

Traitement percutané de la thrombose veineuse profonde aiguë





Drs Rolf P. Engelberger,
Adriano Alatri et Luca Calanca
Pr Lucia Mazzolai
Service d'angiologie
Pr Salah D. Qanadli
Unité cardio-thoracique et vasculaire
Service de radiodiagnostic
et radiologie interventionnelle
CHUV, 1011 Lausanne
rolf.engelberger@chuv.ch

Catheter-based treatment for acute deep vein thrombosis

Nearly half of patients with acute lower limb deep vein thrombosis (DVT) develop a post-thrombotic syndrome (PTS). This risk is particularly high in case of proximal DVT of the common femoral and iliac vein, the major lower limbs venous outflow vessel. Several studies have demonstrated that PTS incidence can be reduced with early vein recanalisation. Currently, catheter-based recanalisation therapies can be offered to selected patients with acute ilio-femoral deep vein thrombosis. Aim of the present article is to summarize current knowledge on these catheter-based recanalisation therapies.

Plus de la moitié des patients présentant une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs développent un syndrome post-thrombotique. Le risque est particulièrement élevé en cas de thrombose de l'axe principal de drainage veineux comprenant la veine fémorale commune et les veines iliaques. Plusieurs études ont démontré que l'incidence du syndrome post-thrombotique peut être diminuée si une recanalisation des veines ilio-fémorales est obtenue dans la phase aiguë. A l'heure actuelle, des techniques de recanalisation percutanées sont proposées à des patients sélectionnés présentant une thrombose ilio-fémorale. Cet article a pour but de résumer les connaissances actuelles sur la recanalisation percutanée de la thrombose veineuse profonde aiguë.

INTRODUCTION

Hormis les complications aiguës potentiellement fatales telles que l'embolie pulmonaire ou la *phlegmasia coerulea dolens*, la thrombose veineuse profonde (TVP) peut engendrer des séquelles à moyen et long termes sous forme du syndrome post-thrombotique (SPT). I Jusqu'à 50% des patients avec TVP proximale des membres inférieurs développent un SPT, qui englobe l'ensemble des symptômes et signes d'insuffisance veineuse chronique secondaire à une TVP.^{2,3}

Le SPT est le principal déterminant de la qualité de vie après une TVP des membres inférieurs entraînant des coûts consi-

dérables pour la santé publique. Le risque de SPT est particulièrement élevé lorsque les veines iliaques ou fémorale commune (TVP ilio-fémorale) sont thrombosées. 3,5

La physiopathologie du SPT est complexe et pas encore complètement élucidée. La réponse inflammatoire à la thrombose aiguë et le degré de recanalisation, avec ou sans insuffisance valvulaire associée, jouent un rôle important dans le développement d'une hyperpression veineuse qui est à l'origine des différents symptômes et signes cliniques du SPT.^{6,7} Le traitement standard d'une TVP prévoit une anticoagulation pour prévenir la progression de la thrombose et l'embolisation pulmonaire, ainsi qu'une contention élastique afin de diminuer l'incidence du SPT. Toutefois, l'anticoagulation n'a pas d'effet thrombolytique direct et la régression du thrombus dépend de la thrombolyse endogène. Ce mécanisme thrombolytique semble bien fonctionner au niveau fémoro-poplité où une recanalisation, complète ou partielle, est fréquente.⁸ A l'inverse, moins de la moitié des patients avec une TVP ilio-fémorale retrouvent une perméabilité complète sous traitement anticoagulant.⁹

RECANALISATION ACTIVE DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

L'hypothèse qu'une levée précoce de l'obstruction thrombotique puisse éviter des remaniements cicatriciels des veines existe depuis longtemps.⁷ Des études

