

APPORT DE LA THROMBOLYSE IN SITU DANS LE TRAITEMENT
DE L'ISCHEMIE AIGU DU MEMBRE INFERIEUR
(A PROPOS DE 3 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 17 Juin 2013

PAR

Mr. Othmane ALAOUI ABDELLAOUI

Né le 23 Novembre 1984 à Meknès

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Thrombolyse in situ – Ischémie aigue du membre inférieur.

JURY

Mr. Y. BENSALD

Professeur de Chirurgie Viscérale et Vasculaire

PRESIDENT

Mr. B. LEKEHAL

Professeur de Chirurgie Vasculaire

RAPPORTEUR

Mr. Y. SEFIANI

Professeur de Chirurgie Vasculaire

Mr. M. MAHI

Professeur Agrégé de Radiologie

JUGES

Mr. S. EL KHLOUFI

Professeur Agrégé d'Anatomie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مبجانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 31



**NIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

- Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

- | | | |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 2. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|----|------------------------------|------------------------|
| 4. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 6. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 7. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|----|-------------------------------|----------------|
| 8. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 9. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |



Décembre 1984

10. Pr. BOUCETTA Mohamed*
11. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
14. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENSAID Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie



Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
22. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

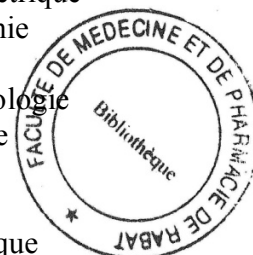
32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENSOU DA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOU DA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique

78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Mars 1994

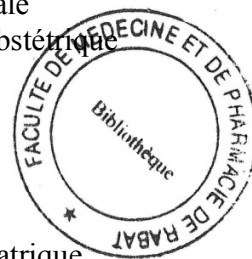
97. Pr. ABBAR Mohamed*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique



- 115. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 116. Pr. CHAARI Jilali*
- 117. Pr. DIMOU M'barek*
- 118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 119. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 121. Pr. FERHATI Driss
- 122. Pr. HASSOUNI Fadil
- 123. Pr. HDA Abdelhamid*
- 124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 126. Pr. MANSOURI Aziz
- 127. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
- 128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 130. Pr. AMIL Touriya*
- 131. Pr. BELKACEM Rachid
- 132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 134. Pr. GAOUZI Ahmed
- 135. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
- 137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 138. Pr. MOULINE Soumaya
- 139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 140. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 141. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

- 142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 143. Pr. BEN AMAR Abdesselem
- 144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 145. Pr. BIROUK Nazha
- 146. Pr. CHAOURI Souad*
- 147. Pr. DERRAZ Said
- 148. Pr. ERREIMI Naima
- 149. Pr. FELLAT Nadia
- 150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 151. Pr. HAIMEUR Charki*
- 152. Pr. KADDOURI Nouredine

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique

153. Pr. KOUTANI Abdellatif
 154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 156. Pr. NAZI M'barek*
 157. Pr. OUAHABI Hamid*
 158. Pr. TAOUFIQ Jallal
 159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA
 161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 162. Pr. ALOUANE Mohammed*
 163. Pr. BENOMAR ALI
 164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 165. Pr. ER RIHANI Hassan
 166. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 167. Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*
 169. Pr. KHATOURI ALI*
 170. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*
 172. Pr. AIT OUMAR Hassan
 173. Pr. BENCHERIF My Zahid
 174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 176. Pr. CHAOUI Zineb
 177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 179. Pr. EL FTOUH Mustapha
 180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 181. Pr. EL OTMANY Azzedine
 182. Pr. HAMMANI Lahcen
 183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 184. Pr. ISMAILI Hassane*
 185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 187. Pr. TACHINANTE Rajae
 188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Novembre 2000

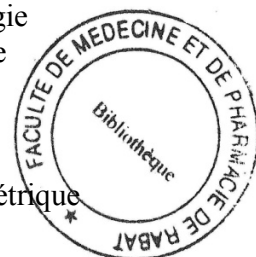
- 189. Pr. AIDI Saadia
- 190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 191. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 192. Pr. BENAMR Said
- 193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 194. Pr. CHERTI Mohammed
- 195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 196. Pr. EL HASSANI Amine
- 197. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 198. Pr. EL KHADER Khalid
- 199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 201. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 202. Pr. LAHLOU Abdou
- 203. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 204. Pr. MAHASSINI Najat
- 205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 206. Pr. NASSIH Mohamed*
- 207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- 208. Pr. ABABOU Adil
- 209. Pr. BALKHI Hicham*
- 210. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 211. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 212. Pr. BENAMAR Loubna
- 213. Pr. BENAMOR Jouda
- 214. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 215. Pr. BENNANI Rajae
- 216. Pr. BENOUACHANE Thami
- 217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 218. Pr. BERRADA Rachid
- 219. Pr. BEZZA Ahmed*
- 220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 221. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 222. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 223. Pr. CHAT Latifa
- 224. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 225. Pr. DAALI Mustapha*
- 226. Pr. DRISSI Sidi Mourad*

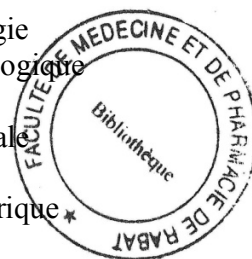
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie



- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 228. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 230. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophthalmologie |
| 232. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 234. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 235. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 236. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 237. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 238. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 239. Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 240. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 241. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 242. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 243. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 244. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 245. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 246. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 247. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 248. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 251. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 252. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 253. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 254. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 256. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 257. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 259. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 261. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 262. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique* |
| 264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 265. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |



266. Pr. EL HAOURI Mohamed *
267. Pr. EL MANSARI Omar*
268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
270. Pr. HADDOUR Leila
271. Pr. HAJJI Zakia
272. Pr. IKEN Ali
273. Pr. ISMAEL Farid
274. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
275. Pr. KRIOUILE Yamina
276. Pr. LAGHMARI Mina
277. Pr. MABROUK Hfid*
278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
280. Pr. MOUSTAINE My Rachid
281. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
282. Pr. OUJILAL Abdelilah
283. Pr. RACHID Khalid *
284. Pr. RAISS Mohamed
285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
286. Pr. RHOU Hakima
287. Pr. SIAH Samir *
288. Pr. THIMOU Amal
289. Pr. ZENTAR Aziz*

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
295. Pr. BOULAADAS Malik
296. Pr. BOURAZZA Ahmed*
297. Pr. CHAGAR Belkacem*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal*
300. Pr. EL HANCHI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie



- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| 303. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 304. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 305. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 306. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 307. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 308. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 309. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 310. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 311. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 312. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 313. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

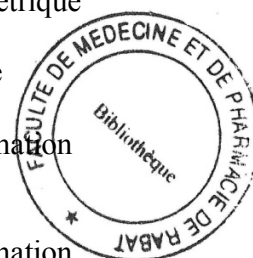
Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 314. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 317. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 318. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 319. Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 320. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 321. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 322. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 323. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 324. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 327. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 329. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 330. Pr. HESSISEN Leila | Pédiatrie |
| 331. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 332. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 333. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 334. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 335. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 336. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 337. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 338. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 340. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
425. Pr. AKJOUJ Said*
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
455. Pr. SEFIANI Sana
456. Pr. SOUALHI Mouna
457. Pr. TELLAL Saida*
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

458.

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *

462. Pr. BAITE Abdelouahed *

463. Pr. TOUATI Zakia

464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *

466. Pr. SELKANE Chakir *

467. Pr. EL BEKKALI Youssef *

468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *

469. Pr. EL ABSI Mohamed

470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *

471. Pr. ACHOUR Abdessamad *

472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *

473. Pr. GHARIB Noureddine

474. Pr. TABERKANET Mustafa *

475. Pr. ISMAILI Nadia

476. Pr. MASRAR Azlarab

477. Pr. RABHI Monsef *

478. Pr. MRABET Mustapha *

479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

480. Pr. SEFFAR Myriame

481. Pr. LOUZI Lhoussain *

482. Pr. MRANI Saad *

483. Pr. GANA Rachid

484. Pr. ICHOU Mohamed *

485. Pr. TACHFOUTI Samira

486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine

487. Pr. MELLAL Zakaria

488. Pr. AMMAR Haddou *

489. Pr. AOUI Sarra

490. Pr. TLIQUI Houssain

491. Pr. MOUTAJ Redouane *

492. Pr. ACHACHI Leila

493. Pr. MARC Karima

494. Pr. BENZIANE Hamid *

495. Pr. CHERKAOUI Naoual *

496. Pr. EL OMARI Fatima

497. Pr. MAHI Mohamed *

Anesthésie réanimation

Anesthésier réanimation

Anesthésie réanimation

Anesthésie réanimation

Cardiologie

Biochimie

Biochimie

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie plastique

Chirurgie vasculaire périphérique

Dermatologie

Hématologie biologique

Médecine interne

Médecine préventive santé publique et hygiène

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Virologie

Neuro chirurgie

Oncologie médicale

Ophtalmologie

Ophtalmologie

Ophtalmologie

ORL

Parasitologie

Parasitologie

Parasitologie

Pneumo phtisiologie

Pneumo phtisiologie

Pharmacie clinique

Pharmacie galénique

Psychiatrie

Radiologie



498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
499. Pr. KEBDANI Tayeb
500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Radiologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*
Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie



Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamyra
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie Orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie



Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Ahmed JAHID
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. RAISSOUNI Maha*
Pr. EL KHATTAI Abdessadek*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. BENCHEBBA Drissi*

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Cardiologie
Médecine Interne
Psychiatrie
Psychiatrie
Pneumophtisiologie
Traumatologie Orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

* *Enseignants Militaires*

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biotechnologie
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



Remerciements

A Monsieur le Professeur BENSALD

*C'est un grand honneur que vous
me faites en acceptant de présider ce jury
Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance
et mon profond respect*

A Monsieur le Professeur LEKEHAL

*Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse
Vous m'avez proposé ce thème de recherche passionnant
Dès notre première entrevue, vos propos ont été encourageants,
stimulants et il m'appartenait de ne pas vous décevoir
Veuillez trouver ici le modeste témoignage de ma profonde gratitude*

A Monsieur le Professeur SEFIANI

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse

Au cours de mes études, j'ai pu apprécier

vos talents de pédagogue et votre humanisme

Puissiez-vous trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude

A Monsieur le Professeur MAHI

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse

Puissiez-vous trouver ici le témoignage

de ma profonde gratitude

A Monsieur le Professeur EL KHLOUFI
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse
Puissiez-vous trouver ici le témoignage
de ma profonde gratitude

Dédicaces

*A la mémoire de mes grands parents paternels
Moulay Abdellah et Lalla Khadouj*

*A la mémoire de mon grand père maternel
Hadj Abderrahmane Benhallam*

*A la mémoire de ma tante
Lalla Fatima et de son mari Hadj Abderrahmane*

En espérant suivre le chemin que vous avez tracé

*A mes chers parents
Vous avez consentis tous les sacrifices pour moi.
Je ne vous remercierai jamais assez pour cela.
Je vous aime.*

A ma grand mère maternelle

Lalla Mekka KETTANI

A Youssef, Zineb et Ismail

Avec tout mon amour

A mon oncle Moulay Ali et son épouse Lalla Nezha

A mon oncle Moulay Ahmed et son épouse Zakia

A ma tante Lalla Noufissa

A mon oncle Sidi Mohamed, son épouse Fouzia

et mes cousins Narjiss, Zakaria et Yassine

A mon oncle Taha, son épouse Isabelle

et mon cousin Adam

*A mon oncle Abdelahad, son épouse Ouafae
et mes cousins Younes et Ibrahim*

*A mon oncle Ali, son épouse Khadija
et mes cousins Karim et Kenza*

A Nezha, Najib, Jamal, Khalid, Chakib et Anouar

A Rajae, Sidi Mohamed, Hassan, Ilham et Faouzi

A Khadija, Houda, et Moulay Omar

A Amina, Mehdi, et Moulay Abdellah

A Ibtissam, Hicham, Yassine

Avec toute mon affection

A mes amis Saad, Youssef, Reda, Otmane, Zidane

A Saida, Saida et Badia

Avec toute mon affection

A Monsieur le Docteur Azghari

A Monsieur le Docteur Bouayad

A Monsieur le Docteur Drissi

Pour votre aide et votre soutien

*A toute l'équipe médicale et paramédicale
du Service de Chirurgie Vasculaire D du CHU Avicenne*

Avec tous mes remerciements

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
RAPPELS-GÉNÉRALITÉS	3
I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	4
1. Hémostase primaire, hémostase secondaire	4
2. Fibrinolyse physiologique	22
II. ISCHEMIE AIGUE	25
1. Définition	25
2. Etiologies	25
3. Classification pronostique	29
III. LA THROMBOLYSE	30
1. Produits thrombolytiques utilisés	30
2. Technique de thrombolyse	41
3. Surveillance	48
IV. AUTRES VOLETS THERAPEUTIQUES	49
1. Héparine, anti agrégants plaquettaires	49
2. Angioplastie, traitement endovasculaire	51
MATÉRIEL ET MÉTHODE	55
I. CRITÈRES D'INCLUSION	56
II. CRITÈRES D'EXCLUSION	56
III. DONNÉES RECUEILLIES	58
Première Observation	58
Deuxième observation	66
Troisième observation	71

DISCUSSION	80
I-FAISABILITÉ	81
II.COMPARAISON THROMBOLYSE IN SITU VS CHIRURGIE	83
III. QUELS PRODUITS UTILISER ?.....	91
IV. COMPLICATIONS	95
V.RÉSULTATS.....	99
CONCLUSION	105
RÉSUMÉS	107
BIBLIOGRAPHIE	111

ABREVIATIONS :

AFS	: Artère fémorale superficielle
ATIII	: Antithrombine III
BPM	: Battement par minute
ECG	: Electrocardiogramme
FT	: Facteur tissulaire
GP	: Glycoprotéines
IAM	: Ischémie aiguë de membre
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à proton
PAI	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PC	: Protéine C
PDF	: Produits de Dégradation de la Fibrine
PGI₂	: Prostacycline
PIVKA	: Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste
PL	: Phospholipides
PPSB	: Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B
PTFE	: Polytétrafluoroéthylène
RR	: Risque relatif

rtPA : Activateur recombinant du plasminogène

SCU- PA : Mutants et variantes de l'activateur du fibrinogène du type urokinase à simple chaîne

STAR : Forme recombinante de Staphylococcus aureus

SK : Streptokinase

TA : Tension artérielle

TP : Taux de prothrombine

tPA : Activateur du plasminogène

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

UK : Urokinase

U-PA : Pro-urokinase

vWF : Facteur Von Willebrand

LISTE DES FIGURES

- Fig. 1** : Structure de la paroi vasculaire
- Fig. 2** : La thrombopoïèse
- Fig. 3** : Coagulation in vivo, rôle central de la thrombine
- Fig. 4** : La fibrinoformation
- Fig. 5** : Les inhibiteurs de la coagulation
- Fig. 6** : Coagulation et fibrinolyse
- Figure 7** : Interactions de la streptokinase avec le plasminogène
- Figure 8** : Clivage de l'urokinase
- Figure 9** : Activateur tissulaire du plasminogène
- Figure 10** : Ponction percutanée

CREDITS ICONOGRAPHIQUES

Première observation : Pr LEKEHAL

Deuxième observation : Dr BOUAYAD

Troisième observation : Dr DRISSI

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les facteurs de coagulation

Tableau II : Classification des stades d'ischémie aiguë des membres inférieurs d'après Blaidswell et Rutherford

Tableau III : Récapitulatif des caractéristiques des différents fibrinolytiques

Tableau IV : Etude comparative de l'urokinase et du recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène dans le traitement des occlusions thrombolytiques des membres inférieurs d'après Razavi et al

Tableau V : Résultats des traitements thrombolytiques peropératoires

Tableau VI : Etudes comparatives entre la thrombolyse in situ et la revascularisation chirurgicale, dans le traitement de l'ischémie du membre inférieur

Tableau VI bis : Etude comparative de l'urokinase et du recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène dans le traitement des occlusions thrombolytiques des membres inférieurs d'après Razavi et al

Tableau VIII : Registre des complications observées sur 938 traitements thrombolytiques d'après Campbell

Tableau IX : Résultats et complications de la streptokinase (SK) par voie locale

Tableau X : Résultats et complications de l'urokinase (UK) par voie locale

Tableau XI : Résultats du traitement thrombolytique utilisant le recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène (rTPA)

Tableau XII. Résultats et complications de la Streptokinase (SK) par voie locale

Tableau XIII. Résultats et complications de l'Urokinase (UK) par voie locale

Tableau XIV : Résultats du traitement thrombolytique utilisant le recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène (rTPA)

Introduction

Les traitements thrombolytiques ont été employés dans le traitement des oblitérations artérielles depuis 1971 par voie locale.

Plusieurs études randomisées, publiées dans les années 1990 comparant le traitement thrombolytique au traitement chirurgical de référence ont montré l'intérêt du traitement thrombolytique, en mesurant, néanmoins, les risques et les complications.

L'intégration du traitement thrombolytique, dans la prise en charge endovasculaire des lésions a permis de définir des stratégies modernes de traitement.

Le but de ce travail est de mesurer de manière rétrospective l'apport de la thrombolyse in situ au traitement de l'ischémie aigue du membre inférieur

Rappels-généralités

I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1. Hémostase primaire, hémostase secondaire [25]

1.1. Définitions

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses). On distingue classiquement trois temps :

- l'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- la coagulation consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- la fibrinolyse, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

1.2. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est un ensemble de phénomènes aboutissant à la formation du clou hémostatique ou clou plaquettaire. Elle survient sur le lieu de la brèche vasculaire

1.2.1. Les acteurs en présence

- Deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes
- Deux éléments plasmatiques : facteur Von Willebrand et fibrinogène

1.2.1.1. Endothélium et paroi vasculaire

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique (Fig. 1). L'intima est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des micro fibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène. Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples:

- Fonctions anti thrombotiques: Elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous-endothéliales pro coagulantes,
- Fonctions pro thrombotiques: après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.
- Enfin ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur Willebrand, prostacycline (PGI₂), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI).

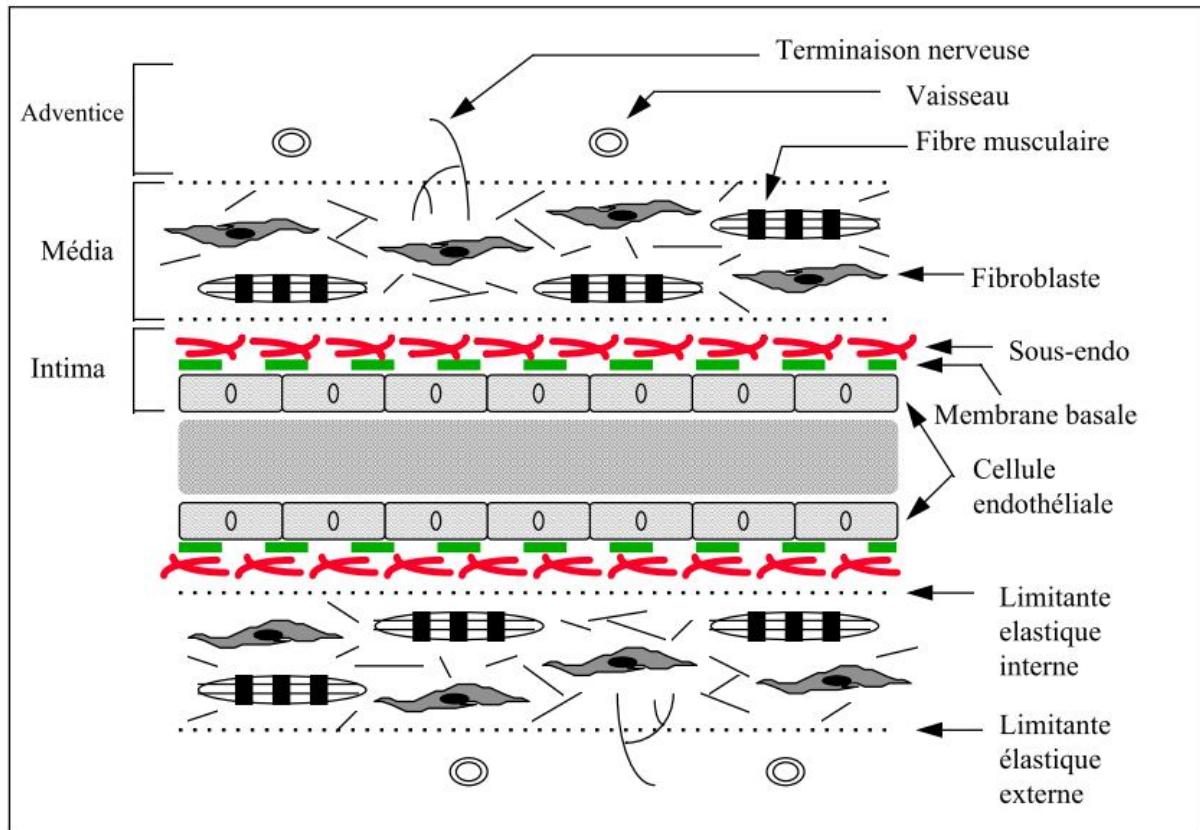


Fig. 1. Structure de la paroi vasculaire [25]

1.2.1.2. Plaquettes

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Elles naissent dans la moelle osseuse (lignée mégacaryocytaire) par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes à travers les sinus médullaires (Fig. 2). Leur durée de vie est courte (4 à 8 jours). Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase.

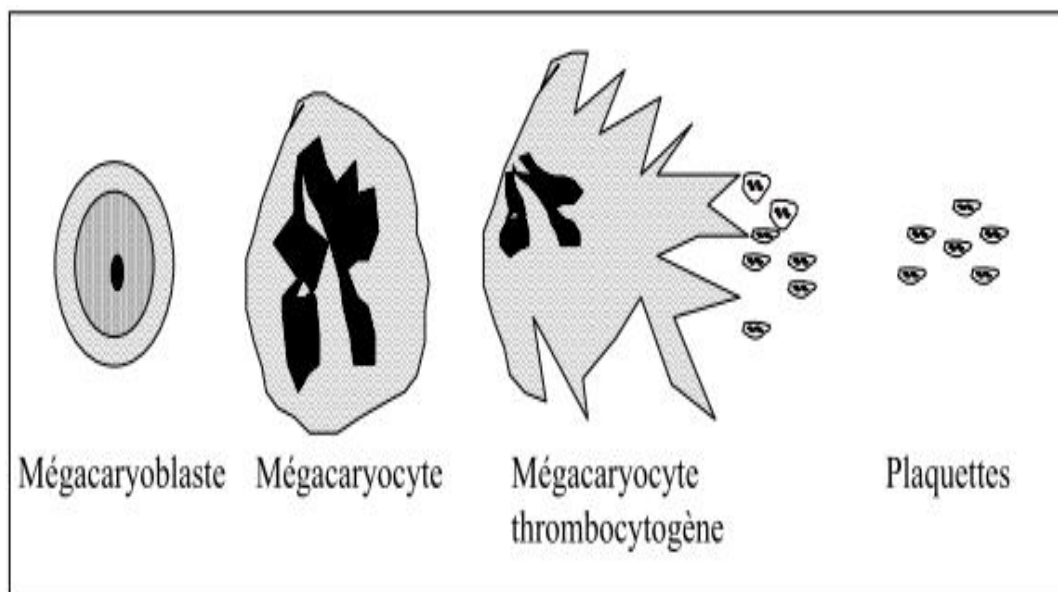


Fig. 2. La thrombopoïèse [25]

Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de $150 \text{ à } 400 \times 10^9 / \text{l}$ ($150\,000 \text{ à } 400\,000 / \text{mm}^3$). Elles circulent à l'état non activé. A l'état physiologique, un tiers des plaquettes est contenu dans la rate.

De l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

- une membrane composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique.
- sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique (microfibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (micro tubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette.
- à l'intérieur des plaquettes on trouve, dans le cytoplasme, deux réseaux de canaux :
 - le système canaliculaire ouvert, fait de profondes invaginations de la membrane plaquettaire, permettant une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes
 - le système tubulaire dense, lieu de stockage du calcium.

