



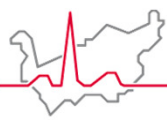
Hôpital du Valais
Spital Wallis

La Thrombolyse

Dr Claude Haller
Chirurgie vasculaire
Chef de Service
CHVR - Sion

Formation du thrombus

- Le thrombus se forme dans le sang circulant.
- Il est composé d'une tête et d'une queue
 - La tête consiste en une masse de plaquettes agrégées avec de nombreux globules blancs, quelques rouges et seulement une petite quantité de fibrine
 - La queue consiste essentiellement en fibrine enserrant les globules rouges

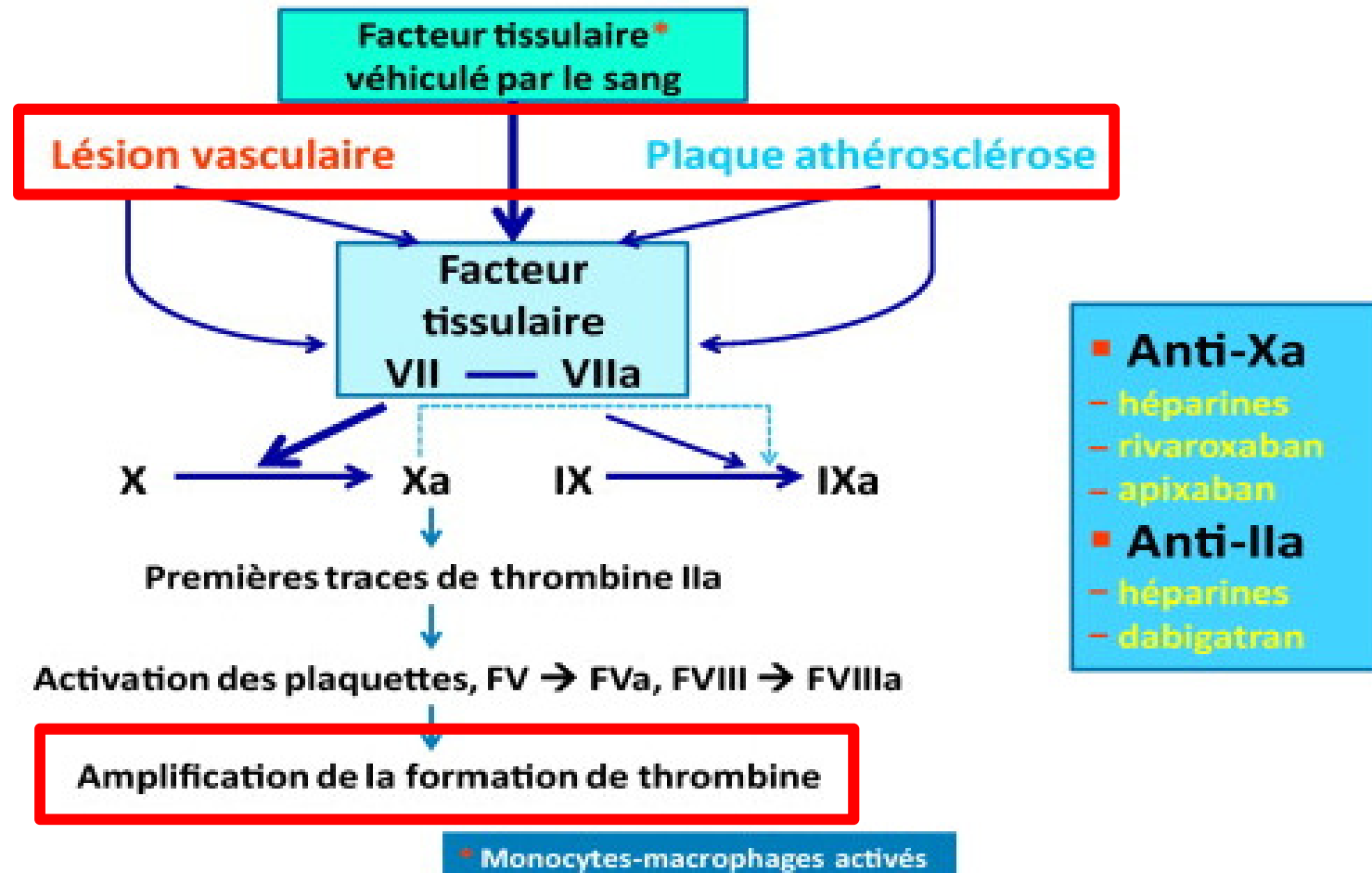


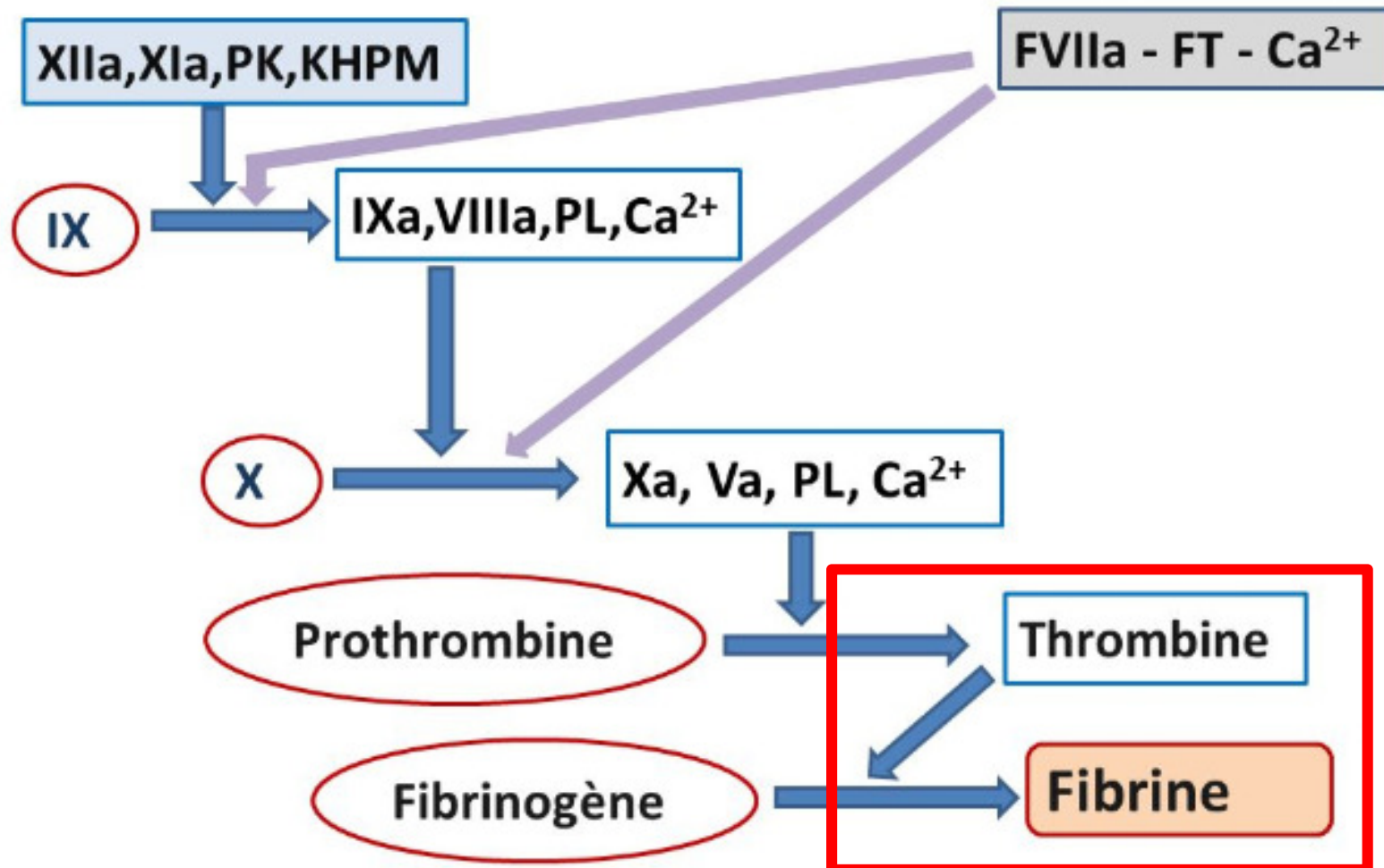
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Le Thrombus



