l'endovasculaire ont été discutées en réunion multidisciplinaire. S'il y avait décision d'un traitement, celui-ci était proposé au patient qui pouvait soit l'accepter soit le refuser. Si un patient avait 2 AI, le traitement de chaque AI était analysé séparément.

## 2.3 Variables analysées

### 2.3.1 Saignement anévrismal

Une fois que les patients ont été identifiés, le taux de (re)saignement a été évalué. Il était défini par l'association :

- D'un nouveau symptôme neurologique
- D'un saignement intracrânien confirmé par l'imagerie (IRM/Scanner)
- La recanalisation d'un AI antérieurement traité sur l'imagerie vasculaire
- La localisation du (re)saignement correspondant à l'AI.

### 2.3.2 Retraitement des AIs

Nous avons ensuite évalué la fréquence du retraitement à froid de l'AI en raison d'une recanalisation asymptomatique. La fréquence de l'imagerie de contrôle, les modalités de l'imagerie et la décision de retraiter une AI étaient laissées à la discrétion de l'équipe multidisciplinaire en charge du patient. Le choix de l'équipe était ensuite proposé au patient. Les patients avec un AI qui saignait de nouveau et qui nécessitait une exclusion d'urgence ont été exclus de cette analyse.

### 2.3.3 Complications liées à la procédure de retraitement

Les complications du retraitement ont été définies par une augmentation du score mRs (0 à 6) d'au moins 1 point 24 heures après la procédure d'exclusion de l'AI. Nous avons également défini une complication grave comme un score mRs > 3, un mois après la procédure de retraitement.

### 2.3.4 Facteur de risque de saignement et facteur de risque de complications liées au retraitement

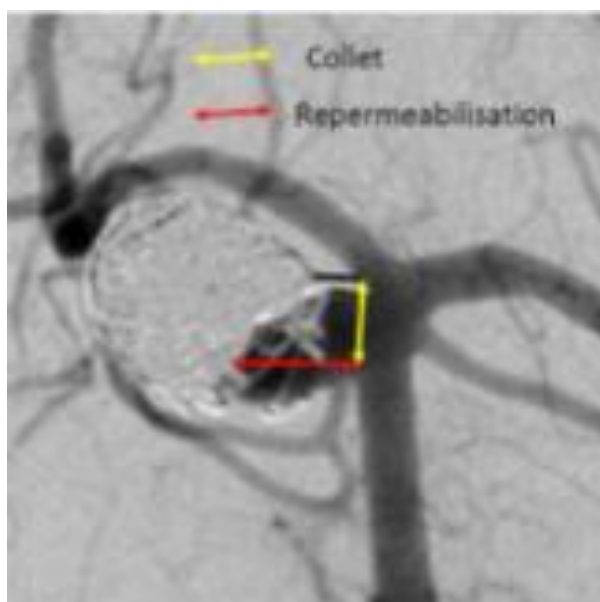
Chez les patients ayant un saignement de l'AI ou nécessitant un traitement prophylactique, différentes données ont été recueillies.

Premièrement, les données épidémiologiques à savoir :

- Le sexe
- L'existence d'une HTA
- Le tabagisme actif
- Les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (AVC ischémique, artériopathies des membres inférieurs, anévrisme de l'aorte abdominale et coronaropathie)
- L'état de l'AI à la première prise en charge (rompu ou non).

Deuxièmement, les données radiologiques :

- La localisation de l'AI (l'artère cérébrale moyenne (ACM), l'artère carotide interne (ACI), l'artère communicante postérieure (ACP), l'artère communicante antérieure (AComA), l'artère ophtalmique (AO), l'axe vertébro-basilaire (AVB), l'artère péricalleuse ou une autre artère)
- Le grade de Raymond-Roy avant la nouvelle procédure d'exclusion (1-3)(67)
- La taille du collet (en mm) et la taille de recanalisation de l'AI, définie comme la profondeur maximale de recanalisation perpendiculaire au collet de l'anévrisme (mm) [Figure 10].



*Figure 10 : Taille du collet (flèche jaune) et taille de la recanalisation en millimètre (flèche rouge)*

Troisièmement, les données concernant la procédure utilisée pour exclure l'AI.

Pour l'endovasculaire, nous avons recueilli la technique utilisée parmi :

- Coiling simple
- Flow Diverter
- Coiling + stent

Pour la chirurgie, nous avons recueilli la technique utilisée parmi :

- Clipping simple
- Technique de remodeling

Ainsi que le temps écoulé entre le premier traitement et le retraitement, et le nombre de retraitements.

Enfin les complications liées à la procédure d'exclusion ont également été colligées :

- Rupture per-procédurale
- Décès lié à la procédure

- Apparition d'une ischémie cérébrale liée à la procédure, définie comme la présence d'un infarctus cérébral sur le scanner ou l'IRM 24 heures après l'occlusion d'un anévrisme
- Survenue d'autres complications (infection du site opératoire, dissection artérielle)
- Score mRs (0-6) immédiatement après le traitement.

## 2.4 Analyses statistiques

Nous avons d'abord évalué le risque de saignement et le risque de retraitement. Une analyse de survie de Kaplan-Meier avec des tests de log-rank ont été utilisés pour comparer les taux de rupture ou de retraitement avec la censure au moment du premier retraitement ou du saignement. Pour l'analyse, nous avons utilisé R 3.6.0 et la courbe de Kaplan-Meier (<https://www.r-project.org>) avec deux extensions :

- survival : Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch (2000). Modélisation des données de survie : extension du modèle de Cox. Springer, New York. ISBN 0-387-98784-3.
- survminer : Alboukadel Kassambara et Marcin Kosinski (2019). Dessiner des courbes de survie en utilisant 'ggplot2'. Version du package R 0.4.4.

Les patients présentant des AIs rompus et non rompus ont été séparés. Nous avons comparé le risque de retraitement entre l'endovasculaire et la microchirurgie. Nous avons également comparé le risque de retraitement en fonction des centres.

Pour identifier les facteurs de risque de saignement, nous avons comparé les patients du groupe saignement à ceux nécessitant un retraitement prophylactique.

Pour identifier les facteurs de risque de complications liées au retraitement, nous avons comparé les patients présentant des complications liées au retraitement avec des patients ne présentant pas de complications lors du retraitement.

Pour l'analyse statistique nous avons utilisé le site Web BiostatGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>). Les caractéristiques des patients ont été comparées

à l'aide des tests exacts de Fisher pour les variables binaires et des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues.

La signification statistique a été fixée au niveau 0,05.

### 3 Résultats

#### 3.1 Participants (Figure 11)

Entre janvier 2007 et décembre 2017, 4997 AIs ont été traités. 2717 (54,4%) AI étaient rompus : 1988 (39,8%) ont été traités par voie endovasculaire et 729 (14,6%) ont été traités par microchirurgie. 2280 (45,6%) des AIs n'étaient pas rompus : 1563 (31,3%) avaient été traités par voie endovasculaire, 717 (14,3%) avaient été traités par microchirurgie. La durée de suivi des patients allait de 1 journée (décès) à 11 ans, ce qui correspond à 20489 années-patients. Au total, 28 AIs (0,6%) déjà traités ont présenté un saignement au cours de la période de suivi. De plus, 237 AIs (4,7%) ont été retraités pour une recanalisation sans saignement de l'AI cible. Parmi eux, 29 (12,2%) ont eu une complication liée au retraitement d'un AI.

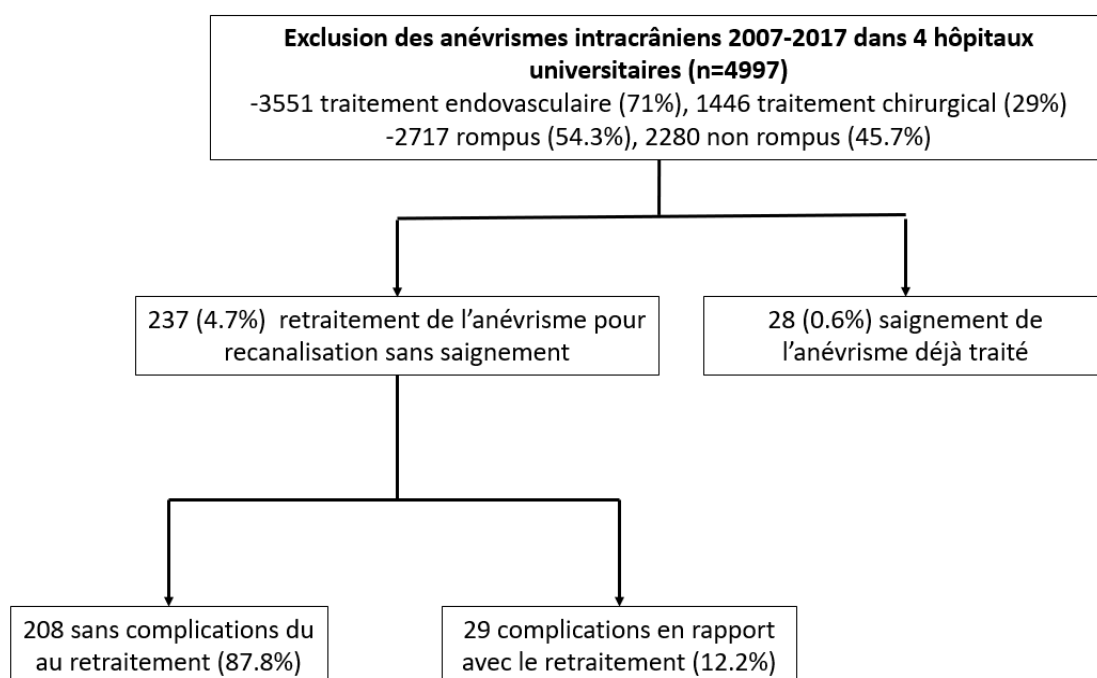


Figure 11 : Flow chart de l'étude



## 3.2 Risque de saignement des AIs déjà traités

### 3.2.1 Fréquence de saignement des AIs préalablement traités (Figure 12)

28 (0,6%) des 4997 AI présentaient un saignement. Le délai moyen entre le traitement et le saignement était de 37,7 mois (minimum : 0 ; maximum : 107). Il n'y avait pas de différence entre les AIs traités par voie endovasculaire (22/3551 ; 0,62%) et les AIs traités par chirurgie (6/1446 ; 0,41%) (Figure 7A, Log Rank :  $p = 0,59$ ). Il n'y avait pas non plus de différence entre les AIs rompus (18/2717 ; 0,66%) et les AIs non rompus (10/2280 ; 0,43%) (Figure 7B, Log Rank :  $p = 0,22$ ).

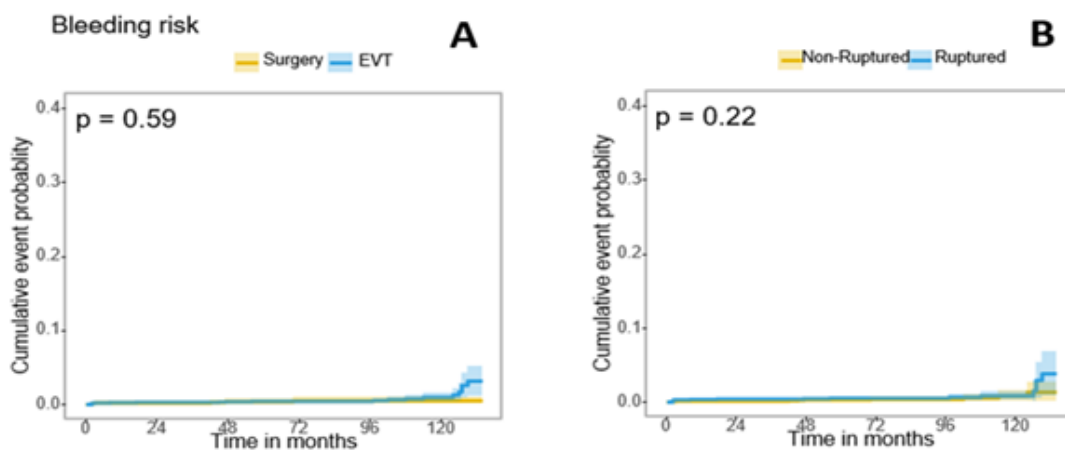


Figure 12 : Courbe de survie du (re)saignement des AI en fonction du type de traitement (A) et du type d'AI (B)

### 3.2.2 Facteurs de risque de saignement des AIs préalablement traités (Tableau 2)

Pour rechercher un facteur de risque de saignement, nous avons comparé les caractéristiques des patients du groupe saignement ( $n = 28$ ) à ceux traités avec un retraitement prophylactique ( $n = 237$ ). Seuls 2 facteurs étaient différents entre les deux groupes. Premièrement, le tabac protégeait contre les saignements (OR = 2,3 ; IC à 95% : 0,95 à 5,8 ;  $p = 0,04$ ). Deuxièmement,

le risque de saignement était plus élevé si l'AI était traité chirurgicalement (OR = 0,21 ; IC à 95% : 0,06 à 0,7 ;  $p = 0,008$ ). De manière surprenante, il n'y avait strictement aucune différence en terme de taille de la recanalisation entre les deux groupes : 5,7 mm dans le groupe de retraitement versus 6 mm dans le groupe saignement ( $p = 0,38$ ).