Dans le cytoplasme on reconnaît également des granulations de trois types :

- granules denses (ATP, ADP, sérotonine et calcium),
- granules alpha (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, facteur Willebrand et de très nombreuses autres substances),
- grains lysosomiaux (hydrolases, phosphatases).

Ces produits stockés pourront être libérés rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase.

1.2.1.3. Facteur Von Willebrand (vWF)

Le vWF est un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15×10^6 Daltons). Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma, les plaquettes et le sous endothélium. Dans le plasma, il circule lié au facteur anti hémophilique A (facteur VIII ou FVIII) qu'il protège contre la protéolyse. Ainsi, une diminution importante du facteur Willebrand entraînera une diminution du FVIII.

1.2.1.4. Fibrinogène

Cette molécule est un dimère. Chaque monomère est composé de trois chaînes (alpha, bêta, gamma). La molécule du fibrinogène comporte un domaine central E et deux domaines latéraux D. Le fibrinogène interviendra dans l'hémostase primaire mais aussi dans la coagulation.

1.2.2. Le déroulement de l'hémostase primaire

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu.

1.2.2.1. Le temps vasculaire

La première réaction de l'organisme est une vasoconstriction localisée qui peut soit arrêter les hémorragies, soit au moins réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase (concentration élevée de cellules et de substances du fait de la réduction de la lumière vasculaire, modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions moléculaires et cellulaires).

1.2.2.2.L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes dès leur sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la GP Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur Willebrand qui sert de ciment. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

1.2.2.3.L'agrégation plaquettaire

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes. Les GP IIbIIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire.

1.3.Hémostase secondaire

Le thrombus plaquettaire est fragile. Il doit donc être consolidé. La coagulation comme l'hémostase primaire met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques.

1.3.1. Cellules et facteurs

1.3.1.1.Eléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules (notamment les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes) ou de certains de leurs constituants. Les cellules endothéliales et les monocytes, après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation. Lorsque les plaquettes sont activées, les phospholipides anioniques membranaires (notamment la phosphatidylsérine) sont externalisés et servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation. Les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier.

Enfin, les fibroblastes sont également capables d'exprimer le FT et de synthétiser tout comme les cellules musculaires de nombreux facteurs impliqués dans la coagulation.

1.3.1.2. Eléments non cellulaires : facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisés par l'hépatocyte (tableau 1). Ceci explique les désordres hémorragiques chez les cirrhotiques ou les personnes atteintes d'une insuffisance hépatocellulaire. Le FVIII fait exception à cette règle : son taux reste normal ou augmenté. Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs: une forme non active (exemple facteur II: prothrombine) et une forme active (exemple facteur IIa: thrombine). Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation. Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, X, IX (habituellement désignés par PPSB du nom de leurs initiales : Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B), et de certains inhibiteurs: protéine C, protéine S. La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant. Ainsi, un patient porteur d'une avitaminose K ou recevant un traitement antivitamine K aura une diminution de synthèse de ces facteurs. A la place circulent des substances appelées PIVKA (Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste): PIVKA VII, PIVKA II, PIVKA X, PIVKA IX : ce sont des précurseurs non carboxylés donc inactifs car leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible.

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C- protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI pour Tissue Factor Pathway Inhibitor). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase.

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours	40 % < 5 % dans sérum
Facteur V	Proaccéléline	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

Tableau I. Les facteurs de coagulation [25]

1.3.2. Déroulement du processus de coagulation in vivo

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes (fig3).

1.3.2.1. La conception classique du phénomène de coagulation comportait deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre.
- La voie extrinsèque qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire.

Le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque - voie extrinsèque. Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation in vitro et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) sont respectivement explorées par le temps de céphaline activée et le temps de Quick. C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité in vivo.

1.3.2.2. Conception actuelle de la coagulation in vivo

➤ Le déclenchement de la coagulation

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation in vivo est le FT. Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII (FVII). Il est normalement absent de la circulation sanguine mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire. Il peut aussi être exprimé par les monocytes ou les cellules endothéliales dans certaines circonstances pathologiques. Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il

active le FVII circulant en formant un complexe: [FVII activé - FT]. Il existe une toute petite quantité préalable de FVII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique.

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé - FT] active directement le facteur X (FX). Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI.
- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [FVII activé - FT] active alors le facteur IX (FIX). L'accumulation de FIX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII (FVIII) activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du FX en FX activé.

Le FIX ou facteur antihémophilique B et le FVIII ou facteur antihémophilique A sont deux facteurs extrêmement importants en pathologie.

➤ La thrombinoformation

Quelle que soit la voie empruntée in vivo, le point central sera la génération de FX activé. Le FX activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène.

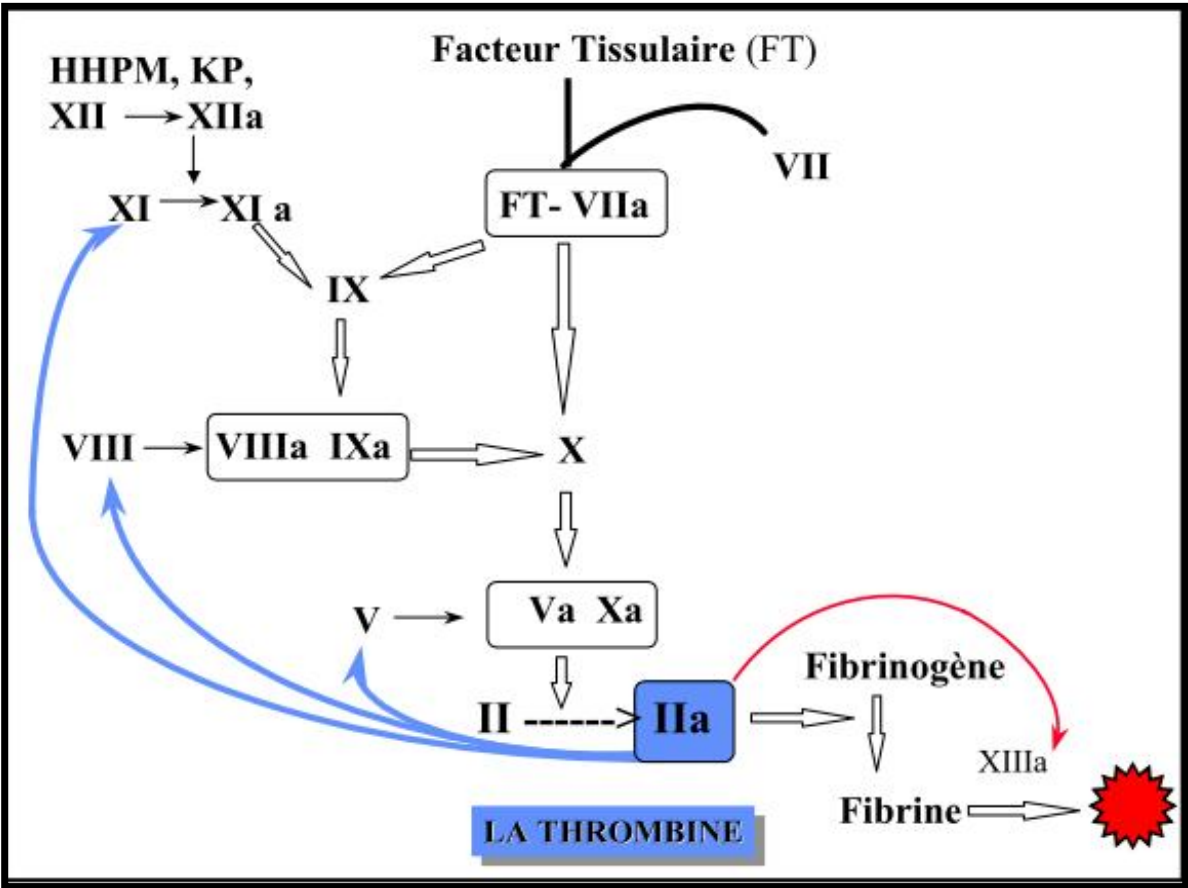


Fig. 3. Coagulation in vivo, rôle central de la thrombine [25]

La thrombine est à l'origine de plusieurs boucles de rétro activation amplifiant sa propre génération. Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids de fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et FXIa (voir rôle du système contact) (Fig. 3). Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.

➤ La fibrinoformation

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges (thrombus rouge) (Fig. 4).

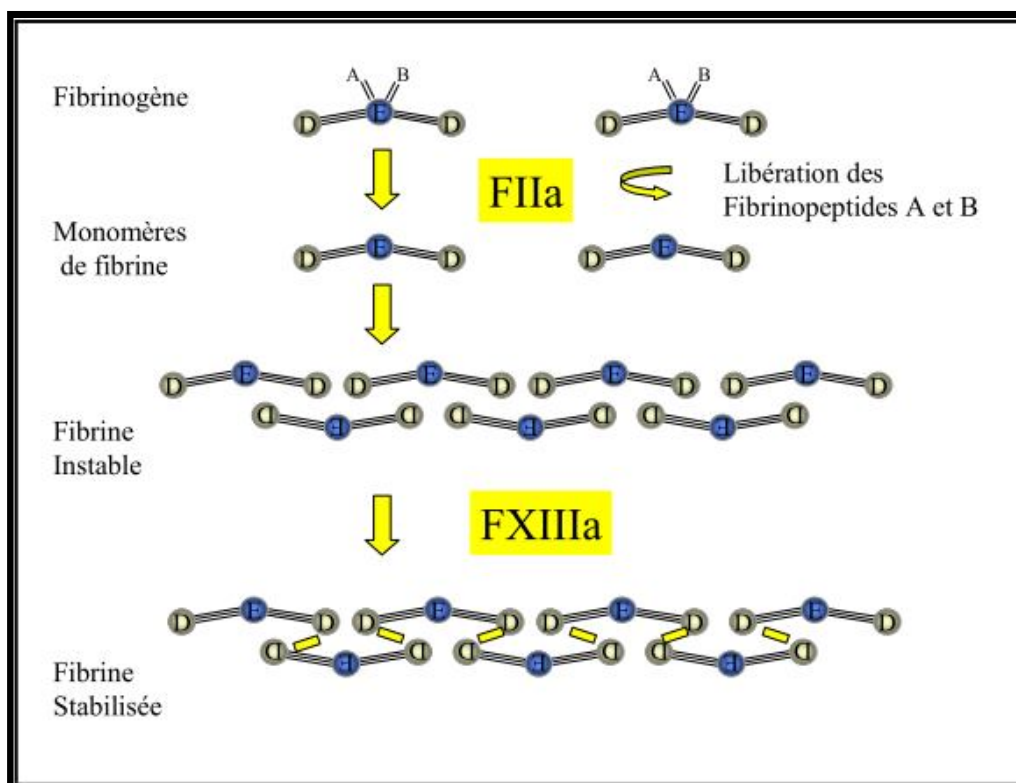


Fig. 4. La fibrinoformation [25]

La thrombine (FIIa) clive deux petits peptides (fibrinopeptides A et B) sur la molécule de fibrinogène, libérant des sites de liaison. Cette molécule de fibrinogène modifiée est alors appelée monomère de fibrine et va pouvoir s'organiser en réseau dans les différents plans de l'espace. Ce réseau de fibrine sera stabilisé par des liaisons covalentes générées par le facteur XIII activé.

➤ Le rôle du système contact

Dans le schéma actuel de la coagulation in vivo, le système contact paraît jouer un rôle limité. Le système contact est composé de 4 facteurs : le facteur XII (FXII), la prékallicroïne, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI (FXI). L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du FXII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques. Un déficit même complet en l'un des 3 premiers facteurs : FXII, prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, entraîne des allongements très importants du temps de céphaline activé sans hémorragie. Ces éléments ne paraissent donc pas indispensables à la coagulation in vivo. En revanche, les déficits en FXI peuvent s'accompagner de syndromes hémorragiques en particulier lors d'intervention sur la sphère ORL ou le petit bassin. Ceci est dû au fait que le FXI participe à la génération de thrombine grâce à une boucle de rétro-activation (Fig. 3). Lors de déficit en FXI, cette boucle ne fonctionne plus expliquant en partie les syndromes hémorragiques.

1.3.3. Rôle du calcium

Cet électrolyte est indispensable à la coagulation. Cette propriété est utilisée lors des prélèvements sanguins. Pour éviter la coagulation du sang dans le tube, il suffit de prélever sur un chélateur du calcium (EDTA, citrate). Pour l'étude de l'hémostase, le prélèvement doit être effectué sur l'anticoagulant de référence: le citrate 0,109 M.

Après centrifugation, le surnageant est le plasma; Celui-ci comprend tous les facteurs de coagulation et sert de support aux tests de coagulation effectués au laboratoire. Par contre en présence de calcium et d'un activateur de la coagulation (facteur tissulaire ou surface mouillable), le sang coagule. Si l'on élimine le caillot, il reste non plus du plasma mais du sérum : le sérum diffère du plasma par l'absence de certains facteurs de coagulation qui sont complètement consommés lors de la coagulation (cas du fibrinogène, du FV et du FVIII). Le sérum est incoagulable, et ne peut pas être utilisé pour les examens classiques de coagulation.

1.3.4. Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs (Fig. 5)

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine, le système Protéine C-Protéine S, et le TFPI.

- l'antithrombine (anciennement appelée antithrombine III: ATIII) inhibe principalement le facteur II activé mais aussi le FX activé, le FIX activé et partiellement le FXI activé. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (utilisé en thérapeutique). Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires). Il existe un autre inhibiteur de la thrombine dont l'importance physiologique est peu connue et probablement minime : le second cofacteur de l'héparine.

- le système Protéine C-Protéine S : La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée (PCa) à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S (PS). Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets atteints à un risque de thrombose.

Dans les substrats de la PCa, le plus important paraît être le FV activé. Certains individus présentent une anomalie du FV qui rend le FV activé insensible à l'action neutralisante de la PCa : on parle de résistance à la Protéine C activée (RPCA). Cette anomalie est très fréquente (~ 3% de la population dans le Sud de la France). Elle est associée à une anomalie moléculaire sur le gène du FV appelé FV Leiden (ou mutation R506Q). Les sujets porteurs de cette mutation ont un risque augmenté de thromboses veineuses.

• le TFPI (tissue factor pathway inhibitor): On a longtemps cherché quel pouvait être l'inhibiteur du facteur VII activé. Il n'y a pas d'inhibiteur du facteur VII activé mais un inhibiteur appelé TFPI qui inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire]. Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VII activé.

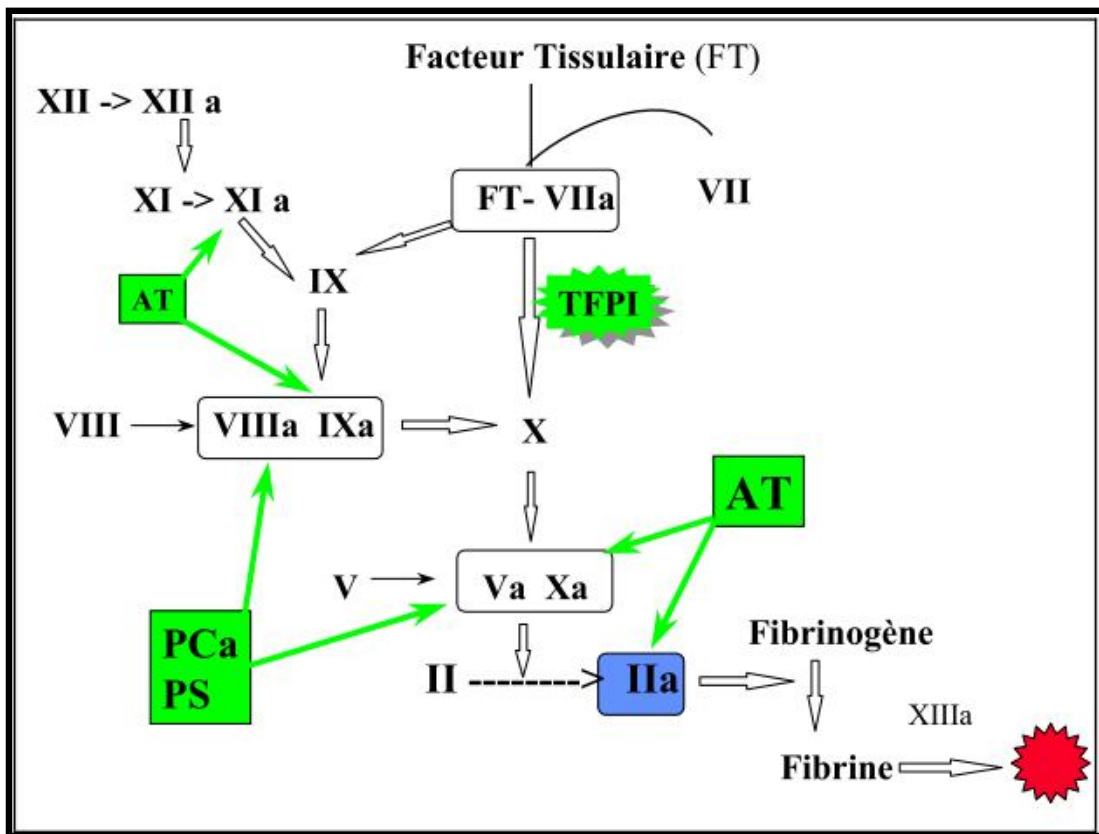


Fig. 5. Les inhibiteurs de la coagulation [25]

Il y a 3 systèmes inhibiteurs principaux: l'antithrombine (ATIII), le système protéine S - protéine C, et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

2. Fibrinolyse physiologique

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser.

2.1 Les acteurs de la fibrinolyse

2.1.1 Facteurs plasmatiques

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma: le plasminogène, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- la voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.
- la voie de la pro-urokinase-urokinase (U-PA) La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine.

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- inhibiteurs de la plasmine: alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline
- inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, est inhibiteur de l'urokinase.

2.1.2 Éléments cellulaires

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (tPa) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI) mais d'autre part, portent à la surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène ou les activateurs du plasminogène, ou bien des inhibiteurs. Ainsi le processus de fibrinolyse sera beaucoup plus efficace lorsque des éléments cellulaires sont présents, et qu'ils permettent d'obtenir des concentrations d'activateur ou d'inhibiteur très importantes in situ.

2.2 Le déroulement

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme). Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acidose ou certaines cytokines). Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine (uniquement au niveau du caillot de fibrine, et non pas dans le courant plasmatique). De même la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase.

Par ailleurs, les monocytes, activés par différentes cytokines, (interleukine-1, TNF) expriment à leur surface différents récepteurs dont le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine.

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine). Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-Dimères (ce nom leur a été donné car ils portent tous la structure D-D) (Fig. 6). Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

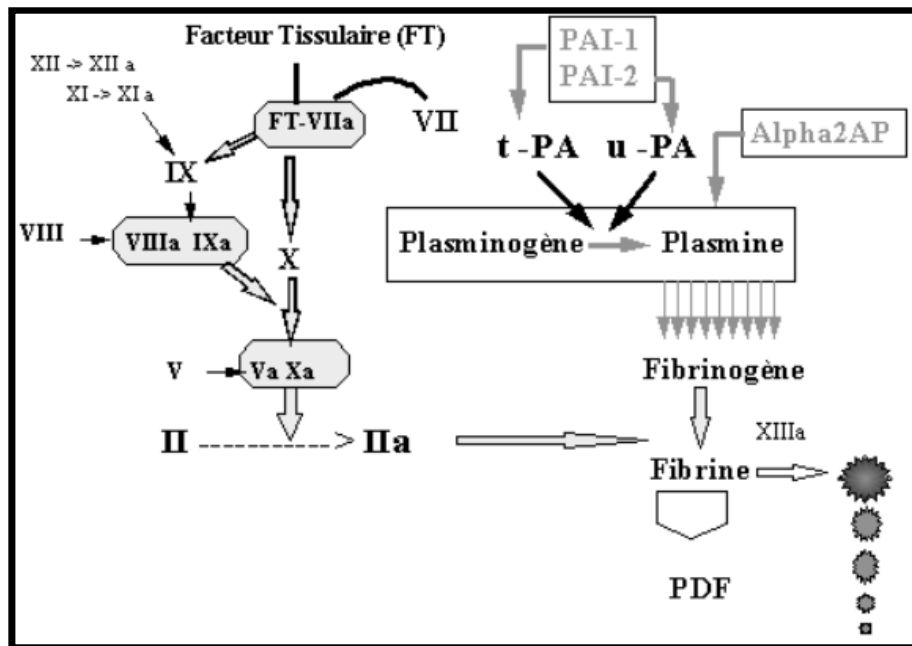


Fig. 6. Coagulation et fibrinolyse [25]

PDF : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.

II. ISCHEMIE AIGUE

1. Définition

L'ischémie aiguë d'un membre correspond à une altération brutale de sa perfusion microcirculatoire nutritionnelle mettant en jeu sa viabilité immédiate.

Elle résulte d'un processus embolique ou thrombotique au niveau des troncs artériels sus-jacents et peut survenir comme accident évolutif d'une Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs.

2. Etiologies

2.1. Embolie

Les embolies représentent la première cause d'ischémie aiguë des membres [41]. Le membre inférieur est cinq fois plus souvent atteint, en général au niveau des bifurcations du fait du changement brutal du calibre artériel. Les territoires les plus touchés sont dans l'ordre : la bifurcation fémorale, l'artère poplitée, l'étage aorto-iliaque. Au niveau du membre supérieur l'artère humérale est le siège préférentiel des embolies.

L'origine est cardiaque dans 90 % des cas [4] :

- arythmie complète par fibrillation auriculaire (60 à 70 %), survenant le plus souvent dans le cadre d'une cardiopathie d'origine ischémique ;

- infarctus du myocarde (20 %), le thrombus est le plus souvent situé à l'apex du ventricule gauche et survient après un infarctus transmural antérieur. L'embolie artérielle se produit en général dans le premier mois après l'infarctus (14 jours en moyenne) ;
- d'autres causes moins fréquentes : anévrysme cardiaque, endocardite bactérienne, tumeur cardiaque (myxome), thrombose des valves cardiaques mécaniques, cardioversion.

L'origine est extracardiaque dans 5 à 10 % des cas ;

- anévrysmes (aorte abdominale, iliaque, poplitée, sous-clavier, axillaire)
- lésions d'athérosclérose ulcérées ou végétantes ;
- embolie à partir d'un site d'implantation d'une prothèse thrombosée ;
- embolie paradoxale ;
- embolie septique ;
- complications d'un cathétérisme artériel ;
- tumeur de l'aorte (exceptionnel).

Dans 5 à 10 % des cas, la cause reste inconnue dans la plupart des séries [4].

2.2. Thrombose

2.2.1. Occlusions d'artères athéromateuses

C'est la première cause de thrombose artérielle in situ, survenant le plus souvent au niveau des segments les plus sténosés de l'artère. Plusieurs facteurs favorisants sont à connaître : hémorragie intraplaque, hypovolémie, polyglobulie, bas débit cardiaque, traumatisme [24]. En général, ces patients ont développé une circulation collatérale et l'ischémie est moins sévère, néanmoins celle-ci peut être grave et révélatrice de la maladie sous-jacente.

2.2.2. Thromboses d'anévrismes

Elles représentent la deuxième cause de thrombose artérielle in situ. L'accident le plus fréquent étant la thrombose d'un anévrisme poplité qui est un accident grave, de traitement difficile (la lésion anévrysmale ayant de façon presque constante embolisé à bas bruit au cours de son évolution) [35]. La thrombose d'un anévrisme fémoral, iliaque ou aortique peut également être à l'origine d'une oblitération artérielle aiguë.

2.2.3. Thromboses des pontages

Elles sont en règle faciles à reconnaître puisqu'elles surviennent dans un contexte évocateur.

2.2.4. Causes médicamenteuses

Elles ne sont pas négligeables. Il s'agit de l'ergotisme, de la prise au long cours d'estroprogestatifs, d'injection intra-artérielle de certains médicaments (drogue vasoconstrictive, produits sclérosants veineux, barbituriques). L'allergie à l'héparine tient une place à part, elle doit être recherchée dans tous les cas d'oblitération vasculaire aiguë survenant chez un patient traité par héparine.