observationnelles avec suivi par écho-Doppler ont montré que l'incidence du SPT augmente en cas de thrombose résiduelle après six mois d'anticoagulation. 10,11 Plusieurs études randomisées ont comparé la thrombolyse systémique (administration intraveineuse périphérique d'un thrombolytique, par exemple, rt-PA), en plus de l'anticoagulation, au traitement standard par anticoagulation seule. Une métaanalyse récente par la collaboration Cochrane a montré qu'une recanalisation complète était cinq fois plus fréquente chez les patients traités par thrombolyse systémique, en plus de l'anticoagulation, et que l'incidence du SPT était presque diminuée de moitié. 12 Malheureusement, le risque d'hémorragie majeure était également augmenté de manière significative, raison pour laquelle ce traitement n'est actuellement plus préconisé. Parallèlement, une étude randomisée comparant la thrombectomie veineuse chirurgicale, en plus d'une anticoagulation, versus une anticoagulation seule a montré des résultats en faveur du traitement chirurgical concernant la perméabilité veineuse et l'incidence d'œdèmes et d'ulcères. 13 Actuellement, en raison du plus grand risque de complication après thrombectomie chirurgicale, les traitements percutanés sont devenus le premier choix pour le traitement de recanalisation des TVP ilio-fémorales aiguës. 14,15

TRAITEMENT PERCUTANÉ

Les mécanismes principaux de recanalisation percutanée de la TVP se basent sur la dissolution du thrombus par administration locale (intrathrombus) de thrombolytiques et sur l'extraction directe du thrombus. I En pratique, on distingue surtout: 1) la thrombolyse dirigée par cathéter (TDC) qui se caractérise par l'administration d'un thrombolytique intrathrombus à l'aide d'un cathéter placé sous fluoroscopie avec de multiples trous à son extrémité et 2) la thrombectomie percutanée mécanique. Cette dernière est fréquemment combinée avec l'administration intrathrombus d'un thrombolytique, on parle alors de thrombolyse pharmaco-mécanique (TPM). 16

THROMBOLYSE DIRIGÉE PAR CATHÉTER

La TDC présente plusieurs avantages par rapport à la thrombolyse systémique. La concentration intrathrombus du thrombolytique est plus élevée, tout en diminuant la concentration systémique, ce qui limite le risque de saignement. 7 Une fois le thrombus aigu dissolu, d'éventuelles lésions obstructives peuvent être identifiées et directement traitées par angioplastie et stenting. Depuis le premier cas rapporté en 1991, la TDC a été la technique percutanée la plus utilisée pour la recanalisation des TVP ilio-fémorales aiguës. 17 Le désavantage principal de la TDC est la durée de la thrombolyse relativement longue avec la nécessité d'une surveillance aux soins continus, pouvant aller de quelques heures à plusieurs jours selon l'étendue de la thrombose et la dose thrombolytique administrée. Le taux d'hémorragies majeures, dont la majorité au niveau du site de ponction, a fortement baissé ces dernières années, avant tout en raison d'une ponction veineuse échoguidée et d'une meilleure sélection des patients.^{9,18}

THROMBOLYSE PHARMACO-MÉCANIQUE

En plus d'une thrombolyse, l'addition d'une désagrégation mécanique du thrombus devrait accélérer le processus de recanalisation permettant une diminution du temps de lyse, de la dose de thrombolytique utilisée et donc un risque théorique de saignement moindre.

Les mécanismes d'action des différents cathéters de TMP actuellement sur le marché peuvent être classifiés en rhéolytiques, rotationnels ou ultrasons-amplifiés.

1. La thrombectomie rhéolytique (par exemple, AngioJet; Boston Scientific) utilise un jet pressurisé de sérum physiologique qui crée un gradient de pression selon le principe de Bernoulli permettant la dissolution puis l'aspiration du thrombus par les orifices à l'extrémité distale du cathéter. 19 Ce dispositif permet d'injecter localement un thrombolytique mais, en cas de risque hémorragique élevé, peut également être utilisé sans thrombolytique. L'un des inconvénients de ce traitement est une hémolyse mécanique avec libérations de médiateurs pouvant provoquer des arythmies cardiaques.²⁰ 2. La thrombectomie rotationnelle fonctionne soit avec une hélice qui tourne à l'intérieur d'un dispositif endovasculaire pour créer une pression négative (Aspirex, Straub Medical), soit avec un guide sinusoïdal qui tourne à > 1000 tours par minute entre deux ballons occlusifs pour dissoudre le thrombus après application locale d'un thrombolytique (Trellis, Covidien). 1,21 Contrairement au système Trellis, le cathéter Aspirex peut être utilisé sans thrombolyse associée.

