

In compliance with the
Canadian Privacy Legislation
some supporting forms
may have been removed from
this dissertation.

While these forms may be included
in the document page count,
their removal does not represent
any loss of content from the dissertation.

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

LA THROMBOSE DES FILTRES DE VEINE CAVE INFÉRIEURE :
ÉTUDE DU FILTRE GÜNTHER-TULIP

ANNIE POIRIER
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
AOÛT 2003



National Library
of Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

Acquisitions et
services bibliographiques

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 0-612-86428-6

Our file Notre référence

ISBN: 0-612-86428-6

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

LA THROMBOSE DES FILTRES DE VEINE CAVE INFÉRIEURE :
ÉTUDE DU FILTRE GÜNTHER-TULIP

présenté par : POIRIER Annie

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

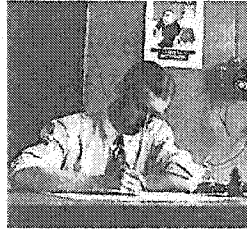
a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. SAVARD Pierre, Ph. D., président

M. YAHIA L'Hocine, Ph. D., membre et directeur de recherche

M. OLIVA Vincent, M.D., membre et codirecteur de recherche

M. MERHI Yahye, Ph. D., membre



*En croyant à ses rêves,
l'homme en a fait une réalité*
- Hergé

REMERCIEMENTS

Je tiens premièrement à remercier mon directeur de maîtrise, Dr L'Hocine Yahia de m'avoir donné la possibilité de réaliser ce projet de maîtrise au sein de son groupe de recherche.

Je remercie également Dr Vincent Oliva, mon codirecteur de recherche, de m'avoir proposé ce projet intéressant et rempli de défis. Ses réponses claires et rapides à mes questions ont été d'un grand secours tout au long de ce projet.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude à Dre Sophie Lerouge pour son aide constante, sa grande disponibilité et son soutien tant technique que moral. Merci, Sophie, de m'avoir initiée au monde de la recherche.

Je remercie également Dr Rosaire Mongrain de m'avoir prêté à son laboratoire de l'Institut de Cardiologie avec tant d'enthousiasme et fourni les outils nécessaires pour me permettre de mener à bien une portion entière de mon projet.

Je remercie aussi Dr Louis Gaboury pour sa collaboration au projet.

Merci à mes parents de m'avoir toujours soutenue, encouragée et visitée malgré la distance tout au long de mes interminables années d'études.

Je remercie aussi très fort Jean-François de m'avoir encouragée à persévérer lors des bons moments et serrée si fort dans ses bras dans les moments difficiles, en plus d'avoir supporté plus souvent qu'à son tour mes sautes d'humeur, particulièrement abondantes durant la rédaction de ce mémoire... Merci aussi de m'avoir lue et corrigée malgré tout.

Je remercie également mon frère Eric qui m'a forcé, sans le savoir, à repousser constamment mes limites durant mes études, puisque je voulais réussir aussi bien qu'il l'avait fait.

Merci à Marie-Charlotte d'avoir été une oreille attentive et de m'avoir permis de partager ce que je vivais avec quelqu'un qui éprouvait souvent des difficultés similaires durant son propre projet de maîtrise.

Merci à Kaouthar, Aziza, Sabine, Raphaël et les autres gens du GRBB pour leurs discussions instructives, leurs encouragements et leurs bons conseils.

Merci au personnel technique du CM² et du laboratoire de surface, en particulier Éric, Benoît et Suzie, sans qui ce projet n'aurait pu être aussi enrichissant.

Merci à Jean, Tin et Youssef de l'Institut de Cardiologie pour leur patience et leurs conseils et aussi de m'avoir accueillie si gentiment dans leur laboratoire.

À titre posthume, je remercie Carl Philipp Emanuel et Johann Sebastian Bach d'avoir composé un si grand nombre de concertos qui ont su si efficacement égayer la rédaction de ce mémoire.