2.2.5. Compression extrinsèque

On peut citer : artère poplitée piégée, kyste adventiciel poplité, syndrome des loges, syndrome du défilé thoracobrachial, tumeur au voisinage d'un axe artériel.

2.2.6. Autres cas

- ✧ Artériopathie non athéromateuse des gros troncs (maladie de Takayasu, périartérite noueuse) et des artères de petits calibres (maladie de Buerger, sclérodermie).
- ✧ États d'hypercoagulabilité sanguine : syndrome myéloprolifératif, néoplasie, lupus érythémateux aigu disséminé, déficit en facteurs de l'hémostase (antithrombine III, protéine C ou S).

2.3.Cas Particuliers

2.3.1. Traumatisme vasculaire [45]

La plaie artérielle peut être franche, la solution de continuité intéressant les trois tuniques (intima, média, adventice). Elle peut être contuse, il s'agit alors d'une rupture sous-aventicielle de la média ou de l'intima. Les ruptures intinales isolées sont très importantes à connaître car elles respectent souvent la perméabilité immédiate, la thrombose aiguë pouvant survenir dans un deuxième temps par dissection ou décollement du lambeau intimal.

2.3.2. Dissection aortique [55]

À partir de la rupture (porte d'entrée), la dissection se propage vers l'aval et vers l'amont. Toutes les artères naissant de l'aorte peuvent être intéressées, déterminant autant de territoires ischémiés. Le mécanisme habituel de ces complications vasculaires périphériques est une compression extrinsèque de l'orifice artériel (lumière) par le faux chenal ou par le décollement intimal. C'est l'oblitération de la lumière d'une ou des artères iliaques qui est à l'origine des ischémies des membres inférieurs au cours de la dissection aortique.

3. Classification pronostique

Il importe de différencier les patients en ischémie sévère, ce qui correspond à un membre ayant souffert depuis plusieurs heures en l'absence totale de collatéralité des autres stades d'ischémie faible ou modérée qui ont un pronostic bien moins péjoratif.

Blaidswell [3] et Rutherford [46] ont proposés une classification pronostique de l'ischémie aiguë du membre inférieur permettant d'unifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients

Classification/Stade	Faible (I)	Modérée (II)	Sévère (III)
Signification	Membre viable	Ischémie réversible en cas de reperfusion	Ischémie irréversible
Clinique	Membre pâle Froid Non douloureux Absence de trouble sensitivomoteur	Membre douloureux Froid Ferme Sans rigidité 2 stades : II-a : ischémie discrètement menaçante - dyesthésie limitée aux orteils - pas de troubles moteurs II-b : ischémie immédiatement menaçante - douleur de repos - dyesthésie au dessus des orteils et/ou trouble moteur (parésie ou paralysie)	Rigidité musculaire Peau bleutée et marbrée Douleur importante ou anesthésie Paralysie du sciatique poplité externe Absence de remplissage capillaire
Doppler	Flux artériel audible	Flux artériel inaudible Présence d'un flux veineux	Absence de flux artériel Absence de flux veineux
Traitement	Revascularisation Décoagulation	Revascularisation urgente Décoagulation	Amputation dans la plupart des cas

Tableau II. Classification des stades d'ischémie aiguë des membres inférieurs (d'après Blaidswell [3] et Rutherford [46])

III. LA THROMBOLYSE

1. Produits thrombolytiques utilisés

1.1 Agents thrombolytiques classiques

1.1.1. Streptokinase

- La Streptokinase (SK) est une protéine bactérienne polypeptidique extraite de cultures de streptocoques b-hémolytiques.
- Elle forme avec le plasminogène un complexe équimoléculaire se transformant en un complexe actif SK-plasmine par l'acquisition d'un site actif au niveau du plasminogène. Ce complexe peut alors activer le plasminogène libre en plasmine. La demi-vie de la SK est de l'ordre de 30 minutes.
- Après injection, la SK est inhibée par les anticorps anti streptokinase développés lors de contacts antérieurs avec le streptocoque, qui apparaissent 5 jours après le début du traitement et persistent plusieurs mois.
- Elle est contre indiqué en cas d'hémorragie interne active ou récente, d'accident vasculaire cérébral récent (moins de 2 mois), de chirurgie intracrânienne ou intraspinale, d'hypertension grave impossible à maîtriser, avec valeurs systoliques au-dessus de 200 mm Hg et/ou des valeurs diastoliques au-dessus 100 mm Hg, de rétinopathie hypertensive de stades III/IV, de traumatisme crânien récent, de troubles de la coagulation (particulièrement la fibrinolyse spontanée et les troubles majeurs de la coagulation), de néoplasie avec risque d'hémorragie et de pancréatite aiguë.

- Elle est administrée à la posologie de 5 000 U.I. / heure pendant 12 à 48 heures.
- Le prix d'un flacon de 1 500 000 UI est de 1850 Dirhams

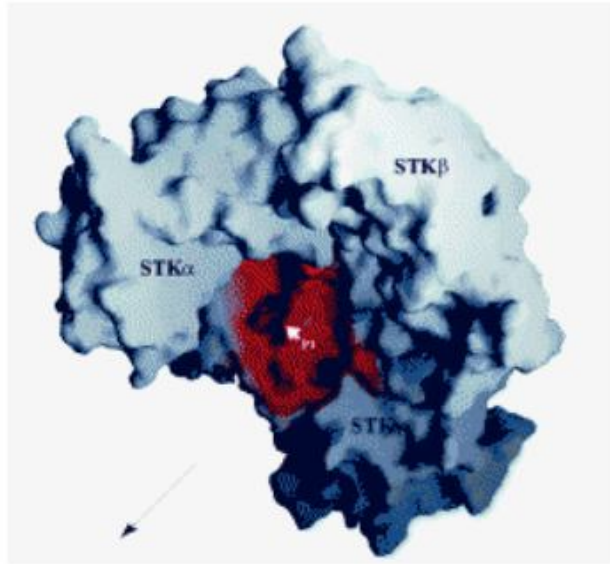


Figure7. Interactions de la streptokinase avec le plasminogène

1.1.2. Urokinase

- L'urokinase (UK) est une enzyme de structure polypeptidique (deux chaînes) qui transforme directement le plasminogène en plasmine.
- Elle est extraite de l'urine humaine, préparée à partir de cultures cellulaires embryonnaires rénales, ou enfin par génie génétique. Elle est dépourvue de pouvoir antigénique chez l'homme.
- Sa demi-vie est de l'ordre de 10 à 15 minutes, moins de 50 % de la dose injectée se retrouve dans les urines.

- Deux formes d'UK ont été isolées, cependant identiques sur le plan biologique et immunologique : UK I de bas poids moléculaire, et UK II de haut poids moléculaire. In vitro, l'UK II est plus active que l'UK I, mais les deux formes moléculaires entraînent chez l'homme une activité thrombolytique voisine.
- Quelques travaux sont en faveur d'une augmentation de l'efficacité de l'UK en association avec le Lys-plasminogène [52].
- L'urokinase est contre indiquée est cas de diathèse hémorragique connue, de traitement concomitant par des anticoagulants oraux (par exemple warfarine), d'hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente, d'ulcères gastroduodénaux non cicatrisés, d'antécédents ou suspicion d'hémorragie intracrânienne, de suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou antécédents d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à un anévrisme, d'antécédent de lésion sévère du système nerveux central (par exemple néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale ou intrarachidienne), de massage cardiaque externe traumatique récent (moins de 10 jours), d'accouchement, de ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire), d'hypertension artérielle sévère non contrôlée, d'endocardite bactérienne, de péricardite, de pancréatite aiguë, d'ulcères gastro-intestinaux documentés au cours des 3 derniers mois, de varices œsophagiennes, anévrisme artériel, de malformations artérielles ou veineuses, de néoplasie majorant le

risque hémorragique, d'hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive, d'intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois, de baisse du TP, d'allongement du temps de Howell, ou de céphaline activé à moins que ces anomalies ne soient dues à des antivitamines K ou à de l'héparine prescrites auparavant.

- Elle est administrée à la posologie de 1000 UI/kg/h.
- Le prix d'un flacon de 500 000 UI est de 2000 Dirhams

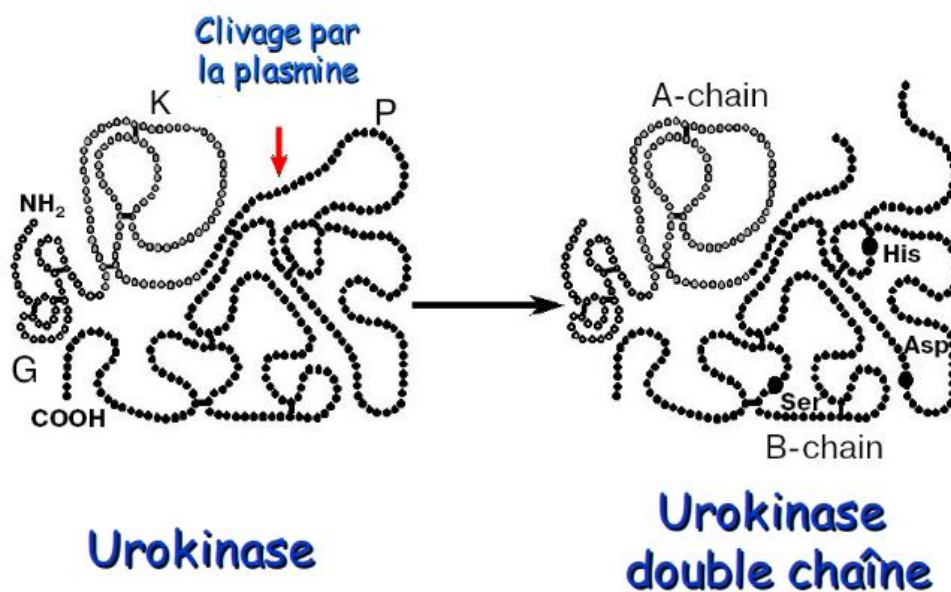


Figure 8. Clivage de l'urokinase

Ces deux agents classiques, SK et UK, n'ont donc pas d'affinité spécifique pour la fibrine, et activent indistinctement le plasminogène circulant et le plasminogène fixé au caillot.

La plasmine formée peut alors déborder ses inhibiteurs physiologiques et la fibrinogénolyse (intéressante si elle réduit la viscosité sanguine donc le risque de rethrombose) peut induire des phénomènes hémorragiques.

1.2 Agents thrombolytiques modernes

1.2.1 Acyl-enzymes

- Ce sont des complexes équimoléculaires de SK et de Lysplasminogène humain, dont le centre actif est masqué par un groupement acylé au niveau de la chaîne légère du plasminogène [47]. Le composé peut donc circuler sans réagir avec les inhibiteurs classiques des protéases.

- La demi-vie chez l'homme est de 100 minutes, ce qui permet une administration unique, en bolus. In vitro, les acyl-enzymes sont environ dix fois plus actifs que la SK. Les deux effets, thrombolytique et fibrinolytique, sont dose-dépendants. Plusieurs essais ont démontré l'efficacité dans l'infarctus du myocarde [39]. Cependant, les taux de réocclusion ne sont pas différents de ceux obtenus avec la SK ou le tPA, pour un taux de complications hémorragiques plus élevé.

1.2.2 *Activateur tissulaire du plasminogène (tPA)*

- ✧ Le tPA est un activateur physiologique de la fibrinolyse, sécrété par les cellules endothéliales. Les préparations purifiées sont obtenues à partir de tissu utérin, de milieux de culture de cellules de mélanome de Bowes et, depuis 1983, par génie génétique (recombinant tPA ou rtPA) [40].
- ✧ Le tPA humain est une glycoprotéine monocaténaire constituée de 527 acides aminés. Deux régions de la molécule sont responsables de la fixation du tPA sur la fibrine : le finger domain, car la chaîne polypeptidique a une forme de doigt, et le kringle responsable de la spécificité du rtPA pour la fibrine.
- ✧ La présence de traces de plasmine conduit à une molécule bicaténaire : une chaîne lourde qui contient les deux kringles, une chaîne légère contenant l'unique site actif. Le tPA thérapeutique existe sous forme bi- ou monocaténaire (alteplase ou saruplase), dont les demi-vies sont différentes. Après synthèse et libération par la cellule endothéliale vasculaire, le tPA est éliminé du plasma selon une courbe biexponentielle [31] (phase a : demi-vie de 5 minutes ; phase b : demi-vie de 40 minutes environ) justifiant une utilisation en perfusion continue ou en bolus rapprochés.
- ✧ L'épuration est essentiellement hépatique intracellulaire.

- ✧ Chez le sujet normal au repos, l'activité du tPA est très faible, le taux de tPA antigène est élevé, en majorité complexé à l'inhibiteur spécifique du tPA (plasminogen activator inhibitor 1 [PAI 1]) : ce PAI 1 réagit également avec l'UK.
- ✧ Les autres inhibiteurs naturels sont l'a-2-antiplasmine, l' a-2-macroglobuline, l'anti-C1 estérase et l' a-1-antitrypsine. In vitro, les activités fibrinolytique et thrombolytique du tPA sont dix fois supérieures à celles des urokinases de haut ou de bas poids moléculaire.
- ✧ La présence de fibrine accélère considérablement la réaction d'activation du plasminogène par le rtPA. Cependant, de fortes concentrations de tPA (observées dans le traitement de l'IDM) peuvent activer le plasminogène circulant, non fixé sur la fibrine, et provoquer ainsi une fibrinogénolyse (35 % en moyenne).

1.3 Nouvelles molécules

Verstraete, Lijnen et Collen en ont présenté une revue complète en 1995 [54]. La recherche s'est orientée dans plusieurs directions :

- augmentation de la spécificité par conjugaison d'anticorps monoclonaux dirigés contre la fibrine à la molécule d'activateur;
- augmentation de l'activité par substitution d'acides aminés au niveau des sites d'activation du rtPA ;
- création de mutants du tPA, possédant une demi-vie plus longue et une activité thrombolytique plus rapide et plus importante.

1.3.1 Mutants et variantes de l'activateur du fibrinogène du type urokinase à simple chaîne (SCU- PA)

Depuis quelques années, les chercheurs ont mis au point des mutants de l'activateur du plasminogène, des chimères, des combinaisons avec des anticorps monoclonaux, et des molécules d'origine animale ou bactérienne. Certaines de ces molécules ont montré des résultats prometteurs sur des modèles animaux de thrombose artérielle ou veineuse.

1.3.2 Mutants et variantes de l'activateur du fibrinogène (t-PA)

Les mutants du tPA ont une demi-vie plus longue que celui-ci et/ou une résistance accrue aux inhibiteurs. Les chimères du tPA sont représentées par différentes fractions de celui-ci ou par l'urokinase-type PA (uPA). On a caractérisé plusieurs thrombolytiques dans la salive du vampire (bat-PA), assez proche du tPA humain. Ces activateurs du plasminogène d'action directe clivent celui-ci directement en plasmine. Il s'agit de l'uPA, du tPA, du DSPA (bat-tPA),

et des mutants ou hybrides du PA. À l'inverse, les activateurs du plasminogène d'action indirecte n'ont pas de rôle biologique propre, mais expriment l'activateur du plasminogène après avoir formé un complexe avec la plasmine. Il s'agit de la SK, de l'acyl-enzyme et de la staphylokinase.

1.3.3 Fibrolase

Une enzyme protéolytique présente dans le venin de *Agkistrodon contortrix* a été purifiée. Elle est composée d'une chaîne polypeptidique de 203 aminoacides. La combinaison de fibrolase et d'anticorps monoclonaux dirigés contre les produits GPIIb/IIIa produit une thrombolyse rapide chez le modèle de thrombose artérielle carotidienne [30].

1.3.4 Staphylokinase

La staphylokinase est une protéine extraite de cultures de *Staphylococcus aureus*. Sur des modèles expérimentaux, sa forme recombinante (STAR) semble moins immunogénique et plus active sur le thrombus que la SK. La staphylokinase forme un complexe avec le plasminogène pour l'activer. En l'absence de fibrine, ce complexe, contrairement au complexe plasminogène-SK, est rapidement neutralisé par l' α -2-antiplasmine. Cette inhibition est retardée en présence de fibrine, ce qui permet une activation préférentielle du plasminogène à la surface de la fibrine. L'obtention de mutants [24] de la STAR pourrait encore diminuer son activité antigénique. Une activité équivalente à celle de la SK ou du tPA a été montrée en pathologie coronaire.

	Nature	Délai d'action	Mode d'action	Posologie	Contre indications propres
Streptokinase	Proteine bacterienne	demi vie 10 à 50 min	Formation avec le plasminogène d'un complexe equimoléculaire Activation du plasminogène libre en plasmine	5000 U.I/ h	Moindre efficacité et augmentation du risque allergique en cas de re-administration de streptokinase ou d'infection streptococcique récente
Urokinase	Enzyme	demi vie 15 min	Transformation du plasminogène en plasmine	1000 à 2000 U.I/kg/ h	Non
Acyl enzymes	Complexe formé de plasminogène humain et de streptokinase	demi vie de 40 min	Après fixation sur le caillot, activation du plasminogène local en plasmine	30 U.I pendant 2 à 5 minutes	Infection streptococcique datant de moins de 6 mois Allergie a l'Anistreplase ou à la streptokinase
Activateur tissulaire du plasminogène rtPA	Glycoprotéine	demi vie de 5 min	Activation de la transformation du plasminogène en plasmine	0,025 mg/kg/h sans dépasser 50 mg	Non
Nouvelles molecules	Recherches en cours				

Tableau III. Récapitulatif des caractéristiques des différents fibrinolytiques

2. Technique de thrombolyse

2.1 Temps de procédure

Dans les années 1980, la durée des thrombolyse dans les protocoles utilisant la SK était de 6 à 96 heures, l'urokinase de 18 à 20 heures, le tPA de 1 à 8 heures.

Ces thrombolyse étaient réalisées en perfusion continue, le contrôle de la lyse étant effectué de façon espacée.

Hess [58] a été l'un des premiers à démontrer l'intérêt du suivi de la thrombolyse pour améliorer la durée de la procédure, et limiter le taux de complications hémorragiques : après positionnement du cathéter à l'intérieur du thrombus et administration d'un premier bolus, la progression de la thrombolyse était suivie par des artériographies répétées, avec instillation de bolus au fur et à mesure de la progression de la thrombolyse. Devant une lésion ne cédant pas rapidement à l'action des médicaments thrombolytiques, une angioplastie transluminale était associée de façon à fractionner le thrombus ou à traiter une sténose athéromateuse concomitante.

En utilisant les mêmes doses de thrombolytiques, Hess [58] a ainsi pu réduire la durée moyenne de ces thrombolyse de 5 heures à 1 heure.

2.2 Procédure

- Une artériographie par ponction antérograde ou rétrograde controlatérale est réalisée. L'avantage de la ponction controlatérale est d'éviter la mise en place d'un cathéter intra-artériel à la racine d'un membre ischémié. La récente occlusion de l'axe artériel est repérée [59].

- Un introducteur ou désilet est mis en place et permet le passage d'un guide hydrophile dans la lumière artérielle. Ce guide doit être passé dans la mesure du possible au travers du thrombus nouvellement formé jusqu'en zone saine. Le franchissement du thrombus par le guide signe généralement un thrombus frais et est prédictif de succès

- Un cathéter multiperforé est monté sur le guide et amené au contact du thrombus

- L'agent fibrinolytique est instillé au contact du thrombus et des clichés artériographiques centrés sur l'extrémité du cathéter multiperforé sont réalisés à intervalles réguliers et rapprochés. La surveillance biologique du taux de fibrinogène est aussi fondamentale.

Au fur et à mesure que la dissolution du thrombus est constatée sur les clichés, le cathéter est avancé.

- Une artériographie complète est indispensable en fin de procédure afin de documenter l'efficacité de la fibrinolyse, de rechercher la lésion sous-jacente en cause et de vérifier notamment l'absence d'embolies distales qui pourraient nécessiter une procédure complémentaire (nouvelle fibrinolyse ou thromboaspiration) [60]

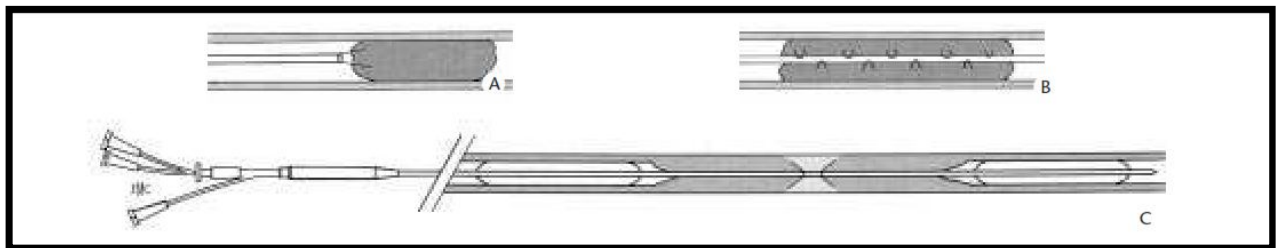


Figure 11. Thrombolyse locorégionale : modalités d'administration [61]

- A. Infusion en amont du thrombus par guide à âme amovible ou cathéter.
- B. Cathéter multifenêtrés assurant la perfusion au sein du thrombus
- C. Cathéter à double ballonnet de Tonnesen

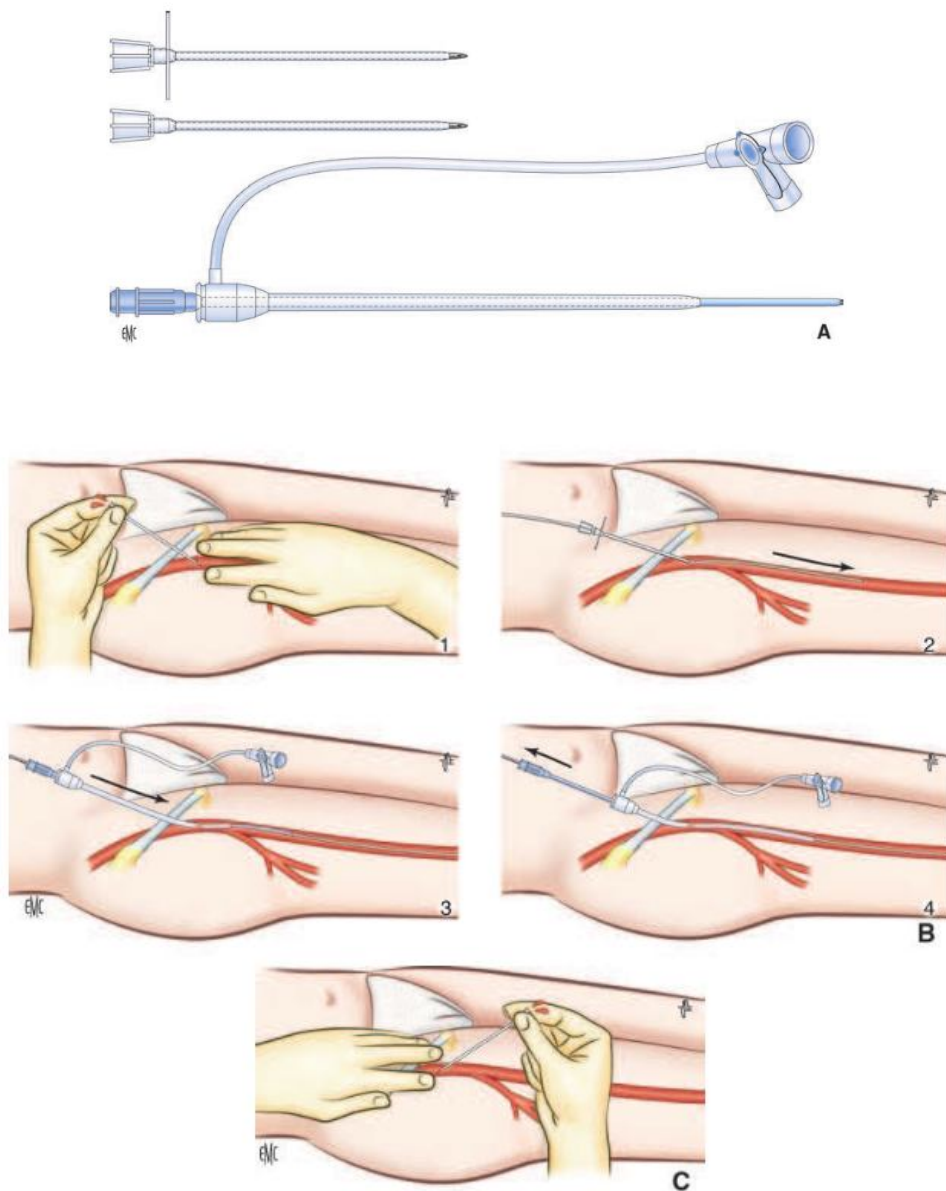


Figure 10. Ponction percutanée [59]

- A. Matériel (aiguilles et introducteurs).
- B. Ponction fémorale antérograde.
- C. Ponction fémorale rétrograde

2.3 Modalités

L'agent thrombolytique peut être administré en amont du thrombus ou au sein de celui-ci à l'aide d'un guide ou d'un cathéter fin. Des guides 0,035 in à âme amovible permettent l'infusion d'une solution thrombolytique par leur extrémité distale ou par des orifices latéraux après retrait de l'âme. Des cathéters fins d'angiographie, 4 ou 5 F, perforés sur une plus ou moins grande hauteur avec une extrémité distale éventuellement borgne, permettent l'infusion de thrombolytique sur toute la hauteur de l'occlusion, ou en amont de celle-ci selon leur position. L'injection d'une certaine quantité de thrombolytiques en amont éviterait les thromboses sur cathéter, qui se voient surtout en cas de thrombolyse prolongée. Hess [22] a montré que, si l'on suit en scopie la progression de la thrombolyse en avançant régulièrement le cathéter dans l'occlusion, on réduit le temps de procédure.