	Anévrismes retraités (n=237)	Anévrismes ayant saigné (n=28)	Odds ratio [95% IC]	Valeur p
Age, moyenne (+/-DS)	52.8 (+/- 11.8)	53.2 (+/- 10.4)	NA	0.71
Femme, n(%)	139 (66.8%)	13 (46.4%)	1.63 [0.69 ; 3.91]	0.23
HTA, n(%)	76 (43.4%)	13 (50%)	0.55 [0.22 ; 1.31]	0.14
<b>Tabac, n(%)</b>	<b>133 (56.1%)</b>	<b>10 (35.7%)</b>	<b>2.3 [0.95 ; 5.8]</b>	<b>0.04</b>
FdR CV, n(%)	42 (17.8%)	6 (21.4%)	0.79 [0.29 ; 2.53]	0.6
Rompus, n(%)	157 (66.2%)	18 (64.2%)	1.09 [0.43 ; 2.63]	0.83
Localisation				
ACM, n(%)	48 (20%)	6 (21.4%)	0.93 [0.34; 2.97]	0.8
ACP, n(%)	36 (15.1%)	3 (10.7%)	1.29 [0.37; 7.05]	1
ACA, n(%)	76 (32%)	10 (35.7%)	0.85 [0.35; 2.17]	0.67
ACI, n(%)	25 (10%)	4 (14.2%)	0.71 [0.22; 3.0]	0.52
AO, n(%)	5 (2.1%)	0 (0%)	INF [0.10; INF]	1
AVB, n(%)	29 (12.2%)	5 (17.8%)	0.67 [0.23; 2.43]	0.39
AP, n(%)	10 (4.2%)	0 (0%)	INF [0.26; INF]	0.6
Autres, n(%)	8 (3.3%)	0 (0%)	INF [0.19; INF]	1
Premier traitement :				
Endovasculaire				
Coils, n(%)	196 (82.7%)	20 (71.4%)	1.9 [0.68 ; 4.91]	0.19
Coils + Stents n(%)	25 (10.5%)	2 (7.1%)	1.53 [0.34 ; 14.08]	0.75
Flow Diverter, n(%)	1 (0.4%)	0 (0%)	INF [0.003 ; INF]	1
Premier traitement:				
Microchirurgie				
<b>Clip, n(%)</b>	<b>13 (5.4%)</b>	<b>6 (21.4%)</b>	<b>0.21 [0.06 ; 0.76]</b>	<b>0.008</b>
Remodeling, n(%)	1 (0.04%)	0 (0%)	INF [0.003 ; INF]	1
Raymond-Roy (+/-IQR)	2.6 (+/- 1)	2.61 (+/-1)	NA	0.9
Collet, mm (+/-DS)	4.1 (+/- 2.4)	4 (+/- 2.04)	NA	0.75
Recanalisation, mm (+/-DS)	5.7 (+/- 4.1)	6.08 (+/- 6.1)	NA	0.38
Temps entre le premier traitement et le saignement ou le retraitement (+/-DS)	21.1 (+/-24.2)	29 (+/-37.6)	NA	0.33
2 <sup>nd</sup> Traitement, n(%)	76 (32%)	5 (17.8%)	2.16 [0.77 ; 7.58]	0.13
3 <sup>rd</sup> Traitement, n(%)	11 (4.6%)	1 (3.5%)	1.31 [0.17 ; 58.63]	1

Tableau 2 : Comparaison du groupe retraitement et du groupe saignement

### 3.3 Retraitement des AIs (Figure 8)

#### 3.3.1 Fréquence de retraitement des AIs

237 (4,7%) sur 4997 AIs ont été retraités, en moyenne 21 mois après le premier traitement (minimum : 0 ; maximum : 126). Parmi ces 237 AIs retraités, 223/3551 (6,2%) ont été traités la première fois par endovasculaire et 14/1446 (0,9%) ont été traités la première fois par microchirurgie. La courbe de Kaplan-Meier confirme que le risque de retraitement d'un AI est plus élevé chez les patients traités par voie endovasculaire (Figure 8A, Log Rank :  $p < 0,0001$ ). La comparaison entre AI rompu et non rompu a également révélé qu'un AI rompu était plus susceptible d'être retraité : 158/2717 (5,8%) dans le groupe rompu contre 79/2280 (3,4%) dans le groupe non rompu (Figure 8B ; Log Rank :  $p < 0,0001$ ). Enfin le taux de retraitement en fonction des centres était différent (Figure 8C ; Log Rank :  $p < 0,017$ ).

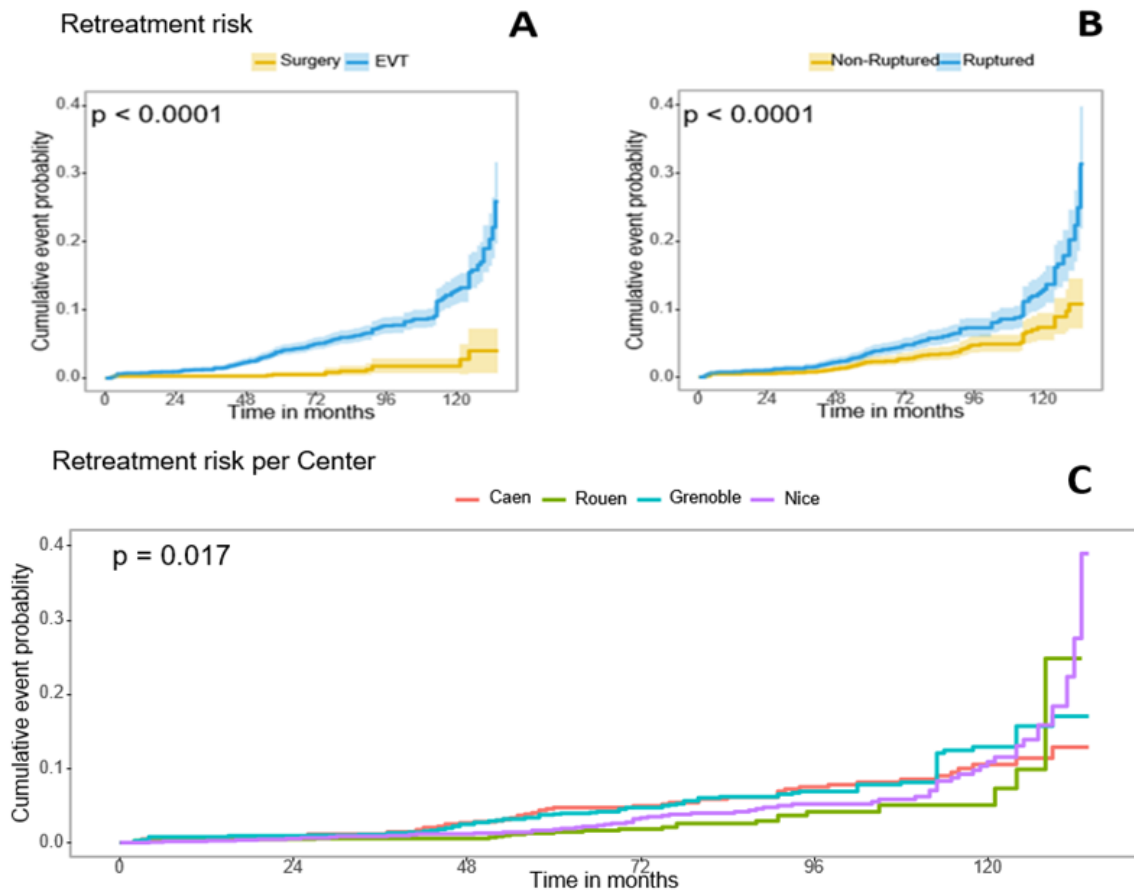


Figure 13 : Courbe de survie du retraitement des AIs en fonction du traitement initial (A), du type d'AIs (B) et du centre (C).

### 3.3.2 Retraitement des AIs : complications procédurales

237 AIs ont été retraités dans nos quatre institutions entre 2007 et 2017. 29 (12,2%) ont eu une complication liée au retraitement de l'AI. Pour rappel la complication est définie comme le décès ou l'augmentation d'au moins un point du score mRs lié à la procédure du retraitement. Les complications liées à la procédure étaient les suivantes : ischémie cérébrale symptomatique (19/29 ; 65,5%), rupture per-procédure (5/29 ; 17,25%) et autres complications (infection, dissection de l'artère, etc. 5/29 ; 17,25%). Cependant, les complications sévères, définies comme le décès ou le mRs  $\geq 4$  à un mois, étaient peu fréquentes, avec seulement 3/237 procédures (1,3%), dont 2 décès par rupture per-procédure dans le groupe endovasculaire et un patient présentant une invalidité sévère (mRs = 5) en raison d'une

ischémie cérébrale majeure après microchirurgie. Enfin, dans le groupe sans complication procédurale, le mRS moyen à la fin du suivi était de 0.8 alors qu'il était de 2.2 dans le groupe avec complications ( $p=7.34^{e-9}$ ).

### 3.3.3 Facteurs de risque de complication procédurale lors du retraitement de l'AI (Tableau 3)

Pour définir le facteur de risque de complication du retraitement de l'AI, nous avons comparé des patients sans complication procédurale ( $n = 208$ ) à des patients présentant une complication procédurale ( $n = 29$ ). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les caractéristiques cliniques et radiologiques initiales ainsi que la première procédure utilisée pour traiter l'AI.

Concernant le retraitement, la microchirurgie par clipping est un facteur de risque de complication : 19/208 (9%) dans le groupe sans complication contre 7/29 (24,1%) dans le groupe complications (OR = 0,31 ; IC 95% 0.11-0,99 ;  $p = 0,02$ ).