En terminant, je souhaite remercier Dr Pierre Savard et Dr Yahye Merhi pour l'intérêt qu'ils ont porté envers mon projet en acceptant d'être respectivement président et membre du jury d'évaluation de ce mémoire de maîtrise.

RÉSUMÉ

Les filtres de veine cave inférieure sont des dispositifs implantables dont le rôle est la prévention des embolies pulmonaires : en capturant les caillots provenant des jambes, ils les empêchent d'atteindre les poumons. Il arrive toutefois que les filtres s'obstruent complètement, empêchant le sang d'y circuler : c'est la thrombose. Avec l'émergence des filtres optionnels tel le Günther-Tulip, qui offrent la possibilité d'être retirés lorsqu'ils ne contiennent pas un trop grand volume de caillots, l'importance clinique de la thrombose croît significativement puisque même une occlusion partielle peut suffire à empêcher le retrait planifié d'un tel filtre. L'objectif de ce projet de recherche était d'examiner les causes potentielles de la thrombose afin d'identifier les facteurs qui jouent le plus grand rôle dans l'apparition de cette complication.

Les éléments susceptibles d'engendrer la thrombose sont nombreux et ne se limitent pas au volume des caillots attrapés par le filtre, bien que ceux-ci participent à l'occlusion. Un certain nombre de caillots peuvent également être formés dans le dispositif implanté, résultant de la thrombogénicité du matériau du filtre ou celle des parois veineuses abîmées par les pattes du filtre ou encore des perturbations hémodynamiques générées par l'implant.

L'expérimentation fut limitée à l'étude d'un seul modèle de filtre : le Günther-Tulip (Cook, IN). Il s'agit d'un filtre d'Elgiloy [Co (40%); Cr (20%); Fe (16%); Ni (15%); Mo (7%)]. Ce modèle de filtre a été choisi parce qu'il s'agit à ce jour du seul filtre optionnel approuvé au Canada, donc du seul filtre qu'il est actuellement possible de caractériser suivant l'implantation chez l'humain sans nécessiter l'autopsie. Bien que ce filtre ne cause pas la thrombose complète chez une grande proportion de patients, des phénomènes de thrombose partielle surviennent régulièrement. Le champ

d'investigation était divisé selon deux axes majeurs. La première partie consistait à caractériser des filtres implantés puis retirés chez des patients. Comme les filtres contenant une grande quantité de caillots ne peuvent être retirés en toute sécurité, les filtres partiellement occlus sont laissés en place et n'ont donc pu être observés dans le cadre de cette étude. En plus de la caractérisation des filtres retirés, les perturbations hémodynamiques générées par le filtre ont été évaluées à l'aide d'un montage *in vitro*.

Seize filtres retirés chez des patients après un maximum de trois semaines d'implantation ont été récupérés et placés dans une solution de formaline. Les caillots sanguins présents dans les filtres ont été soumis à des analyses histologiques afin d'identifier si ces caillots avaient été attrapés par le filtre ou s'étaient plutôt formés *in situ*. La présence de collagène dans les caillots était particulièrement recherchée, puisque le collagène ne se retrouverait que dans les caillots âgés, formés avant l'implantation des filtres ; ils n'auraient par conséquent pas pu être formés *in situ*. La cartographie de la position des caillots a également été effectuée afin de permettre la comparaison avec la caractérisation de surface subséquente. Les filtres ont ensuite été nettoyés et soumis à plusieurs techniques complémentaires d'analyse de surface. Un filtre non implanté (contrôle) a été soumis aux mêmes analyses et les résultats ont été comparés à ceux obtenus sur les échantillons implantés. Puisqu'une rugosité excessive favorise la formation de caillots, la microscopie à force atomique a été employée pour quantifier la rugosité des implants. La microscopie électronique à balayage a été utilisée pour évaluer qualitativement l'état de surface des filtres et identifier d'éventuels défauts de surface, également susceptibles de favoriser la formation de caillots. La spectroscopie Auger a été employée afin d'évaluer si les filtres s'étaient corrodés durant l'implantation, information utile puisque la corrosion favorise la formation de caillots. Le filtre non implanté a en outre été observé par spectroscopie photoélectronique par rayons X afin d'en déterminer la composition chimique de surface.