Deux éventualités sont possibles :

- ✓ Si le guide ou le cathéter butent au niveau de l'occlusion, on peut choisir d'administrer le thrombolytique juste en amont de l'occlusion pour éviter de s'engager dans un faux chenal. On avance le cathéter en fonction des progrès de la thrombolyse, jusqu'à passer l'occlusion. Une fois l'occlusion franchie, on peut, selon l'estimation que l'on fait de la quantité de thrombus résiduel :
 - poursuivre l'infusion de thrombolytique dans la zone recanalisée, l'arrêt de la thrombolyse étant alors décidé en cas d'absence d'amélioration du calibre artériel ;

- compléter la thrombolyse par une thrombectomie, une thrombolyse mécanique ou une angioplastie transluminale qui impacte le thrombus résiduel en même temps que la lésion athéromateuse sous-jacente.
- ✓ Si l'occlusion est franchie en totalité, on peut procéder de plusieurs façons :
 - infiltrer le thrombus sur toute sa hauteur par un bolus de thrombolytique avant de commencer l'infusion ;
 - positionner un cathéter fenêtré sur toute la hauteur du thrombus et procéder à une infusion continue ;
 - réaliser une thrombolyse « pulsée » pharmacomécanique en répétant des micro-injections sous pression, faisant pénétrer le thrombolytique dans le thrombus, toutes les minutes.

2.4 Thrombolyse assistée

La thromboaspiration, qui avait été préconisée pour traiter les embolies distales après procédure endovasculaire, a été utilisée en association avec la thrombolyse de façon à réduire la quantité d'agents thrombolytiques et à permettre de réaliser une aspiration à travers un cathéter de 8 F. Cette technique est maintenant réalisée de plus en plus souvent en première intention [49], l'administration d'agents thrombolytiques étant réservée au cas où la thromboaspiration n'est pas efficace, au cas où elle paraît dangereuse (possibilité de lésions pariétales), et au cas où la thrombose s'étend aux artères de jambe, où les cathéters peuvent être plus traumatiques que dans les lésions fémoropoplitées.

L'utilisation de la thrombolyse mécanique comme alternative ou comme complément de la thrombolyse médicamenteuse permet de réaliser rapidement des thrombolyse de longs segments d'artère ou de pontages, en réduisant le risque de complications locales hémorragiques[62].

2.5 Thrombolyse peropératoire

Une thrombolyse peropératoire peut être réalisée par un cathéter descendu dans le lit artériel distal pendant l'intervention chirurgicale [10]. Les protocoles utilisés très variables et le nombre de patients relativement restreint rendent difficile une analyse précise des résultats. Le Tableau 4 rapporte les résultats des principales séries. Gigou et Marzelle [18] ont décrit, en 1989, un procédé de thrombolyse bloquée permettant de traiter les ischémies aiguës par thromboses extensives, en réalisant l'exclusion du membre ischémique par une bande d'Esmach, et en perfusant en continu à l'aide d'une pompe un soluté thrombolytique à fortes doses (50 mg de tPA). Le liquide de lavage était récupéré par une canule insérée dans la veine et le circuit réalisait une circulation extracorporelle locale. Le garrot était lâché en fin de thrombolyse, après artériographie de contrôle, après rinçage par 1 L de sérum physiologique du segment de membre exclu. Dans le membre exclu, les temps de thrombine et de thromboplastine partielle étaient significativement allongés, et le taux de fibrinogène non mesurable, alors que les constantes de coagulation restaient inchangées dans la circulation systémique. Les protocoles utilisés très variables et le nombre de patients relativement restreint rendent difficile une analyse précise des résultats. [5] Le Tableau 5 rapporte les résultats des principales séries. [1, 7, 38,44].

Étude	Occlusion	Nombre de patients	Dose tPA	Résultats tPA	Hémorragie	Dose UK	Résultats UK	Hémorragie UK
Stile	Membre inférieur	249	0,05 m kg ⁻¹ h ⁻¹	tPA = UK	tPA = UK	250 000 UI en bolus 240 000 UI 4 h ⁻¹	UK = tPA	UK = tPA
Shortell	PAOD	73	2 mg h ⁻¹	85 % lyse	non	60 000 UI h ⁻¹	63,7 % lyse	12,4 %
Schweitzer	Membre inférieur < 3 mois	120	5 mg bolus 5 mg h ⁻¹	85 % lyse	non	60 000 UI h ⁻¹	89 % lyse	2,1 %
Sugimoto	PAOD	70	0,5-1 mg h ⁻¹	90 % lyse	2,2 %	90-120 000 UI h ⁻¹	90 % lyse	2,1 %
Meyerowitz	Membre inférieur < 3 mois	32	10 mg bolus puis 1 mg h ⁻¹	75 % lyse	31 %	60 000 UI bolus, puis 60 000 UI h ⁻¹ pendant 20 h	38 % lyse	19 %
Cina	PAOD	58	5 mg bolus puis 1 mg kg ⁻¹	75 % lyse	46 %	150 000 UI bolus, puis 50 000 UI h ⁻¹	79 % lyse	9 %
Mahler	PAOD	234	2 mg h ⁻¹	62 %	9,6 %	1 000 000 UI	50 %	9 %

UK : urokinase ; UI : unités internationales ; PAOD : *peripheral arterial occlusion disease*.

Tableau IV. Etude comparative de l'urokinase et du recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène dans le traitement des occlusions thrombolytiques des membres inférieurs d'après Razavi et al [65]

Tableau 7. Résultats des traitements thrombolytiques peropératoires.

Auteur	Année	Technique	N	Nature	Résultats
Quinones-Baldrich [74]	1989	Thromboembolectomie + thrombolyse	23	SK (n = 7) UK (n = 16)	Succès : 17/23
Norem [75]	1988	Thrombectomie + thrombolyse	19	SK bolus répétés	Amélioration : 100 %
Beard [76]	1993	Thrombolyse après thrombectomie incomplète	30	Infusion continue de SK : 100 000 UI sur 30 min	Amélioration : 75 %
Parent [77]	1989	Thrombolyse après thrombectomie incomplète	28	Bolus de SK ou UK N = 7 N = 21	Succès : 88 %
Comerota [78]	2001	Thrombectomie + thrombolyse	78	Bolus unique ou multiple de : SK : 150 000 UI UK : 500 000 UI rtPA : 20 mg	Succès : 76 % Décès : 8 % Hémorragie : 4 %
Comerota [78]	2001	Membre exclu	9	Infusion continue sur 60 min de 100 mg de rtPA	Succès : 5/9

SK : streptokinase ; UK : urokinase ; rtPA : recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène.

Tableau V. Résultats des traitements thrombolytiques peropératoires [44, 34, 1, 38, 7]

3. Surveillance

- Elle est avant tout clinique et vérifie l'efficacité (recoloration et réchauffement du membre, absence d'apparition de signes neurologiques) et la tolérance du traitement (hémorragie).

- Elle est également artériographique comme expliqué plus haut toutes les 4 à 6 heures.

- Sur le plan biologique, il n'y a pas de corrélation formelle entre le risque hémorragique local ou à distance, et les paramètres biologiques. Le temps de procédure, l'utilisation d'héparine, et la taille des introducteurs utilisés ont également une influence [61].

- Le bilan d'hémostase initial doit comprendre un taux de prothrombine (TP), un temps de céphaline activé (TCA), un temps de thrombine (TT), un dosage de fibrinogène (Fg), une numération globulaire et plaquettaire, en évitant de faire un temps de saignement, en raison du risque important de reprise du saignement si le traitement thrombolytique est actif. La prudence est de répéter un dosage de fibrinogène et un temps de céphaline + activateur toutes les 4 heures pendant le traitement, puis 1 heure et 4 heures après la fin de celui-ci, pour évaluer l'efficacité et le risque hémorragique [61].

- Un taux de fibrinogène inférieur à 1g/L ou chutant de plus de 50 % de sa valeur initiale, un allongement du TCA supérieur à 2,5 fois le temps du témoin (interprétable si $Fg > 1g/L$) indiquent l'arrêt ou la modification de posologie du traitement [61].

IV. AUTRES VOILETS THERAPEUTIQUES

1. Héparine, anti agrégants plaquettaires

1.1 Antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires sont indiqués au long cours dans l'artériopathie chronique des membres inférieurs pour prévenir le risque de décès par infarctus myocardique et le risque d'accident vasculaire cérébral, en particulier chez les claudicants, les opérés d'un pontage périphérique et les patients ayant bénéficié d'une angioplastie. Le traitement de référence est l'aspirine à une dose quotidienne de 80 à 326 mg. Le bénéfice du clopidogrel par rapport à l'aspirine a été suggéré par l'analyse d'un sous-groupe de l'étude CAPRIE, mais n'est pas jugé suffisant par la conférence de consensus de l'ACCP [43] en 2004 pour le recommander par rapport à l'aspirine. Aucune étude actuelle ne démontre le rôle des antiagrégants dans la prévention de la progression de l'athérosclérose.

Les études comparatives en angioplastie périphérique datant des années 1990 ne démontraient pas de bénéfice par rapport au placebo, avec un risque accru de complications hémorragiques. Cependant, ces études datent d'une période où le recours aux endoprothèses était moins fréquent. L'utilisation d'antiagrégants autour d'une angioplastie périphérique est actuellement justifiée par extrapolation des études effectuées dans l'angioplastie coronaire. Dans cette pathologie, on a même établi le bénéfice de la prescription simultanée de deux médicaments dont le mode d'action sur l'agrégation plaquettaire diffère : aspirine et clopidogrel. En angioplastie périphérique, le risque majoré de complications hémorragiques et l'absence de bénéfice prouvé font discuter cette

association, en dehors de cas particuliers, comme par exemple l'angioplastie des artères de jambe, dont le calibre est proche de celui des coronaires, même si de nombreux éléments (structure histologique, régime circulatoire, diffusion de l'athérome) diffèrent entre ces deux territoires. La plupart des équipes ont recours à l'aspirine (de 75 à 162 mg/j), débutée avant la procédure et poursuivie ensuite au long cours. Le taux assez élevé d'échecs en pathologie périphérique par rapport aux coronaires, le recours plus fréquent aux endoprothèses, justifient néanmoins l'étude du bénéfice éventuel de protocoles plus efficaces.

1.2 Anticoagulants

Le bénéfice au long cours des antivitamine K ou des différentes héparines dans l'artériopathie périphérique n'a pas été établi. Le rôle et la posologie des héparines, pendant ou au décours des interventions endovasculaires, n'a pas été plus démontré que pendant la chirurgie classique. Le risque de thrombose lié à la mise en place d'introducteurs ou à l'interruption du flux artériel pendant le gonflage du ballon d'angioplastie justifie pour beaucoup la même attitude que lors d'une chirurgie classique : administration d'un bolus de 50 à 150 U/kg en début de procédure, éventuellement répété (50 U/kg) toutes les 60 à 120 minutes en cas de procédure longue. Un cas particulier est celui des introducteurs de gros calibre dont les accidents thromboemboliques sont souvent prévenus par une irrigation continue de sérum hépariné par le port latéral de l'introducteur : l'efficacité de ce procédé est liée à l'effet anticoagulant de l'héparine (faible posologie, mais débit élevé d'irrigation), mais aussi à l'absence de stase sanguine du fait de l'irrigation continue.

2. Angioplastie, traitement endovasculaire

2.1 Embolectomie chirurgicale

L'embolectomie par cathéter de Fogarty [16], introduite en 1963, a transformé le pronostic des embolies artérielles. Cette technique est simple, rapide, efficace et peut être réalisée sous anesthésie locale. Elle permet une désoblitération rétrograde et antérograde aussi étendue que nécessaire. La voie d'abord est dictée par la clinique [56]. Pour les membres inférieurs, on aborde en général le trépied fémoral au niveau de l'aîne, ou bien l'artère poplitée distale

Le cathéter de Fogarty (dont le diamètre est adapté au calibre du vaisseau) est introduit par l'artériotomie, après contrôle proximal et distal du vaisseau. Après avoir traversé le caillot, le ballonnet est gonflé doucement et le cathéter retiré avec prudence, le gonflage étant interrompu dès qu'apparaît une résistance au retrait. La réapparition du flux artériel et des pouls distaux ne dispensent en aucun cas d'un contrôle artériographique sur table.

2.2 Thromboaspiration

Le principe consiste à aspirer le thrombus par l'intermédiaire d'un cathéter introduit par voie percutanée (Désilett) présentant un orifice unique. L'orifice distal est mis au contact du thrombus, une seringue de 50 mL permet de récupérer le thrombus fragmenté par effet ventouse. L'ensemble de la procédure est réalisée sous anticoagulation à dose efficace.

Les indications sont les occlusions à l'étage fémoropoplité (partie terminale de la fémorale superficielle et trépied jambier) récentes (moins de 10 jours), courtes (inférieures à 15 cm), sur artères saines ou pathologiques. Elle est

parfaitement adaptée au traitement des occlusions emboliques du trépied jambier. En cas de thrombose in situ localisée, la thromboaspiration associée à une angioplastie, précédée si besoin d'une courte fibrinolyse in situ est une technique de remplacement intéressante chez des patients à haut risque chirurgical [4].

Cette technique présente l'avantage d'un moindre traumatisme de l'endothélium par rapport à l'utilisation de la sonde de Fogarty. Elle est plus rapide, moins dangereuse, moins coûteuse et présente beaucoup moins de contre-indications que la fibrinolyse in situ [13].

2.3 Chirurgie restauratrice

Les pontages artériels en urgence sont indiqués, en première intention, dans certains cas de thrombose sur artères pathologiques, ou, en seconde intention, après réalisation des techniques endovasculaires.

La réalisation de ces pontages nécessite de trouver un axe donneur et un axe receveur, avec un lit d'aval satisfaisant. Le trajet du pontage peut être physiologique ou extra-anatomique. Le choix des matériaux à utiliser (veines, polytétrafluoéthylène [PTFE], Dacron) est fonction de la localisation de l'oblitération. Pour les occlusions iliaques le pontage pourra être aortofémoral, croisé fémorofémoral ou axillofémoral. Pour les occlusions poplitées, ils seront réalisés au mieux à l'aide de la veine saphène interne en position fémoropoplité ou fémorojambiers.

Dans le cas particuliers de la dissection aortique, lorsque l'ischémie est unilatérale, le traitement consiste à effectuer un pontage fémorofémoral ; en cas d'ischémie bilatérale, la revascularisation est alors assurée par un pontage axillobifémoral.

2.4 Gestes associés

2.4.1 Aponévrotomies

Un œdème important après le geste de revascularisation est responsable d'une augmentation de pression dans les loges musculaires (surtout dans la loge antérieure). Cela empêche le retour veineux, et une circulation distale adéquate au niveau du membre menacé. Les aponévrotomies de décharge permettent de diminuer la pression dans le compartiment musculaire, et donc d'améliorer la circulation distale en ouvrant les loges ostéofibreuses. La principale complication de l'aponévrotomie est le sepsis qui risque de compromettre le membre ischémié, mais aussi la vie du patient.

Ses indications varient selon les équipes chirurgicales, quasi systématiques pour certains [6], plus rares pour d'autres [13]. Un enregistrement des pressions intramusculaires peut aider à la décision, une valeur supérieure à 30 mmHg impose la décompression de manière urgente. En cas d'interventions précoces, elles seront faites à ciel ouvert à l'approche de la sixième heure d'ischémie. Ces aponévrotomies doivent être larges et intéresser les quatre loges musculaires (antérieures, externes, postérieures, profondes et superficielles) ; on réalise deux incisions antéroexterne et postéro-interne qui s'étendent du genou à la malléole.

2.4.2 Lavage de membre

Le lavage de membre a des indications précises : ischémie grave (sensitivomotrice) vue tardivement et/ou ischémie de territoire très important (carrefour aortique). Il est réalisé, après canulation artérielle, avec du sérum physiologique ou bicarbonaté ou des solutés de reperfusion (solution de Fabiani). L'axe veineux étant ouvert pour évacuer le retour du liquide de lavage, on perfuse 1 L de sérum par membre inférieur.

2.4.3 Amputation

L'amputation doit parfois être réalisée d'emblée lorsqu'il existe des signes d'ischémie dépassée, en particulier lorsque le pronostic vital du patient est mis en jeu.

Insistons sur le fait qu'une artériographie est indispensable après tout geste de revascularisation quelle que soit la technique employée. Une angioscopie peut remplacer ou compléter cette artériographie peropératoire.

Matériel et méthode

I. CRITÈRES D'INCLUSION

- Occlusions aiguës (ou subaiguës) sur artères athéromateuses présentant des lésions diffuses préexistantes
- Embolies artérielles « non chirurgicales » en raison du caractère trop distal ou multiple des emboles
- Complications des procédures radiologiques (artériographie, angioplastie percutanée)

II. CRITÈRES D'EXCLUSION

Elles sont représentées par les contre indications tel que mentionné plus haut :

- Accident vasculaire récent datant de moins de 2 mois
- Diathèse hémorragique active
- Hémorragie digestive active (< 10 jours)
- Antécédent neurochirurgical (intracrânien ou rachidien) récent de moins de 3 mois
- Traumatisme intracrânien de moins de 3 mois
- Réanimation cardio-pulmonaire de moins de 10 jours
- Chirurgie non vasculaire majeure ou traumatisme de moins de 10 jours
- Hypertension artérielle non contrôlée (systolique supérieure à 180 mm Hg, diastolique supérieure à 110 mm Hg)
- Tumeur intracrânienne

- Chirurgie ophtalmologique récente
- Insuffisance hépatique avec coagulopathie
- Endocardite bactérienne
- Grossesse

III. DONNÉES RECUEILLIES

Première observation

Date d'hospitalisation : 18/12/2010

Age : 55 ans

Sexe : Masculin

Origine géographique : Algérie

Motif d'hospitalisation : Ischémie résiduelle de l'avant pied gauche avec pontage perméable

Antécédents :

- Médicaux : un tabagisme chronique à 20 paquets/année
- Chirurgicaux : un pontage distal poplito-tibial postérieur sous articulaire 12 jours auparavant pour une ischémie aigue du membre inférieur gauche, le malade étant sous Sintrom® et Aspégic® 80 mg/j
- Familiaux : non

Histoire de la maladie

- Remonte à 20 jours de son hospitalisation par l'installation d'une douleur du pied gauche pour laquelle il a été admis au service et a bénéficié d'un pontage distal poplito-tibial postérieur sous articulaire.
- Le patient a été ré hospitalisé pour une ischémie résiduelle de l'avant pied gauche.

Examen clinique

- Avant pied gauche froid avec abolition des pouls distaux.
- Pas d'angor, pas de dyspnée.
- TA : 120/92, fréquence cardiaque à 90 BPM, poumons secs, auscultation cardiaque normale, absence de signes d'insuffisance cardiaque droite

Le reste de l'examen somatique est sans particularités

Examens para cliniques

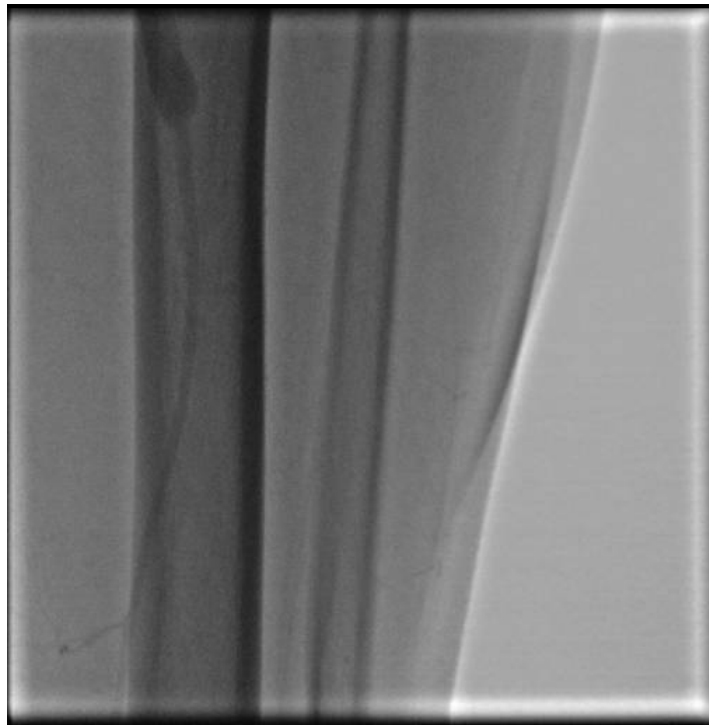
- ECG normal
- Biologie :
 - Hémogramme sans particularités, INR à 3,78 après arrêt du Sintrom
- Exploration radiologiques :
 - Radiographie de poumons normale
 - Artériographie du membre inférieur gauche par voie controlatérale :
 - Athérome sévère prédominant sur les axes jambiers
 - Pontage perméable avec occlusion de l'artère tibiale postérieure dans son 1/3 distal

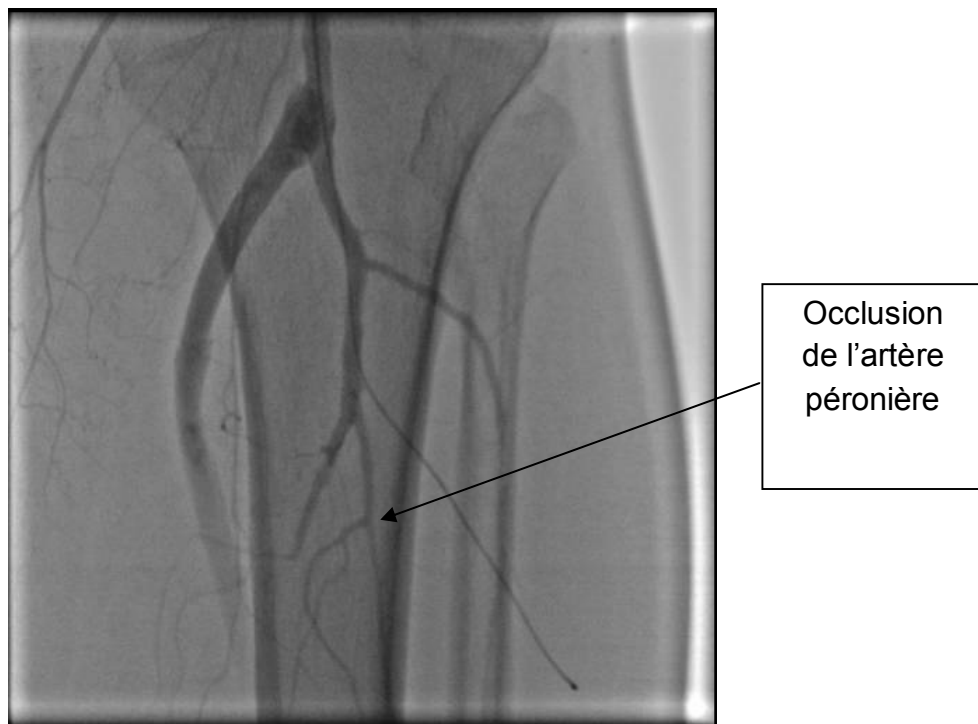
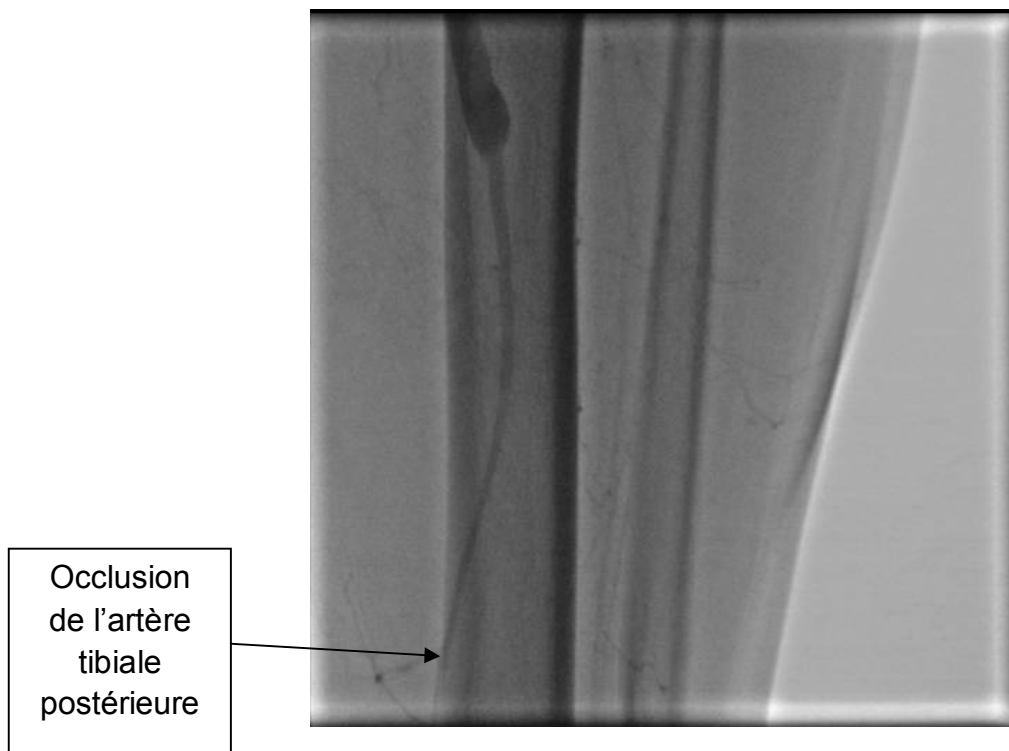
Conclusion

Patient de 55 ans ayant comme facteur de risque cardiovasculaire âge, sexe et tabagisme chronique et comme antécédents chirurgicaux un pontage distal poplito tibial postérieur, admis pour une ischémie résiduelle de l'avant pied gauche et dont l'artériographie du membre inférieur gauche a objectivé un pontage sous articulaire perméable et une thrombose distale des axes jambiers.