Facteurs de risque	Absence de complications procédurales (n=208)	Complications procédurales (n=29)	Odds ratio [95% IC]	P value
Age, moyenne (+/-ET)	52,7 (+/- 12.0)	53,2 (+/-10.8)	NA	0.59
Femmes, n(%)	123 (59%)	16 (55.2%)	1.17 [0.49 ; 2.75]	0.69
HTA, n(%)	90 (43.2%)	13 (44.9%)	0.94 [0.40 ; 2.24]	1
Tabac, n(%)	116 (55.8%)	17 (58.6%)	0.89 [0.37 ; 2.09]	0.84
FdR CV, n(%)	37 (17.8%)	5 (17.2%)	0.96 [0.27 ; 2.80]	1
Rompus, n(%)	142 (68.2%)	15 (51.7%)	2 [0.84 ; 4.74]	0.09
<b>Localisation</b>				
ACM, n(%)	39 (18.7%)	9 (31%)	0.51 [0.20 ; 1.38]	0.14
ACP, n(%)	34 (16.3%)	2 (6.8%)	2.63 [0.61 ; 23.87]	0.27
ACA, n(%)	71 (34.1%)	5 (17.2%)	2.48 [0.88 ; 8.68]	0.08
ACI, n(%)	20 (9.6%)	5 (17.2%)	0.51 [0.16 ; 1.90]	0.2
AO, n(%)	5 (2.4%)	0 (0%)	INF [0.12 ; INF]	1
AVB, n(%)	25 (12%)	4 (13.7%)	0.85 [0.26 ; 3.65]	0.76
AP, n(%)	7 (3.4%)	3 (10.3%)	0.3 [0.06 ; 1.93]	0.1
Autres, n(%)	7 (3.4%)	1 (3.4%)	0.97 [0.11 ; 45.49]	1
<b>Premier traitement:</b>				
<b>Endovasculaire</b>				
Coils, n(%)	175 (84.1%)	21 (72.4%)	1.76 [0.58 ; 4.76]	0.28
Coils + Stents n(%)	19 (9.1%)	6 (20%)	0.39 [0.13 ; 1.30]	0.09
Flow Diverter, n(%)	1 (0.4%)	0 (0%)	INF [0.0036 ; INF]	1
<b>Premier traitement:</b>				
<b>Microchirurgie</b>				
Clip, n(%)	12 (5.7%)	1 (3.4%)	1.71 [0.23 ; 75.84]	1
Remodelling, n(%)	0 (0%)	1 (3.4%)	NA	0.12

Raymond-Roy (+/- IQR)	2.6 (+/-1)	2.7 (+/- 0)	NA	0.16
Collet, mm (+/-SD)	4.12 (+/- 2.4)	4.6 (+/-2.9)	NA	0.39
Taille de la recanalisation, mm (+/-SD)	5.6 (+/- 4.1)	3.9 (+/- 5.5)	NA	0.99
Temps entre le premier et le second traitement (+/-ET)	21.2 (+/- 23.8)	20.1 (+/- 27.1)	NA	0.59
2 <sup>nd</sup> Traitement, n(%)	67 (32.2%)	9 (31%)	1.05 [0.4314 ; 2.78]	1
3 <sup>rd</sup> Traitement, n(%)	11 (5.3%)	0 (0%)	INF [0.3473 ; INF]	0.37
Second traitement : Endovasculaire				
Coils, n(%)	100 (48%)	10 (34.5%)	1.75 [0.73 ; 4.44]	0.23
Coils + Stents n(%)	67 (32.2%)	6 (20%)	1.81 [0.67 ; 5.71]	0.28
Flow Diverter, n(%)	14 (6.7%)	4 (13.7%)	0.43 [0.12 ; 1.96]	0.24
Second traitement: microchirurgie				
<b>Clip, n(%)</b>	<b>19 (9%)</b>	<b>7 (24.1%)</b>	<b>0.31 [0.11; 0.99]</b>	<b>0.02</b>
Remodelling, n(%)	13 (6.2%)	2 (6.8%)	0.9 [0.18 ; 8.65]	1

Tableau 3 : Comparaison du groupe retraitement entre les AIs non compliqués et compliqués



## **4 Discussion**

### **4.1 Principaux résultats**

Dans cette grande cohorte rétrospective multicentrique, nos résultats ont d'abord montré que le risque de saignement d'un AI précédemment traité est faible, avec seulement 0,6% des patients sur 20489 patients-années de suivi. L'AI initialement rompu et un premier traitement par voie endovasculaire n'étaient pas associés à un risque plus élevé de saignement. Le seul facteur de risque de saignement identifié était la recanalisation d'un AI clippé. Le risque de retraitement de l'AI dans notre cohorte est de 4.7%. Le risque de retraitement était plus élevé après un premier traitement par voie endovasculaire et lorsque l'AI était initialement rompu. Les complications procédurales étaient fréquentes (12,2%) mais la fréquence des complications graves était faible (1,3%). Le seul facteur de risque de complication était l'utilisation du clipping lors du retraitement.

### **4.2 Risque de saignement des AIs déjà traités**

Dans notre cohorte, le risque de saignement était faible (28/20489 années-patients ; 0,6%) et était similaire entre le traitement endovasculaire et la chirurgie, et entre AI rompu et non rompu. Ces taux sont très proches de ceux rapportés dans l'étude CARAT (1,8%, suivi de 4 ans) et dans le rapport à long terme de l'essai ISAT (17/16579 années-patients).(60,77) Cependant, nos résultats différaient significativement de l'une des deux études mentionnées ci-dessus, dans lesquelles l'essentiel des nouveaux saignements se produisaient immédiatement ou au cours des premiers mois suivant le traitement. Par exemple, dans l'étude ISAT, le taux de resaignements était de 3,9% au cours des premières années et ceux-ci ont été observés la plupart du temps au cours des premières semaines. Ces taux élevés de saignements précoces étaient liés au taux d'occlusion de l'AI, et il a bien été démontré dans l'étude CARAT qu'une occlusion partielle (moins de 70%) augmente considérablement le risque de saignement. (68) Notre cohorte est plus moderne que les études ISAT et CARAT.

Les patients de notre cohorte ont bénéficié des résultats des études mentionnées ci-dessus : les médecins veillent maintenant à obtenir une occlusion plus complète afin d'éviter une récurrence précoce. De plus, nos patients ont peut-être bénéficié de l'amélioration des procédures de traitement des AIs, aussi bien en endovasculaire qu'en microchirurgie.

Nous avons également recherché tout facteur de risque de saignement en comparant les caractéristiques de l'AI traité pour rupture à celles du retraitement prophylactique. Il est à noter que le groupe contrôle ne représente pas la totalité de la cohorte d'AI traité. Par conséquent, au sens strict du terme, nous n'avons pas recherché le facteur de risque de saignement. Notre analyse a été conçue pour tenter d'identifier les facteurs pouvant prédire une rupture en cas de recanalisation. Nous avons fait ce choix afin de limiter la quantité de données à analyser, mais aussi parce qu'il est bien connu que seule une occlusion incomplète ou une recanalisation peut conduire à une rupture. Nous avons été très surpris par le fait que la taille de la recanalisation était similaire entre les deux groupes. Cela signifie qu'en cas de recanalisation, la taille de la recanalisation ne peut pas prédire le risque de rupture. Le seul facteur de risque de saignement pertinent que nous avons identifié est le clipping initial. Cela ne signifie pas que les AIs clippés sont plus enclins à se rompre, c'est d'ailleurs le contraire.<sup>(60)</sup> Mais cela signifie qu'en cas de recanalisation, les AIs traités par clipping sont plus sujets à la rupture. À notre connaissance, il s'agit de la première description d'une telle association. Cela suggère clairement qu'en cas de recanalisation après clipping, l'indication de retraitement doit être plus agressive. Enfin, il y avait moins de fumeurs dans le groupe saignement, ce qui pourrait suggérer un rôle protecteur du tabac. Nous n'avons aucune explication à cette observation. Le tabagisme est généralement associé à une inflammation de l'AI, à une croissance et à la rupture. Nous considérons que cette observation doit être considérée avec prudence.

### 4.3 Risque de retraitement des AIs déjà traités

Le taux global de retraitement dans notre cohorte se situe dans la fourchette inférieure de celles décrites dans la littérature, où les taux vont de 5,4% à 20%. (58,81) Dans la plupart des cohortes publiées précédemment, le risque de retraitement était plus élevé dans le groupe endovasculaire (5 à 20%) que dans le groupe microchirurgie (1 à 3%), ce qui est similaire à nos résultats (6,2% contre 0,9% respectivement). (58,60,81) Le retraitement est d'abord lié à la recanalisation de l'AI, qui est plus fréquente après le coïlling en raison du compactage des coils. La recanalisation de l'AI est également plus fréquente après le traitement d'un AI rompu, probablement parce que la paroi de l'AI est plus instable dans l'AI rompu que dans l'AI non rompu.(47) Cela explique parfaitement pourquoi, dans notre étude, les AI rompus et les AI traités par voie endovasculaire avaient un risque plus élevé de retraitement. Nous avons deux hypothèses pour expliquer le faible taux de retraitement observé dans notre cohorte. Premièrement, notre cohorte comprend des patients récemment traités, et ces patients ont peut-être bénéficié des techniques de traitement les plus récentes. Deuxièmement, 29 % des patients ont été traité par chirurgie, ce qui réduit le taux global de retraitement. Enfin, la recanalisation et le retraitement sont également liés à la taille et à la localisation de l'AI. Le risque est plus élevé avec un AI de grande taille et situé sur la circulation postérieure. (43,71,85)

Cependant, le taux de retraitement est également lié à la politique de retraitement de l'équipe en charge des patients. Dans notre cohorte, nous n'avons pas évalué le taux de recanalisation. Mais dans la littérature, il existe une différence entre le taux de recanalisation et le taux de retraitement. (47,85,86) En effet, tous les patients ne sont pas sélectionnés pour un retraitement. Il est possible que les équipes en charge des patients de notre cohorte aient plus souvent proposé une prise en charge conservatrice par rapport aux autres équipes, ce qui pourrait expliquer notre faible taux de retraitement. L'hétérogénéité possible dans l'indication

du retraitement est clairement suggérée par le fait que nous avons trouvé une différence dans le taux de retraitement entre les quatre centres.

Cela soulève une question majeure : quelle est l'indication du retraitement d'un AI incomplètement traité ou recanalisé ? Pour l'analyse des AIs non rompus, les cliniciens disposent de très bons outils pour évaluer l'indication du traitement, comme le score UIATS.(31) Un tel score serait intéressant pour aider à la gestion des AIs déjà traités.

#### **4.4 Risque de complication procédurale lors du retraitement de l'AI**

Dans notre cohorte, une complication procédurale lors du retraitement de l'AI s'est produite dans 12,2% des cas. Le taux est assez élevé, cependant notre définition de complication procédurale inclut des complications mineures qui n'ont eu que des conséquences mineures pour les patients. Fait intéressant, les complications graves entraînant la mort ou une invalidité grave étaient rares (1,3%). Nous avons identifié un seul facteur de risque de complication : la microchirurgie utilisée comme modalité de retraitement. Ces résultats sont conformes à ceux d'une méta-analyse récemment publiée dans laquelle le coïlling après un coïlling initial présentait un risque de complication très faible (0,9% de décès). Alors que pour la microchirurgie, même si elle fournissait un taux d'occlusion plus élevé, il existait un risque plus élevé de décès lié à la réintervention (5,6% pour le clipping après coïlling). (84)

#### **4.5 Interprétation**

Les AIs déjà traités présentent un faible risque de saignement, mais nécessitent souvent un retraitement, principalement après une rupture ou un traitement initial par voie endovasculaire. Cette inadéquation entre le taux de retraitement et le taux de saignement pose la question de l'indication du retraitement, en particulier pour les AIs coïllés. Pour les AIs clippés, en cas de recanalisation, le risque de saignement est plus élevé, un retraitement peut donc être plus indiqué. Les complications du retraitement de l'AIs sont fréquentes, mais dans la plupart des cas, elles n'entraînent ni la mort ni une invalidité grave. Le seul facteur de risque de

complication du retraitement est le clipping utilisé en cas de retraitement. En conclusion, le retraitement de l'AI n'est probablement pas indiqué dans la plupart des cas de recanalisation, et si un retraitement est indiqué, le coïlling semble être le choix préférentiel.

## **4.6 Limites**

Nous devons bien entendu reconnaître plusieurs limites à notre étude. Premièrement, son caractère rétrospectif qui induit un biais en soi. Deuxièmement, nous avons peut-être sous-estimé le taux de (re)saignement, car un patient pourrait être décédé avant d'arriver à l'hôpital. En outre, nous avons peut-être sous-estimé le taux de retraitement, car un patient aurait pu se rendre dans un autre hôpital pour y subir un nouveau traitement. Troisièmement, le groupe contrôle utilisé pour évaluer le facteur de risque de saignement ne représentait pas la totalité de la cohorte, mais les AIs retraités sans saignement. Cela évalue donc plus les facteurs de risque de saignement quand un AI recanalise. De plus, notre définition de la complication de retraitement est peut-être trop « bénigne » ou le « end point » peut-être trop court. Une analyse multivariée aurait pu être utile, mais le faible nombre d'évènements (hémorragie ou complication procédurale) n'a pas permis d'effectuer une régression logistique. Enfin, seuls quelques dispositifs de traitement endovasculaire de nouvelle génération ont été utilisés, ce qui peut ne pas refléter l'amélioration récente des traitements des AIs.

## **5 Conclusion**

Le taux de saignement d'un AI précédemment traité est faible et il est difficile de prévoir sa survenue. De plus, son retraitement est fréquent, en particulier avec la voie endovasculaire. La fréquence des complications procédurales est importante, mais dans la plupart des cas, elle n'entraîne ni la mort ni une invalidité grave (mRs>3). Le déséquilibre entre le taux de saignement et le retraitement pose la question de l'indication du retraitement de l'AI.