La plupart des filtres contenaient des caillots sanguins à l'apex (94%), à la jonction de leurs pattes (94%) de même qu'autour de leur crochet de retrait (81%). Compte tenu de l'absence de différences histologiques entre les caillots analysés et de l'absence de collagène, l'origine des caillots sanguins n'a pu être déterminée. La rugosité de tous les filtres n'était pas excessive, suggérant qu'elle ne soit pas responsable de la thrombose. Des crevasses et défauts de surface divers ont été observés par microscopie électronique à balayage sur tous les implants, de même que sur le dispositif non implanté. Toutefois, la position de ces zones abîmées n'était corrélée en aucun cas aux endroits où des caillots avaient été retrouvés, ce qui suggère que même des crevasses telles que celles aperçues sur les filtres n'induisent pas une thrombogénicité importante. La spectroscopie photoélectronique par rayons X a démontré que la couche d'oxyde recouvrant l'échantillon non implanté est formée à parts égales d'oxydes de fer (Fe_2O_3 (~50%)) et de chrome (Cr_2O_3 (~35%), CrO_3 (~15%)). Les profils acquis grâce à la spectroscopie Auger n'ont pas démontré d'augmentation significative ($p > 0,05$) de l'épaisseur de la couche d'oxyde recouvrant les échantillons implantés, suggérant l'absence de corrosion, du moins au cours des premières semaines d'implantation.

Afin d'évaluer les perturbations hémodynamiques, la technique de vélocimétrie par imagerie de particules a été employée. Le filtre était inséré dans un long tube rigide transparent de diamètre physiologique. Le fluide s'écoulant dans le tube était tel que le nombre de Reynolds était semblable à celui régnant au sein de la VCI, assurant un profil analogue à l'écoulement *in vivo*. Les profils d'un filtre centré ne contenant aucun caillot, d'un filtre centré contenant un caillot et d'un filtre incliné sans caillot ont été acquis.

Le filtre centré ne contenant aucun caillot générait une région d'écoulement stagnante autour du crochet de retrait, stagnation suffisante pour expliquer la présence de caillots sanguins sur le crochet de retrait d'une majorité de filtres retirés. Les vitesses maximales, qui se trouvent au centre du tube lorsque l'écoulement n'est pas perturbé, étaient en outre redirigées vers les parois du tube. Il a été suggéré dans des études

antérieures que cette redirection soit suffisante pour prévenir la formation de caillots près des parois en augmentant légèrement le cisaillement. Le filtre centré contenant un caillot volumineux ($1,5 \text{ cm}^3$) de forme plutôt sphérique générerait des perturbations plus importantes que le filtre seul. Les vitesses maximales étaient encore une fois redirigées vers les parois. Le cisaillement entourant le caillot n'a pu être quantifié, mais une analogie à des études antérieures a permis d'estimer que le cisaillement serait suffisant pour favoriser la lyse du caillot uniquement où son diamètre est le plus large. Des études antérieures ont en effet proposé que le cisaillement permette la dissolution sur une grande portion du caillot lorsque ce dernier arborait une forme allongée, mais pas lorsqu'il était trapu comme le caillot remplissant le filtre Günther-Tulip. Le filtre ne contenant aucun caillot incliné dans le tube a quant à lui engendré des perturbations différentes de celles observées précédemment : l'apex ne faisant alors plus obstacle à l'axe du tube, les vitesses maximales demeuraient au centre. La présence de l'apex et du crochet de retrait près des parois veineuses a pour sa part généré une région stagnante plus importante que lorsque le filtre n'était pas incliné, zone suffisante pour favoriser la formation de caillots à cet endroit. Somme toute, bien que les perturbations hémodynamiques soient susceptibles de favoriser la formation de caillots sanguins, elles sont dans tous les cas limitées à une région relativement restreinte (tout au plus quelques millimètres cubes) et pourraient par conséquent difficilement être tenues responsables de la thrombose des filtres suivant l'implantation.