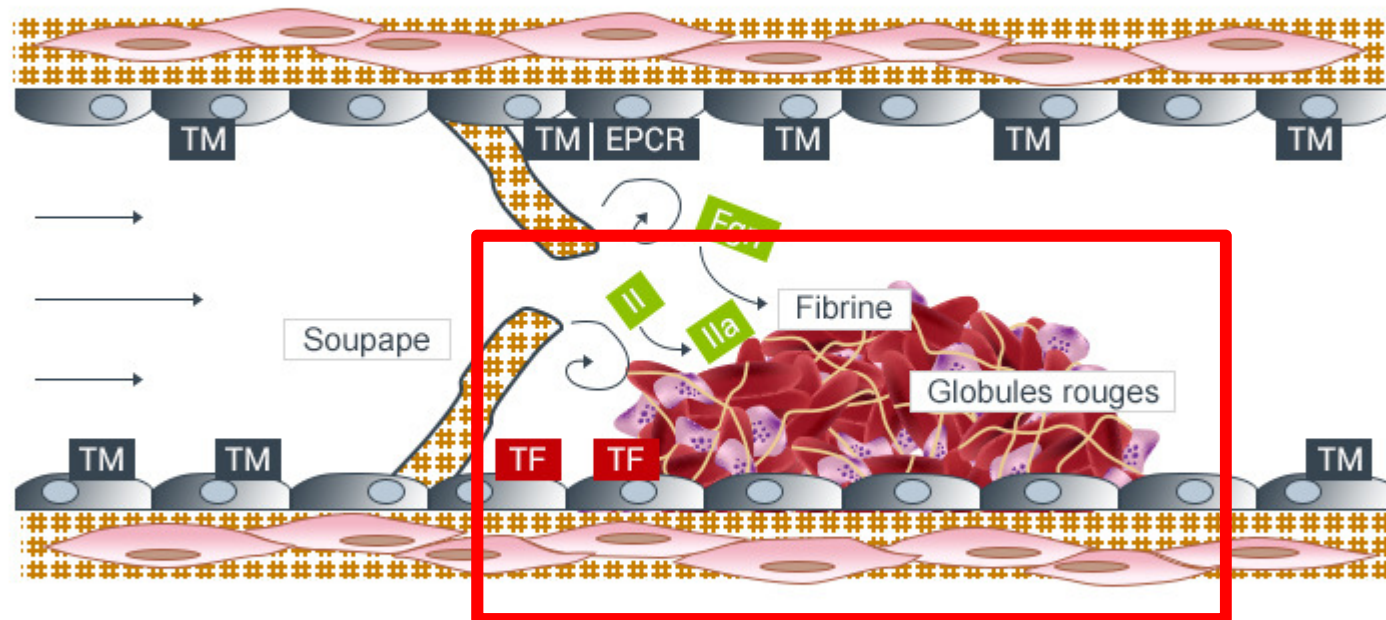
Mécanisme de la coagulation





Formation du thrombus

Structure et formation de la thrombose

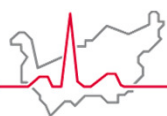


TM = Microangiopathie thrombotique

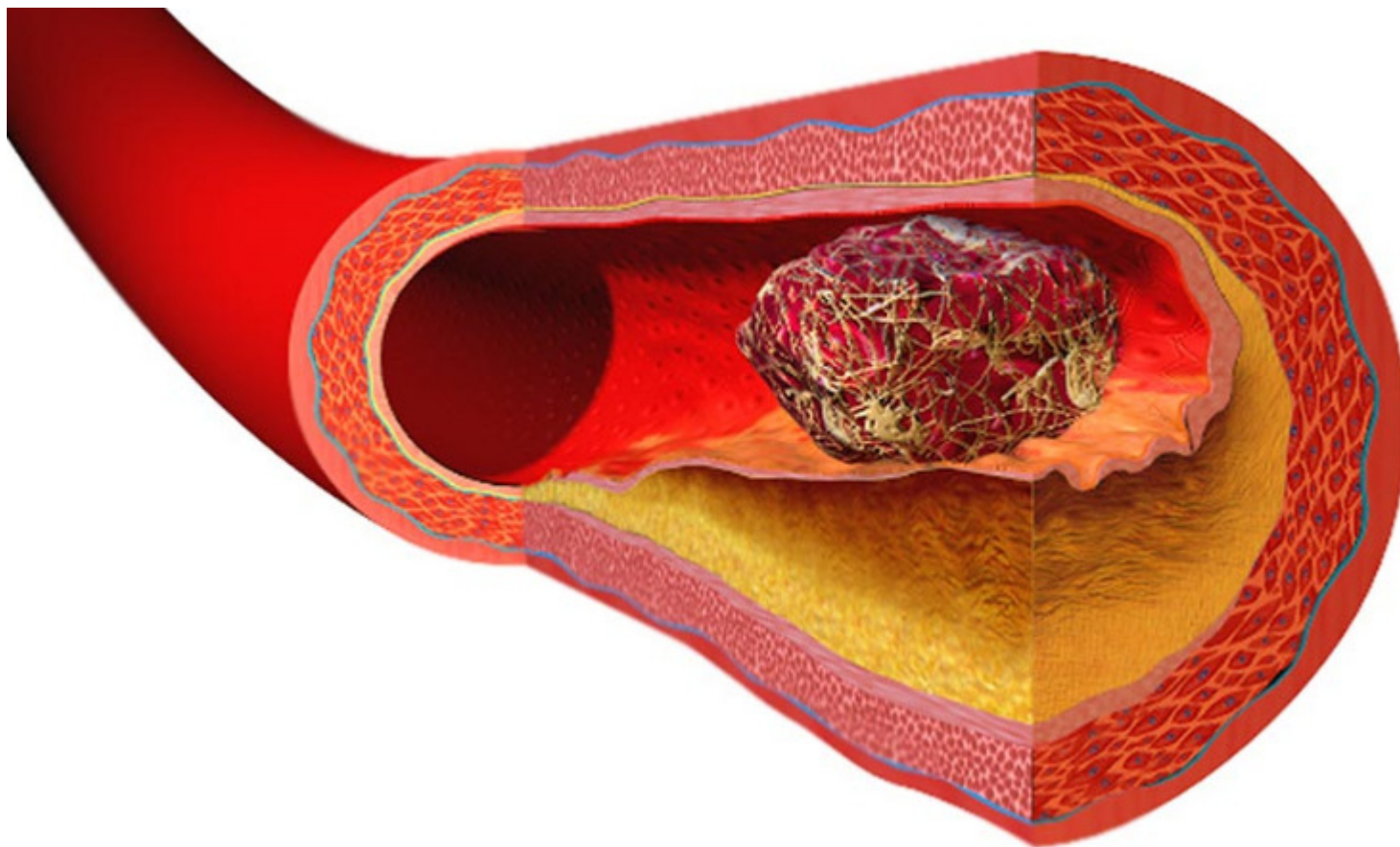
TF = facteur tissulaire

FGN = Fibrinogène

EPCR = Récepteur endothélial de la protéine C



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Thrombus artériel vs veineux

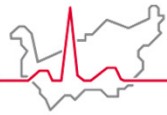
- Dans un **thrombus artériel**, le composant majeur est la tête plaquettaire, tandis que la queue fibrineuse ne représente qu'une faible part
- Dans le **thrombus veineux**, la tête plaquettaire du thrombus peut être très petite à l'endroit où elle est attachée, avec une queue faite essentiellement de globules rouges apportés par le courant sanguin

Les 3 types de thrombus

- **Le thrombus blanc** : il est formé de plaquettes et de fibrine, il est toujours de petite taille (les capillaires et les petites artères)
- **Le thrombus rouge** : rare, c'est un caillot de coagulation sanguine, il est formé d'un réseau fibrineux enserrant dans ses mailles les éléments figurés du sang (thromboses veineuses)
- **Le thrombus mixte** : plus fréquent, il est formé de 3 parties :
 - La tête : qui s'implante sur la paroi vasculaire, c'est un thrombus blanc.
 - Le corps : il est stratifié, formé de stries blanches alternant avec des stries rouges.
 - La queue : c'est un caillot de coagulation qui flotte dans la lumière vasculaire et qui se détache facilement sous la force du courant sanguin