## 6 Bibliographies

1. Dott NM. Intracranial Aneurysms: Cerebral Arterio-Radiography: Surgical Treatment. *Edinb Med J.* déc 1933;40(12):T219-40.
2. Dandy WE. INTRACRANIAL ANEURYSM OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY: CURED BY OPERATION. *Ann Surg.* mai 1938;107(5):654-9.
3. Teitelbaum GP, Larsen DW, Zelman V, Lysachev AG, Likhterman LB. A Tribute to Dr. Fedor A. Serbinenko, Founder of Endovascular Neurosurgery. *Neurosurgery.* 1 févr 2000;46(2):462-9.
4. Guglielmi G. Endovascular treatment of aneurysms. History, development, and application of current techniques. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* mai 1997;6(4):246-8.
5. Pierre Lasjaunias. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pierre\\_Lasjaunias&oldid=152028257](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pierre_Lasjaunias&oldid=152028257)
6. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 26 oct 2002;360(9342):1267-74.
7. Johnston SC, Higashida RT, Barrow DL, Caplan LR, Dion JE, Hademenos G, et al. Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology. *Stroke.* oct 2002;33(10):2536-44.
8. Bardach NS, Zhao S, Gress DR, Lawton MT, Johnston SC. Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. *Stroke.* juill 2002;33(7):1851-6.
9. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* avr 2014;13(4):393-404.
10. 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.
11. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* juill 2011;10(7):626-36.
12. Imaizumi Y, Mizutani T, Shimizu K, Sato Y, Taguchi J. Detection rates and sites of unruptured intracranial aneurysms according to sex and age: an analysis of MR angiography-based brain examinations of 4070 healthy Japanese adults. *J Neurosurg.* 06 2018;130(2):573-8.
13. Li M-H, Chen S-W, Li Y-D, Chen Y-C, Cheng Y-S, Hu D-J, et al. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 15 oct 2013;159(8):514-21.
14. Fraser JF, Riina H, Mitra N, Gobin YP, Simon AS, Stieg PE. Treatment of ruptured intracranial aneurysms: looking to the past to register the future. *Neurosurgery.* déc 2006;59(6):1157-66; discussion 1166-1167.
15. Lafuente J, Maurice-Williams RS. Ruptured intracranial aneurysms: the outcome of surgical treatment in experienced hands in the period prior to the advent of endovascular coiling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2003;74(12):1680-4.

16. Flett LM, Chandler CS, Giddings D, Gholkar A. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: management strategies and clinical outcomes in a regional neuroscience center. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2005;26(2):367-72.
17. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 31 août 2006;355(9):928-39.
18. Fridriksson S, Säveland H, Jakobsson K-E, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, et al. Intraoperative complications in aneurysm surgery: a prospective national study. *J Neurosurg.* mars 2002;96(3):515-22.
19. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2007;78(12):1365-72.
20. Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke.* juill 2006;37(7):1674-9.
21. 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.* 12 juill 2003;362(9378):103-10.
22. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery.* nov 1994;35(5):803-8.
23. Huttunen T, von und zu Fraunberg M, Frösen J, Lehecka M, Tromp G, Helin K, et al. Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients. *Neurosurgery.* avr 2010;66(4):631-8; discussion 638.
24. Rajesh BJ, Sandhyamani S, Bhattacharya RN. Clinico-pathological study of cerebral aneurysms. *Neurology India.* mars 2004;52(1):82-6.
25. Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels V V. On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke.* oct 1994;25(10):2028-37.
26. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels V V. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery.* oct 1997;41(4):866-70; discussion 871.
27. Horita Y, Mikami T, Houkin K, Mikuni N. Cerebral aneurysms associated with segmental dilative arteriopathy of the circle of Willis. *Surgical neurology international.* 2015;6(Suppl 9):S291-4.
28. Bourcier R, Le Scouarnec S, Bonnaud S, Karakachoff M, Bourcereau E, Heurtebise-Chrétien S, et al. Rare Coding Variants in ANGPTL6 Are Associated with Familial Forms of Intracranial Aneurysm. *Am J Hum Genet.* 04 2018;102(1):133-41.
29. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2474-82.
30. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, Morel S, Hirsch S, Cuony J, et al. PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study. *Stroke.* 2017;48(8):2105-12.
31. Etminan N, Brown RD, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology.* 8 sept 2015;85(10):881-9.
32. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular



coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. nov 2007;61(5):924-33; discussion 933-934.

33. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 12 déc 2000;55(11):1656-60.
34. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. janv 2014;10(1):44-58.
35. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Algra A, Albrecht KW, Boomstra S, Brouwers PJ a. M, et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid haemorrhage--an observational study in The Netherlands. *Acta Neurochir (Wien)*. août 2005;147(8):815-21.
36. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. juin 2012;43(6):1711-37.
37. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. mai 2000;31(5):1054-61.
38. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology*. 12 sept 2000;55(5):658-62.
39. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 10 déc 2002;59(11):1750-8.
40. admin\_sfar. Hémorragies méningées - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2012 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://sfar.org/hemorragies-meningees/>
41. Chang S, Srinivas A, Murphy K. Endovascular management of a patient after SAH. *Tech Vasc Interv Radiol*. sept 2005;8(3):108-17.
42. Hwang JS, Hyun MK, Lee HJ, Choi JE, Kim JH, Lee NR, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysm: a systematic review. *BMC Neurol*. 22 sept 2012;12:99.
43. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RSC, Sneade M, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*. mai 2007;38(5):1538-44.
44. Seibert B, Tummala RP, Chow R, Faridar A, Mousavi SA, Divani AA. Intracranial aneurysms: review of current treatment options and outcomes. *Front Neurol*. 2011;2:45.
45. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. mai 2003;98(5):959-66.
46. Mason AM, Cawley CM, Barrow DL. Surgical management of intracranial aneurysms in the endovascular era : review article. *J Korean Neurosurg Soc*. mars 2009;45(3):133-42.
47. Tan IYL, Agid RF, Willinsky RA. Recanalization rates after endovascular coil embolization in a cohort of matched ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Interv Neuroradiol*. mars 2011;17(1):27-35.
48. Kricshek B, Inoue I. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet*. 2006;51(7):587-94.

49. Janiga G, Berg P, Sugiyama S, Kono K, Steinman DA. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013—Phase I: prediction of rupture status in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2015;36(3):530-6.
50. Dolan JM, Kolega J, Meng H. High wall shear stress and spatial gradients in vascular pathology: a review. *Ann Biomed Eng.* juill 2013;41(7):1411-27.
51. Hammer A, Steiner A, Kerry G, Ranaie G, Yakubov E, Lichtenstern D, et al. Efficacy and Safety of Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg.* févr 2017;98:780-9.
52. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, et al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):663-8.
53. Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, Greving JP, van der Schaaf IC, van Doormaal TPC, et al. Procedural Clinical Complications, Case-Fatality Risks, and Risk Factors in Endovascular and Neurosurgical Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 01 2019;76(3):282-93.
54. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke.* janv 1998;29(1):251-6.
55. Tanoue T, Tateshima S, Villablanca JP, Viñuela F, Tanishita K. Wall shear stress distribution inside growing cerebral aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol.* oct 2011;32(9):1732-7.
56. <http://fyra.io>. Cerebral Aneurysm Follow-Up: How Standards Have Changed and Why [Internet]. Endovascular Today. Bryn Mawr Communications; [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://evtoday.com/articles/2019-feb/cerebral-aneurysm-follow-up-how-standards-have-changed-and-why>
57. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke.* oct 2000;31(10):2369-77.
58. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Nakaji P, et al. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg.* 8 mars 2019;1-6.
59. van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, van Gijn J, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 oct 2005;(4):CD003085.
60. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 21 févr 2015;385(9969):691-7.
61. Falk Delgado A, Andersson T, Falk Delgado A. Clinical outcome after surgical clipping or endovascular coiling for cerebral aneurysms: a pragmatic meta-analysis of randomized and non-randomized trials with short- and long-term follow-up. *J Neurointerv Surg.* mars 2017;9(3):264-77.
62. Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Al Shareef F, Trystram D, Godon-Hardy S, et al. Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment-A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Radiology.* oct 2015;277(1):173-80.
63. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly ES, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* août 2015;46(8):2368-400.

64. Ringer AJ, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, Levy EI, Hanel RA, Mericle RA, et al. Defining the risk of retreatment for aneurysm recurrence or residual after initial treatment by endovascular coiling: a multicenter study. *Neurosurgery*. août 2009;65(2):311-5; discussion 315.
65. Naggara ON, Lecler A, Oppenheim C, Meder J-F, Raymond J. Endovascular Treatment of Intracranial Unruptured Aneurysms: A Systematic Review of the Literature on Safety with Emphasis on Subgroup Analyses. *Radiology*. 1 juin 2012;263(3):828-35.
66. Chua MH, Griessenauer CJ, Stapleton CJ, He L, Thomas AJ, Ogilvy CS. Documentation of Improved Outcomes for Intracranial Aneurysm Management Over a 15-Year Interval. *Stroke*. mars 2016;47(3):708-12.
67. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. sept 2001;32(9):1998-2004.
68. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. janv 2008;39(1):120-5.
69. Pierot L, Spelle L, Leclerc X, Cognard C, Bonafé A, Moret J. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: comparison of safety of remodeling technique and standard treatment with coils. *Radiology*. juin 2009;251(3):846-55.
70. Gory B, Berge J, Bonafé A, Pierot L, Spelle L, Piotin M, et al. Flow Diverters for Intracranial Aneurysms: The DIVERSION National Prospective Cohort Study. *Stroke*. déc 2019;50(12):3471-80.
71. Ferns SP, Sprengers MES, van Rooij WJ, Rinkel GJE, van Rijn JC, Bipat S, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke*. août 2009;40(8):e523-529.
72. Songsaeng D, Geibprasert S, ter Brugge KG, Willinsky R, Tymianski M, Krings T. Impact of individual intracranial arterial aneurysm morphology on initial obliteration and recurrence rates of endovascular treatments: a multivariate analysis. *J Neurosurg*. avr 2011;114(4):994-1002.
73. Burkhardt J-K, Chua MHJ, Weiss M, Do AS-MS, Winkler EA, Lawton MT. Risk of Aneurysm Residual Regrowth, Recurrence, and de Novo Aneurysm Formation After Microsurgical Clip Occlusion Based on Follow-up with Catheter Angiography. *World Neurosurg*. oct 2017;106:74-84.
74. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T. Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke*. mai 2001;32(5):1191-4.
75. Zhang Q, Jing L, Liu J, Wang K, Zhang Y, Paliwal N, et al. Predisposing factors for recanalization of cerebral aneurysms after endovascular embolization: a multivariate study. *J Neurointerv Surg*. mars 2018;10(3):252-7.
76. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 3 sept 2005;366(9488):809-17.
77. CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke*. juin 2006;37(6):1437-42.
78. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*. sept 2010;256(3):887-97.

79. Daugherty WP, Rad AE, White JB, Meyers PM, Lanzino GL, Cloft HJ, et al. Observer agreement regarding the necessity of retreatment of previously coiled recurrent cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2011;32(3):566-9.
80. Henkes H, Fischer S, Liebig T, Weber W, Reinartz J, Miloslavski E, et al. Repeated endovascular coil occlusion in 350 of 2759 intracranial aneurysms: safety and effectiveness aspects. *Neurosurgery.* févr 2006;58(2):224-32; discussion 224-232.
81. Renowden SA, Koumellis P, Benes V, Mukonoweshuro W, Molyneux AJ, McConachie NS. Retreatment of previously embolized cerebral aneurysms: the risk of further coil embolization does not negate the advantage of the initial embolization. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 2008;29(7):1401-4.
82. Sedat J, Chau Y, Moubarak K, Vargas J, Lonjon M. Endovascular treatment of recurrent coiled aneurysms: assessment of complications and rebleeding during a decade in a single center. *Interv Neuroradiol.* mars 2012;18(1):14-9.
83. Hokari M, Kazumara K, Nakayama N, Ushikoshi S, Sugiyama T, Asaoka K, et al. Treatment of Recurrent Intracranial Aneurysms After Clipping: A Report of 23 Cases and a Review of the Literature. *World Neurosurg.* août 2016;92:434-44.
84. Muskens IS, Hertgers O, Lycklama À Nijeholt GJ, Broekman MLD, Moojen WA. Outcomes of Retreatment for Intracranial Aneurysms - A Meta-Analysis. *Neurosurgery.* 16 nov 2018;
85. Bernat A-L, Clarençon F, André A, Nouet A, Clémenceau S, Sourour N-A, et al. Risk factors for angiographic recurrence after treatment of unruptured intracranial aneurysms: Outcomes from a series of 178 unruptured aneurysms treated by regular coiling or surgery. *J Neuroradiol.* sept 2017;44(5):298-307.
86. Chen KS, Wilson TJ, Stetler WR, Davis MC, Giles DA, Kahn EN, et al. Management of recurrent aneurysms following endovascular therapy. *J Clin Neurosci.* déc 2015;22(12):1901-6.