En résumé, il n'a pas été possible d'établir avec certitude les causes exactes de la thrombose. Malgré tout, l'importance de la formation de caillots *in situ* a pu être mise en évidence par les observations. En particulier, les résultats obtenus ont souligné l'influence des perturbations hémodynamiques relatives du design des filtres. Une attention particulière doit par conséquent être apportée à ce sujet lors du design des filtres, une influence souvent négligée au profit d'une efficacité de capture des caillots exceptionnelle.

ABSTRACT

Inferior vena cava filters are implantable devices designed to prevent pulmonary embolism ; they entrap blood clots migrating from lower limbs so they can't reach the lungs. Inferior vena cava sometimes get occluded by blood clots following filter implantation : it's thrombosis. Although thrombosis doesn't cause death, it may cause leg pain and swelling. With increasing popularity of retrievable filters such as Günther-Tulip, that allow percutaneous removal after few weeks of implantation when they do not contain a large volume of blood clots, clinical significance of thrombosis considerably increases since even partial thrombosis might be sufficient to prevent scheduled retrieval of filters. The purpose of this project was to investigate the possible causes of thrombosis of inferior vena cava filters following implantation.

Several causes might be responsible of thrombosis : amount of entrapped clots, thrombogenicity of filter material (which depends of surface composition, roughness and area), thrombogenicity of damaged venous wall and hemodynamic perturbations generated by the filter.

This investigation was limited to the Günther-Tulip filter (Cook, IN), an Elgiloy [Co (40%); Cr (20%); Fe (16%); Ni (15%); Mo (7%)] device. This type of filter is studied because it's the only device approved for retrieval in Canada, it's thus the only filter that may undergo human post-implantation characterization without requiring autopsy. The thrombosis rates induced by this particular filter aren't particularly high. Analyses were first performed on Günther-Tulip filters retrieved from patients. Although partial thrombosis phenomena sometimes occurs with this type of filter, such filters containing large thrombi cannot be retrieved and thus couldn't be observed in this

study. Then, hemodynamic perturbations generated by this type of filter were evaluated using an *in vitro* model.

Sixteen Günther-Tulip filters were retrieved from patients after up to three weeks of implantation and stored in a formalin solution. Blood clots found in filters were submitted to histological analyses in order to attempt determining if they were formed *in situ* or migrated from lower limbs. Collagen was particularly searched since it suggests an old thrombus formed before filter implantation, and thus captured by filter and not formed *in situ*. Clot mapping was also performed, to allow comparison with surface characterization results. Filters were then cleaned and underwent several complementary surface characterization techniques. A non implanted (control) filter was also characterized, for comparison. Since excessive roughness might be held responsible of thrombus formation, atomic force microscopy was used to measure roughness. Scanning electron microscopy was used to evaluate roughly quality of surface finish and to map position of damaged areas, potentially responsible of blood clot formation. Auger electron spectroscopy was used to determine if implantation of filters generated corrosion, since biological corrosion might enhance clot growth. In addition, the non implanted device underwent X-ray photoelectron spectroscopy to assess quantitatively the surface composition of filters.