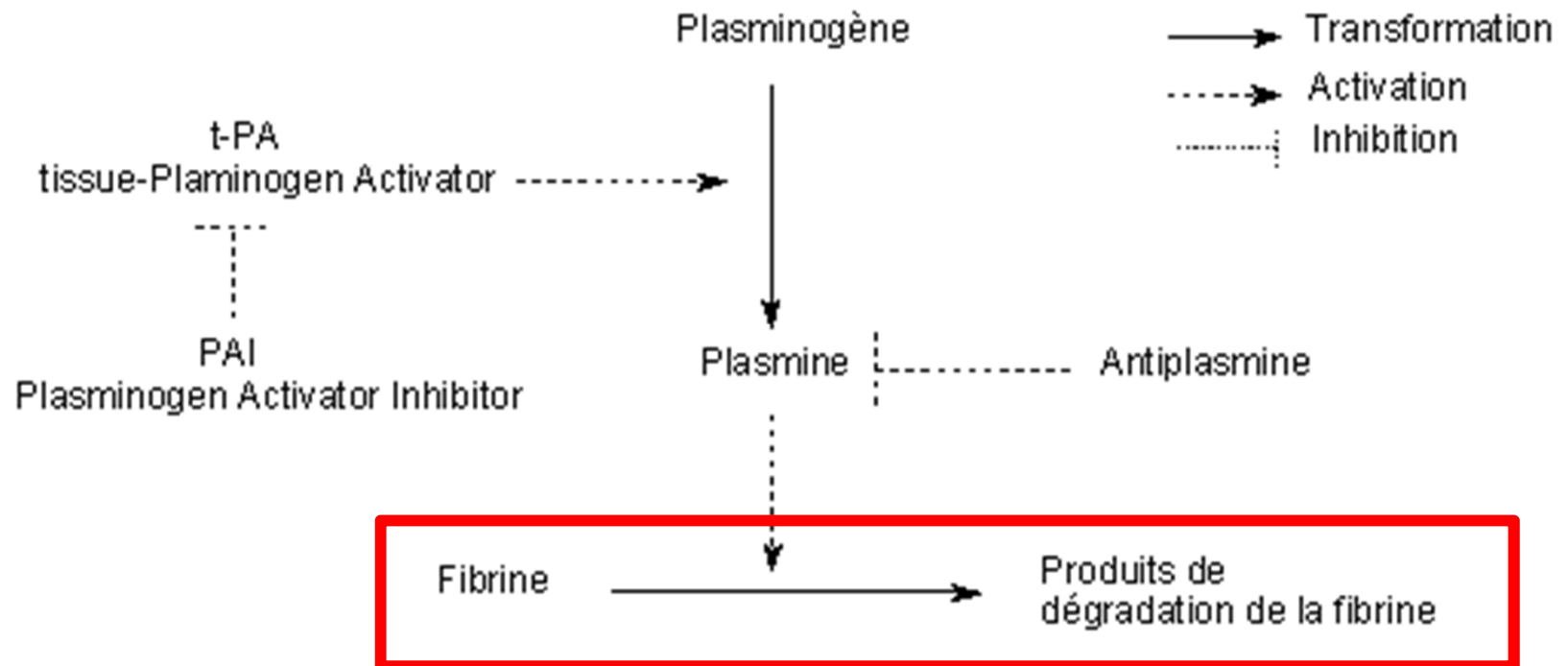
Physiologie de la fibrinolyse

- Protéines du plasma
- L'endothélium vasculaire
- Les leucocytes
 - Synthèse et sécrétion des activateurs du plasminogène, le *tissue plasminogen activator* (tPA) et l'urokinase (uPA)
- Formation de plasmine qui dégrade le caillot de fibrine en produits de dégradation solubles (D-dimères)



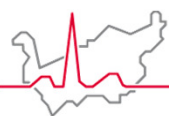
Hôpital du Valais
Spital Wallis

Fibrinolyse

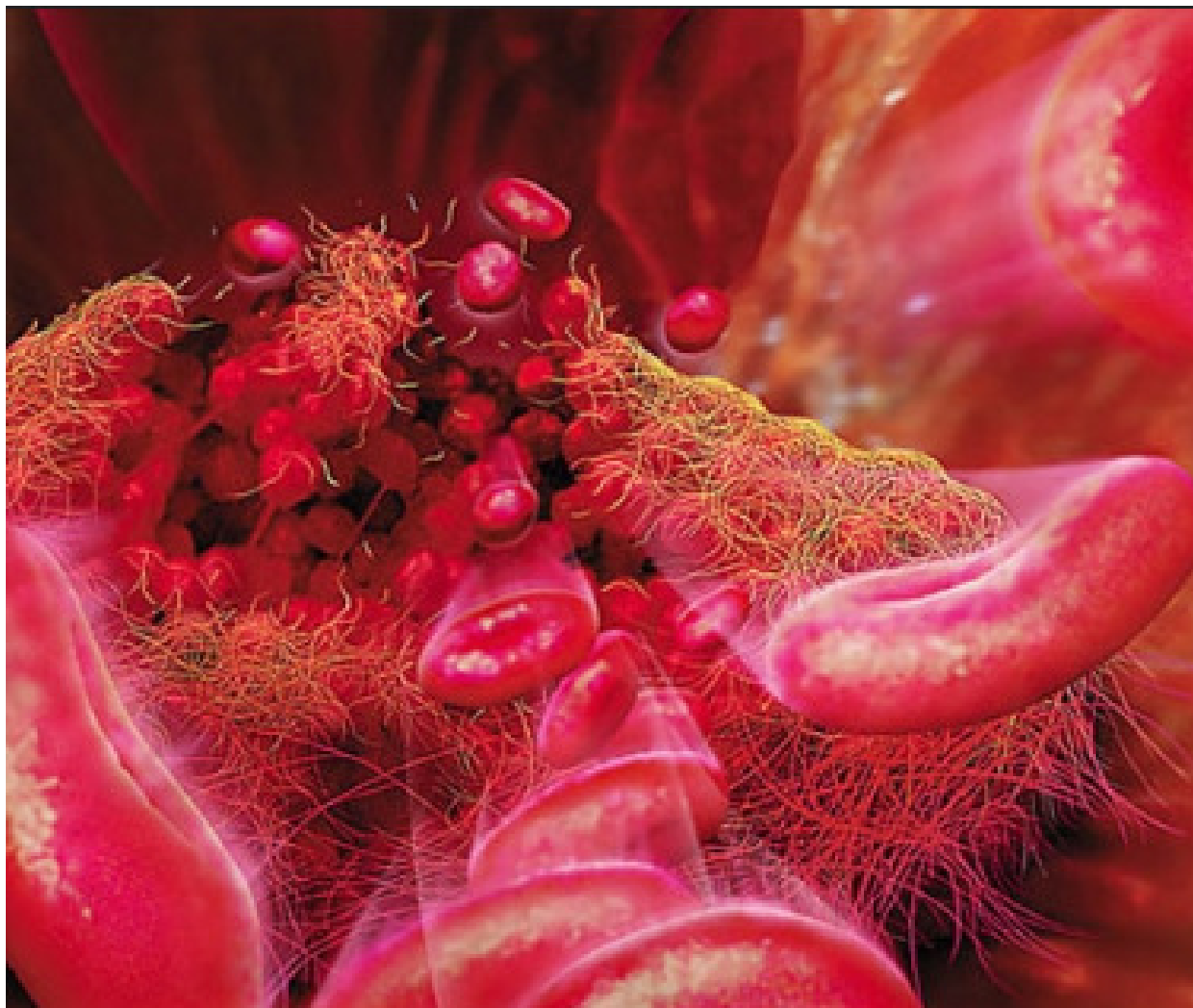


Evolution du thrombus

1. *La mobilisation* : c'est une source d'embolie (récent)
2. *La lyse* : soit spontanée par fibrinolyse (rare), soit favorisée par certains médicaments
3. *Organisation fibreuse* : C'est l'évolution habituelle :
 - Résorption progressives des éléments du caillot fibrino-cruorique.
 - Apparition d'un tissu de réparation à partir des monocytes et des fibroblastes
 - Les néocapillaires peuvent parfois reperméabiliser le thrombus.
 - La calcification peut s'observer.
4. *Le ramollissement purulent septique* : il est secondaire à une infection du caillot par des germes (embolie septique)
5. *Le ramollissement puriforme aseptique* : On note une lyse de la fibrine par des enzymes leucocytaires, le caillot se transforme alors en une sorte de pus jaunâtre visqueux, sans pyocytes