## 7 Annexes

Premier article : soumis dans *Acta Neurochirurgica*

### **Natural history of previously treated intracranial aneurysms**

Thomas Metayer<sup>1,2</sup>, MD, MSc, Laura Terrier<sup>3</sup>, MD, MSc, Emmanuel de Schlichting<sup>4</sup>, MD, MSc, François Lechanoine<sup>4</sup>, MD, PhD, Nassim Bougaci<sup>5</sup>, MD, MSc, Stéphane Derrey<sup>3</sup>, MD, PhD, Charlotte Barbier<sup>6</sup>, MD, Olivier Langlois<sup>3</sup>, MD, Chrysanthi Papagiannaki<sup>7</sup>, MD, PhD, Ahmad Ashraf, MD<sup>4</sup>, Florence Tahon, MD<sup>8</sup>, Aurélie Leplus<sup>5</sup>, MD, Mikaël Naveau<sup>2,9</sup>, PhD, Emmanuel Gay<sup>3</sup>, MD, PhD, Evelyne Emery<sup>1,10</sup>, MD, PhD, Michel Lonjon, MD, PhD<sup>5</sup>, Denis Vivien, PhD<sup>2,9</sup>, Evelyne Emery<sup>1,10</sup>, MD, PhD, Thomas Gaberel<sup>1,2</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Caen, Caen, F-14000, France

<sup>2</sup>Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Rouen, Rouen, F-76000, France

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Grenoble, Grenoble, F-38000, France

<sup>5</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Nice, Nice, F-06000, France

<sup>6</sup>Department of Neuroradiology, University Hospital of Caen, F-14000, France

<sup>7</sup>Department of Neuroradiology, University Hospital of Rouen, Rouen, F-76000, France

<sup>8</sup>Department of Neuroradiology, University Hospital of Grenoble, Grenoble, F-38000, France

<sup>9</sup>UMS 3408 Cyceron, CNRS, Université de Caen Normandie, GIP CYCERON, Caen, France

<sup>10</sup>Medical School, University of Caen Normandy, Caen, F-14000, France

## **ABSTRACT**

**Background:** Intracranial aneurysms (IAs) are vascular malformations that can be treated through endovascular treatment (EVT) or microsurgery. Treated IAs can recanalize, which can lead to rupture or retreatment.

**Objective:** The aim of our study was to evaluate the natural history of previously treated IA, by evaluating the risk of rupture and the risk of retreatment.

**Methods:** All patients treated for an IA between 2007 and 2017 in 4 hospitals were included. The rate of (recurrent) haemorrhage and the rate of prophylactic retreatment, were retrospectively evaluated. Kaplan–Meier survival analysis with log-rank tests was used to compare the rates of rupture or retreatment. Patients with ruptured and unruptured aneurysms were separated, and we compared the risk of retreatment between EVT and the surgical treatment.

**Results:** A total of 4997 IA were included in the study, corresponding to 20489 patients-years. Overall, 28 (0.6%) aneurysms that had been previously treated demonstrated haemorrhage. Moreover, 237 (4.7%) aneurysms were retreated for recanalization without haemorrhage. Compared with microsurgery, EVT leads to a higher risk of retreatment but leads to a similar risk of haemorrhage. Compared with unruptured IA, ruptured IA leads to a higher risk of retreatment but leads to a similar risk of haemorrhage.

**Conclusion:** The rate of haemorrhage of previously treated IAs is low, as compared to IA retreatment which is frequent, particularly with EVT and in ruptured IA. The imbalance between the rate of haemorrhage and that of retreatment raises the question of what the indications for IA retreatment should be.

**KEYWORDS:** clipping, coiling, intracranial aneurysm, retreatment

## **INTRODUCTION**

Intracranial aneurysms (IAs) can rupture and lead to subarachnoid haemorrhage (SAH).[5] IAs can be excluded from the intracranial circulation in two situations: before they rupture, to prevent primary bleeding, or immediately after rupture, to prevent rebleeding. [5, 19] IA exclusion can be performed through two methods: surgical clipping and endovascular treatment (EVT). There are many controversies regarding the best treatment method to use to exclude IAs. In ruptured IAs, when both treatment methods are possible, EVT is preferred.[11, 13] In unruptured IAs, only a small amount data from prospective randomized controlled trials (RCTs) are available, and both treatments can be performed.[6, 19] One issue with IA treatment is its durability: IAs can recanalize, which can lead to aneurysm rupture and to death and disability.[3, 9, 10, 12, 14–17] To avoid the rupture of a recanalized IA, it is frequently proposed to perform an additional treatment of the IA, that is, an additional procedure that introduces a new neurological risk for patients. [14] However, the indication for IA retreatment is not clearly defined. In the present study, we aimed to provide data from a large multicentre cohort to define the natural history of previously treated IA, including the risk of bleeding and the frequency of retreatment.

## **METHODS**

This cohort study has been reported in accordance with the STROBE statements ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)). The study was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee of Caen University Hospital (Caen, France). The patient's consent was not required by the ethics committee.

### **Setting and study design**

We conducted a retrospective cohort study based on data provided from four tertiary neurosurgical units (University Hospital of Caen, Rouen, Grenoble and Nice; France). We determined the rate of bleeding of previously treated IAs. Then, we evaluated the rate of IA retreatment for recanalization without bleeding of the target IA. For both bleeding and retreatment, we compared the frequencies in patients treated by surgery or by EVT and the frequencies between ruptured and unruptured IAs.

## **Participants**

All adult patients ( $\geq 18$  years old) admitted to the four hospitals for the treatment of an IA, either a ruptured or an unruptured IA, from January 1, 2007 to December 31, 2017 were included in the study. Patients with retreatment of an IA that was first treated before January 1, 2007 were excluded from the analysis. Follow-up was interrupted on December 31, 2017.

All ruptured aneurysms were treated, if possible, within 48 hours after ictus. [5] For unruptured aneurysms, the decision to treat was based on several variables, such as the aneurysm size and form, the patient's age, the risk factors for rupture and the treatment risk. The treatment options were discussed among a multidisciplinary staff, and when a treatment was selected, the treatment was proposed to the patient, who chose whether to be treated or not.[19] If a patient had 2 aneurysms, the treatment for each aneurysm was analysed separately. The decision between EVT and surgery was at the discretion of the multidisciplinary team in charge of the patient after a discussion.

## **Variables**

### **IA bleeding**

Once the patients were identified, the occurrence of (re)bleeding from the previous IAs was evaluated. Bleeding of a previously treated IA was defined as follows: (1) new neurologic symptoms; (2) intracranial bleeding confirmed by a CT scan; (3) recanalization of a previously treated IA on vascular imaging; (4) bleeding location corresponding to the IA location.

### **IA retreatment**

We then evaluated the frequency of IA retreatment that occurred because of asymptomatic recanalization. The frequency of the follow-up imaging, the modality of imaging, and the decision to perform retreatment of an IA were left at the discretion of the team in charge of the patient. The decision was always made among a multidisciplinary staff, and the plan to retreat was proposed to the patient. Patients with IA rebleeding requiring an emergency exclusion, were excluded from this analysis.



## **Statistical analysis**

Kaplan–Meier survival analysis with log-rank tests was used to compare the rates of rupture or retreatment with censoring at the time of first retreatment or bleeding. Haemorrhages during the follow-up treatment were not considered ruptures.

For the analysis, we used R 3.6.0 and the Kaplan-Meier curve (<https://www.R-project.org>) with two extensions:

- survival: Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch (2000). Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. Springer, New York. ISBN 0-387-98784-3.
- survminer: Alboukadel Kassambara and Marcin Kosinski (2019). Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.4.4.

Patients with ruptured and unruptured aneurysms were separated, and we compared the risk of retreatment between EVT and the surgical treatment. Statistical significance was set at the 0.05 level.

## **RESULTS**

### **Participants (Figure 1)**

Between January 2007 and December 2017, 4997 aneurysms were treated. A total of 2717 (54.4%) aneurysms were ruptured: 1988 (39.8%) were treated with EVT, and 729 (14.6%) were treated with surgery. A total of 2280 (45.6%) aneurysms were unruptured: 1563 (31.3%) were treated with EVT, and 717 (14.3%) were treated with surgery. We followed up on these patients for a minimum of one day and a maximum of 11 years, which corresponds to 20489 patients-years. Overall, 28 (0.6%) aneurysms that had been previously treated demonstrated haemorrhage during the follow-up period. Moreover, 237 (4.7%) aneurysms were retreated for recanalization without haemorrhage.

### **Risk of haemorrhage of previously treated IAs (Figure 2)**

Twenty-eight (0.6%) of the 4997 aneurysms elicited haemorrhage. The mean time between treatment and haemorrhage was 37,7 months (min=0-max=107). There were no differences between IAs treated with EVT (22/3551; 0.62%) and IAs treated with surgery (6/1446; 0.41%) (Figure 2A,

LogRank:  $p=0.59$ ). There was also no difference between ruptured IAs (18/2717; 0.66%) and unruptured aneurysms (10/2280; 0.43%) (Figure 2B, LogRank:  $p=0.22$ ).

### **IA retreatment (Figure 3)**

A total of 237 (4.7%) of the 4997 aneurysms were retreated an average of 21,1 months after the first treatment (min=0-max=126). Among the 237 retreated patients, 223/3551 (6.2%) were first treated with EVT, and 14/1446 (0.9%) were first treated with surgery. The Kaplan-Meier curve confirms that the risk of IA retreatment is higher in patients treated with EVT than in patients treated with surgery (Figure 3A, LogRank:  $p<0.0001$ ). A comparison of the ruptured and unruptured IAs also revealed that ruptured IAs are more prone to being retreated: 158/2717 (5.8%) in the ruptured group versus 79/2280 (3.4%) in the unruptured group (Figure 3B; LogRank:  $p<0.0001$ ). Finally, the rates of retreatment between the four centers are different (Figure 3C; LogRank:  $p=0.017$ ).

## **DISCUSSION**

### **Main results**

In this large multicentre retrospective cohort, our results first demonstrated that the risk of bleeding of a previously treated aneurysm is low, as it occurred in only 0.6% of the patients in 20489 patients-years of follow-up. The rupture status and EVT were not associated with a higher risk of bleeding. The risk of IA retreatment was moderate: 4.7%. The risk of retreatment was higher after EVT than after surgery and higher when the IA was ruptured than when the IA was unruptured.

### **Risk of haemorrhage of previously treated IAs**

In our cohort, the risk of haemorrhage was low (28/20489 patient-years; 0.6%) and was similar between EVT and surgery and between ruptured and unruptured IAs. These rates are very similar to those reported in the CARAT study (1.8%, 4 years follow-up) and in the long-term report of the ISAT trial (17/16579 patient-years).[12] However, our results differed significantly from one of the two above-mentioned studies, in which most of the recurrent haemorrhage events occurred immediately or

within the first months after the treatment. For example, in the ISAT study, the recurrent haemorrhage rate increased to 3.9% within the first year and was most frequently observed during the first weeks. These high rates of early recurrent haemorrhage were related to the rate of IA occlusion, and it was well documented in the CARAT study that partial occlusion (less than 70%) dramatically increases the risk of haemorrhage.[10] The patients in our cohort were treated more recently than those in the ISAT and CARAT studies, and the patients in our cohort benefited from the results of the abovementioned studies: physicians now aim to obtain more complete occlusion to avoid early recurrent haemorrhage. Moreover, the patients in our study may have benefited from the improvements in aneurysm treatment procedures, including the improvements in EVT techniques as well as microsurgery techniques.