3. La thrombolyse amplifiée par ultrasons (EkoSonic Endovascular System, BTG) combine la TDC avec l'application intrathrombus d'ondes d'ultrasons à basse énergie. ²² Selon des études *in vitro*, les ondes d'ultrasons améliorent l'efficacité des médicaments thrombolytiques en désagrégeant de façon réversible les fibres de fibrine et permettent ainsi aux thrombolytiques d'atteindre plus facilement leur cible d'action à l'intérieur du thrombus. ²³ Contrairement aux autres techniques de TPM qui peuvent souvent être effectuées lors d'une seule session thérapeutique, la thrombolyse amplifiée par ultrasons nécessite plusieurs heures de traitement avec surveillance continue en milieu spécialisé.

TRAITEMENTS ADJUVANTS

Chez un nombre non négligeable de patients avec TVP ilio-fémorale, des lésions veineuses obstructives ou une compression veineuse externe – essentiellement au niveau du croisement de l'artère iliaque commune droite avec la veine iliaque commune gauche (syndrome de May-Thurner) – sont révélées après la thrombolyse, ce qui augmente le risque de récidive thrombotique. ^{18,24,25} Pour cette raison, un traitement endovasculaire par angioplastie et *stenting* veineux peut se révéler nécessaire après une thrombolyse (figure 1). ^{14,26} Le pourcentage de patients traités par *stenting* après recanalisation varie selon les séries de 20 à 80%. ^{22,25,27} A l'heure actuelle, il n'existe pas de critères bien définis concernant l'indication du *stenting*. ²⁶

La mise en place d'un filtre cave pour éviter une embolie pulmonaire lors d'un traitement de recanalisation percutané veineux n'est généralement pas recommandée mais peut être considérée chez des patients sélectionnés traités par TPM, en fonction de l'étendue du thrombus et de la ré-

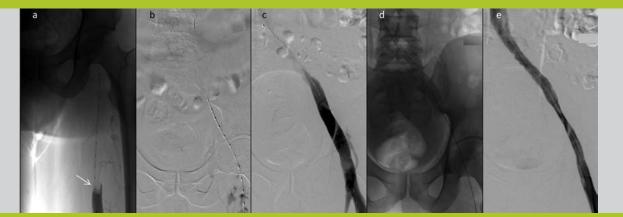


Figure 1. Phlébographies de patiente avec thrombose veineuse profonde ilio-fémorale gauche traitée par thrombolyse dirigée par cathéter amplifiée par ultrasons

a. Phlébographie initiale avec cathéter de thrombolyse amplifiée par ultrasons déjà en place. La flèche blanche montre le début de la thrombose occlusive. b. Phlébographie initiale du bassin avec quasi-absence de produit de contraste. c. Phlébographie après 15 heures de thrombolyse amplifiée par ultrasons (dose totale de 20 mg rt-PA) avec bonne recanalisation des veines fémorale commune et iliaques externes et persistance d'occlusion de la veine iliaque commune gauche sur probable lésion de May-Thurner. d. Image de fluoroscopie après stenting (sinus-Venous 14 mm x 100 mm, Optimed) et e. Phlébographie de contrôle avec bonne recanalisation de l'axe ilio-fémoral et absence de collatérale.

serve cardiopulmonaire du patient et de son traitement anticoagulant. ^{14,15}

La durée d'anticoagulation après une TVP ilio-fémorale traitée par recanalisation percutanée dépend de l'étiologie de la maladie thromboembolique sous-jacente et du risque hémorragique du patient. La mise en place d'un stent veineux pose la question de la nécessité ou non d'une anticoagulation au long terme. Cet aspect reste controversé et, en l'absence d'étude, la décision de l'arrêt ou non de l'anticoagulation est à prendre sur une base individuelle avec les spécialistes et devrait faire l'objet d'une discussion avec le patient avant tout geste interventionnel. L

ÉVIDENCE POUR LE TRAITEMENT PERCUTANÉ DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE AIGUË

La faisabilité et la sécurité du traitement percutané de la TVP ilio-fémorale aiguë ont été démontrées par de multiples études, dont la majorité sont des études rétrospectives et unicentriques. 16,18,22 Les études avec des critères de jugement cliniques à moyen ou long termes tels que l'incidence du SPT, le taux de récidive thromboembolique ou la qualité de vie sont rares. La dernière méta-analyse par la collaboration Cochrane, comparant la TDC et l'anticoagulation avec l'anticoagulation seule incluant deux études randomisées et contrôlées, a démontré une nette augmentation de la perméabilité veineuse avec moins de reflux, et une diminution de l'incidence du SPT à 24 mois (risque relatif de 0,74). 9,12,29 Par contre, le risque hémorragique était légèrement augmenté avec la TDC, mais aucun cas d'hémorragie intracrânienne ou fatale n'a été décrit.