Hôpital du Valais
Spital Wallis

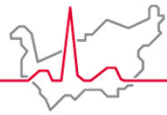


- **Veineuses**

- Thromboses veineuses proximales
- Embolies pulmonaires

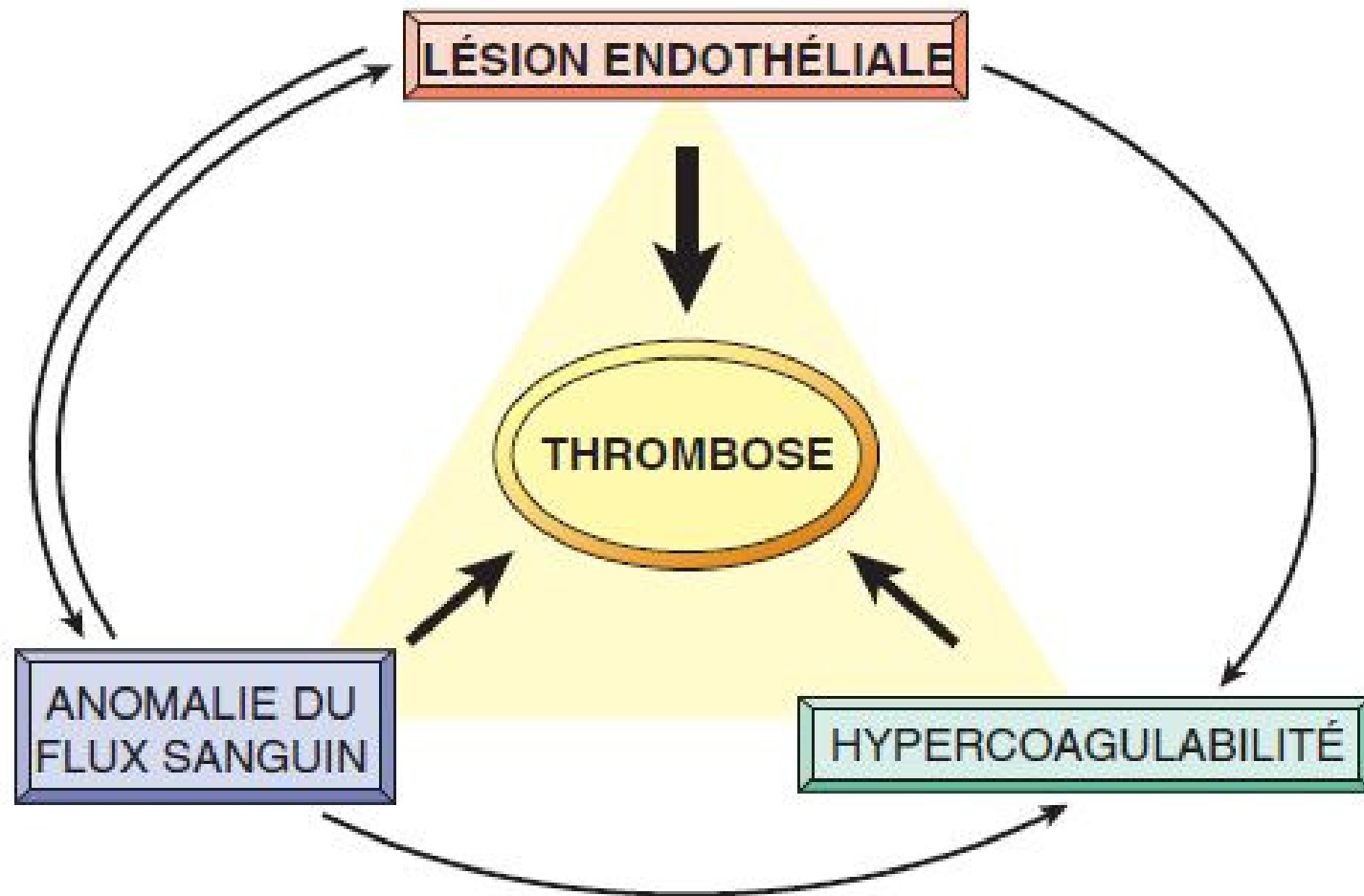
- **Artérielles**

- Infarctus du myocarde
- AVC
- Thromboses artérielles périphériques
- Embolies artérielles



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Triade de Virchow



Pathologies veineuses

Etiologies de la thrombose veineuse

Causes mécaniques

- Syndrome de May-Thurner
- Néoplasie du petit bassin

Syndrome de Trousseau

Thrombopathies

- **Facteur V Leiden ou résistance à la protéine C activée**
 - 20% des patients admis consécutivement pour un premier épisode de TVP
 - 5% en Suisse ont le facteur V Leiden
- **Mutation de la prothrombine ou facteur II G20210A**
 - 6,3% des patients avec un premier épisode de TVP
-

Déficits en antithrombine, protéine C et protéine S

- Ces déficits en inhibiteurs de la coagulation sont rares
- Une déficience en AT confère un risque thrombotique plus élevé que les déficits en PC ou PS.

- **Les anticorps antiphospholipides**

- Les anticorps antiphospholipides (aPL) sont les principaux marqueurs des anomalies acquises de l'hémostase liées à une MTEV (lupus anticoagulant, anticorps anticardiolipines et anti-b2GP1)

La recherche d'une hyperhomocystéinémie

- Peut être causée par des facteurs héréditaires ou liés à l'environnement..

-

Autres anomalies de l'hémostase

- Dosage du facteur VIII...

Facteurs génétiques et Thromboses

	Prévalence		RR
	Population	Patient avec TVP	
Déficits en AT, PC ou PS	1-2%	5-15%	5-10
F. V. Leiden	3-10%	20%	5-10
F. II G20210A	1-3%	5-10%	2-4

Thrombose proximale : Traitement de référence

- Anticoagulation
- Contention
- Mobilisation

- Pas de lyse du caillot, mais évite la progression, recannalisation spontanée possible dans les 12 premiers mois

- Kearon C and al. Chest 2008;133(suppl):454-545S
- Baldwin ZK and al. Vasc Endovascular Surg 2004;38:1-9

Evolution sous traitement conservateur

- **Malgré un traitement optimal**
 - Récidive de 30% à 5 ans
 - 60 - 80% développent un syndrome post-thrombotique
 - TVP ilio-fémorale augmente de 2x le risque de développer un SPT (40- 60%)
 - 15% développent des ulcères veineux
 - **Résultats peu satisfaisant ! Peut-on faire mieux ?**
-
- Ashrani AA and al. J Thrombo Thrombolysis 2009;28:465-76
 - Prandoni P and al. Ann Intern Med 1996;125:1-7

Autres alternatives de traitement conservateur

- **Thrombolyse systémique**
- **Thrombolyse locale (cathéter)**
- **Thrombolyse pharmaco-mécanique**
 - EKOS EndoWave
 - Trellis-8
 - Angiojet
- **Thrombectomie chirurgicale**
 - Cathéter de Fogarthy