### **Risk of retreatment of previously treated IAs**

The global rate of retreatment in our cohort is at the lower range of those described in the literature, which range from 5.4% [15] to 20% in the years report of the BRAT trial.[17] In most of the previously published cohorts, the risk of retreatment was higher in the EVT group (5 to 20%) than in the microsurgery group (1 to 3%)[12, 17] which is similar to our findings (6.2% versus 0.9%, respectively). Retreatment is first related to IA recanalization, which is more frequent after coiling because of coil compaction.[1] IA recanalization is also more frequent after treatment of a ruptured IA, probably because the aneurysm wall is more unstable in ruptured IAs than in unruptured IAs. [18] This finding perfectly explains why, in our study, ruptured IAs and IAs treated through EVT were at a higher risk of retreatment. We have two hypothesis to explain the low rate of retreatment observed in our cohort. First, our cohort include recently treated patients, and these patients may have benefited from the most recent treatment technics of IA, which could decrease the risk of recanalization. Secondly, 29% of the patients were treated by clipping, which lowered the global rate of retreatment. Finally, risk for recanalization and retreatment are also linked to aneurysm size and aneurysm location: the risk is higher with large IAs and in IAs located in the posterior circulation. [1, 2, 8]

However, the retreatment rate is also linked to the retreatment policy of the teams providing care for the patients. In our cohort, we did not evaluate the rate of recanalization. However, in the literature,

there is a difference between the recanalization rate and the retreatment rate: [1, 4, 18] not every patient is selected for retreatment. It is possible that the teams in charge of the patients in our cohort more often proposed conservative management as compared to other teams, which could explain our low rate of retreatment. The possible heterogeneity in retreatment indication is clearly suggested by the fact that we found a difference in the rate of retreatment between the four centers (Fig 3C).

This finding raises a major question: what is the indication for retreatment for an incompletely treated or recanalized IA? For unruptured IAs, clinicians have very good tools at their disposal to evaluate the indication for treatment of unruptured IAs, such as the UIATS score.[7] Such a score may help in the management of previously treated IAs.

### **Interpretation**

IAs that have been previously treated are associated with a low risk of haemorrhage but often require retreatment, particularly when they were ruptured or treated with EVT. This discrepancy between the retreatment rate and haemorrhage rate raises the question of what the indications for retreatment should be, especially for coiled aneurysms.

### **Limitations**

We must acknowledge several limitations of the present study. First, retrospective designs induce bias. Second, we may have underestimated the rate of haemorrhage or retreatment because of lost-to-follow-up, including because a patient could have died before arriving at the hospital, or because patients were able to visit another hospital for retreatment. Finally, only a few new generation devices were used, which may not reflect the recent improvements in IA treatment.

### **CONCLUSION**

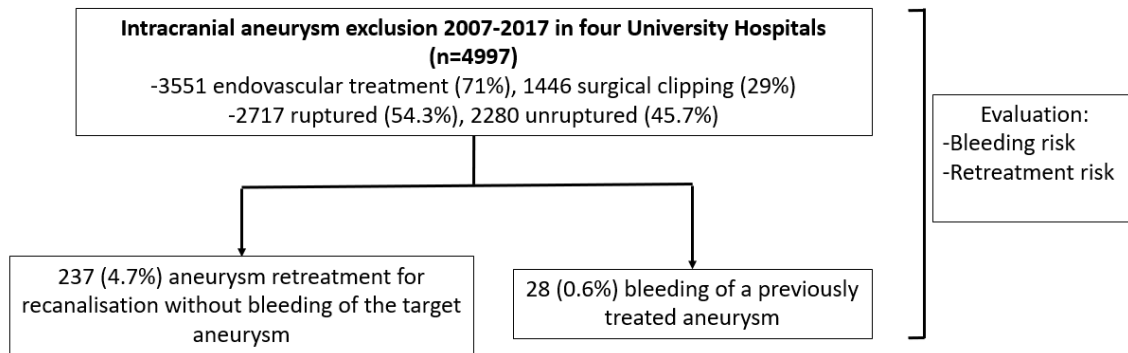
The rate of haemorrhage of previously treated IAs is low, and predicting the occurrence of haemorrhage is difficult. Additionally, IA retreatment is frequent, particularly with EVT. The imbalance

between the rate of haemorrhage and that of retreatment raises the question of what the indications for IA retreatment should be.

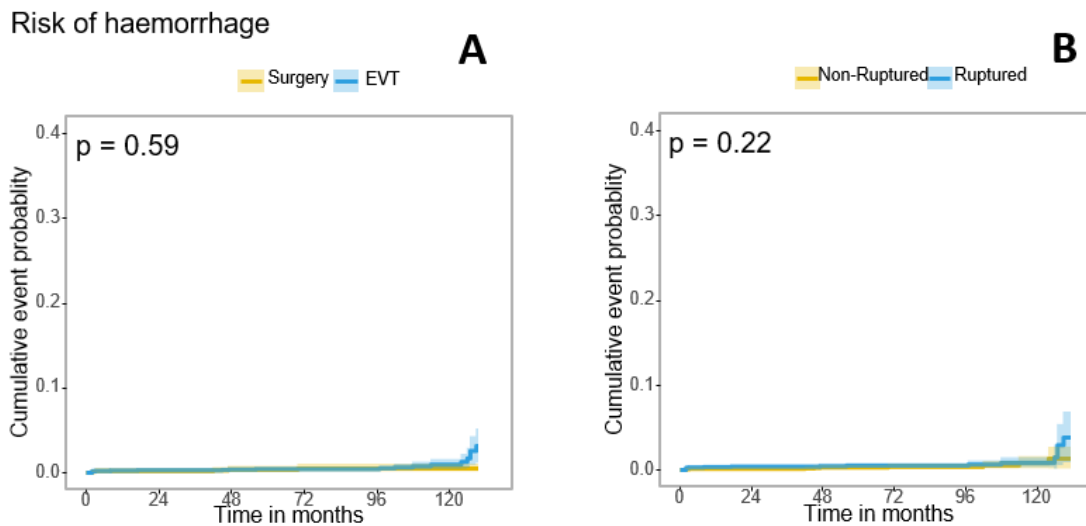
## **FUNDING**

None

## FIGURE LEGENDS

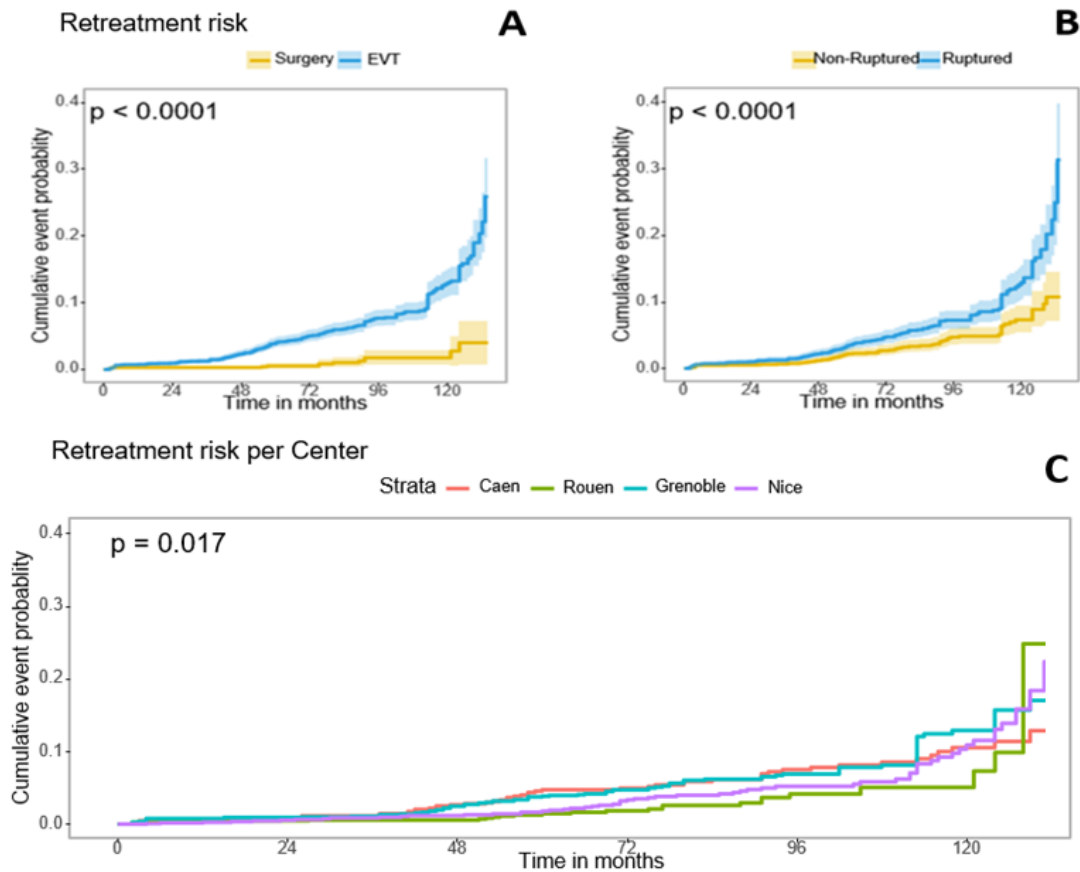


**Figure 1.** Flow-chart of the study.



**Figure 2.** Risk of haemorrhage of previously treated IAs.

(A) Comparison of the haemorrhage risk between IAs treated by endovascular treatment (blue line) and microsurgery (orange line). (B) Comparison of the haemorrhage risk between treated ruptured IAs (blue line) and treated unruptured IAs (orange line).



**Figure 3.** Risk of retreatment of previously treated IAs.

- (A) Comparison of the retreatment risk between IAs treated by endovascular treatment (blue line) and microsurgery (orange line). (B) Comparison of the retreatment risk between treated ruptured IAs (blue line) and treated unruptured IAs (orange line). (C) Comparison of the retreatment risk between IAs treated in the 4 centers.

## REFERENCES:

1. Bernat A-L, Clarençon F, André A, et al (2017) Risk factors for angiographic recurrence after treatment of unruptured intracranial aneurysms: Outcomes from a series of 178 unruptured aneurysms treated by regular coiling or surgery. *J Neuroradiol* 44(5):298–307
2. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, et al (2007) Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 38(5):1538–1544
3. CARAT Investigators (2006) Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke* 37(6):1437–1442
4. Chen KS, Wilson TJ, Stetler WR, et al (2015) Management of recurrent aneurysms following endovascular therapy. *J Clin Neurosci* 22(12):1901–1906
5. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al (2012) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43(6):1711–1737
6. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, et al (2017) Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(8):663–668
7. Etminan N, Brown RD, Beseoglu K, et al (2015) The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* 85(10):881–889
8. Ferns SP, Sprengers MES, van Rooij WJ, et al (2009) Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke* 40(8):e523-529



9. Henkes H, Fischer S, Liebig T, et al (2006) Repeated endovascular coil occlusion in 350 of 2759 intracranial aneurysms: safety and effectiveness aspects. *Neurosurgery* 58(2):224–232; discussion 224-232
10. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. CARAT Investigators (2008) Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 39(1):120–125
11. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al (2012) The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 116(1):135–144
12. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al (2015) The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* 385(9969):691–697
13. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360(9342):1267–1274
14. Muskens IS, Hertgers O, Lycklama À Nijeholt GJ, et al (2018) Outcomes of Retreatment for Intracranial Aneurysms - A Meta-Analysis. *Neurosurgery*. doi: 10.1093/neuros/nyy455
15. Renowden SA, Koumellis P, Benes V, et al (2008) Retreatment of previously embolized cerebral aneurysms: the risk of further coil embolization does not negate the advantage of the initial embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 29(7):1401–1404
16. Sedat J, Chau Y, Moubarak K, et al (2012) Endovascular treatment of recurrent coiled aneurysms: assessment of complications and rebleeding during a decade in a single center. *Interv Neuroradiol* 18(1):14–19

17. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al (2019) Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 1–6
18. Tan IYL, Agid RF, Willinsky RA (2011) Recanalization rates after endovascular coil embolization in a cohort of matched ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Interv Neuroradiol* 17(1):27–35
19. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, et al (2015) Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46(8):2368–2400

**Deuxième article : soumis dans *American Journal of Neuroradiology***

## **Retreatment of previously treated intracranial aneurysms: procedural complications and risk factors of complications**