Traitement

- Le patient a bénéficié d'une thrombolyse in situ à la Streptokinase.
- Ponction antérograde de l'artère fémorale commune gauche
- Mise en place du Desilet 4F au niveau de l'artère fémorale superficielle
- Mise en place d'une sonde droite multi perforée 4F au niveau de la partie proximale du pontage
- Cette thrombolyse a été faite à une dose de charge de 100 000 UI de Streptokinase et une dose d'entretien de 10 000 UI par heure.
- L'entretien a été maintenu pendant 05 heures puis arrêtée après un dosage des plaquettes $< 50.000/mm^3$, un TP $< 10\%$ et un taux de fibrinogène à 1,5 g/l.

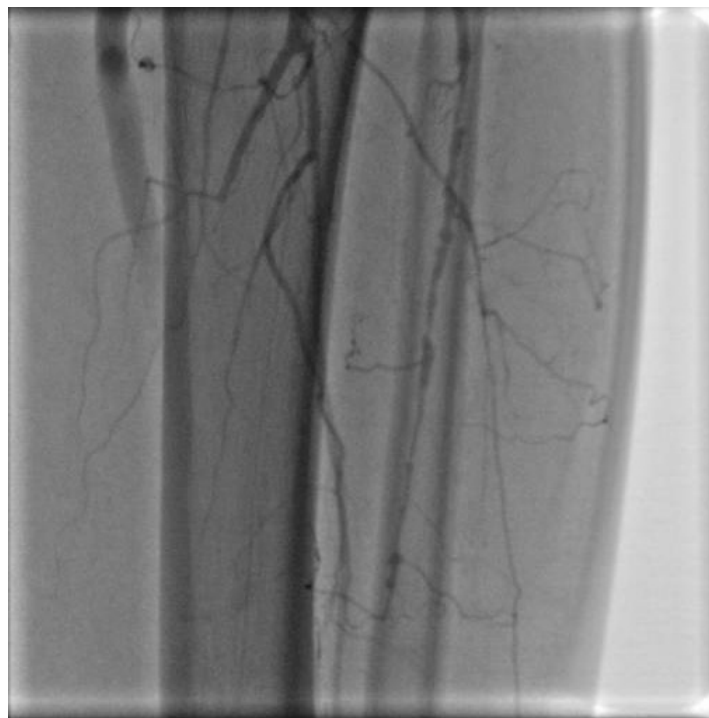






Evolution

- Sur le plan clinique : a été favorable avec réchauffement de l'avant pied et disparition de la douleur.
- Sur le plan radiologique : l'artériographie post thrombolyse a objectivée une reperméabilisation des parties proximales de l'artère tibiale postérieure ainsi que de l'artère péronière avec un début d'apparition de l'arche plantaire
- Complications : Le patient a présenté ensuite un hématome du Scarpa gauche traité par compression.
- Une anti coagulation a été reconduite par Anti-Vitamine K, Sintrom ½ comprimé par jour avec un INR dans une fourche thérapeutique.



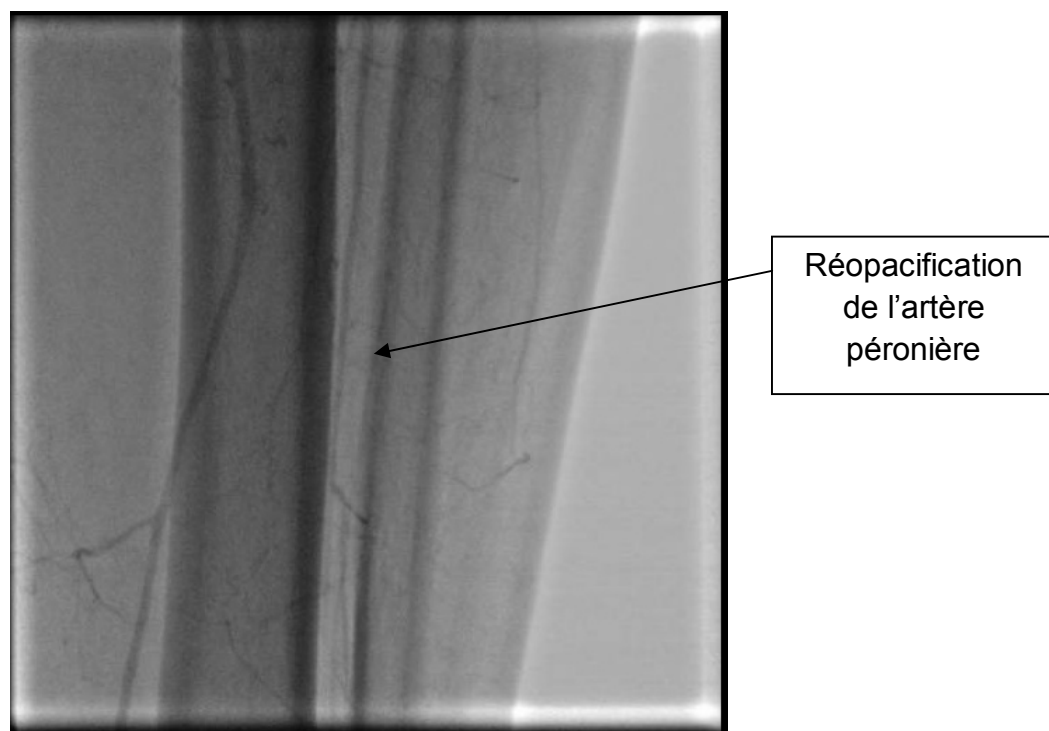
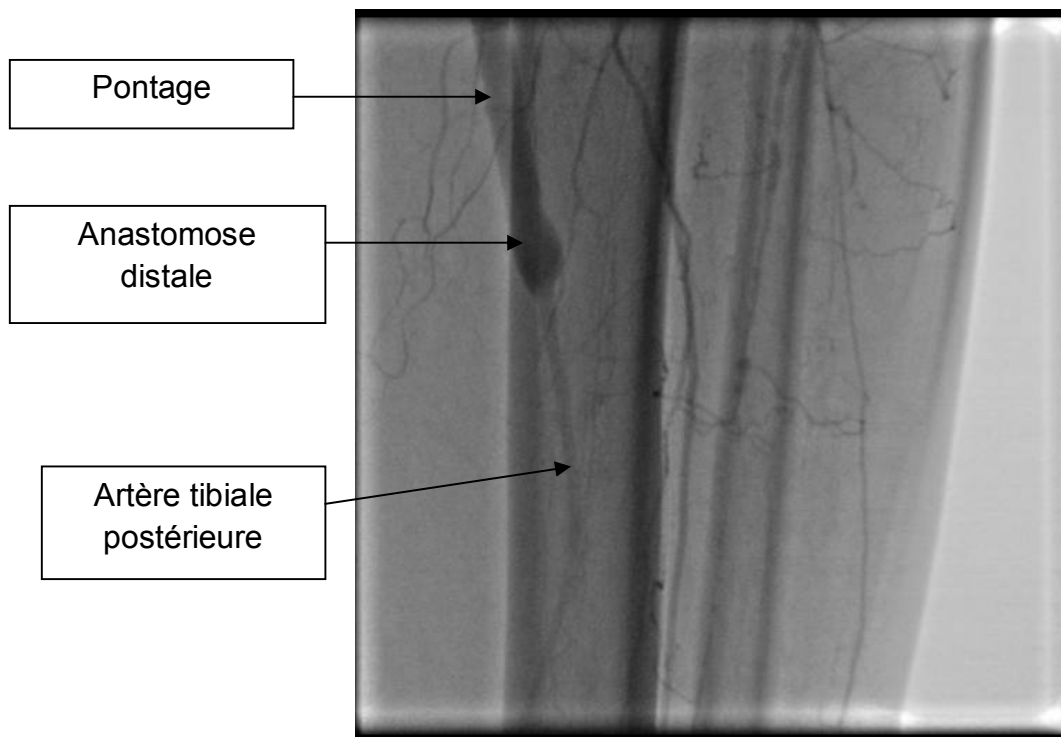
Artère
poplitée



Anastomose
proximale



Résultat immédiat



Deuxième observation

Date d'hospitalisation : 26/12/2009

Age : 58 ans

Sexe : Féminin

Origine géographique : Salé

Motif d'hospitalisation : Ischémie aigue du membre inferieur droit

Antécédents :

- Médicaux : un diabète sous Antidiabétiques oraux (Metformine) depuis 2001
- Chirurgicaux : Non
- Gynéco obstétricaux : G3P3, 3 enfants vivants
- Familiaux : Non

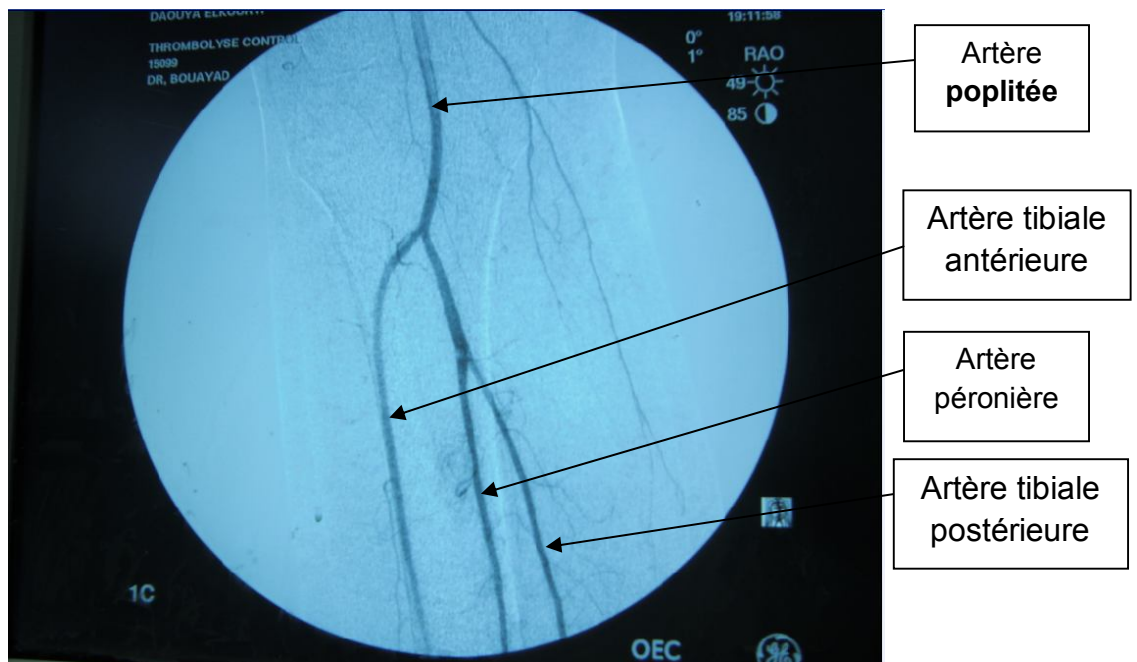
Histoire de la maladie : Remonte au 1/12/2009 par l'installation progressive d'une douleur du pied droit

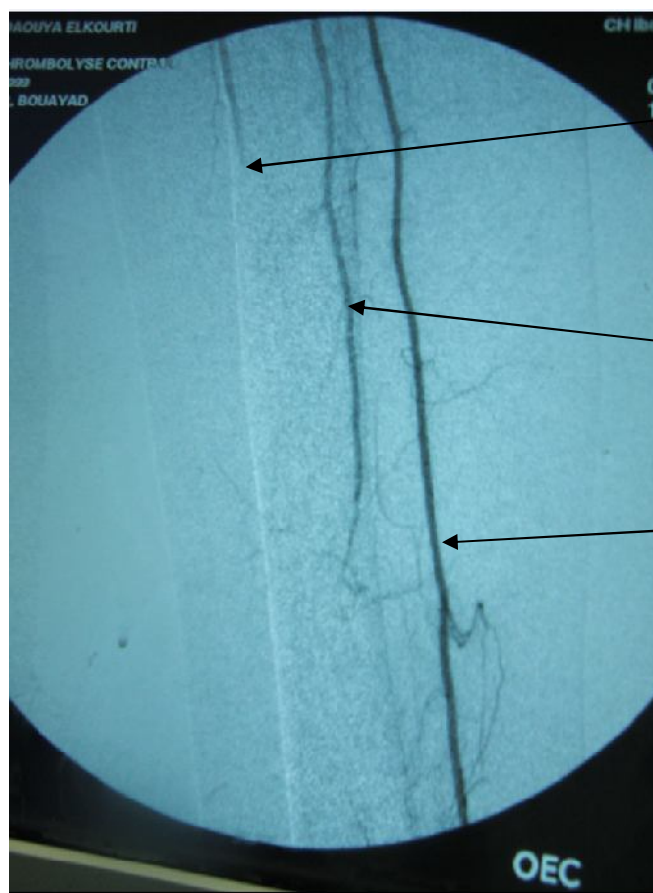
Examen clinique :

- Pas d'angor, pas de dyspnée, claudication intermittente
- TA : 120/85, fréquence cardiaque 82 BPM, auscultation cardiaque normale, absence de signes d'insuffisance cardiaque droite, poumons secs
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Examens para cliniques :

- Radiographie thoracique normale
- ECG normal
- Echographie trans thoracique normale
- Hyperglycémie à 1.9 g /l
- Exploration radiologiques :
 - Artériographie des membres inferieurs : objective une occlusion de l'artère tibiale antérieure dans son 1/3 moyen, de l'artère tibiale postérieure et de l'artère péronière dans leurs 1/3 distal

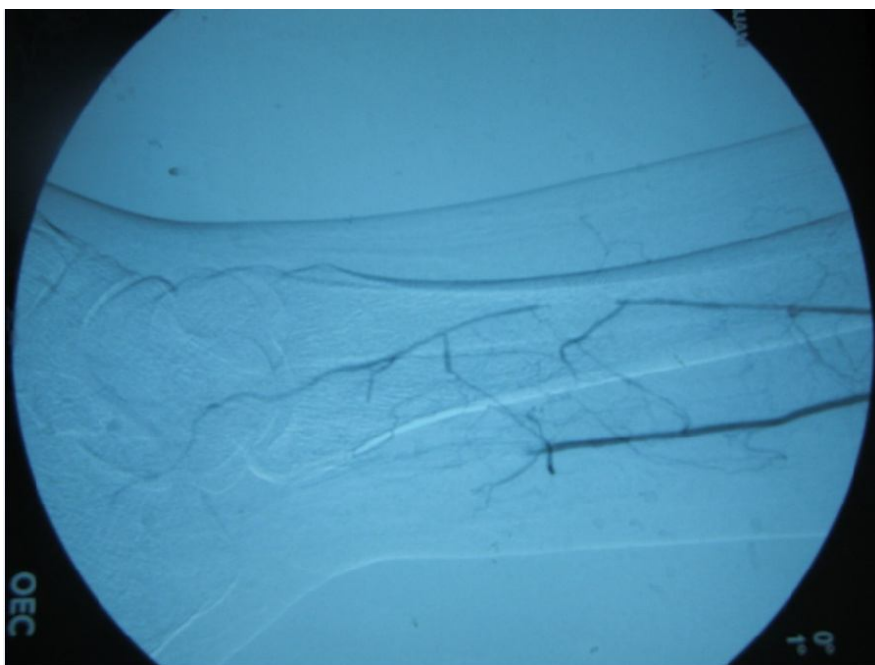




Artère tibiale antérieure
occluse dans son
1/3 moyen

Artère
péronière

Artère tibiale
postérieure



Conclusion

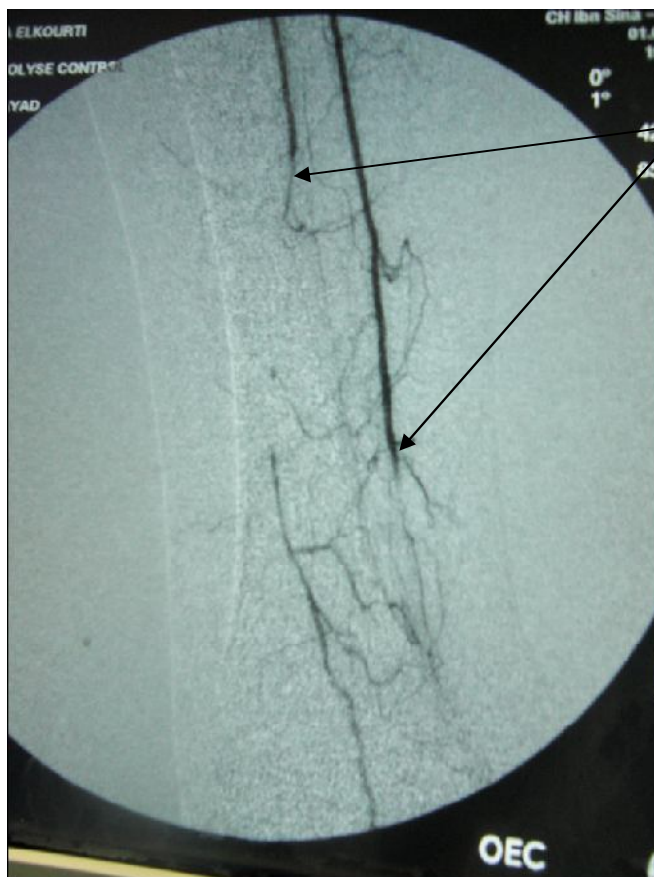
Patiente de 58 ans, diabétique depuis 8 ans, et qui présente depuis 1 mois une ischémie subaiguë du pied droit avec des lésions distales des axes jambiers

Traitement

- La patiente a bénéficié d'une thrombolyse in situ par Alteplase
- Ponction antérograde de l'artère fémorale commune droite.
- Mise en place du Desilet 4F au niveau de l'artère fémorale superficielle
- Mise en place d'une sonde droite multi perforée 4F
- Perfusion par Alteplase in situ à la dose de 0,1 mg/kg/h.
- Cette thrombolyse d'entretien a été maintenue pendant 05 heures puis arrêtée après un bilan d'hémostase perturbé (fibrinogène <1 g/l)

Evolution

- Sur le plan clinique : persistance des douleurs au niveau de l'avant pied droit et froideur nécessitant une amputation de Chopart
- Sur le plan radiologique : absence de reperméabilisation des axes jambiers avec aggravation des lésions et occlusion de l'artère tibiale antérieure



Persistance des occlusions de l'artère tibiale postérieure et péronière avec aggravation des lésions de l'artère tibiale antérieure



Thrombose
du tronc
tibio-péronier

Troisième observation

Date d hospitalisation : 31/12/2009

Age : 56 ans

Sexe : Masculin

Origine géographique : Marrakech

Motif d hospitalisation : Ischémie aigüe du membre inférieur gauche

Antécédents :

- Médicaux : un diabète depuis 12 ans sous insuline, un ulcère gastrique traité par IPP, un déficit en protéine C/protéine S, un tabagisme chronique à 30 paquets/année non sevré
- Chirurgicaux :
 - Une sympathectomie lombaire faite en 2007 au CHU de Casablanca pour claudication intermittente
 - Une angioplastie avec stenting de l'AFS gauche faite pour claudication sévère du MIG en 2008
- Familiaux : non

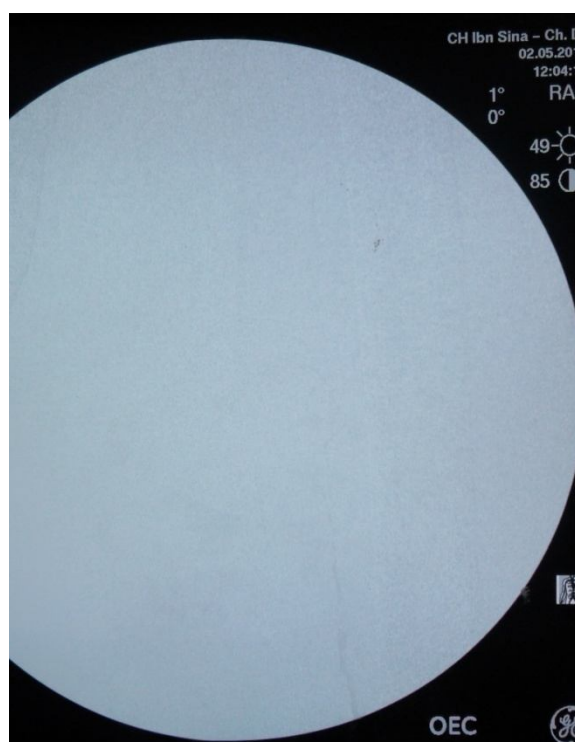
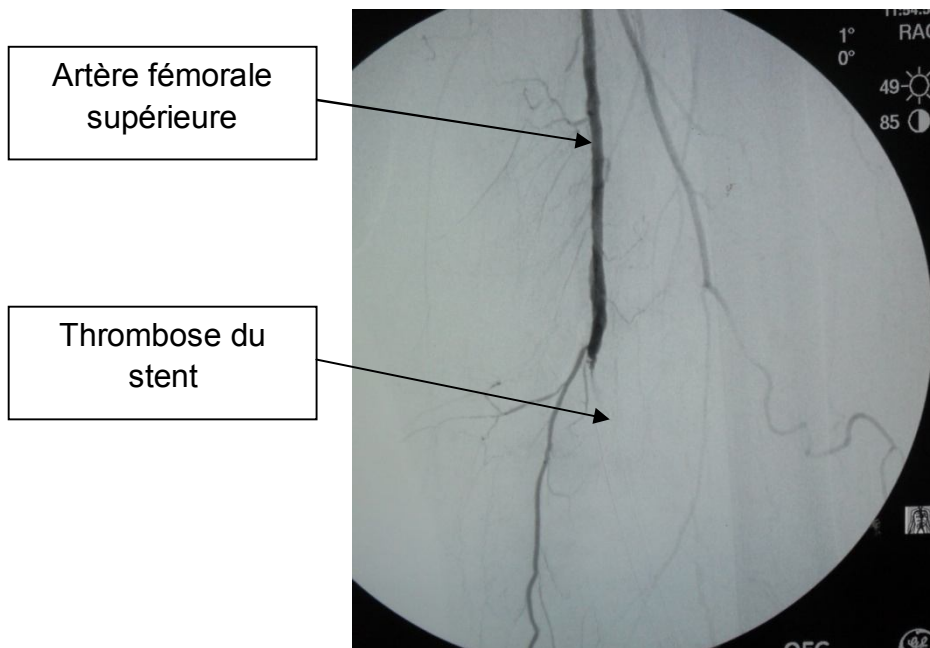
Histoire de la maladie : Remonte à 1 mois de son hospitalisation par l'apparition de douleurs du pied gauche puis apparition de troubles trophiques