- **CaVenT**
 - Anticoagulation vs thrombolyse locale
 - Diminution de 14% du SPT après 2 ans
 - Durée moyenne de la lyse 2.4 j
 - **ATTRACT (US)**
 - Thrombolyse locale
 - **CAVA (NL)**
 - Anticoagulation vs thrombolyse locale
-
- O'Sullivan GJ and al. J Vasc Interv Radiol 2007;18:715-24
 - Karthikesalingam A and al. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:554-65

Thrombolyse Pharmaco-mécanique

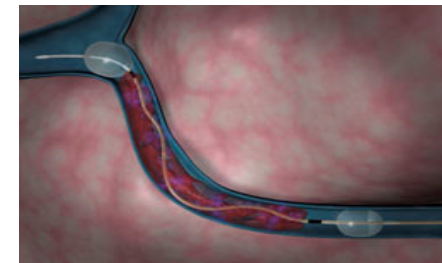
AngioJet

Power Pulse thrombolysis + thrombectomy
(Venturi effect)



Trellis

Fragmentation + local thrombolysis +
aspiration with embolic protection (2
balloons)



EKOS

Ultrasound-assisted thrombolysis



Thrombolyse locale vs Thrombolyse systémique

Avantages de la lyse locale (Cathéter)

- **Plus efficace**
 - Plus grande concentration du médicament fibrinolytique dans le thrombus
 - Plus petite concentration du médicament fibrinolytique dans la circulation
- **Moins d'effets secondaires**
 - Dose totale est diminuée
 - Diminution des complications hémorragiques

Thrombolyse locale vs pharmaco-mécanique

Pas de différence concernant la „lyse du caillot“

Pharmaco-mécanique

- Plus courte durée du traitement par thrombolyse (76 min. vs 18h – 36h)
- Plus courte durée aux soins intensifs (0.6 jour vs. 2.4 jours)
- Plus courte durée d'hospitalisation (4.6 jours vs. 8.4 jours)
- Moins de saignement
- Moins de transfusion en comparaison avec CDT

La lyse locale doit être considérée chez les patients avec une thrombose veineuse proximale avec un risque de saignement faible

- Hohenkammer, Mai 2012

Thrombolyse pharmaco-mécanique

- **Thrombolyse pharmaco-mécanique**
 - EKOS EndoWave
 - Trellis-8
 - Angiojet
 - **Dans les 3 semaines**, moins de lésions valvulaires, meilleure résolution de la thrombose
 - **Moins de syndrome post-thrombotique (20%)**
-
- O'Sullivan GJ and al. J Vasc Interv Radiol 2007;18:715-24
 - Karthikesalingam A and al. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:554-65

Meilleur traitement disponible !

Traitements invasifs :

- Meilleure lyse du caillot
- Moins de syndromes post-thrombotiques
- Moins de récidence à 5 ans
- Meilleure perméabilité

1. Thrombolyse pharmaco-mécanique

2. Thrombectomie chirurgicale

3. Thrombolyse locale

Take Home Message 1 : TVP proximale

- **Diagnostic précoce**
 - Duplex / Phlébo-CT
- **Discussion multidisciplinaire**
 - Angiologue, chirurgien vasculaire, radiologue interventionnel, hématologue
- **Traitement invasif**
 - Thrombolyse pharmaco-mécanique
 - Thrombectomie chirurgicale
 - Thrombolyse locale

Take Home Message 2 : TVP proximale

- **Traitement invasif**
- Thrombolyse pharmaco-mécanique => évidence IIb
- Traitement chirurgical
- Phlébographie de routine
- Anticoagulation pendant 3-6 mois
- Compression (A-G)
- Si la thrombose est idiopathique et on ne trouve pas de raisons anatomiques (syndrome de May-Thurner) => cherchez une néoplasie, une thrombophilie ou une autre pathologie

Thrombolyse et embolie pulmonaire

- **Une étude de registres multicentriques comprenant 719 patients avec une EP massive mais hémodynamiquement stables**
- **La mortalité était significativement moindre chez les patients qui avaient été traités par thrombolyse (4,7% vs 11,1% à 30 jours)**
- **L'administration d'une thrombolyse semble diminuer également les récives d'EP**
- **En résumé, si la thrombolyse est plus efficace que l'héparine, notamment en phase aiguë soit dans les premières 24 heures elle est toutefois grevée d'un risque de complications hémorragiques parfois graves**

Thrombolyse et embolie pulmonaire

- Les premières études ont exclu les patients qui présentaient des symptômes depuis plus de 5 jours. Par la suite, un bénéfice a pu être mis en évidence jusqu'à **14 jours**.
- La perfusion pulmonaire était augmentée (de 16% en moyenne) après la lyse chez 86% des patients qui se présentaient moins de 24 heures après le début des symptômes.
- Le taux de succès diminuait ensuite progressivement, mais la perfusion était encore augmentée (de 8%) chez 69% des patients traités entre 6 et **14 jours** après le début des symptômes.
- Au vu de cette information, on peut proposer une thrombolyse lors d'état de choc même si les symptômes initiaux remontent à deux semaines. En effet, même une levée partielle, voire minime, de l'obstruction vasculaire peut avoir un effet favorable dans ces conditions.

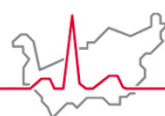
Pathologies artérielles

Etiologie de la thrombose artérielle

- **La lésion pariétale**
 - Artériosclérose
 - Dissection
- **Syndrome de Trousseau**
- **Thrombopathies**
- **Embolie artérielle**

Localisation des thromboses

- **Thrombose artérielle native**
 - Artériosclérose
 - Dissection
 - Traumatisme (lésion intimale, accidents, cathéterisme, pct)
- **Thrombose de pontage (veineux / prothèse)**
 - Hyperplasie myo-intimale
 - Artériosclérose proximale ou distale
- **Thrombose intra-stent**
 - Hyperplasie myo-intimale
- **Anévrisme poplité**
- **Embolie artérielle**



Rev Port Cir Cardiorac Vasc. 2017 Jul-Dec;24(3-4):108.

Outcomes After Catheter Direct Thrombolysis for Acute Limb Ischaemia - Single Center Experience.

Soares T¹, Rocha Neves J¹, Castro Ferreira R¹, Almeida P¹, Dias P¹, Sampaio S², Teixeira JF¹.