Thomas Metayer<sup>1,2</sup>, MD, MSc, François Lechanoine<sup>3</sup>, MD, Nassim Bougaci<sup>4</sup>, Emmanuel de Schlichting<sup>3</sup>, MD, MSc MD Laura Terrier<sup>5</sup>, MD, MSc, Stéphane Derrey<sup>4</sup>, MD, PhD, Charlotte Barbier<sup>5</sup>, MD, Olivier Langlois<sup>4</sup>, MD, Chrysanthi Papagiannaki<sup>6</sup>, MD, PhD, Ahmad Ashraf, MD<sup>3</sup>, Florence Tahon, MD<sup>7</sup>, Aurelie Leplus<sup>8</sup>, MD, PhD, Emmanuel Gay<sup>3</sup>, MD, PhD, Laura M atveeff <sup>1</sup>, MD, Evelyne Emery<sup>1,9</sup>, MD, PhD, Michel Lonjon, MD, PhD<sup>8</sup>, Denis Vivien, PhD<sup>2,9</sup>, Nassim Bougaci<sup>8</sup>, MD, MSc, Thomas Gaberel<sup>1,2</sup>, MD, PhD,

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Caen, Caen, F-14000, France

<sup>2</sup>Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Grenoble, Grenoble, F-38000, France

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Nice, Nice, F-06000, France

<sup>5</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Rouen, Rouen, F-76000, France

<sup>5</sup>Department of Neuroradiology, University Hospital of Caen, F-14000, France

<sup>6</sup>Department of Neuroradiology, University Hospital of Rouen, Rouen, F-76000, France

<sup>7</sup>Department of Neuroradiology, University Hospital of Grenoble, Grenoble, F-38000, France

<sup>8</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital of Nice, Nice, F-06000, France

<sup>9</sup>Medical School, University of Caen Normandy, Caen, F-14000, France

## **ABSTRACT**

**Objective:** Intracranial aneurysms (IAs) are vascular malformations that occur frequently and can be treated through endovascular treatment (EVT) or microsurgery. A previously treated IA can recanalize, which may require further treatment. The aim of our study was to evaluate the procedural complications related to IAs retreatment and their risk factors.

**Methods:** All patients retreated for an IA between 2007 and 2017 in 4 hospitals were included. We retrospectively reviewed the frequency of procedural complications of IA retreatment, defined as death or an increase in the modified Rankin score by at least 1 point 24 hours after the procedure. We then searched for risk factors of procedural complications by comparing the characteristics of patients with and without complications.

**Results:** During the inclusion period, a total of 4997 IA were treated in our four institutions. Among them, 237 IAs (4.7%) were retreated. 29 (12.2%) had a procedural complication. However, severe complications, defined as death or dependency at one month, occurred only in 3 patients (1.3%). The only risk factor for complications was microsurgical clipping used as an aneurysm retreatment.

**Conclusions:** Procedural complications during IAs retreatment are frequent, but in most cases, IA retreatment does not lead to death or severe disability. The only risk factor of complication of IAs retreatment is clipping used as an aneurysm retreatment, which suggests that for IAs retreatment, EVT may be the treatment of choice.

**KEYWORDS:** clipping, coiling, intracranial aneurysm, retreatment

## **INTRODUCTION**

Intracranial aneurysms (IAs) can rupture and lead to subarachnoid haemorrhage (SAH), a severe form of stroke.<sup>1</sup> IAs can be excluded from the intracranial circulation in two situations: before they rupture, to prevent primary haemorrhage, or immediately after rupture, to prevent recurrent haemorrhage.<sup>1,2</sup> IA exclusion can be performed through two methods: surgical clipping and endovascular treatment (EVT). There are many controversies regarding the best treatment method to use to exclude IAs. In ruptured IAs, when both treatment methods are possible, EVT is preferred.<sup>3,4</sup> In unruptured IAs, only a small amount of data from prospective randomized controlled trials (RCTs) are available, and both treatments can be performed.<sup>2,5</sup> One issue with IA treatment is its durability: IAs can recanalize, which can lead to aneurysm rupture and to death and disability.<sup>6-12</sup> To avoid the rupture of a recanalized IA, it is frequently proposed to perform an additional treatment of the IA, that is, an additional procedure that introduces a new neurological risk for patients.<sup>8</sup> However, the indication for IA retreatment is not clearly defined. In the present study, we aim to provide data from a large multicenter cohort to evaluate the frequency of procedural complications after IAs retreatment, and to look for any risk factors of complications of these retreatments.

## **METHODS**

This cohort study has been reported in accordance with the STROBE statements ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)). The study was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee of Caen University Hospital (Caen, France).

### **Setting and study design**

We conducted a retrospective cohort study based on data provided from four tertiary neurosurgical units (University Hospital of Caen, Rouen, Grenoble and Nice; France). We first collected all the patients who required retreatment for recanalization without haemorrhage of the target IA. Then, we evaluated the frequency of procedural complications and evaluated the risk factors of complications after IAs retreatment.

## **Participants**

All adult patients ( $\geq 18$  years old) admitted to the four hospitals for the treatment of an IA, either a ruptured or an unruptured IA, from January 1, 2007 to December 31, 2017 were screened. We included in the final analysis all the patients who required IAs retreatment during the same period of time. The frequency of the follow-up imaging, the modality of imaging, and the decision to perform retreatment of an IA were left at the discretion of the team in charge of the patient. The decision was always made among a multidisciplinary staff, and the plan to retreat was proposed to the patient. Patients with IA recurrent haemorrhage requiring an emergency exclusion, were excluded from this analysis. If a patient had 2 aneurysms, the retreatment for each aneurysm was analysed separately. The decision between EVT and surgery was at the discretion of the multidisciplinary team in charge of the patient after a discussion.

## **Variables**

### IA retreatment procedure-related complications

The retreatment complications were evaluated by a single investigators who was not blinded of the treatment received. Retreatment complications were defined as death or an increase in the mRS score (0-6) by at least 1 point 24 hours after the IA exclusion procedure. We also strictly defined a severe complication as an mRS score  $>3$  one month after the retreatment procedure. The type of procedure-related complications which led to death or to an increase of the mRS score were recorded: symptomatic cerebral ischaemia, defined as a new cerebral ischemia visible on a post-operative CT-scan or MRI; per procedural rupture; surgical site infection; artery dissection related to endovascular access.

### Risk factor for retreatment complications: clinical characteristics

In the patients requiring prophylactic treatment, the following clinical characteristics were retrospectively reviewed: age; sex; history of chronic high blood pressure (HBP); active smoking;

history of other cardiovascular disease; and whether the first IA treatment was performed for a ruptured or an unruptured IA.

Risk factor for retreatment complications: radiological characteristics

Similarly, the following radiological characteristics were retrospectively reviewed: the IA location, defined as the middle cerebral artery (MCA), internal carotid artery bifurcation (ICA), the posterior communicating artery (PcomA), the anterior communicating artery (AComA), the posterior circulation arteries (PCA), the pericallosal artery, or another artery; the Raymond-Roy grade before the new exclusion procedure (1-3);[13] the neck size (mm); and the aneurysm's recanalization size, defined as the maximal depth of recanalization perpendicular to the aneurysm's neck (mm).

Risk factor for retreatment complications: procedure used to exclude the IA

The characteristics of the treatments used to exclude the aneurysm either during the first procedure or during the retreatment were retrospectively reviewed:

- in the endovascular group: coiling alone; stent assisted coiling; flow diverter.
- in the surgical group: simple clipping technique, defined as the need to place one clip; aneurysm remodelling, defined as the need to place several clips in different directions.

The time between the first treatment and the retreatment was also evaluated. We also determined whether the retreatment procedure was the second or third retreatment procedure.

Outcomes of the patients with or without retreatment complications

The complications related to the exclusion procedure were also recorded: procedural rupture; procedural-related death; the occurrence of a procedure-related cerebral ischaemia, defined as the presence of cerebral infarction on the CT or MR scan 24 hours after aneurysm occlusion; the occurrence of other complications (surgical site infection, artery dissection); and the mRS score (0-6) immediately and one month after the treatment.

## Statistical analysis

For the statistical analysis, we used the BiostatGV website (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>). To identify any risk factors for retreatment complications, we compared patients with complications of retreatment with patients without complications. The characteristics of the patients in both groups were compared using Fisher's exact tests for discrete variables and Wilcoxon-Mann-Whitney tests for continuous variables. Statistical significance was set at the 0.05 level.

## RESULTS

### Participants (Figure 1)

Between January 2007 and December 2017, 4997 aneurysms were treated, with 3551 (71%) treated through EVT and 1446(29%) through microsurgery. 2717(54.3%) were ruptured, and 2280(45.7%) were unruptured. Overall, 237 (4.7%) aneurysms were retreated for recanalization without haemorrhage of the target aneurysm. Among the patients with these aneurysms, 29 (12.2%) experienced complications related to aneurysm retreatment.

### IA retreatment: procedural complication

A total of 237 aneurysms were retreated in the four institutions between 2007 and 2017. Twenty-nine (12.2%) patients had complications related to IA retreatment, defined as death or an increase by at least one point in the mRS score due to the procedure. The procedure-related complications were as follows: symptomatic cerebral ischaemia (19/29; 65.5%), per procedural rupture (5/29; 17.25%) and other complications (infection, artery dissection; 5/29; 17.25%). However, severe complications, defined as death or an mRS score  $\geq 4$  at one month, were infrequent; only 3/327 (1.3%) patients had severe complications, including 2 deaths due to per procedural rupture in the EVT group and one patient with a severe disability (mRS=5) due to a major cerebral ischaemia after microsurgery. Finally, in the no procedural complication group, the mean mRS at end of follow-up was 0.8, whereas it was 2.2 in the procedural complication group ( $p=7.344E-9$ ).



## **Risk factors for procedural complication during IA retreatment (Table 1)**

To define risk factors for the complications of IA retreatment, we compared patients without procedural complications (n=208) with patients with procedural complications (n=29). The baseline characteristics, radiological baseline characteristics and the first procedure used to treat the IA were similar between the two groups.

Concerning the retreatment, microsurgery was a risk factor for complications: 19/208 (9%) IAs in the no complication group and 7/29 (24.1%) IAs in the complication group were treated by microsurgery (OR= 0.31; 95% CI= 0.11-0.99; p= 0.02).

## **DISCUSSION**

### **Main results**

In this large multicenter retrospective cohort, our results demonstrated that procedural complications of IAs retreatment were frequent (12.2%), but the frequency of severe complications was low (1.3%). The only risk factor for procedural complications was clipping used as retreatment (table 1).

### **Risk of procedural complications during IA retreatment**

In our cohort, procedural complications of IA retreatment occurred in 12.2% of the procedures. This rate is quite high; however, our definition of procedural complications includes minor complications that have only minor consequences for patients. Interestingly, severe complications, leading to death or severe disability, were uncommon (1.3%). We have identified only one risk factor for complications: when microsurgery was performed as retreatment. These results are in line with the results of a recently published meta-analysis, in which coiling after coiling was associated with a very low risk of complications (0.9% risk of death), whereas microsurgery, even when it yielded a higher rate of occlusion, was related to a higher risk of procedure-related deaths (5.6% for clipping after coiling).<sup>8</sup> Altogether, these results may suggest that EVT may be the treatment of choice for IAs

recanalization, particularly after a first EVT. This result have to be further studied. Moreover, one criticism on EVT has always been its limited durability, and the risk of any new neurological events related to retreatment or rebleeding. Here, we can not make any statement about the risk of rebleeding, but we can however claim that the risk of IA retreatment is maybe not a major limitation of the indication of EVT for IAs treatment.

## **Limitations**

We must acknowledge several limitations of the present study. First, retrospective designs induce bias. Second, we may have underestimated the retreatment rate, because of lost-to-follow-up, including because patients were able to visit another hospital for retreatment. Additionally, our definition of retreatment complications might be excessively “benign”, or the time endpoint might be excessively short. To identify risk factors of complication, multivariate analysis could have been useful, however the low number of events (in the procedural complication group) did not allow to perform a logistic regression. Finally, only a few EVT new generation devices were used, which may not reflect the recent improvements in IA treatment.<sup>13,14</sup>

## **CONCLUSION**

Complications of IA retreatment are frequent, but in most cases, IA retreatment does not lead to death or severe disability. The only risk factor of complication of IAs retreatment is clipping used as an aneurysm retreatment, which suggests that for IAs retreatment, EVT may be the treatment of choice.