Most filters contained blood clots in apex, at struts junctions and surrounding their retrieval hook. Histological analysis revealed that all examined clots were of comparable composition, without evidence of organization or collagen, thus suggesting recent thrombi. Given this lack of specificity, these thrombi could have been entrapped or formed *in situ*. As such, histological analyses were inconclusive concerning the origin of these thrombi. Surface roughness of all devices was comparable to other types of endovascular implants, thus suggesting that roughness of Günther-Tulip is unlikely responsible of thrombosis. Surface damages were observed on all filters, but weren't related in any case to the position of blood clots, suggesting that such damaged areas

weren't responsible of thrombus formation. X-ray photoelectron spectroscopy revealed a typical oxide layer composed of iron (Fe_2O_3 (~50%)) and chromium (Cr_2O_3 (~35%), CrO_3 (~15%)) oxides. Auger electron spectroscopy profiles failed to show occurrence of corrosion, at least following few weeks of implantation.

To quantify hemodynamic perturbations generated by the filter, particle image velocimetry was used. A filter was inserted in a rigid transparent tube that had a physiological diameter. Fluid pumping parameters were chosen to ensure that the physiological Reynolds number was respected in the filter, guaranteeing velocity profiles similar to *in vivo* conditions. Velocity profiles were acquired in a centered filter, in a filter containing a large blood clot and in a tilted filter.

The centered filter generated a stagnant region around its retrieval hook, stagnation sufficient to explain formation of blood clots on the retrieval hook of almost all retrieved filters. High velocity core was redirected through vessel walls as expected. Previous studies suggested that such redirection slightly increased the shear stress on walls, which is thought to be sufficient to prevent clot formation near walls. The centered filter containing a large spherical blood clot (1.5 cm^3) also caused the redirection of high velocity core through vessel walls. Shear stress surrounding the thrombus couldn't be quantified, but similarities with previous studies suggest that the shear stress would promote lysis of blood clot at its hip only. Since the apex of the tilted filter did not interfere with maximum velocity core, the high velocities weren't therefore redirected by the tilted filter. The retrieval hook near the vessel wall generated a stagnation region slightly larger than that of the centered filter, which might initiate blood clot formation. However, although hemodynamic perturbations were sufficient to initiate blood clot formation, such perturbations were in all cases limited to few cubic millimeters and were therefore not likely responsible for thrombosis.

In summary, causes of thrombosis weren't determined exactly with those experiments. However, the importance of *in situ* formation of blood clot was highlighted. In particular, these results showed the influence of hemodynamic perturbations as a function of the filter's design. A particular attention should consequently be given to hemodynamic perturbations in the design of filters, a parameter that is often neglected for the benefit of exceptional clot trapping efficiency.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	v
Résumé	vii
Abstract.....	xi
Table des Matières	xv
Liste des Tableaux	xviii
Liste des Figures.....	xix
Liste des Abréviations	xxi
Liste des Annexes	xxiii
Introduction.....	1
Chapitre 1. État de l'art	3
1.1 L'embolie pulmonaire (EP)	3
1.2 Les filtres de veine cave inférieure : quand les anticoagulants ne satisfont pas	5
1.2.1 Indications cliniques	6
1.2.2 Cahier des charges d'un bon FVCI	6
1.2.3 FVCI commerciaux	7
1.2.4 Complications des FVCI	12
1.2.5 Taux de complication des différents modèles de FVCI.....	18
1.3 La thrombose de la veine cave inférieure	27
1.3.1 Caillots attrapés par le filtre	27
1.3.2 Propriétés de surface du matériau employé.....	28
1.3.3 Thrombogénicité des parois veineuses abîmées	31
1.3.4 Perturbations hémodynamiques	31
Chapitre 2. Objectifs & Hypothèses.....	39
2.1 Objectif général	39
2.2 Hypothèses.....	39

