

□ L'utilisation des thrombolytiques dans le traitement des abords vasculaires thrombosés

Constantinos SOFOCLEOUS

Professeur Assistant de Radiologie, Weill College of Medicine Cornell University, Memorial Sloan Kettering Cancer Center - New-York - USA - constant@pol.net

Fibrinolytiques : mécanisme d'action

Streptokinase, urokinase (UK) et plusieurs formes d' « activateur tissulaire du plasminogène – TPA - » recombinantes sont ou ont été utilisées pour le traitement des abords vasculaires thrombosés. Tous ont des mécanismes d'action similaire. Le plus ancien fibrinolytiques, la streptokinase, agit sur le plasminogène en formant un « complexe activateur » qui transforme le plasminogène en plasmine. L'UK agit sur la voie endogène de fibrinolyse en transformant le plasminogène en plasmine. Le tPA a un effet fibrinolytique en présence de fibrine qui permet la transformation du plasminogène en plasmine, mécanisme d'action qui a l'avantage de fibrinolyser localement avec peu d'effets systémiques.

Tissue Plasminogen Activator (TPA): Reteplase et Alteplase

Les formes de TPA les plus courantes aux USA sont l'Alteplase et la Reteplase.

Reteplase-Retevase (rPA, Centacor, Malvern PA) : cette version du tPA a une demi-vie plus longue (13-16 min.) que le tPA humain (5 min.).

Alteplase-Activase (rt-PA; Genentech, South San Francisco, CA) cette forme recombinante a une demi-vie de moins de 5 min.

Caractéristiques pharmacologiques

Caractéristiques	<u>Reteplase</u>	<u>Alteplase</u>
Demi-Vie	13-15 (min.)	5
Affinité à la fibrine	Basse	Haute
Spécificité à fibrine	Moyenne	Haute
Pénétration du thrombus	Oui	Non
Efficacité Fibrinolytique	Haute	Haute

Le début de Fibrinolyse

En 1985, l'infusion locale de fibrinolytiques a été appliquée pour la 1ère fois dans le traitement de l'abord d'hémodialyse thrombosé avec peu de succès. Cette première série de fibrinolyse pure n'offrait pas d'avantage par rapport au traitement chirurgical. La solution a résidé dans l'addition de techniques mécaniques pour créer les méthodes dites pharmaco-mécaniques. La fibrinolyse est supposée détruire le plus gros des thrombi, la méthode mécanique soit pousse les caillots résiduels dans les veines centrales et donc les poumons, soit les aspire et les retire dans le but de préserver les poumons.

Toutes les méthodes pharmaco-mécaniques ont des phases obligatoires dans la désobstruction des abords thrombosés:

1. La fibrinolyse ou ablation (chimique) des thrombi
2. La traitement de la sténose sous-jacente causale, (présente dans plus de 90% des abords thrombosés) et,
3. Le délogement du «bouchon artériel» (arterial plug) qui rétablit le flux de l'artère afférente dans le montage

Pulse-spray (PS)

La méthode pharmacomécanique la plus célèbre de Pulse-spray et ballon a été décrite par Bookstein en 89 puis sensiblement modifiée en 1991 et 1995 (par la même équipe). Elle consiste à injecter sous haute pression 5- 10 ml d'un mélange d' UK et d'héparine directement dans le thrombus, en fermant le trou terminal d'un cathéter aux multiples orifices latéraux (multiside slit-cathéters spéciaux commercialisés) et en délivrant 2 impulsions/min jusqu' à la disparition presque complète des thrombi (20 min.).

Plusieurs équipes ont appliqué des méthodes pharmacomécaniques avec UK avec addition d'aspiration ou de ballons. Des comparaisons avec les méthodes chirurgicales et avec les appareils de thrombectomie ont montré des résultats similaires.

Méthodes pharmacomécaniques sans Urokinase

PS: Beathard a utilisé le PS de Bookstein en utilisant du sérum salé et avec des résultats identiques après avoir randomisé sérum salé versus UK.

L'absence de l'urokinase aux Etats Unis entre 1998 et 2002

En automne 1998, la FDA a interdit la commercialisation de la seule molécule d'UK alors autorisée aux USA (l'Abbokinase) en raison de sa fabrication par génie génétique sur l'animal, étape jugée à risque à l'époque de la maladie européenne de la vache folle. Ainsi, le TPA a remplacé l'UK. Alteplase et Retevase utilisées dans la méthode de «Lyse et d'attente» et ou pour le pulse-spray ont abouti à des résultats similaires à ceux des vieilles séries ayant utilisé l'UK. Depuis 2002 l'urokinase est revenue sur le marché américain.