## **COMPETING INTERESTS**

The authors report no conflicts of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

## **FUNDING**

None

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

TG designed the study; TM, EdS, LT, NB, FL, AL recorded the data; TM, TG and MN analysed the data; TG, TM wrote the manuscript; EE, DV, CP, OL, SD, LM, EG, ML, CB corrected the manuscript.

## DATA SHARING

Data supporting the findings of this study are available from the corresponding authors upon reasonable request.

## REFERENCES

1. Connolly, E. S. *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **43**, 1711–1737 (2012).
2. Thompson, B. G. *et al.* Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **46**, 2368–2400 (2015).
3. Molyneux, A. *et al.* International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* **360**, 1267–1274 (2002).
4. McDougall, C. G. *et al.* The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J. Neurosurg.* **116**, 135–144 (2012).
5. Darsaut, T. E. *et al.* Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **88**, 663–668 (2017).
6. Henkes, H. *et al.* Repeated endovascular coil occlusion in 350 of 2759 intracranial aneurysms: safety and effectiveness aspects. *Neurosurgery* **62**, 1532–1537 (2008).
7. Sedat, J., Chau, Y., Moubarak, K., Vargas, J. & Lonjon, M. Endovascular treatment of recurrent coiled aneurysms: assessment of complications and rebleeding during a decade in a single center. *Interv Neuroradiol* **18**, 14–19 (2012).
8. Muskens, I. S., Hertgers, O., Lycklama À Nijeholt, G. J., Broekman, M. L. D. & Moojen, W. A. Outcomes of Retreatment for Intracranial Aneurysms - A Meta-Analysis. *Neurosurgery* (2018) doi:10.1093/neuros/nyy455.
9. Spetzler, R. F. *et al.* Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J. Neurosurg.* 1–6 (2019) doi:10.3171/2018.8.JNS181846.
10. Molyneux, A. J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M. & Kerr, R. S. C. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* **385**, 691–697 (2015).
11. CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke* **37**, 1437–1442 (2006).

12. Johnston, S. C. *et al.* Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* **39**, 120–125 (2008).
13. Gory, B. *et al.* Flow Diverters for Intracranial Aneurysms: The DIVERSION National Prospective Cohort Study. *Stroke* **50**, 3471–3480 (2019).
14. Kalani, M. Y. S. *et al.* A raised bar for aneurysm surgery in the endovascular era. *Journal of Neurosurgery* **126**, 1731–1739 (2017).

Risk Factors	No procedural complication (n=208)	Procedural complication (n=29)	Odds ratio [95% CI]	P value
Age, mean year (+/- SD)	52,7 (+/- 12.0)	53,2 (+/-10.8)	NA	0.59
Female sex, n(%)	123 (59%)	16 (55.2%)	1.17 [0.49 ; 2.75]	0.69
HBP, n(%)	90 (43.2%)	13 (44.9%)	0.94 [0.40 ; 2.24]	1
Tobacco, n(%)	116 (55.8%)	17 (58.6%)	0.89 [0.37 ; 2.09]	0.84
CV risk factors, n(%)	37 (17.8%)	5 (17.2%)	0.96 [0.27 ; 2.80]	1
Baseline mRS, 0-5 (IQR)	0.8 +/- 0.9	0.6 +/-0.8	NA	0.18
Ruptured, n(%)	142 (68.2%)	15 (51.7%)	2 [0.84 ; 4.74]	0.09
Location				
MCA, n(%)	39 (18.7%)	9 (31%)	0.51 [0.20 ; 1.38]	0.14
PCA, n(%)	34 (16.3%)	2 (6.8%)	2.63 [0.61 ; 23.87]	0.27
ACA, n(%)	71 (34.1%)	5 (17.2%)	2.48 [0.88 ; 8.68]	0.08
CIA, n(%)	20 (9.6%)	5 (17.2%)	0.51 [0.16 ; 1.90]	0.2
OA, n(%)	5 (2.4%)	0 (0%)	INF [0.12 ; INF]	1
VBA, n(%)	25 (12%)	4 (13.7%)	0.85 [0.26 ; 3.65]	0.76
PA, n(%)	7 (3.4%)	3 (10.3%)	0.3 [0.06 ; 1.93]	0.1
Others, n(%)	7 (3.4%)	1 (3.4%)	0.97 [0.11 ; 45.49]	1
First treatment :				
Endovascular				
Coils, n(%)	175 (84.1%)	21 (72.4%)	1.76 [0.58 ; 4.76]	0.28
Coils + Stents n(%)	19 (9.1%)	6 (20%)	0.39 [0.13 ; 1.30]	0.09
Flow Diverter, n(%)	1 (0.4%)	0 (0%)	INF [0.0036 ; INF]	1
First treatment:				
Microsurgery				
Clip, n(%)	12 (5.7%)	1 (3.4%)	1.71 [0.23 ; 75.84]	1
Remodelling, n(%)	0 (0%)	1 (3.4%)	NA	0.12
Recanalization grade :				
Raymond-Roy (+/- IQR)	2.6 (+/-1)	2.7 (+/- 0)	NA	0.16
Neck size, mm (+/- SD)	4.12 (+/- 2.4)	4.6 (+/-2.9)	NA	0.39
Recanalisation size, mm (+/-SD)	5.6 (+/- 4.1)	3.9 (+/- 5.5)	NA	0.99
Time between first and second treatment, months (+/-SD)	21.2 (+/- 23.8)	20.1 (+/- 27.1)	NA	0.59

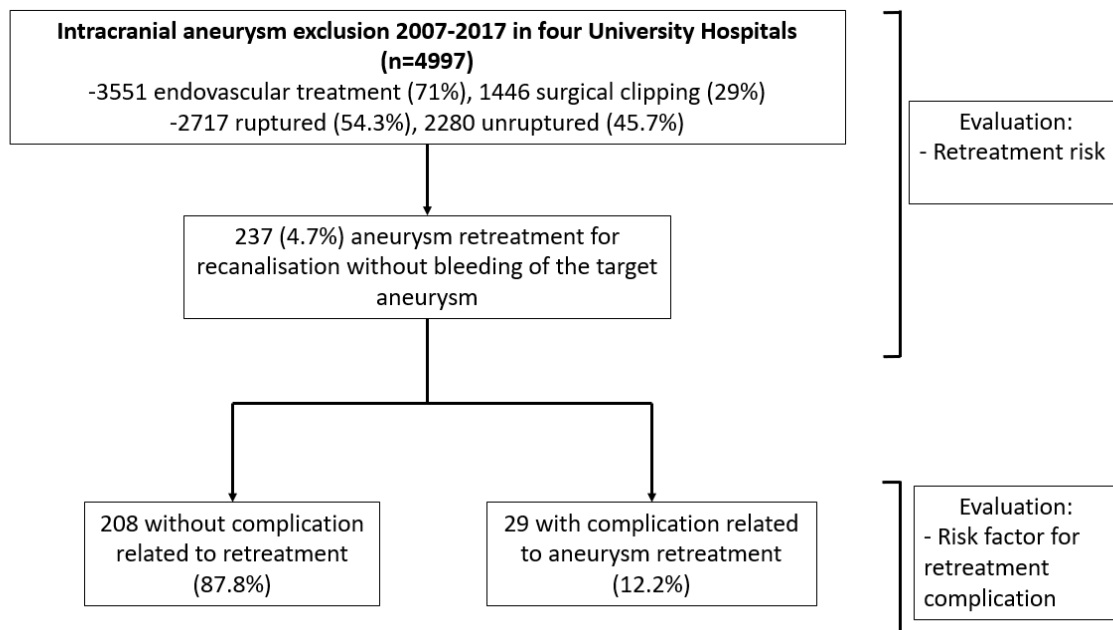
2 <sup>nd</sup> Treatment, n(%)	67 (32.2%)	9 (31%)	1.05 [0.4314 ; 2.78]	1
3 <sup>rd</sup> Treatment, n(%)	11 (5.3%)	0 (0%)	INF [0.3473 ; INF]	0.37
Second treatment : Endovascular				
Coils, n(%)	100 (48%)	10 (34.5%)	1.75 [0.73 ; 4.44]	0.23
Coils + Stents n(%)	67 (32.2%)	6 (20%)	1.81 [0.67 ; 5.71]	0.28
Flow Diverter, n(%)	14 (6.7%)	4 (13.7%)	0.43 [0.12 ; 1.96]	0.24
Second treatment : microsurgery				
Clip, n(%)	19 (9%)	7 (24.1%)	0.31 [0.11; 0.99]	0.02
Remodelling, n(%)	13 (6.2%)	2 (6.8%)	0.9 [0.18 ; 8.65]	1

**Table 1:** IA retreatment. Comparison between patients who experienced procedural complication with patients without procedural complication.

CV = cardiovascular ; HBP = high blood pressure ; NA = not applicable

**FIGURE LEGENDS**

**Figure 1.** Flow-chart of the study.



« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : METAYER Thomas

TITRE DE LA THESE :

**Histoire naturelle des anévrismes intracrâniens déjà traité : risque de saignement et risque de retraitement**

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Les anévrismes intracrâniens (AIs) sont des malformations vasculaires qui surviennent fréquemment et peuvent être traitées par traitement endovasculaire (EVT) ou microchirurgie. Un AI précédemment traité peut se recanaliser, ce qui peut entraîner une rupture. Le but de notre étude était d'évaluer l'histoire naturelle des AIs précédemment traités, en évaluant le risque de rupture et le risque de retraitement.

Tous les patients traités pour un AI entre 2007 et 2017 dans 4 hôpitaux ont été inclus. Le taux de (re)saignement et le taux de retraitement prophylactique, ainsi que les facteurs de risque d'hémorragie, ont été évalués rétrospectivement. Enfin, nous avons évalué la fréquence des complications procédurales du retraitement de l'AI et recherché tous les facteurs de risque.

Un total de 4997 AIs ont été inclus dans l'étude, correspondant à 20489 patients-années. Comparé à la microchirurgie, l'EVT entraîne un risque de retraitement plus élevé mais un risque de (re)saignement similaire. Vingt-huit patients (0,6%) ont eu un (re)saignement et la recanalisation après clipping était le seul facteur de risque. Au total, 237 AIs (4,7%) ont été retraités. Parmi eux, 29 (12,2%) avaient une complication. Le seul facteur de risque de complications était le clipping microchirurgicale utilisée comme retraitement d'un AI.

Le taux de (re)saignement des AIs précédemment traités est faible et il est difficile de prévoir la survenue d'une hémorragie. De plus, le retraitement AI est fréquent, en particulier avec l'EVT et la fréquence des complications procédurales est importante. Le déséquilibre entre le taux d'hémorragie et celui du retraitement soulève la question de savoir quelles devraient être les indications d'un retraitement des AIs.

Mots-clés : clipping, coiling, anévrismes intracrâniens, retraitement

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

**Natural history of previously treated intracranial aneurysm: risk of (recurrent) haemorrhage and risk of retreatment**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Intracranial aneurysms (IAs) are vascular malformations that occur frequently and can be treated through endovascular treatment (EVT) or microsurgery. A previously treated IA can recanalize, which can lead to a rupture. The aim of our study was to evaluate the natural history of previously treated IA, by evaluating the risk of ruptures and the risk of retreatment.

All patients treated for an IA between 2007 and 2017 in 4 hospitals were included. The rate of (recurrent) haemorrhage and the rate of prophylactic retreatment, as well as the risk factors of haemorrhage, were retrospectively evaluated. Finally, we evaluated the frequency of procedural complications of IA retreatment and searched for any risk factors.

A total of 4997 IA were included in the study, corresponding to 20489 patients-years. Compared with microsurgery, EVT leads to a higher risk of retreatment but leads to a similar risk of haemorrhage. Twenty-eight patients (0.6%) had haemorrhage, and recanalization after clipping was the only risk factor. A total of 237 IAs (4.7%) were retreated. Among them, 29 (12.2%) had a complication. The only risk factor for complications was microsurgical clipping used as an aneurysm retreatment.

The rate of haemorrhage of previously treated IAs is low, and predicting the occurrence of haemorrhage is difficult. Additionally, IA retreatment is frequent, particularly with EVT, and the frequency of procedural complications is important. The imbalance between the rate of haemorrhage and that of retreatment raises the question of what the indications for IA retreatment should be.

**Keywords**: clipping, coiling, intracranial aneurysm, retreatment