Les résultats à deux ans de la plus grande étude randomisée, la CaVenT trial, comparant le traitement standard par anticoagulation et compression versus le traitement standard plus une TDC chez des patients avec une TVP située à mi-cuisse ou plus proximalement, $^{\circ}$ montrent une diminution significative du SPT chez les patients traités par TDC (41,1% vs 55,6%; p=0,047) avec un taux d'hémorragies ma-

jeures de 3%. Etonnamment, le taux de perméabilité à six mois n'était que de 65,9% dans le groupe interventionnel (vs 47,4% dans le groupe contrôle, p=0,012), possiblement expliqués par le fait que seuls 17% des patients de ce groupe ont été traités avec *stenting* adjuvant. L'analyse coûts-efficacité de l'étude CaVenT favorise le traitement par TDC, même si cette analyse a été critiquée. 30,31

Une autre étude randomisée, la TORPEDO trial, qui comparaît la TPM en plus de l'anticoagulation versus le traitement standard, a montré une diminution significative du SPT (durée de suivi moyenne de 30 mois), ainsi qu'une réduction de récidive thromboembolique (4,5% vs 16%; p=0,02). Ces derniers résultats requièrent une confirmation mais sont intéressants compte tenu du fait que les patients avec TVP ilio-fémorale présentent un risque accru de récidive pendant les trois premiers mois d'anticoagulation par rapport aux patients avec TVP fémoro-poplitée. 32

Deux grandes études randomisées (ATTRACT et CAVA trial) avec des critères de jugement cliniques comparant une prise en charge avec TPM plus anticoagulation versus le traitement standard sont attendues avec impatience. 33,34

INDICATION POUR UN TRAITEMENT DE RECANALISATION AIGUË

Sur la base de l'évidence actuelle, l'indication pour un traitement de recanalisation percutanée dans le contexte d'une TVP ilio-fémorale aiguë doit être réservée aux patients avec une menace de *phlegmasia coerulea dolens* et à ceux qui pourraient bénéficier à moyen et long termes d'une diminution du risque de SPT tout en ayant un risque hémorragique bas. Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) de 2012 sont peu détaillées concernant la prise en charge endovasculaire. Elles recommandent en général pour le traitement des TVP proximales une anticoagulation seule plutôt qu'un traitement endovasculaire. Par contre, elles détaillent dans le texte que les patients avec une TVP ilio-fémorale symptomatique



depuis < 14 jours, avec un bon état fonctionnel, une espérance de vie de > 1 année et un bas risque de complications hémorragiques, profitent probablement davantage d'une prise en charge endovasculaire.²⁸

CONCLUSION

L'apparition du SPT reste une complication fréquente après un épisode de TVP proximale des membres inférieurs malgré la mise en œuvre d'un traitement efficace par anticoagulation et contention élastique. Plusieurs études ont démontré la faisabilité et la sécurité d'un traitement de recanalisation percutané dans la phase aiguë d'une TVP iliofémorale, toutefois, des données claires sur des critères de jugement cliniques restent encore peu nombreuses. Actuellement, lors du diagnostic de TVP proximale, l'angiologue devrait évaluer l'indication à un traitement de recanalisation percutané dans des centres expérimentés chez des patients sélectionnés avec une TVP ilio-fémorale et un faible risque hémorragique.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > En raison du risque élevé de syndrome post-thrombotique (SPT) lors du diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) ilio-fémorale, l'angiologue devrait évaluer l'indication à un traitement de recanalisation. Les traitements de recanalisation percutanés, à savoir la thrombolyse dirigée par cathéter ou la thrombolyse pharmaco-mécanique, sont les traitements de choix chez des patients sélectionnés avec TVP ilio-fémorale aiguë
- Dans la majorité des cas, le but primaire d'un traitement de recanalisation percutané est la diminution du risque du SPT
- > Des lésions veineuses obstructives sous-jacentes sont fréquentes lors de TVP ilio-fémorales et doivent être traitées par angioplastie et stenting afin de diminuer le risque de rethrombose