2.3 Approche générale, objectifs spécifiques et présentation de l'article.....	40
Chapitre 3. Filtres de veine cave inférieure retirés - Méthodologie.....	41
3.1 Implantation et retrait	41
3.2 Microscopie optique	42
3.3 Histologie.....	43
3.4 Nettoyage	46
3.5 Microscopie électronique à balayage (MEB)	47
3.6 Microscopie à force atomique (MFA)	47
3.7 Spectroscopie Auger (SEA).....	49
3.8 Spectroscopie photoélectronique par rayons X (SPX).....	51
Chapitre 4. Thrombosis of Inferior Vena Cava Filters:	55
an Analysis of Retrieved Günther-Tulip Filters.....	55
4.1 Abstract.....	57
4.2 Introduction.....	58
4.3 Materials and methods	60
4.3.1 Implantation and retrieval of filters.....	60
4.3.2 Observation of blood clots	61
4.3.3 Surface characterization	62
4.4 Results.....	63
4.4.1 Observation of blood clots	63
4.4.2 Surface characterization	64
4.5 Discussion.....	65
Chapitre 5. Perturbations Hémodynamiques - Méthodologie.....	70
5.1 Vélocimétrie par imagerie de particules (VIP).....	70
5.2 Paramètres de l'écoulement	71
Chapitre 6. Perturbations Hémodynamiques - Résultats & Discussion.....	77
6.1 Écoulement non perturbé	78
6.2 Filtre bien centré, sans caillot	79

6.2.1 Apex du filtre	79
6.2.2 Crochet de retrait et aval du filtre.....	80
6.2.3 Jonction d'une patte du filtre.....	81
6.2.4 Comparaison avec d'autres modèles de filtres	82
6.3 Filtre centré contenant un caillot	82
6.3.1 Région bordant le caillot	82
6.3.2 Crochet de retrait et aval du filtre.....	84
6.3.3 Comparaison avec d'autres modèles de filtres	85
6.4 Filtre incliné, sans caillot.....	85
6.4.4 Apex du filtre	86
6.4.5 Crochet de retrait.....	86
Chapitre 7. Discussion Générale & Conclusions	88
7.1 Caillots attrapés par le filtre.....	89
7.2 Propriétés de surface du matériau employé	89
7.3 Thrombogénicité des parois veineuses abîmées	91
7.4 Perturbations hémodynamiques.....	92
7.5 Conclusions.....	94
Chapitre 8. Recommandations	95
Bibliographie.....	97
Annexes	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Propriétés des modèles de filtres actuellement employés.....	11
Tableau 1.2 Complications des FVCI.....	21
Tableau 1.3 Principaux résultats de l'étude PREPIC	22
Tableau 1.4 Efficacité des filtres à attraper les caillots sanguins <i>in vitro</i>	23
Tableau 1.5 Effet de l'inclinaison des FVCI sur l'efficacité de capture des caillots.....	26
Tableau 1.6 Processus de vieillissement d'un caillot expérimental.....	29
Tableau 1.7 Valeurs moyennes <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> dans la veine cave inférieure.....	32
Tableau 1.8 Perturbations de l'écoulement et leur influence sur la thrombose.....	34
Tableau 1.9 Résumé des études de perturbations hémodynamiques <i>in vitro</i> en l'absence de caillot dans les filtres	37
Tableau 1.10 Résumé des études de perturbations hémodynamiques <i>in vitro</i> en présence d'un caillot dans les filtres	38
Tableau 3.1 Grade correspondant au volume de caillots présents dans les filtres.....	43
Tableau 3.2 Propriétés des techniques de coloration histologiques employées	46
Tableau 3.3 Éléments soumis à l'acquisition d'un profil par SEA.....	51
Tableau 3.4 Éléments soumis à l'acquisition d'un spectre à résolution élevée (SPX)....	53
Tableau 5.1 Position des acquisitions de profils de vitesse	75