➤ Author information

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate the outcome of catheter directed thrombolysis (CDT) in acute lower limb ischaemia depending on the underlying etiology.

METHODS: Retrospective single center analysis of electronic clinical data on patients with acute lower limb ischaemia treated with CDT. Between January 2011 and September 2017, 128 procedures in 106 patients were included. The etiology of ischaemia was native artery thrombosis in 39 procedures (30,5%), PTFE graft thrombosis in 56 (43,8%), intra-stent thrombosis in 11 (8,6%), emboly in 9 (7%), popliteal aneurysm thrombosis in 9 (7%), vein graft thrombosis in 2 (1,6%) and popliteal artery entrapment in 2 (1,6%).

RESULTS: Median follow-up time was 14 months [range: 6-31], during which 22% needed further intervention. The need for reintervention was 27,6% in native artery thrombosis group, 65,2% in PTFE graft thrombosis group, 18,2% in intra- stent thrombosis group. No reinterventions occurred neither in popliteal aneurysm group or emboly group. Amputation free survival was 83,3% (SE 4,6%) at 27 months and cumulative incidence of death was 10,1% (SE 5,2%) at 32 months, with no differences between the groups.

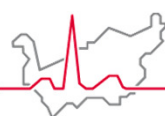
CONCLUSION: Intra-arterial thrombolytic therapy achieves good mid-term clinical outcomes, reducing obviating the need to open surgical treatment in many patients. These results support the choice for CDT as a valid option in acute limb ischaemia of several etiologies.

Réintervention :

- 27,6% dans la thrombose artérielle
- 65,2% dans les pontages en PTFE
- 18,2% dans les thromboses intra-stent
- 0% dans les anévrismes poplités
- 0% dans les embolies
- Taux d'amputation 16.7% à 27 mois
- Mortalité 10.1% à 32 mois

Conclusions:

- La thrombolyse intra-artérielle par cathéter est une solution satisfaisante dans beaucoup de cas de thromboses d'étiologies différentes et permet d'éviter la chirurgie dans un bon nombre de cas.



Hôpital du Valais
Spital Wallis

J Cardiovasc Surg (Torino). 2017 Aug 29. doi: 10.23736/S0021-9509.17.10023-6. [Epub ahead of print]

Catheter directed thrombolysis is not limited to acute limb ischemia treatment- the experience from vascular surgery division.

Lukasiewicz A¹, Flisinski P^{2,3}, Lichota W².

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Thrombolytic treatment has many potential indications in the era of modern vascular surgery. We aimed to analyze the contemporary experience in the catheter-directed, intraarterial thrombolysis in different clinical scenarios.

METHODS: The available data of 121 patients with different types (acute, subacute, complications of vascular procedures) of lower limb ischemia treated by means of the intraarterial, catheter- directed thrombolysis between 11.2011 and 12.2016 were retrospectively analyzed. The basic treatment protocol, utilized in 92% of patients, was a catheter-directed infusion of 40 mg of alteplase within 3.5 hours. Pre- and intraprocedural factors (indications, demographic details, comorbidities, the dose of alteplase utilized, underlying lesions procedures), as well as postoperative outcomes (lysis grade, death, complications, reinterventions, and limb loss after 1- month observation), were analyzed.

RESULTS: Successful thrombolysis was achieved in 76.1% (92 out of 121) patients. The success rate was similar for acute, subacute limb ischemia and thrombotic complications of vascular procedures. 67.8% (82 patients) had procedures to correct underlying lesions performed. Overall complication rate was 28.1% however, but the major bleeding was observed in only 5% (6 patients). Neither intracranial bleeding nor gastrointestinal bleeding occurred. No mortality, 1,7% reintervention rate and 10,7% amputation rate were recorded during one-month follow-up.

CONCLUSIONS: Accelerated intraarterial thrombolysis is an effective measure in the treatment of acute, sub-acute limb ischemia as well as thromboembolic complications of vascular procedures. It carries a low risk of major bleeding. The location of thrombus in the crural arteries adversely affects the treatment results. Atrial fibrillation increases the risk of amputation while complete thrombus lysis is protective.

Etude :

- 121 patients avec ischémie d'un membre
- 76,1 % de succès de la thrombolyse
- Le taux de réussite fut le même dans l'ischémie aiguë et subaiguë
- 67.8% de traitement de lésions sous-jacentes
- 28.1% de complications globales
- 5% de saignement (pas SNC et GI)

Conclusion :

- Thrombolyse accélérée (3h30) est efficace dans la thrombose artérielle aiguë ou subaiguë avec un faible risque de complications majeurs

Int J Cardiol. 2017 Feb 1;228:88-89. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.112. Epub 2016 Nov 2.

Early versus late thrombolysis in acute arterial occlusion of lower extremity.

Moon HG¹, Cho SC², Jeong SW¹, Lee GI¹, Jo YE¹, Youn B¹, Kang WY¹, Hwang SH¹, Kim W¹, Kim W².

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Acute arterial occlusion in lower extremity is an urgent condition which occurs when there is an abrupt interruption of blood flow into an extremity. Reperfusion through early intervention can increase limb salvage and decrease mortality. There was no common agreement when is the best to start thrombolysis in treating acute arterial occlusion. This study was designed to study the efficacy of an early thrombolysis compared with a late thrombolysis.

METHOD: We identified all patients discharged from the Gwangju Veterans hospital with a diagnosis of acute arterial occlusion between 2006 and 2014. 72 patients were eligible, and every patient had treated with catheter-directed thrombolysis on the day or 1 day after admission. Among them, 42 patients had undergone an early thrombolysis (less than 7 days after the onset of symptoms) and the other 30 patients had undergone a late thrombolysis (more than 7 days after the onset of symptoms). The primary outcome was amputation rate at 6 months. The secondary outcomes were all cause mortality at 6 months and increase of ankle brachial index (ABI).

RESULTS: Amputation rate at 180 days in the early thrombolysis group was 7.1% as compared with 30% in the late thrombolysis group. All cause mortality at 6 months and increase of ABI were not different between two groups. In multivariable Cox-regression analysis, late thrombolysis was independent predictor of amputation at 6 months.

CONCLUSION: Early thrombolysis was superior in preventing amputation than late thrombolysis.

Copyright © 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Etude

- 42 patients avec thrombolyse précoce (moins de 7 jours après le début des symptômes)
- 30 patients avec thrombolyse tardive (plus de 7 jours après le début des symptômes)

Résultats

- Taux d'amputation 7.1% dans le groupe précoce et 30% dans le groupe tardif.
- Mortalité, à 6 mois et augmentation ABI idem
- La thrombolyse précoce est un facteur indépendant pour le taux d'amputation à 6 mois.