Comparaisons des méthodes pharmacomécaniques et mécaniques pures

Les résultats des méthodes pharmacomécaniques utilisant UK sont identiques entre eux et similaires aux résultats des méthodes mécaniques pures avec des taux de succès de 90-100%. Il y a aussi peu de différence entre les perméabilités primaires des différentes méthodes. Thromboaspiration et méthodes mécaniques pures ont montré des taux de succès identique. Il n'est dès lors pas clair si l'addition de fibrinolytiques aux méthodes mécaniques améliore les résultats.

Lyse et Attente vs. Pulse-spray

En 1997 Cynamon et collaborateurs ont injecté dans des pontages thrombosés un mélange d'UK et d'héparine et attendaient avant de traiter les sténoses avec un ballon. Ils ont appelé cette méthode «Lyse and Wait-LW- » un nom et une méthode qui sont devenus très célèbres aux Etats Unis. Les comparaisons entre les deux techniques ont montré des résultats identiques

Bien que les résultats publiés entre LW et PS soient identiques, le LW n'est pas contrôlé et présente le risque d'administration de fibrinolytiques en dehors du pontage et notamment dans la

veine efférente ou l'artère afférente, ce qui rend la méthode plus sensible au niveau d'expérience de l'opérateur.

Les Prix de fibrinolytiques

Dans les années 90 le prix de l'UK était si élevé que cela prohibait l'utilisation de ce médicament dans beaucoup de pays! Aujourd'hui l' Alteplase disponible en doses de 2 mg coûte \$45, ce qui en fait un prix logique pour tous.

Complications particulières de la fibrinolyse et contre-indications

Toutes les complications de désobstruction comme les embolies pulmonaires et artérielles, les ruptures après ballon etc... peuvent arriver pendant une désobstruction avec fibrinolyse, quelle que soit méthode utilisée.

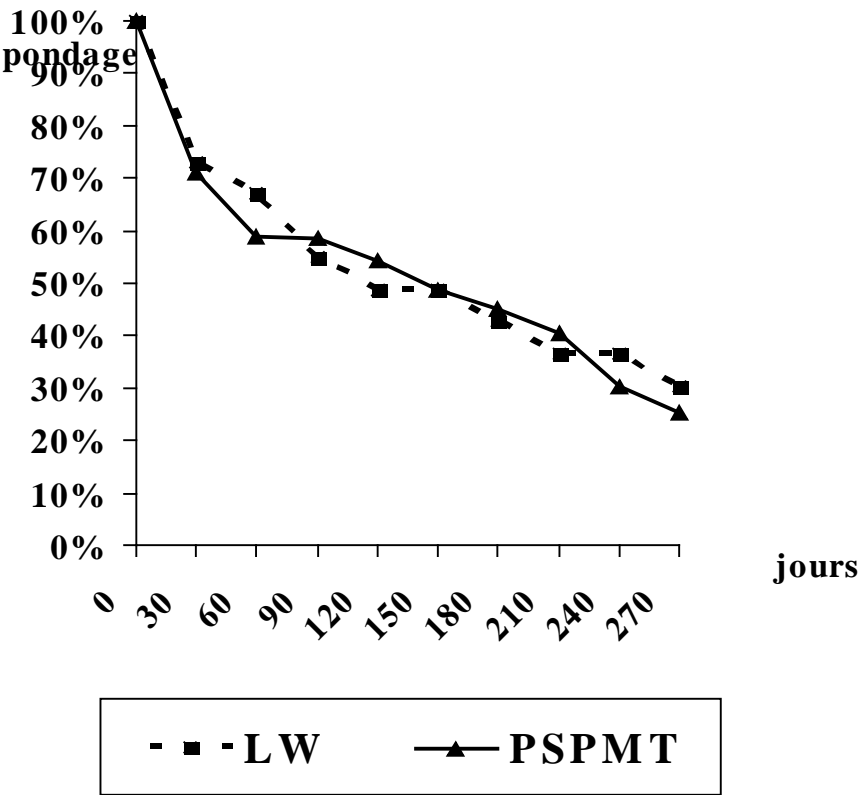
Il y a toujours un risque d'hémorragie aux sites de dialyse et à distance (surtout les sites d'opérations récentes, cathéters, trauma). L'application de sutures est une bonne solution.