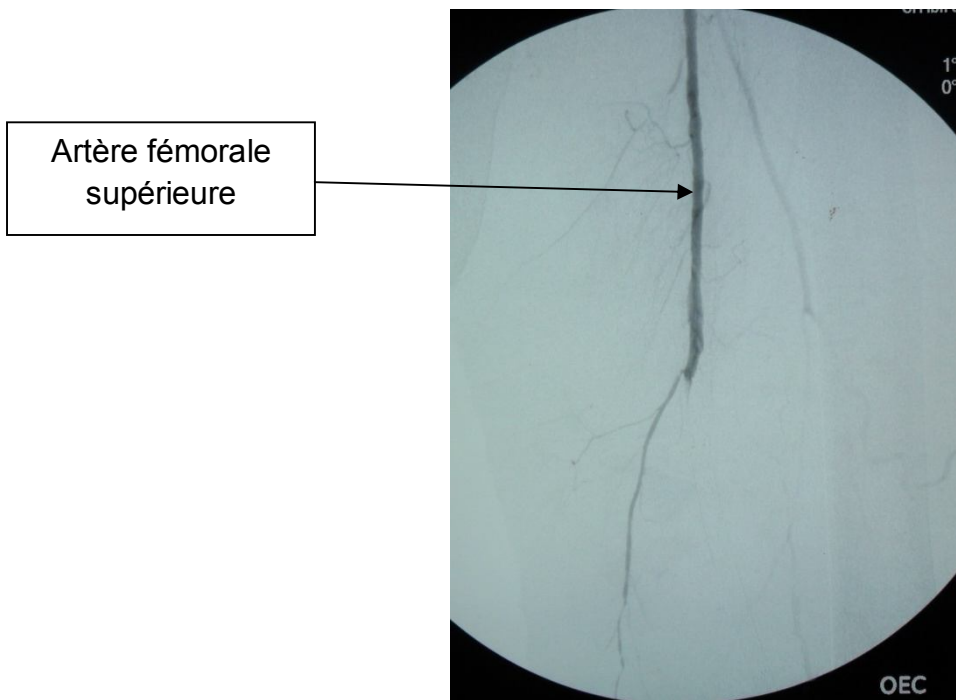
Examen clinique :

- TA : 147/89, fréquence cardiaque 85 BPM, auscultation cardiaque normale, absence de signes d'insuffisance cardiaque droite, poumons secs
- Pas d'angor, pas de dyspnée, claudication intermittente
- Abolition du pouls poplité
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités

Examens para cliniques

- Biologie
 - Hémogramme : anémie hypochrome microcytaire
 - Ionogramme : hyperglycémie à 2,21g /l
- ECG normal
- Radiologie :
 - Radiographie de poumons normale
 - Echo doppler artériel du membre : occlusion du stent de l'artère fémorale supérieure
 - Artériographie des membres inférieurs : l'opacification artériographique par voie controlatérale objective un thrombus de stent depuis son 1/3 moyen avec absence d'opacification en distalité





Conclusion

Patient de 56 ans ayant comme facteurs de risque cardiovasculaire l'âge, le sexe, le diabète et le tabagisme et comme antécédents chirurgicaux un pontage fémoro poplité admis pour une ischémie aigue du membre inferieur gauche, et qui présente depuis 1 mois des douleurs du pied gauche avec installation de troubles trophiques

Traitement

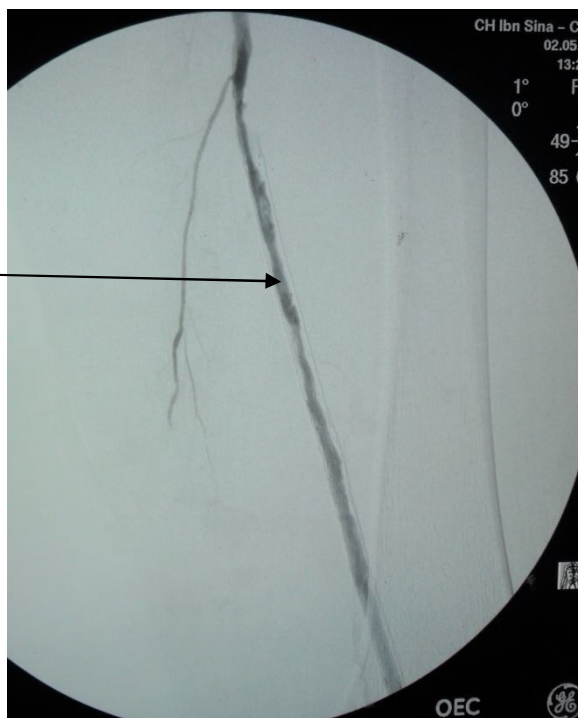
- Le patient a bénéficié d'une thrombolyse in situ par Alteplase
- Ponction antérograde de l'artère fémorale commune gauche
- Mise en place du Desilet 4F au niveau de l'artère fémorale superficielle
- Mise en place d'une sonde droite multi perforée 4F au niveau du pontage

- Perfusion d'Alteplase :
 - 1 cc en bolus
 - Réalisation d'une artériographie visualisant la libération d'un petit segment d'artère
 - Perfusion du reste de l'ampoule d'Alteplase dans 100 cc de sérum salé en perfusion lente dans le cathéter durant 4h.
 - Fin de la thrombolyse après artériographie finale satisfaisante

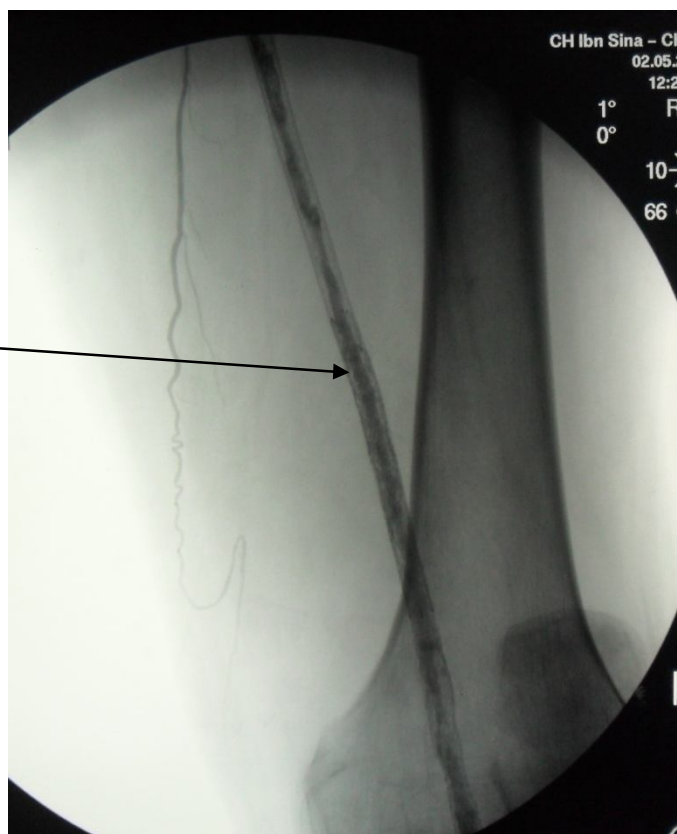
Evolution

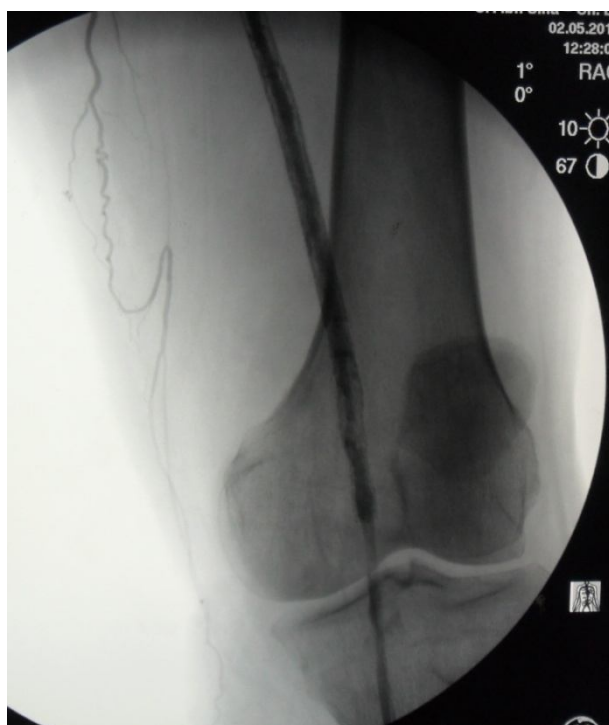
- Sur le plan clinique :
 - Evolution favorable avec diminution des douleurs et réchauffement du membre inférieur gauche et apparition d'un pouls poplité
 - Hématome évacué aux urgences et drainage
- Sur le plan radiologique : recanalisation du stent avec bonne opacification de l'artère poplitée de même que le 1/3 proximal des axes jambiers

Début de
reperméabilisation
du stent

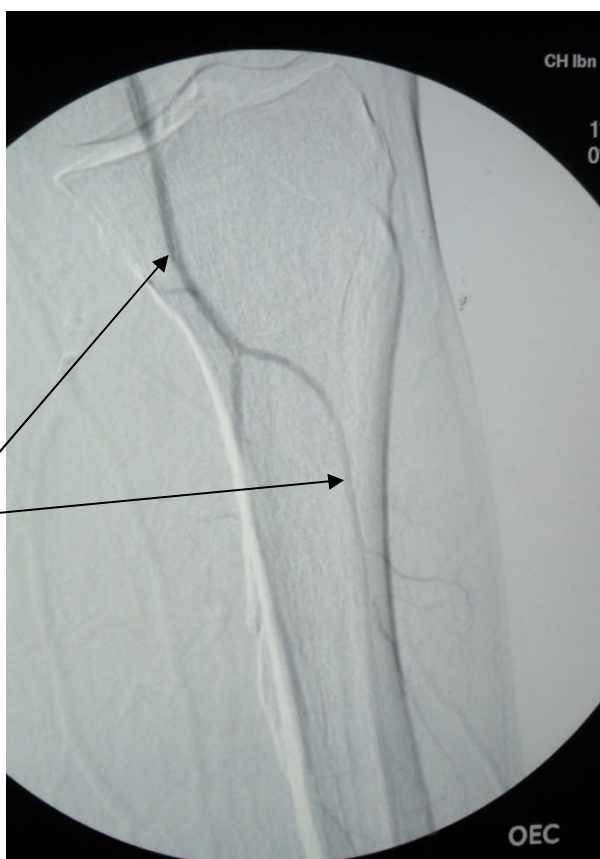


Reperméabilisation
du stent

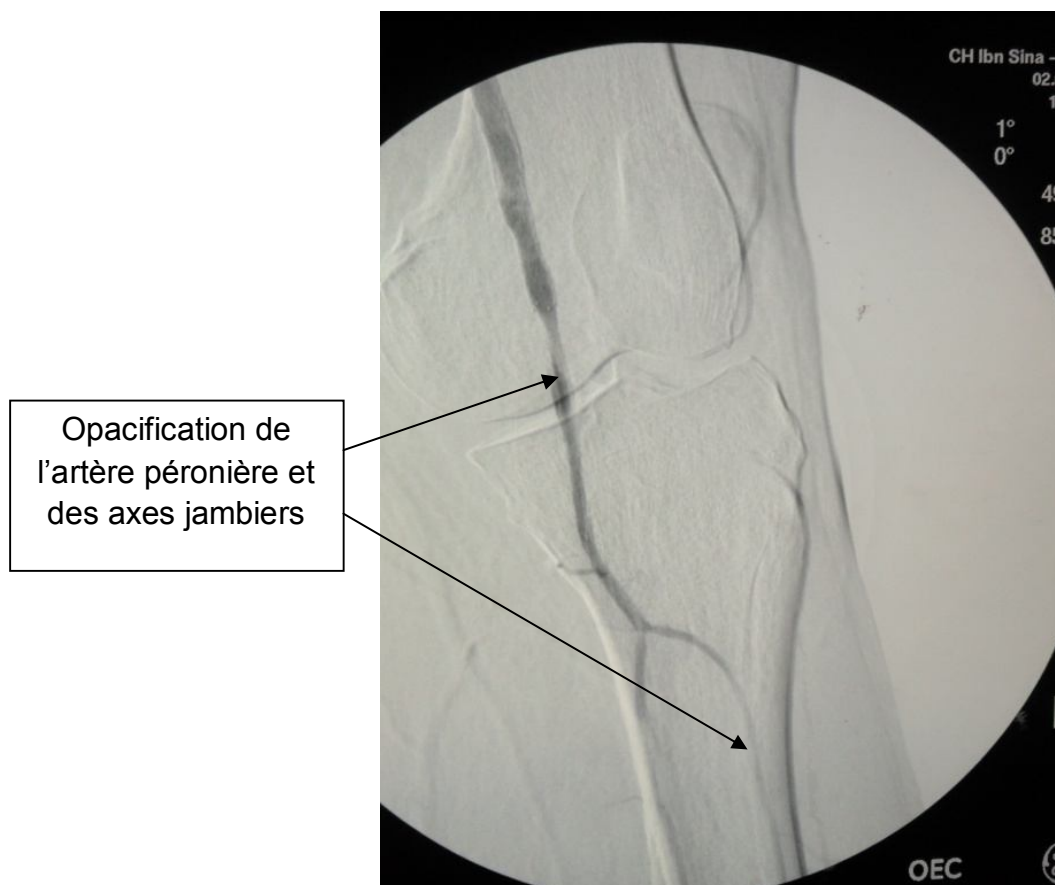




Reperméabilisation
du stent



Début
d'opacification de
l'artère péronière et
des axes jambiers



Discussion

A travers notre discussion, nous allons essayer de répondre à 3 questions :

- La faisabilité de la thrombolyse dans la prise en charge de l'ischémie aigue du membre inferieur,
- La comparaison des résultats de la thrombolyse par rapport à la chirurgie qui était jusque là le traitement de première intention de l'ischémie aigue du membre inferieur,
- Et enfin quel produit choisir.

I-FAISABILITÉ

La thrombolyse in situ dans le traitement de l'ischémie aigue du membre inferieur est faisable. En effet les séries que nous avons compilées montrent des taux de complications qui restent acceptables pour le traitement de l'ischémie aigue du membre inferieur :

- Pour la thrombolyse par Streptokinase :
 - Graor [17] retrouve 9% d'hémorragies graves pour une série de 93 patients
 - Katzen [28] retrouve 9% d'hémorragies graves pour une série de 65 patients
 - Becker [2] retrouve 12% d'hémorragies graves pour une série de 57 patients

- Pour la thrombolyse par rt-PA :
 - Hess [64] retrouve 0,3% d'hémorragies majeures pour une série de 304 patients
 - Decrinis [63] retrouve 3% d'hémorragies majeures pour une série de 60 patients
 - Verstraete [2] retrouve 4% d'hémorragies majeures pour une série de 50 patients

Dans les cas que nous rapportons, il n'ya pas eu de complications sévères notamment hémorragiques

II.COMPARAISON THROMBOLYSE IN SITU VS CHIRURGIE

Une revue exhaustive de la littérature de langue anglaise a été réalisée par Palfreyman et al. en 1995 [83] afin d'essayer d'analyser les résultats objectifs du traitement thrombolytique, comparé à la chirurgie conventionnelle dans le traitement des oblitérations artérielles aiguës.

Trente-quatre publications ont été retenues, dont six rapportaient les résultats d'essais prospectifs contrôlés, menés avec une méthodologie satisfaisante [36, 50, 84-87].

D'autres études, comportant des revues générales [86-88] ou des études non randomisées ou des études rétrospectives [64,86-89] n'ont pas été retenues.

Les conclusions globales de cette méta-analyse montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le traitement thrombolytique et le traitement chirurgical, en ce qui concerne le taux d'amputations majeures (risque relatif 0,893 avec un intervalle de confiance de 0,576, ni en ce qui concerne la mortalité (RR :1,24), avec un intervalle de confiance à 1,1).

Le risque de complications hémorragiques était significativement augmenté par le traitement thrombolytique (RR : 2,94)

Nous proposons ci-dessous une rétrospective des principales études :

1. Etude Nilsson [33]

- L'étude de Nilsson a comparé les résultats de la chirurgie et de la thrombolyse par activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA).
- L'étude a porté sur 20 patients ayant développé une ischémie depuis plus de 24 heures mais moins de 14 jours.
- 9 patients randomisés pour la chirurgie ont été opérés sous anesthésie épidurale et 11 patients du groupe thrombolyse ont reçus 30 mg de rt-PA pendant 3 h à travers un cathéter placé dans le thrombus et avancé au fur et à mesure que la lyse était réalisée.
- La thrombectomie a permis une restitution immédiate du flux sanguin dans six cas sur neuf, dans trois cas, une procédure de pontage a été effectuée, et l'une d'elles a échoué entraînant une amputation.
- La thrombolyse a donné un bon résultat primaire dans six cas qui ont duré chez quatre d'entre eux. Trois patients ont bénéficiés par la suite d'une angioplastie transluminale percutanée. Une lyse partielle a été observée dans deux cas et deux autres ont échoué. Cinq ont du être opérés avec trois dérivations et deux embolectomie à la sonde de *Fogarty*. Il n'y avait aucune mortalité à l'hôpital et il n'y avait pas de complications hémorragiques dues au traitement par rt-PA dans cette série.
- Dans 19 cas sur 20, la circulation a été rétablie.

2. Etude de Rochester [37]

- L'étude a concerné 57 patients présentant une ischémie aigue depuis moins de 7 jours. Ils ont été repartis au hasard en 2 groupes : 1 groupe a bénéficié de thrombolyse à l'urokinase et l'autre groupe de la chirurgie. Les critères primaires de l'étude étaient le sauvetage de membre et la survie.

- La thrombolyse a permis de rétablir la circulation sanguine chez 40 patients (70%). Bien que le taux cumulé de sauvetage de membre était similaire dans les deux groupes de traitement (82% à 12 mois), le taux de survie cumulé a été significativement améliorée chez les patients randomisés dans le groupe thrombolyse (84% vs 58% à 12 mois, $p = 0,01$). Les différences de mortalité semble être principalement attribuables à une augmentation de la fréquence des complications cardio-pulmonaires à l'hôpital dans le groupe de traitement chirurgical (49% vs 16%, $p = 0,001$).

- Les avantages de la thrombolyse ont été obtenus sans différences significatives dans la durée de l'hospitalisation (médiane de 11 jours) et avec seulement de modestes augmentations des coûts hospitaliers pour le traitement thrombolytique (médiane \$ 15.672 contre \$ 12.253, $p = 0,02$).

3. Etude Stile [50]

- L'étude STILE a comparé la chirurgie conventionnelle à la thrombolyse dans le traitement des occlusions artérielles non emboliques aiguës et chroniques.

- 393 patients présentant une occlusion sur artère native ou sur prothèse ont été affectés au hasard soit pour la chirurgie conventionnelle soit pour la thrombolyse par activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA) ou l'urokinase (UK)

- Le protocole était de 0,05 mg / kg / h de rt-PA pendant jusqu'à 12 heures ou 250.000 unités d'urokinase en bolus suivi par 4000 unités / min x 4 heures, puis 2000 unités / min pour jusqu'à 36 heures.

- Un résultat clinique composite de décès, d'ischémie en cours / récurrente, d'amputation majeure, et une morbidité importante était le critère principal. Des critères d'évaluation supplémentaires étaient la diminution du temps de l'intervention chirurgicale, et la durée d'hospitalisation

- L'échec de la pose du cathéter s'est produite chez 28% des patients et ont donc, ont été considérés comme des échecs de traitement.

- Trente jours après la thrombolyse, les résultats ont démontré un bénéfice significatif pour le traitement chirurgical par rapport à la thrombolyse ($p < 0,001$). Cependant, la classification des résultats cliniques à 30 jours était similaire. La stratification par la durée de l'ischémie montre que les patients avec une ischémie de 0 à 14 jours avaient des taux d'amputation inférieurs avec la thrombolyse ($p = 0,052$) et des séjours hospitaliers plus courts ($p < 0,04$). Les patients atteints d'ischémie de plus de 14 jours et qui ont été traités chirurgicalement avaient moins d'ischémie en cours ou récurrente ($p < 0,001$) et des tendances vers une plus faible morbidité ($p = 0,1$).

- A 6 mois de suivi, la survie sans amputation a augmenté chez les patients gravement ischémiques traités par thrombolyse ($p = 0,01$), mais les patients ischémiques chroniques qui ont été traités chirurgicalement avaient un taux significativement plus faibles d'amputations majeures ($p = 0,01$). Plus de la moitié des patients thrombolyse (55,8%) ont présenté une diminution de la lourdeur de leur intervention chirurgicale ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence d'efficacité ou de sécurité entre le rt-PA et l'urokinase.

- La revascularisation chirurgicale des patients atteints d'ischémie depuis moins de 6 mois est plus efficace et plus sûre que la thrombolyse. Bien que le nombre d'ischémie en cours ou récurrente soit plus grande chez les patients subissant une thrombolyse, à 30 jours les résultats cliniques sont similaires, probablement à cause de cross-over de traitement vers la chirurgie. Il n'y a pas de différence d'efficacité ou de sécurité entre le rt-PA et l'urokinase, bien que les saignements se produisent chez les patients présentant un déficit plus sévère en fibrinogène. Une réduction significative de l'intervention chirurgicale prévue est observée après la thrombolyse. Chez les patients présentant une ischémie aiguë (0-14 jours) qui ont été traités par thrombolyse, on a noté une amélioration de la survie sans amputation et des séjours hospitaliers plus courts. Cependant, pour les patients présentant une ischémie chronique (> 14 jours), la revascularisation chirurgicale a été plus efficace et plus sûre que la thrombolyse. La combinaison d'une stratégie de traitement de thrombolyse pour l'ischémie aiguë des membres et d'une revascularisation chirurgicale pour l'ischémie chronique offre les meilleurs résultats globaux.

4. Etude Weaver [57]

- L'étude Weaver a analysé un sous-groupe de patients de l'étude STILE, comparant la revascularisation chirurgicale et la thrombolyse dans les ischémies aiguës sur artère native et sur prothèse.

- 237 patients présentant une ischémie du membre inférieur due à une occlusion de l'artère ilio-fémorale (69 patients) ou de la fémoropoplitée (168 patients), et dont la symptomatologie s'est aggravée au cours des 6 derniers mois ont été affectés au hasard à la thrombolyse (150 patients) ou à la revascularisation chirurgicale. La procédure optimale a été choisie après diagnostic artériographique mais avant la randomisation. Les patients du groupe thrombolyse ont ensuite été affectés au hasard au groupe rtPA (84 patients) ou Urokinase (66 patients). La récurrence de l'ischémie, la morbidité, l'amputation et le taux de mortalité ont été mesurés à 1 mois, 6 mois et 1 an.