Conclusions

- Thrombolyse précoce est supérieur à la thrombolyse tardive pour la prévention de l'amputation.

La thrombolyse

Les thrombolyse

- **Thrombolyse systémique**
- **Thrombolyse intra-artérielle**
- **Thrombolyse pharmaco-mécanique**

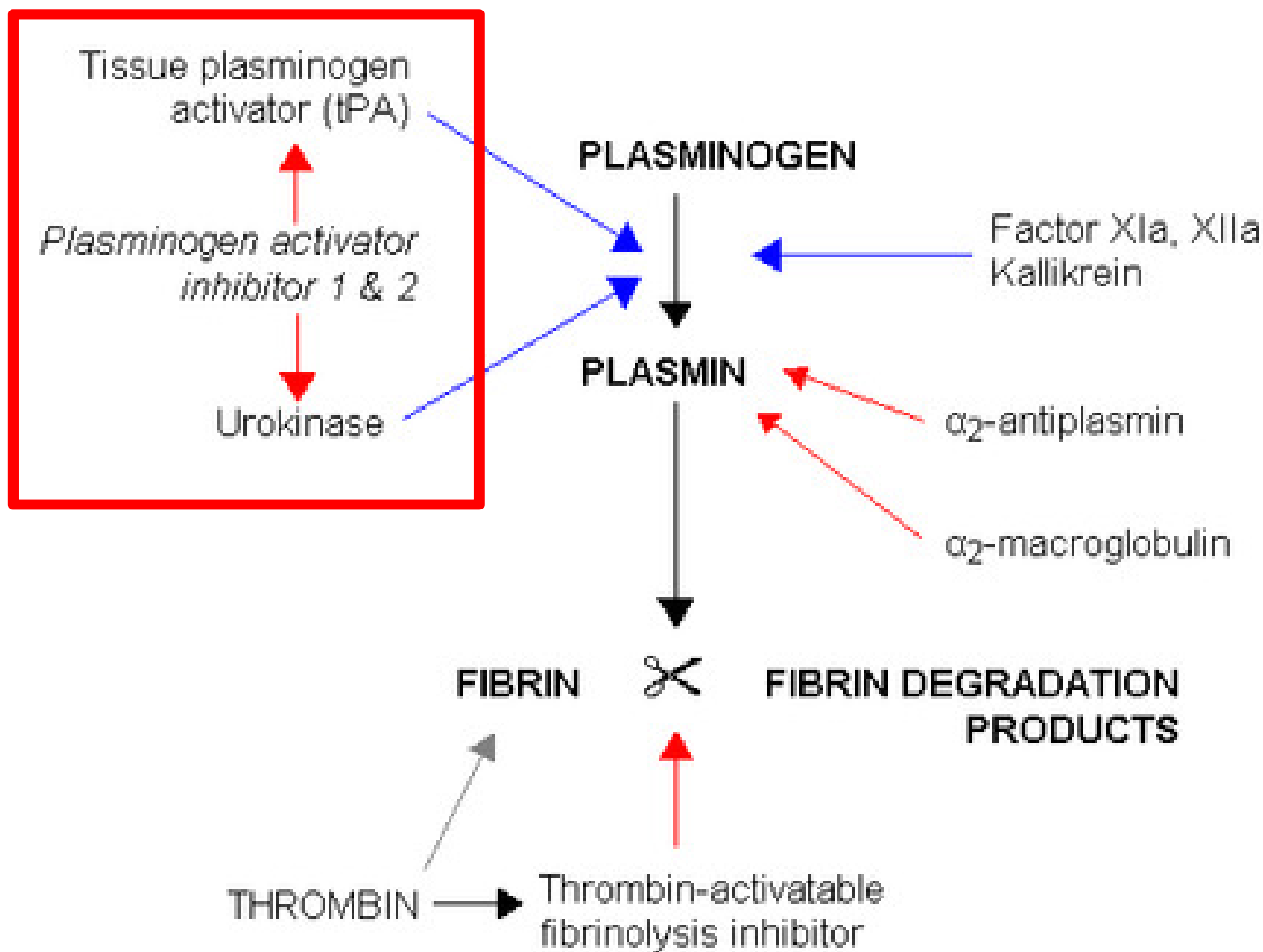
Les thrombolytiques

- On utilise des enzymes, des protéines fabriquées par un organisme vivant, qui activent la lyse de la fibrine :
- Les thrombolytiques de première génération : la streptokinase (**Streptokinase**) d'origine bactérienne et l'urokinase (**Urokinase**) d'origine humaine.
- Les thrombolytiques de deuxième génération : ce sont des protéines humaines produites par génie génétique : l'altéplase (**Actilyse**), la ténecteplase (Métalyse), la rétéplase (Rapilysin).

Contre-indications absolues

- une hémorragie datant de moins de 3 mois ;
- un ulcère digestif évolutif ;
- une intervention chirurgicale datant de moins de 10 jours ;
- une intervention intracrânienne ou médullaire datant de moins de 6 mois ;
- un accident vasculaire cérébral datant de moins de 2 ans ;
- un traumatisme crânien datant de moins de 3 mois ;
- une tumeur ou une malformation vasculaire intracrânienne ;
- une biopsie du rein ou du foie datant de moins de 15 jours ;
- une pathologie sévère de l'hémostase ;
- une grossesse ou un post-partum ;
- une hypertension artérielle sévère et non contrôlée ;
- une suspicion d'anévrisme aortique ou de péricardite
- **Un traitement par NACO (< 12h)**

Action de la thrombolyse



Contre-indications relatives

- une insuffisance hépatique ou rénale
- une tumeur hémorragique
- un traitement par un antivitamine K
- Un traitement par NACO (12h – 48h)
- un diabète avec affection de la rétine (rétinopathie)
- un traumatisme à la région du cou qui a été réalisé le 23 août par le Dr Vogel. Ce

Conclusions

- **Thrombolyse efficace dans les pathologies veineuses et artérielles**
- **Thrombolyse pharmaco-mécanique à des avantages par rapports aux autres lyses**
- **Actilyse moins de réactions allergiques**
- **Respecter les CI absolues et relatives**
- **Plus on agit rapidement plus le taux de succès est élevé**
- **Delais moins de 2 à 3 semaines**

Merci pour votre attention