A cause des risques hémorragique, la fibrinolyse n'est pas recommandée chez les malades aux antécédents d'accidents vasculaires cérébraux où d'hémorragie digestive dans les 4 dernières semaines avant la désobstruction.

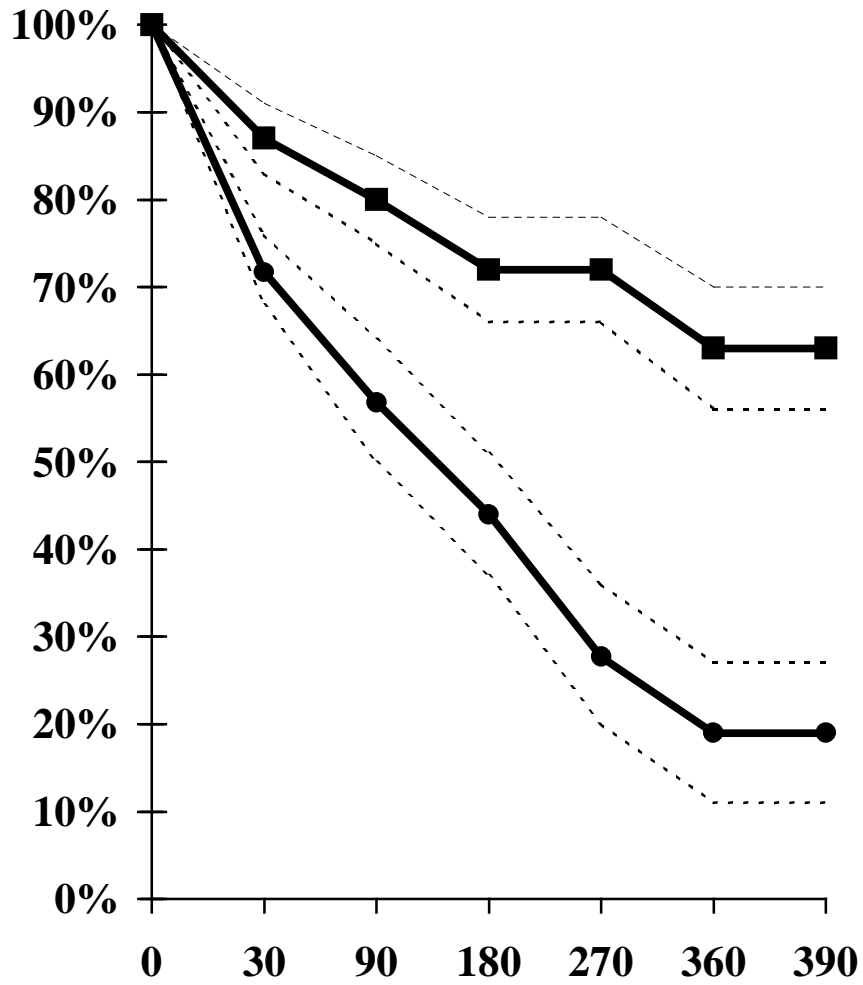
Conclusions

La fibrinolyse est valable et ses résultats sont comparables à ceux de la thrombectomie chirurgicale. Il serait superbe d'arrêter complètement de pousser des caillots dans les poumons mais le risque sera toujours là, même dans les meilleures mains utilisant la meilleure méthode. Les thrombi résiduels après fibrinolyse sont néanmoins moins nombreux et moins dangereux. Aujourd'hui les fibrinolytiques disponibles ne sont pas chers. Il y a plusieurs façons de les utiliser dans les désobstructions des abords vasculaires, avec des résultats similaires. Les fibrinolytiques associés au ballon restent au centre de la pratique américaine de désobstruction des montages prothétiques, même à l'époque où de nombreux appareils de thrombectomie sont disponibles.