- Pour les patients affectés à la thrombolyse, un cathéter a été mis en place et l'agent fibrinolytique injecté dans 78% des cas. Cela a permis une réduction de la chirurgie programmée chez 58% des patients présentant une occlusion de la fémoropoplitée et de 51% chez les patients présentant une occlusion ilio-fémorale. rt Pa et urokinase étaient d'efficacité et de sécurité similaires, mais le temps de lyse était plus court pour le rt PA (8 vs 24 h; $p < 0.05$). Avec un recul de 1 an, l'incidence de la récurrence d'ischémie (64% vs 35%; $p < 0.0001$) et des amputations majeures (10% vs 0%; $p = 0.0024$) étaient plus élevées chez les patients ayant bénéficiés de thrombolyse.

- La revascularisation chirurgicale pour les ischémies du membre inférieur sur artère native est plus efficace et durable que la thrombolyse. La thrombolyse utilisée initialement permet une réduction de la procédure chirurgicale pour une majorité de patients, mais les résultats à long terme sont inférieurs, en particulier pour les patients qui ont une occlusion fémoropoplitée, qui sont diabétiques, ou qui présentaient une ischémie critique.

5. Etude Topas [36]

- Dans cet essai multicentrique et randomisé mené dans 113 sites européens et d'Amérique du Nord, les auteurs ont comparé la chirurgie vasculaire avec la thrombolyse par urokinase recombinante intra-artérielle.

- Tous les patients (272 par groupe) ont présentés une ischémie artérielle aiguë des membres inférieurs pendant 14 jours ou moins. Les perfusions ont été limitées à une période de 48 heures, après quoi les lésions ont été corrigées par la chirurgie ou l'angioplastie, si nécessaire. Le critère de jugement final primaire était le taux de survie sans amputation à six mois.

- Les angiographies finales, qui étaient disponibles pour 246 patients traités par urokinase, ont révélé une recanalisation dans 196 cas (79,7%) et la dissolution complète du thrombus dans 167 cas (67,9 %)... Les taux de survie sans amputation dans le groupe urokinase étaient 71,8% à six mois et 65,0% à un an, en comparaison avec des taux respectifs de 74,8 % et 69,9 % dans le groupe chirurgie. A six mois, le groupe chirurgie avait bénéficié de 551 interventions chirurgicales (à l'exception des amputations), comparativement à 315 dans le groupe thrombolyse. Des hémorragies majeures sont survenues chez 32 patients dans le groupe urokinase (12,5 % par rapport à 14 patients dans le

groupe chirurgie (5,5%) ($p = 0,005$). Il y avait quatre épisodes d'hémorragie intracrânienne dans le groupe urokinase (1,6 pour cent), dont un mortel. En revanche, il n'y avait pas d'épisodes d'hémorragie intracrânienne dans le groupe chirurgie.

•Malgré son association avec une fréquence plus élevée de complications hémorragiques, la thrombolyse intra artérielle par urokinase réduit le besoin de procédures ouvertes chirurgicales, sans augmentation significative de mortalité ou de risque d'amputation.

Etudes	Type d'ischémie	Produit utilisé	Durée moyenne de la procédure	Taux de réussite	Taux d'amputation
Nilsson (1992)	Ischémie aigue de moins de 14 jours	rt-PA	3 h	66,7%	11,1%
Rochester (1994)	Ischémie aigue	Urokinase	12 h avec un maximum de 36 h	70%	14%
Stile (1994)	Ischémie aigue et chronique	Urokinase ou rt-PA	rt-PA jusqu'à 12 heures, Urokinase: jusqu'à 36 heures	79,3%	14%
Weaver (1996)	Ischémie aigue et chronique	Urokinase ou rt-PA	8h avec un maximum de 24 h	54,5%	6,7%
Topas (1996)	Ischémie aigue de moins de 14 jours	Urokinase	24h avec un maximum de 48 h	74%	18%
Notre étude (2013)	Ischémie aigue	Urokinase ou rt-PA	5 h	66,7%	33,3%

Tableau VI. Etudes comparatives entre la thrombolyse in situ et la revascularisation chirurgicale, dans le traitement de l'ischémie du membre inferieur [37, 50, 36]

III. QUELS PRODUITS UTILISER ?

- L'acyl-enzyme a été testé par voie systémique et locale [66] avec 24 % de succès, 47 % de complications hémorragiques, et une fibrinolyse systémique constante.

- Le tPA a été utilisé initialement en pathologie artérielle périphérique par Graor [17] Verhaege, [51] et Verstraete [67] chez 55, 27, et 50 patients respectivement. Les deux premiers auteurs ont diminué en cours de protocole la dose horaire de produit utilisé sans nuire à l'efficacité du traitement, mais en allongeant d'autant la procédure. Cette dose (0,05 à 0,1 mg kg⁻¹ h⁻¹) est nettement moins forte que la dose habituelle utilisée dans l'infarctus du myocarde ; la dose totale excède rarement 50 mg, mais surtout la durée maximale de la procédure est de 8 heures. Dans la troisième série, [68] une dose horaire de 10 mg h⁻¹ a été employée dans cinq centres : la dose moyenne est moindre (27 mg), ce qui tend à suggérer que l'efficacité est liée à la rapidité de la lyse. Cependant, la disparité des doses totales selon les centres suggère un rôle possible de la technique ou de l'héparinothérapie associée, dont le protocole varie. La fréquence des gestes associés avoisine celle des séries utilisant les thrombolytiques classiques. Les complications hémorragiques sont superposables à celles des thrombolytiques classiques, illustrant la possibilité d'une fibrinolyse systémique aux doses utilisées. La lyse est réalisée dans 93 % des cas dans les deux séries et les résultats se maintiennent chez 94 % des patients de Graor, 80 % des patients de Verhaege, et 76 % de l'étude multicentrique de Verstraete. Graor, comparant l'utilisation de SK et de tPA [69] retrouve une différence significative en faveur du tPA, qui entraîne une

moindre baisse du taux de fibrinogène à l'arrêt du traitement et 12 heures après, ainsi que dans le temps de procédure (12 à 120 heures pour la SK, 1 à 8 heures pour le tPA). Comparant 33 thrombolyse de pontages par le tPA à une série parallèle traitée par chirurgie seule, Graor [46, 47] trouve une différence en faveur du tPA, significative pour la durée de perméabilité comparée, non significative pour le taux de sauvetages de membres.

- Le rt-PA a été étudié par plusieurs auteurs nord-américains depuis l'interdiction de l'utilisation de l'urokinase, aux États-Unis. Valji [71] a réalisé une analyse des diverses séries publiées, [72-78] qui sont résumées dans le Tableau XIV. [79-81] Razavi et al. [82] ont effectué une revue de la littérature, dont les résultats sont présentés dans le Tableau VI bis.

- La staphylokinase a été étudiée en pathologie artérielle périphérique chez 30 patients [77] dans une étude de dose-ranging (bolus de 1 mg suivi d'une perfusion de 0,5 mg h⁻¹, bolus de 2 mg suivi d'une perfusion de 1 mg/h), avec un taux de succès de 83 % pour une dose totale moyenne de 7 mg en 9 heures. Deux complications hémorragiques majeures ont été notées : un décès par accident vasculaire cérébral, et un choc hypovolémique par hématome au point de ponction. La thrombolyse à la staphylokinase ne s'accompagne pas de chute du fibrinogène. La réaction antigénique biologique persiste 7 mois.

Auteur (année)	N	Dose (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	Succès (%)	Durée moyenne	Hémorragie mineure	Hémorragie majeure	Hémorragie intracrânienne
				(h)			
Risius 1987	20	0,05	100	5,7	0	0	0
	20	0,1	95	5,3	10	14	0
Earnshaw 1988	23	0,25-1,25	78	22	13	17	4
Verstraete 1988	50	10 mg h ⁻¹	76		16	4	0
	16	5 mg h ⁻¹	81		37	0	0
Krupsky 1989	8	0,025 à 0,5 mg h ⁻¹	87	7,4	63	0	0
Spengel 1993	46	1-9 mg h ⁻¹	93		0	0	0
Decrinis 1993	60	10 mg 6 h ⁻¹ 4 fois	88	< 12	13	3	0
Wood 1995	40	5 mg h ⁻¹	86		NS	13	2,5
Bero 1995	21	2 mg h ⁻¹	86		19	14	2,5
Hess 1996	304	2,5 mg h ⁻¹	90	20	1,3	0,3	0
Ellis 1996	73	2 mg h ⁻¹	74	4	NS	0	0

Tableau XIV. Résultats du traitement thrombolytique utilisant le recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène (rTPA) [100]

Étude	Occlusion	Nombre de patients	Dose tPA	Résultats tPA	Hémorragie	Dose UK	Résultats UK	Hémorragie UK
Stile	Membre inférieur	249	0,05 m kg ⁻¹ h ⁻¹	tPA = UK	tPA = UK	250 000 UI en bolus 240 000 UI 4 h ⁻¹	UK = tPA	UK = tPA
Shortell	PAOD	73	2 mg h ⁻¹	85 % lyse	non	60 000 UI h ⁻¹	63,7 % lyse	12,4 %
Schweitzer	Membre inférieur < 3 mois	120	5 mg bolus 5 mg h ⁻¹	85 % lyse	non	60 000 UI h ⁻¹	89 % lyse	2,1 %
Sugimoto	PAOD	70	0,5-1 mg h ⁻¹	90 % lyse	2,2 %	90-120 000 UI h ⁻¹	90 % lyse	2,1 %
Meyerowitz	Membre inférieur < 3 mois	32	10 mg bolus puis 1 mg h ⁻¹	75 % lyse	31 %	60 000 UI bolus, puis 60 000 UI h ⁻¹ pendant 20 h	38 % lyse	19 %
Cina	PAOD	58	5 mg bolus puis 1 mg kg ⁻¹	75 % lyse	46 %	150 000 UI bolus, puis 50 000 UI h ⁻¹	79 % lyse	9 %
Mahler	PAOD	234	2 mg h ⁻¹	62 %	9,6 %	1 000 000 UI	50 %	9 %

UK : urokinase ; UI : unités internationales ; PAOD : *peripheral arterial occlusion disease*.

Tableau VI bis. Etude comparative de l'urokinase et du recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène dans le traitement des occlusions thrombolytiques des membres inférieurs d'après Razavi et al [107]

Razavi (tableau VI bis) a compilé différentes études comparant l'urokinase à la rTPA

L'étude Stile qui compile le plus de cas retrouve une même efficacité pour l'urokinase et le rtPA

L'étude Mahler qui compile 234 cas retrouve une efficacité supérieure pour le rtPA, mais aussi des taux de complications légèrement supérieurs pour le rtPA

La comparaison reste néanmoins difficile du fait de la variété des protocoles utilisés

IV. COMPLICATIONS

1. Complications locales

Le cathétérisme artériel peut se compliquer de spasme, de dissection, de complication septique. Les échecs techniques ne sont pas rares : 38 patients sur 136 (28 %) dans l'étude de Hess [22] n'ont pas pu recevoir de SK, 29 fois en raison d'une dissection, neuf fois à cause de l'impossibilité de mettre en place le cathéter.

Graor [22] estime à 48 % les embolies distales asymptomatiques. Les emboles ne sont pas tous lysés secondairement et peuvent être tronculaires, persistant quatre fois sur huit dans la série de Hess [31]. Vitoux [39] souligne leur gravité lorsque le point de ponction artériel est à distance du membre symptomatique (embolie cérébelleuse mortelle après cathétérisme axillaire, embolie poplitée controlatérale imposant un recours chirurgical).

Complications	Nombre (%)
Hémorragie majeure	77 (8,2 %)
Hématome du scarpa	59 (6,3 %)
Embolisation	25 (2,7 %)
Accident cérébral	23 (2,5 %)
Reperfusion	19 (2,0 %)
Thrombose sur cathéter	6 (0,6 %)
Autre complication	56 (6 %)
Allergie	1 (0,1 %)
Décès	31 (3,3 %)

Tableau VIII. Registre des complications observées sur 938 traitements thrombolytiques d'après Campbell [9]

Les thromboses sur cathéter sont estimées entre 5 [12] et 30 % [41]. Si le remplacement du cathéter permet parfois de les lyser, elles peuvent se compliquer d'embolies [36], nécessiter un geste chirurgical (4/15 pour Eskridge) et se solder par un échec de la procédure (4/15 pour Verhaege) [51].

Pour prévenir leur survenue, Fichelle [58] a proposé d'utiliser des cathéters plus fins, fenêtrés latéralement, d'augmenter en cas de thrombose la dose ou le débit des thrombolytiques, ou de leur associer de l'héparine. La meilleure prévention reposerait sur la réduction du temps de procédure.

2. Complications générales

La fréquence de survenue d'accidents hémorragiques est détaillée dans les Tableaux IX et X. Rares sont les séries importantes qui ne mentionnent pas un accident hémorragique cérébral mortel, même lorsque les contre-indications neurologiques de la thrombolyse sont respectées. Il paraît difficile de prévoir ces accidents en raison de la diversité des mécanismes possibles (embolie, anévrisme, lésion ischémique préexistante asymptomatique), comme d'assurer que l'administration in situ de thrombolytique empêchera sa diffusion systémique.

Outre ces hémorragies cérébrales [22, 23, 27, 39], des hémorragies digestives [28] ou des complications hémorragiques après chirurgie majeure [22] ont été rapportées. Cela souligne l'importance du respect des contre-indications formelles.

Les hématomes au point de ponction (10 % à 30 %) sont graves (recours à la transfusion ou à la chirurgie) plus d'une fois sur cinq. [22, 23] Cette gravité tient parfois au site de ponction (au-dessus de l'arcade crurale avec hémorragie rétro péritonéale ; axillaire avec paralysie plexique). Leur présence témoigne de la fréquence d'une fibrinolyse systémique : leur survenue est corrélée à l'intensité de la fibrinolyse biologique pour certains, [33] qui recommandent l'arrêt de la procédure au-dessous d'un certain taux de fibrinogène, alors que d'autres, [25] incriminent plutôt la durée de la thrombolyse.

Campbell [9] a rapporté les résultats d'une enquête effectuée au Royaume-Uni par les membres d'une étude multicentrique portant sur 938 traitements thrombolytiques (Tableau VIII).

SK	Nombre de patients	Durée (h)	Efficacité	H. mineures	H. graves
Becker	57	2-90	47%	14%	12%
Hamelink	34	1,5-72	67%	44%	26%
Mori	50	24-48	80%	30%	8%
Sicard	43	-	48%	30%	15%
Katzen	65	6-96	69%	-	9%
Graor	93	24-48	80%	17%	9%

Tableau IX. Résultats et complications de la streptokinase (SK) par voie locale [100]

UK	Nombre de patients	Dose	Durée (h)	Efficacité	H. mineures	H. graves
Macnamara	93	4 000 UI min ⁻¹ puis 12 000 UI min ⁻¹	2-90	47%	14%	12%
D'Addato	19	200 000 UI puis 75 000 UI	1,5-72	67%	44%	26%
Fiessinger	69	75 000 UI puis 37 500 UI h ⁻¹	24-48	80%	30%	8%
Fiessinger	32	1 000 UI kg ⁻¹ h ⁻¹ + Lys- plasminogène	–	48%	30%	15%

H. : hémorragies.

Tableau X. Résultats et complications de l'urokinase (UK) par voie locale [100]

Auteur (année)	N	Dose (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	Succès (%)	Durée moyenne	Hémorragie mineure	Hémorragie majeure	Hémorragie intracrânienne
				(h)			
Risius 1987	20	0,05	100	5,7	0	0	0
	20	0,1	95	5,3	10	14	0
Eamshaw 1988	23	0,25-1,25	78	22	13	17	4
Verstraete 1988	50	10 mg h ⁻¹	76		16	4	0
	16	5 mg h ⁻¹	81		37	0	0
Krupsky 1989	8	0,025 à 0,5 mg h ⁻¹	87	7,4	63	0	0
Spengel 1993	46	1-9 mg h ⁻¹	93		0	0	0
Decrinis 1993	60	10 mg 6 h ⁻¹ 4 fois	88	< 12	13	3	0
Wood 1995	40	5 mg h ⁻¹	86		NS	13	2,5
Bero 1995	21	2 mg h ⁻¹	86		19	14	2,5
Hess 1996	304	2,5 mg h ⁻¹	90	20	1,3	0,3	0
Ellis 1996	73	2 mg h ⁻¹	74	4	NS	0	0

Tableau XI. Résultats du traitement thrombolytique utilisant le recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène (rTPA) [100]

V. RÉSULTATS

Notre étude comptait 3 patients : la procédure a été réalisée sur des patients avec des lésions d'athérome préexistantes.

Un de nos patients présentait une thrombose de stent. Chez les 3 patients, des lésions des axes jambiers étaient présentes.

Nous avons utilisés la Streptokinase chez 1 patient et le rtPA chez 2 patients.

Aucune complication majeure n'a été rapportée, un patient traité par Streptokinase a présenté un hématome du Scarpa et un patient traité par rtPA a aussi présenté un hématome.

Une amputation majeure a été réalisée chez un patient

Le résultat a été jugé satisfaisant chez les autres patients.

Chez la patiente amputée, l'échec peut être attribuée à une indication excessive de la thrombolyse vu que les lésions étaient anciennes avec de l'athérome prédominant et l'ischémie était plutôt critique qu'aigüe.

La revue de la littérature montre de bons résultats immédiats après traitement par l'urokinase et la streptokinase

Ces résultats sont détaillés dans les Tableaux XIII et XII.

La variabilité des bons résultats avec la SK (47 à 80 %) invite à une analyse prudente. C'est dans les thromboses sur artères athéromateuses que les résultats sont les plus difficiles à interpréter, nombre d'auteurs incluant des ischémies subaiguës et chroniques dans leur série, sans faire état du suivi des malades à long terme, ce qui rend impossible la comparaison avec les séries chirurgicales ou d'angioplastie transluminale.

Fiessinger [15] ne trouve pas de différence significative entre les taux d'amputations, que la thrombolyse ait été effective ou non.

Hess [31] souligne l'influence, sur le taux de succès, de la date de l'oblitération artérielle (80 % si elle a moins de 40 jours contre 50 % si elle a plus de 6 mois) et de la longueur du segment d'artère à reperméabiliser.

McNamara [29] a suivi 94 % des patients à 6 mois : il montre que la perméabilité à moyen terme dépend de la persistance ou non d'une sténose résiduelle, et insiste sur l'importance des gestes complémentaires (chirurgie ou angioplastie) dans la prévention de la rethrombose.

La thrombolyse des embolies artérielles obtient les succès les plus spectaculaires, entre 70 % [27] et 100 % [42]. C'est dans ce groupe que l'on a le moins souvent recours à des gestes complémentaires, 30 % pour Mori [32, 36] en partie en raison du bon état artériel antérieur.

Les oblitérations de pontages prothétiques sont levées par thrombolyse dans 38 [23] à 78 %. [34] Dans la majorité des cas, la perméabilité n'est maintenue qu'au prix d'un geste complémentaire, le plus souvent chirurgical.

Si le succès immédiat de la thrombolyse peut sembler comparable à celui obtenu dans les thromboses artérielles, McNamara [33] montre une différence nette de perméabilité à 6 mois (38 contre 86 %). Ces résultats doivent être confrontés à ceux de la chirurgie seule. Dans les ré interventions pour thrombose récente ou tardive de pontages en polytétrafluoroéthylène (PTFE), Veith [53] obtient une perméabilité de 80 % à 6 mois, et de 56 % à 60 mois.

Dans les oblitérations de pontages veineux, Hargrove [21] fait état de 66 % de succès de la thrombolyse, complétée trois fois sur quatre par une angioplastie transluminale. Ce geste semble logique sur les lésions d'hyperplasie intimale qui peuvent être à l'origine de la thrombose du pontage veineux et dont la correction chirurgicale est plus aléatoire.

Des succès de la thrombolyse ont été rapportés au cours des thromboses d'anévrisme poplité [20] et dans les dissections par sonde de Fogarty où la SK a été utilisée immédiatement après une intervention chirurgicale périphérique, sans souci hémorragique.

SK	Nombre de patients	Durée (h)	Efficacité	H. mineures	H. graves
Becker	57	2-90	47%	14%	12%
Hamelink	34	1,5-72	67%	44%	26%
Mori	50	24-48	80%	30%	8%
Sicard	43	-	48%	30%	15%
Katzen	65	6-96	69%	-	9%
Graor	93	24-48	80%	17%	9%

Tableau XII. Résultats et complications de la Streptokinase (SK) par voie locale [100]

UK	Nombre de patients	Dose	Durée (h)	Efficacité	H. mineures	H. graves
Macnamara	93	4 000 UI min ⁻¹ puis 12 000 UI min ⁻¹	2-90	47%	14%	12%
D'Addato	19	200 000 UI puis 75 000 UI	1,5-72	67%	44%	26%
Fiessinger	69	75 000 UI puis 37 500 UI h ⁻¹	24-48	80%	30%	8%
Fiessinger	32	1 000 UI kg ⁻¹ h ⁻¹ + Lys- plasminogène	-	48%	30%	15%
H. : hémorragies.						

Tableau XIII. Résultats et complications de l'Urokinase (UK) par voie locale [100]

Auteur (année)	N	Dose (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	Succès (%)	Durée moyenne	Hémorragie mineure	Hémorragie majeure	Hémorragie intracrânienne
				(h)			
Risius 1987	20	0,05	100	5,7	0	0	0
	20	0,1	95	5,3	10	14	0
Earnshaw 1988	23	0,25-1,25	78	22	13	17	4
Verstraete 1988	50	10 mg h ⁻¹	76		16	4	0
	16	5 mg h ⁻¹	81		37	0	0
Krupsky 1989	8	0,025 à 0,5 mg h ⁻¹	87	7,4	63	0	0
Spengel 1993	46	1-9 mg h ⁻¹	93		0	0	0
Decrinis 1993	60	10 mg 6 h ⁻¹ 4 fois	88	< 12	13	3	0
Wood 1995	40	5 mg h ⁻¹	86		NS	13	2,5
Bero 1995	21	2 mg h ⁻¹	86		19	14	2,5
Hess 1996	304	2,5 mg h ⁻¹	90	20	1,3	0,3	0
Ellis 1996	73	2 mg h ⁻¹	74	4	NS	0	0

Tableau XI. Résultats du traitement thrombolytique utilisant le recombinant de l'activateur tissulaire du plasminogène (rTPA) [100]

Au total, les différentes études précitées concordent à dire que la thrombolyse doit être réservée :

- IAM non grave : contrairement à une revascularisation chirurgicale classique, le temps d'action de la thrombolyse est de quelques heures, c'est pourquoi il faut la réserver aux patients en IAM stade I ou IIa de Rutherford ;
- IAM récente : les symptômes ischémiques datant de plus de 14 jours ne sont pas des bonnes indications de la thrombolyse, probablement du fait de « l'organisation du caillot », passé les premiers jours qui suivent sa formation ;
- IAM sous-inguinale : la thrombolyse n'est pas utilisée dans les

thromboses et embolies aorto-iliaques car le risque d'alluvionnement de thrombus en aval lors de la lyse de ce dernier est massif. Le risque est alors la perte d'axes vasculaires précieux comme l'artère fémorale profonde. Outre ce problème, la taille des vaisseaux aorto-iliaques et donc du caillot qui y siège est importante. Les cathéters employés pour administrer la thrombolyse ne permettent pas de délivrer cette dernière dans les meilleures conditions. Dans ces cas, le contrôle chirurgical des vaisseaux fémoraux, simple et rapide, est préférable et permet de réaliser une thromboembolctomie au cathéter de Fogarty avec peu de risques.

Cela nous permet de définir quatre indications de choix de la thrombolyse in situ :

- la thrombose récente d'une artère pathologique ;
 - l'occlusion récente d'un pontage sous-inguinal ;
 - la présence de thrombus distal résiduel après chirurgie conventionnelle pour IAM ;
 - l'embolisation distale de thrombus au cours d'une procédure endovasculaire.
- Thrombose récente sur artère pathologique.