Bibliographie

- Fahrni J, Engelberger RP, Kucher N, Willenberg T, Baumgartner I. Catheter-based treatment of ilio-femoral deep vein thrombosis - an update on current evidence. Vasa 2013;42:161-7.
- 2 Eklof B. Perrin M. Delis KT. Rutherford RB. Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. J Vasc Surg 2009;49:498-501.
- 3 Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2008;149:698-707.
- 4 Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2008:6:1105-12.
- 5. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: Long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. Ann Surg 2004;239:118-26.
- 6 Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28;387-91.
- 7. * Popuri RK, Vedantham S. The role of thrombolysis in the clinical management of deep vein thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:479-84.
- 8 van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. Circulation 1992;86: 414-9.
- 9 ** Enden T, Haig Y, Klow NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. Lancet 2012:379:31-8.
- 10 Prandoni P, Frulla M, Sartor D, et al. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost 2005:3:401-2.
- II Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE. Deep venous insufficiency: The relationship between lysis and subsequent reflux. J Vasc Surg 1993;18:596-605; discussion 606-8.
- 12 Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD002783.
- 13 Plate G, Eklof B, Norgren L, Ohlin P, Dahlstrom

- JA. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis - 10-year results of a prospective randomised study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;14:367-74.
- 14 Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2012;55:1449-62.
- 15 ** Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:1788-830.
- 16 Karthikesalingam A, Young EL, Hinchliffe RJ, et al. A systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41:554-65.
- 17 Okrent D, Messersmith R, Buckman J. Transcatheter fibrinolytic therapy and angioplasty for left iliofemoral venous thrombosis. I Vasc Interv Radiol 1991:2: 195-7: discussion 198-200
- 18 Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: Report of a national multicenter registry. Radiology 1999;211:39-49.
- 19 Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous Angio-Jet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2001;12:179-85. 20 Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reper-
- fusion treatment of pulmonary embolism. Circulation 2011:124:2139-44
- 21 O'Sullivan GJ, Lohan DG, Gough N, Cronin CG, Kee ST. Pharmacomechanical thrombectomy of acute deep vein thrombosis with the Trellis-8 isolated thrombolysis catheter. I Vasc Interv Radiol 2007;18:715-24.
- 22 Engelberger RP, Fahrni J, Willenberg T, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep-vein thrombosis. Thromb Haemost 2014:111:1153-60.
- 23 Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. Ultrasound Med Biol 1995;21:419-24.
- 24 Chung JW, Yoon CJ, Jung SI, et al. Acute iliofemoral * à lire deep vein thrombosis: Evaluation of underlying anato- ** à lire absolument

- mic abnormalities by spiral CT venography. J Vasc Interv Radiol 2004:15:249-56.
- 25 Strijkers R, Grommes J, Arnoldussen C, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in acute iliofemoral deep venous thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2013;1:225-30.
- 26 Baekgaard N, Broholm R, Just S. Indications for stenting during thrombolysis. Phlebology 2013;28(Suppl. 1): 112-6.
- 27 Baekgaard N, Broholm R, Just S, Jorgensen M, Jensen LP. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010;39:112-7.
- 28 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(Suppl. 2):e419S-94.
- 29 Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002:24:209-14
- 30 Enden T, Resch S, White C, et al. Cost-effectiveness of additional catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2013;11:1032-
- 31 Perrier A, Bounameaux H. Catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis might be cost-effective, but for whom? J Thromb Haemost 2013;11:1029-31.
- 32 Douketis ID, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? Am J Med 2001;110:515-9.
- 33 Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Rationale and design of the ATTRACT study: A multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. Am Heart J 2013;165:523-30, e523.
- 34 * Baekgaard N. Benefit of catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral DVT: Myth or reality? Eur J Vasc Endovasc Surg 2014;48:361-2.