Perméabilité Primaire tPA Fibrinolyse



Perméabilité primaire et secondaire



Bibliographie

1. Zeit R, Cope C. Failed hemodialysis shunts. *Radiology* 1985; 154:353-356
2. Young A, Hunter D, Castaneda-Zuniga W et al. Thrombosed synthetic hemodialysis access fistulas: failure of fibrinolytic therapy. *Radiology* 1985; 154:639-642.
3. Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC, Davis GB Pharmacomechanical Thrombolysis and Angioplasty in the Management of Clotted, Hemodialysis Grafts: Early and Late Clinical Results. *Radiology* 1991; 178:243-247.
4. Valji K, Bookstein J, Roberts A, Oglevie S, Pittman C, O'Neil M. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis of thrombosed hemodialysis access grafts: long-term experience and comparison of original and current techniques. *AJR* 1995; 164:1495-1500
5. Poulain F, Raynaud A, Bourquelot P, Knight C, Rovani X, Gaux J. Local thrombolysis and thromboaspiration in the treatment of acutely thrombosed arteriovenous hemodialysis fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991; 14:98-101
6. Sands J, Patel S, Plaviak D, Miranda C. Pharmacomechanical thrombolysis with urokinase for treatment of thrombosed hemodialysis access grafts: a comparison with surgical thrombectomy. *ASAIO J* 1994; 40:M886-M888
7. Dolmatch B, Castaneda F, Mc Namara T, Zemel G, Lieber M, Cragg A. Synthetic dialysis shunts: thrombolysis with the Cragg thrombolytic brush catheter. *Radiology* 1999; 213:180-184
8. Goodwin S, Arora L, Razavi M, Sayre J, Mc Namara T, Yoon C. Dialysis access graft thrombolysis: randomized study of pulse-spray versus continuous urokinase infusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21:135-137
9. Trerotola S, Vesely T, Lund G, Soulen M, Ehrman K, Cardella J. Treatment of thrombosed hemodialysis access grafts: Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device versus pulse-spray thrombolysis. *Radiology* 1998 ; 206:403-414.
10. Sofocleous CT, Cooper S, Schur I, Patel R, Iqbal A, Walker S. Retrospective comparison of the Amplatz-Thrombectomy-Device with modified pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis of the thrombosed hemodialysis access grafts. *Radiology* 213:561-567, 1999
11. Falk A, Mitty H, Guller J, Teodorescu V, Uribarri J, Vassalotti J. Thrombolysis of Clotted Hemodialysis Grafts with Tissue-type Plasminogen Activator. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 305-311.
12. Falk A, Guller J, Nowakowski FS, Mitty H, Teodorescu V, Uribarri J, Vassalotti J. Reteplase in the Treatment of Thrombosed Hemodialysis Grafts. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1257-1262.
13. Sofocleous CT, Hinrichs CR, Weiss S, et al. Alteplase for Hemodialysis Access Graft Thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2002; *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Aug; 13(8): 775-84.
14. Turmel-Rodrigues L, Sapoval M, Pengloan J et al. Manual thromboaspiration and dilation of thrombosed dialysis access: mid-term results of a simple concept. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8:813-824.
15. Barth K, Gosnell M, Palestrant A, et al. Hydrodynamic thrombectomy system versus pulse spray thrombolysis for thrombosed hemodialysis grafts: a multicenter prospective randomized comparison. *Radiology* 2000; 217:678-684
16. Kinney T, Valji K, Rose S, et al. Pulmonary embolism from pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialysis grafts: urokinase versus heparinized saline. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11:1143-1152
17. Szan T, Smyth S, Ruffenach S, Beran S, Pond G. Pulmonary embolism following hemodialysis access thrombolysis/thrombectomy. *JVIR* 1995; 6:683-686
18. Cynamon J, Lakritz PS, Wahl SI, Bakal CW, Sprayregen S. Hemodialysis graft declotting: Description of the "Lyse and Wait technique". *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8:825-829
19. Beathard G. Thrombolysis versus surgery for treatment of thrombosed dialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 1995 ;6:1619-1624.
20. Dougherty M, Calligaro K, Schindler N, Raviola C, Ntoso A. Endovascular versus surgical treatment for thrombosed hemodialysis grafts: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1999; 30:1016-1023
21. Turmel-Rodrigues L; Pengloan J; Bourquelot P. Interventional radiology in hemodialysis fistulae and grafts: a multidisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002 Jan-Feb; 25(1): 3-16.
22. Turmel-Rodrigues L. Stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulae and grafts: the radiologist's point of view. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Feb; 19(2): 306-8.
23. Sofocleous CT; Schur I; Koh E et al. Percutaneous treatment of complications occurring during hemodialysis graft recanalization. *Eur J Radiol*. 2003 Sep; 47(3): 237-46.