L'indication préférentielle de la thrombolyse est la thrombose datant de moins de 14 jours sur artère pathologique, athéromateuse ou anévrismale. Dans ces cas, elle doit être considérée comme un premier temps de la thérapeutique (bridge to revascularization), car, si elle est utilisée isolément, le taux de récurrence ischémique dans les semaines et mois à venir est important. Une

revascularisation complémentaire « étiologique » est donc souvent nécessaire (mise à plat d'un anévrisme poplité, angioplastie ou pontage d'une lésion sténosante) afin d'éviter une récurrence de l'IAM.

- Occlusion récente d'un pontage sous-inguinal.

Comme l'a démontré l'étude de Camerota et al. [8], la thrombolyse est le traitement de choix des occlusions de pontages sous-inguinaux datant de moins de 14 jours. Là aussi, l'artériographie de contrôle peut mettre en évidence une dégradation du pontage imposant un geste chirurgical complémentaire au décours.

- Thrombus distal résiduel après chirurgie conventionnelle pour ischémies aiguës des membres.

Le cathéter de Fogarty est d'utilisation aisée sur les artères de gros et moyen calibre. En revanche, il n'est pas rare de constater sur l'artériographie de contrôle réalisée en fin de procédure qu'il existe du thrombus en distalité, au sein des artères de petit calibre. Dans ces cas, l'utilisation du cathéter de Fogarty n'est pas sans danger avec des risques majeurs de spasme artériel au passage du cathéter et/ou d'hyperplasie myointimale dans les mois qui suivent. La thrombolyse offre ici une solution élégante de régler ce type de problème.

- Embolisation distale de thrombus au cours d'une procédure endovasculaire

Dans le même ordre d'idée, une thrombolyse peropératoire est souvent utile en complément d'un geste endovasculaire afin de lyser un éventuel thrombus distal formé en cours de procédure [11].

Conclusion

L'ischémie aiguë du membre inférieure est une pathologie d'une extrême gravité.

Malgré de nombreux progrès au cours des cinquante dernières années, la survenue d'une IAM reste grevée d'une morbidité et d'une mortalité importante immédiate et au décours de l'épisode.

Sur le plan local, le pronostic fonctionnel et esthétique est menacé.

Sur le plan général, le pronostic vital est en jeu.

Dominées par les thromboses d'artères athéromateuses et les embolies, les étiologies restent nombreuses.

Les méthodes de revascularisation sont plurielles et l'association judicieuse de certaines d'entre elles peut s'avérer bénéfique pour le malade.

Dans ce cadre, la fibrinolyse in situ constitue une alternative de choix à la chirurgie notamment en cas de thrombose récente d'une artère pathologique ou d'occlusion récente d'un pontage sous-inguinal

Le délai de prise en charge doit rester le plus court possible : toute ischémie aiguë de membre doit être montrée sans retard au chirurgien vasculaire.

Résumés

RESUME :

Titre : Apport de la thrombolyse in situ dans le traitement de l'ischémie aigue du membre inférieur (à propos de 03 cas)

Auteur : Othmane Alaoui Abdellaoui

Mots clés : thrombolyse in situ, ischémie aigue du membre inférieur

L'ischémie aigue du membre inferieure est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic fonctionnel et vital

La fibrinolyse in situ a été utilisée depuis 1971 pour traiter cette pathologie, utilisant des produits et des protocoles différents.

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive d'une série de 3 patients présentant une ischémie aigue du membre inferieur prises en charge au service de chirurgie vasculaire périphérique « D » du CHU Ibn Sina de Rabat

Sur le plan épidémiologique, la moyenne d'âge était 56,33 ans avec une prédominance masculine à 63%.

2 de nos malades avait un pontage alors que l'ischémie se manifestait sur artère native chez la patiente restante.

Les facteurs de risques cardio-vasculaires étaient retrouvés avec les pourcentages suivants : HTA : 100% ; Tabac : 66,6%, Diabète : 66,6% ;

Sur le plan thérapeutique, 2 malades ont bénéficiés d'une fibrinolyse à la rTPA tandis qu'un patient a reçu de la Streptokinase

Sur le plan évolutif, nous n'avons eu aucun décès à déplorer, 1 malade ayant eu une amputation secondaire et 2 malades ayant bien évolué.

SUMMARY :

Title : Contribution of in situ fibrinolysis in the treatment of acute lower limb ischemia (about 03 cases)

Author : Othmane Alaoui Abdellaoui

Keywords : In situ fibrinolysis, Acute lower limb ischemia

Acute lower limb ischemia is a serious disease which endangers the functional and vital prognosis.

In situ fibrinolysis has been used since 1971 to treat this disease, using different protocols and products.

We conducted a retrospective, descriptive study of a series of three patients with acute lower limb ischemia treated in the peripheral vascular surgery department "D" of the Ibn Sina Hospital in Rabat.

In epidemiological, the average age was 56.33 years with a male predominance of 63%.

Two of our patients had a bypass while ischemia manifested on native artery in the remaining patient.

Risk factors for cardiovascular disease were found with the following percentages: Hypertension: 100% Tobacco: 66.6%, diabetes: 66.6%.

Two patients have benefited from fibrinolysis by rtPA while a patient received Streptokinase.

There were no deaths, one patient had a secondary amputation and two patients well improve

ملخص

العنوان: إسهام انحلال الفبرين في الموقع في علاج الإسكيمية الحادة في الطرف (عن ثلاث حالات) السفلي

من طرف : عثمان العلوي العبدلاوي

الكلمات الأساسية: انحلال الفبرين في الموقع ، الإسكيمية الحادة في الطرف السفلي.

الإسكيمية الحادة في الطرف السفلي هي حالة خطيرة تعرض للرهانين الوظيفي والحيوي .

وقد استخدم انحلال الفبرين في الموقع منذ عام 1971 لعلاج هذا المرض، وذلك باستخدام بروتوكولات ومنتجات مختلفة.

قمنا بإجراء دراسة بأثر رجعي ، وصفية لسلسلة من 3 مرضى حاملين لإسكيمية حادة في الطرف السفلي تمت معالجتهم في قسم جراحة الأوعية الدموية الطرفية "د" بمستشفى ابن سينا بالرباط.

من الناحية الوبائية كان متوسط العمر 56.33 عاما مع غلبة الذكور بمعدل %63

2 من مرضانا كانوا حاملين لتجاوز وعائي في حين أن الإسكيمية ظهرت على الشريان الأصلي عند المريضة المتبقية.

تم العثور على عوامل خطر لأمراض القلب والشرايين بالنسب التالية : ارتفاع ضغط الدم ، %100 التبغ ، 66 ، مرضى السكري : %66.6

على المستوى العلاجي اثنين من المرضى استفادا من انحلال الفبرين بالـ RTPA بينما تلقى مريض واحد الستيروكينايز.

على المستوى التطوري، لم تكن هناك أية حالة وفاة، تم بتر ثانوي عند مريض واحد وكان هناك تطورا إيجابيا لاثنين من المرضى

Bibliographie

- [1] **Beard JD, Nyamekye I, Earnshaw JJ, Scott DJ.** Intraoperative streptokinase: a usefull adjunct to ballon-catheter embolectomy. *Br J Surg* 1993;**80**:21-4.
- [2] **Becker GJ, Rabe FE, Richmond BD, Holden RW, Yune HY, Dilley RS, et al.** Low-dose fibrinolysis therapy. *Radiology* 1983;**148**:663-70.
- [3] **Blaisdell F.W.** The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review *Cardiovasc. Surg.* 2002 ; 10 : 620-630.
- [4] **Brewster D, Chin A, Hermann G, Fogarty T.** Acute limb ischemia. In : *Vascular surgery.* Philadelphia : WB Saunders, 1995 ;I: 648-668
- [5] **Bookstein JJ, Fellmeth B, Roberts A, Valji K, Davis G, Machado T.** Pulsed-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. *AJR Am J Roentgenol* 1989;**152**:1097-100.
- [6] **Chevalier J, Enon B.** Les oblitérations artérielles aiguës des membres. In : *Chirurgie générale et vasculaire.* Paris : Masson, 1991 : 162-171
- [7] **Comerota AJ, Schneider E.** Catheter embolectomy for severe lower limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2001;**4**:132-42.
- [8] **Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, Froehlich J, Folander H, Sussman B, et al.** Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg* 1996;**172**:105-12.
- [9] **Campbell WB.** Complications of thrombolytic therapy for peripheral arterial occlusions. *Acta Chir Belg* 2001;**101**:116-22.
- [10] **Cohen LH, Kaplan M, Bernhard VM.** Intraoperative streptokinase. *Arch Surg* 1986;**121**:708-15.

- [11] **Desgranges P, Kobeiter K, d'Audiffret A, Melliere D, Mathieu D, Becquemin JP.** Acute occlusion of popliteal and/or tibial arteries: the value of percutaneous treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;**20**:138-45.
- [12] **Earnshaw JJ, Gregson RH, Makin GS, Hopkinson BR.** Early results of low dose intraarterial streptokinase therapy in acute and subacute lower limb arterial ischaemia. *Br J Surg* 1987;**74**:504-7.
- [13] **Beysen B, Emmerich J, Sapoval M, Raynaud A, Gaux J.** La thromboaspiration dans l'ischémie aiguë inférieurs. *Sang Thromb Vaiss* 1996 ; 8 : 557-565
- [14] **Eskridge JM, Becker GJ, Rabe FE, Richmond BD, Holden RW, Yune HY, et al.** Catheter-related thrombosis and fibrinolytic therapy. *Radiology* 1983;**149**:429-32.
- [15] **Fiessinger JN, Aiach M, Capron L, Devanlay M, Vayssairat M, Juillet Y.** Effect of local urokinase on arterial occlusion of lower limbs. *Thromb Haemost* 1981;**45**:230-2.
- [16] **Fogarty T, Cranley J, Krause R.** A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 1963 ; 116 : 241-244
- [17] **Graor RA, Risius B.** Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with peripheral artery and bypass graft thrombosis. In: Sobel BE, Collen D, Grossbard EB, editors. *Tissue plasminogen activator in thrombolytic therapy*. New York: Marcel Dekker; 1987. p. 171-204.

- [18] **Gigou F, Marzelle J, Combe S, Weiss M, Samama M, Cormier JM.** Vascular exclusion, a new method for intraarterial delivery of thrombolytic agents in limb-threatening acute ischemia: an experimental study and first clinical applications. *Thromb Haemost* 1989;**62**:170.
- [19] **Greenfield L, Kimmel G, McCurdy W.** Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technic. *J Surg Res* 1960;**9**: 347-352
- [20] **Hamelink JK, Elliott BM.** Localized intraarterial streptokinase therapy. *Am J Surg* 1986;**152**:252-6.
- [21] **Hargrove WC, Berkowitz HD, Freiman DB, McLean G, Ring EJ.** Recanalization of totally occluded femoropopliteal vein grafts with low-dose streptokinase infusion. *Surgery* 1982;**92**:890-5.
- [22] **Hess H, Mietaschk A, Brückl R.** Peripheral arterial occlusions: a 6-year experience with local low-dose thrombolytic therapy. *Radiology* 1987; **163**:753-8.
- [23] **Hess H, Mietaschk A, Brückl R.** Peripheral arterial occlusions: a 6-year experience with local low-dose thrombolytic therapy. *Radiology* 1987 ; **163** : 753-758
- [24] **Holcroft J, Blaisdell F.** Acute arterial insufficiency. In :Vascular surgery. New York: McGraw-Hill, 1994:381-387
- [25] **Hscved J. F,** Hématologie / Lyon : Meditions , 1986

- [26] **Horvath L, Illes I, Varo J.** Complications of the transluminal angioplasty excluding the puncture site complications. In: Zeitler E, Grüntzig A, Schoops W eds. Percutaneous vascular recanalization. New York: Springer-Verlag, 1978 : 126-140
- [27] **Kasper W, Erbel R, Meinertz T, Drexler M, Bückel A, Pop T, et al.** Intracoronary thrombolysis with an acylated streptokinase-plasminogen activator (BRL 26921) in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:357-63.
- [28] **Katzen BT, Edwards KC, Albert AS, Van Breda A.** Low-dose direct fibrinolysis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1984;1:718-22.
- [29] **McNamara TO.** Coaxial system improves thrombolysis of ischemia. *Diagn Imaging* 1991;13:122-33.
- [30] **McNamara TO.** Role of thrombolysis in peripheral arterial occlusion. *Am J Med* 1987;83:6-10.
- [31] **Markland FS, Friedrichs GS, Pewitt SR, Lucchesi BR.** Thrombolytic effects of recombinant fibrolase or APSAC in a canine model of carotid artery thrombosis. *Circulation* 1994;90:2448-56.
- [32] **Mori KW, Bookstein JJ, Heeney DJ, Bardin JA, Donnely KJ, Rhodes GA, et al.** Selective streptokinase infusion: clinical and laboratory correlates. *Radiology* 1983;148:677-82.
- [33] **Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T, Ribbe E, Thorvinger B, Thorne J, et al.** Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomised controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:189-93.

- [34] **Norem 2nd RF, Short DH, Kerstein MD.** Role of intraoperative fibrinolytic therapy in acute arterial occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1988;**167**:87-91.
- [35] **Ouriel K, Shortell C.** Popliteal and femoral aneurysms. In: *Vascular surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1995 ; II : 1103-1112
- [36] **Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA.** A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. N Engl J Med* 1998;**338**:1105-11.
- [37] **Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al.** A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;**19**:1021-30.
- [38] **Parent 3rd FN, Bernhard VM, Pabst 3rd TS, McIntyre KE, Hunter GC, Malone JM.** Fibrinolytic treatment of residual residual thrombus after catheter embolectomy for severe lower limb ischemia. *J Vasc Surg*
- [39] **Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA, Ward CA, et al.** Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E Coli Nature* 1983;**301**:214-21.
- [40] **Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA, Ward CA et al.** Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E Coli. Nature* 1983 ; 301 : 214-221
- [41] **Perry M.** Acute limb ischemia. In: *Vascular surgery*. Philadelphia : WB Saunders, 1995 ;I: 641-647
- [42] **Porter JM.** Current status of thrombolytic therapy. *J Vasc Surg* 1985;**2**:

- 239-49.
- [43] Proceedings of the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004; **126**(suppl3):172S-696S.
- [44] **Quinones-Baldrich WJ, Baker JD, Busuttil RW, Machleder HI, Moore WS.** Intraoperative infusion of lytic drugs for thrombotic complications of revascularization. *J Vasc Surg* 1989;**10**:408-17.
- [45] **Ricco JB, Laurian C, Koskas F.** Traumatismes vasculaires . *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Techniques chirurgicales-Chirurgie vasculaire*,1994, 43-025 : 1-36
- [46] **Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M., Ahn S. , et al.** Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version *J. Vasc. Surg.* 1997 ; 26 : 517-538
- [47] **Smith RA, Dupe RJ, English PD, Green J.** Fibrinolysis with acyl enzymes: a new approach to thrombolytic therapy. *Nature* 1981 ; 290 : 505
- [48] **Sniderman K, Bodner L, Saddekni S, Srur M, Sos T.**
Percutaneous embolectomy by transcatheter aspiration. *Radiology* 1984 ; 150 : 357-361
- [49] **Starck E, Wagner HJ.** Percutaneous aspiration thromboembolectomy. In: Maynar-Moliner M, Castaneda-Zuniga W, Joffre F, Zollikofer CL, editors. *Percutaneous revascularisation techniques*. New York: Thieme Medical Publishers; 1993. p. 97-106.
- [50] The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial

- evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity: The STILE trial. *Ann Surg* 1994;**220**:251-66.
- [51] **Verhaege R, Wilms G, Vermynen J.** Local low-dose thrombolysis in arterial disease of the limbs. *Semin Thromb Haemost* 1987;**13**:206-11 26
- [52] **Vitoux JF, Roncato M, Pernes JM, Fiessinger JN, Aiach M, Gaux JC.** Traitement par l'association urokinase- lysyl-plasminogène des poussées évolutives des artériopathies. *Ann Med Interne* 1986 ; 137 : 105-107
- [53] **Veith FJ, Gupta SK, Ascer E.** Sprayregen. Reoperations and other reinterventions for thrombosed and failing polytetrafluoroethylene grafts. In: Bergan JJ, Yao JS, editors. *Reoperative arterial surgery*. Orlando: Grune and Stratton; 1986. p. 377-92.
- [54] **Verstraete M, Lijnen HR, Collen D.** Thrombolytic agents in development. *Drugs* 1995;**50**:29-42.
- [55] **Walker P, Sarris G, Miller D.** Peripheral vascular manifestation of acute aortic dissection. In: *Vascular surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1995 ; II : 1087-1102
- [56] **Watelet J, Peillon C.** Traitement chirurgical des ischémies . *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Techniques chirurgicales-Chirurgie vasculaire, 43-029-P, 1989 : 1-20
- [57] **Weaver** Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. *Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity*.
Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, Froehlich J, Hosking JD, Papanicolaou G.
- [58] **Fichelle J.-M., Tchanderli R., Cormier F., Marzelle J., Aymard A.** Thrombolyse des artériopathies des membres. EMC (Elsevier SAS,

- Paris), *Angéiologie*, 19-3570, 2005.
- [59] **Marzelle J., Bellenot F., Fallouh A., Parot A., Cheysson E.** Techniques de base en chirurgie endovasculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire, 43-012, 2007.
- [60] **Coscas R., Boura B., Koskas F., Julia P., Fabiani J.-N.** Ischémie aiguë de membre. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Angéiologie*, 19-0530, 2009.
- [61] **Marzelle J, Borie H, Kovarsky S, Pernes JM, Hovasse D, Lasry JL, Aptecar E et Bussy N.** Techniques endovasculaires appliquées aux artères des membres inférieurs. Principes et matériels. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire, 43-012, 2002, 29 p.
- [62] **J Marzelle, F Cormier, D Guez, JM Fichelle et JM Cormier.** Thrombolyse des artériopathies des membres. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Angéiologie*, 19-3570, 1997,8 p.
- [63] **Decrinis M, Pilger E, Stark G, Lafer M, Obernosterer A, Lammer J.** A simplified procedure for intra-arterial thrombolysis with tissue – type Plasminogen activator (rt-PA): primary and long-term results. *Eur Heart J* 1993;**14**:297-305.

- [64] **Hess H, Mietaschk A, von Bilderling P, Neller P.** Peripheral arterial occlusions: local low-dose thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA). *Eur J Vasc Endovasc Surg*1996;**12**:97-104
- [65] **Jorgensen B, Tonnesen K, Bülow J, Nielsen JD, Jorgensen M, Holstein P, et al.** Femoral artery recanalisation with percutaneous angioplasty and segmentally enclosed plasminogen activator. *Lancet*1989;**1**:1106-8.
- [66] **Earnshaw JJ, Westby JC, Makin GS, Hopkinson BR.** The systemic fibrinolytic effect of BRL 26921 during the treatment of acute peripheral arterial occlusions. *Thromb Haemost* 1986;**55**:259-62.
- [67] **Verstraete M, Bory M, Collen D, Erbel R, Lennane RJ, Mathey DJ, et al.**
Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985;**1**:842-7.
- [68] **Verstraete M, Hess H, Mahler F, Mietaschk A, Roth FJ, Schneider E, et al.** Femoro-popliteal artery thrombolysis with intraarterial infusion of recombinant tissue-plasminogen activator. Report of a pilot trial. *Eur J Vasc Surg* 1988;**2**:155-9.
- [69] **Graor RA, Risuis B, Young JR, Geisinger MA, Zelch MG, Smith JA, et al.** Low-dose streptokinase +e for selective thrombolysis: systemic effects and complications. *Radiology* 1984;**152**:35-9.

- [70] **Graor RA, Young JR, Beven B, Hertzner N, Krajewski L, O'Hara P,** et al. rtPA thrombolysis versus surgical thrombectomy of peripheral bypass grafts: a comparative trial. *Thromb Haemost* 1987;58:298 [abstract 1089].
- [71] **Valji K.** Evolving strategies for thrombolytic therapy of peripheral vascular occlusion. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:411-20.
- [72] **Risius B, Graor RA, Geisinger MA, Zelch MG, Lucas FV, Young JR.**
Thrombolytic therapy with recombinant human tissue-type plasminogen activator: a comparison of two doses. *Radiology* 1987; 164:465-8.
- [73] **Earnshaw JJ, Westby JC, Gregson RH, Makin GS, Hopkinson BR.**
Local thrombolytic therapy of acute ischemia with tissue plasminogen activator: a dose ranging study. *Br J Surg* 1988;75:1196-200.
- [74] **Krupski WC, Feldman RK, Rapp JH.** Recombinant human tissue-type plasminogen for thrombolysis and by-pass grafts: preliminary report. *J Vasc Surg* 1989;10:491-500.
- [75] **Spengel FA, Kueffer G, Stiegler H.** Efficacy and tolerance of recombinant tissue-type plasminogen activator in peripheral arterial occlusive disease: primary and long-term results. *Clin Invest* 1993;71: 323-6.

- [76] **Starck E, Wagner HJ.** Percutaneous aspiration thromboembolectomy.
In: Maynar-Moliner M, Castaneda-Zuniga W, Joffre F, Zollikofer CL, editors. Percutaneous revascularisation techniques. New York: Thieme Medical Publishers; 1993. p. 97-106.
- [77] **Decrinis M, Pilger E, Stark G, Lafer M, Obernosterer A, Lammer J.** A simplified procedure for intra-arterial thrombolysis with tissue – type Plasminogen activator (rt-PA): primary and long-term results. Eur Heart J 1993;14:297-305.
- [78] **Wood A, Thomas R, Ranaboldo CJ.** Thrombolysis using recombinant human tissue type plasminogen activator (rt-PA): is lysis time important? J Intervent Radiol 1995;10:1-4.
- [79] **Bero CJ, Cardella JF, Reddy K, Fox PS, Healy DA, Jaffe J, et al.**
Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of lower extremity peripheral vascular occlusive disease. J Vasc Interv Radiol 1995;6:571-7.
- [80] **Hess H, Mietaschk A, von Bilderling P, Neller P.** Peripheral arterial occlusions: local low-dose thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA). Eur J Vasc Endovasc Surg 1996;12:97-104.
- [81] **Ellis PK, Kelly BE, McIlrath EM.** The use of recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in both grafts and native arteries in the lower limb: results over a 2-year period. J Interv Radiol 1996;11:145-7.

- [82] **Razavi MK, Lee DS, Hofmann LV.** Catheter-directed thrombolytic therapy for limb ischemia: current status and controversies. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(1Pt1):13-23.
- [83] **Palfreyman SJ, Booth A, Michaels JA.** A systematic review of intra-arterial thrombolytic therapy for lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:143-57.
- [84] **Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA.** Thrombolysis or peripheral arterial surgery: Phase I results. *J Vasc Surg* 1996;23:64-75.
- [85] **Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, Froehlich J, Hosking JD, Papanicolaou G.** Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity. *J Vasc Surg* 1996; 24:513-23.
- [86] **Allen DR, Smallwood J, Johnson CD.** Intra-arterial thrombolysis should be the initial treatment of the acutely ischaemic lower limb. *Ann R Coll Surg Engl* 1992;74:106-11.
- [87] **Braithwaite BD, Quinones-Baldrich WJ.** Lower limb intraarterial thrombolysis as an adjunct to the management of arterial and graft occlusions. *World J Surg* 1996;20:649-54.
- [88] **Dawson KJ, Reddy K, Platts AD, Hamilton G.** Results of a recently instituted program of thrombolytic therapy in acute lower limb ischemia. *Br J Surg* 1991;78:409-11.
- [89] **Earnshaw JJ.** Thrombolytic therapy in the management of acute limb ischemia. *Br J Surg* 1991;78:261-9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

أطروحة رقم: 159

سنة: 2013

إسهام انحلال الفبرين في الموقع في علاج الإسكيمية الحادة في الطرف السفلي (بصدد 3 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 17 يونيو 2013

من طرفه

السيد: عثمان العلوي العبدلاوي

المزاداد في: 23 نونبر 1984 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إنحلال الفبرين في الموقع – الإسكيمية الحادة في الطرف السفلي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: يونس بنسعيد

أستاذ في جراحة الأحشاء والشرايين

السيد: إبراهيم لكحل

أستاذ في جراحة الشرايين

السيد: ياسر السفيني

أستاذ في جراحة الشرايين

السيد: سيدي محمد الماحي

أستاذ مبرز في طب الأشعة

السيد: سمير الخلوفي

أستاذ مبرز في علم التشريح