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Systèmes veineux et pulmonaire	4
Figure 1.2 Retrait endovasculaire d'un FVCI optionnel (Günther-Tulip).....	8
Figure 1.3 Angiographie avec agent de contraste (filtre Günther-Tulip)	9
Figure 1.4 FVCI commerciaux	10
Figure 1.5 Caractère dynamique de la thrombose	14
Figure 1.6 Schéma des vues frontales et sagittales d'un FVCI	17
Figure 1.7 Paramètres pouvant influencer l'apparition de la thrombose de la VCI	27
Figure 3.1 Schématisation de la préparation en vue de l'analyse histologique	45
Figure 3.2 Processus d'émission d'électrons secondaires	47
Figure 3.3 Déflexion du microlevier en fonction de la topographie de surface	48
Figure 3.4 Mise à niveau corrigeant l'inclinaison et la cylindricité de l'échantillon	48
Figure 3.5 Illustration de la rugosité moyenne R_a	49
Figure 3.6 Spectre et profil typiques obtenus par SEA.....	50
Figure 3.7 Processus d'émission d'électrons Auger.....	50
Figure 3.8 Processus d'émission de photoélectrons par rayons X.....	52
Figure 4.1 Possible causes of IVCFs thrombosis and techniques used to evaluate implication of these factors.....	60
Figure 4.2 (a) Non implanted GTF (b) Retrieved GTF (c) pre-retrieval cavogram of filter shown in (b).	60
Figure 4.3 Histological micrographs (HPS, 200X).....	64
Figure 4.4 SEM micrographs of GTFs	65
Figure 5.1 Schéma condensé du montage utilisé pour la VIP	73
Figure 5.2 Déformation de l'image causée par la présence d'une interface.....	74
Figure 6.1 Profil de vitesse en amont du filtre.....	79
Figure 6.2 Filtre bien centré - Apex du filtre.....	80

Figure 6.3 Filtre bien centré - Crochet de retrait	81
Figure 6.4 Filtre contenant un caillot - Amont du caillot	83
Figure 6.5 Filtre contenant un caillot - Aval du caillot.....	84
Figure 6.6 Filtre contenant un caillot - Aval du filtre.....	84
Figure 6.7 Filtre incliné - Apex du filtre.....	86
Figure 6.8 Filtre incliné - Crochet de retrait	87

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
EC	Énergie cinétique du photoélectron (mesurée)
E_i	Module d'Young du matériau i
EL	Énergie de liaison du photoélectron
EP	Embolie Pulmonaire
EX	Énergie des photons X émis par la source
FDA	Food & Drug Administration
FVCI	Filtre de Veine Cave Inférieure
λ	Longueur d'onde
L_e	Longueur d'entrée assurant le plein développement de l'écoulement
μ	Viscosité dynamique
MEB	Microscopie Électronique à Balayage
MFA	Microscopie à Force Atomique
n_i	Indice de réfraction du matériau i
ν	Viscosité cinématique
Φ_s	Fonction de travail du spectromètre (SPX)
PREPIC	Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave
Q	Débit
r	Distance par rapport au centre du tube
R	Rayon du tube
R_a	Rugosité moyenne
Re	Nombre de Reynolds
SEA	Spectroscopie Auger (spectroscopie des électrons Auger)
SPX	Spectroscopie Photoélectronique par Rayons X
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

τ_p	Contrainte de cisaillement aux parois du tube (écoulement parabolique)
$u(r)$	Vitesse axiale, en fonction de la distance r
u_{moy}	Vitesse axiale moyenne
u_{max}	Vitesse axiale maximale
$v(r)$	Vitesse perpendiculaire à l'axe du tube, en fonction de la distance r
VCI	Veine Cave Inférieure
VIP	Vélocimétrie par Imagerie de Particules

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 Filtres Günther-Tulip retirés & caractérisés.....	104
Annexe 2 Comparaisons statistiques des complications des FVCI commerciaux	105
Annexe 3 Spectres de survol acquis par SPX	109
Annexe 4 Album photo.....	110

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) est un problème médical majeur qui cause l'hospitalisation de centaines de milliers de Nord-américains chaque année et entraîne la mort de bon nombre d'entre eux. Elle survient lorsqu'un caillot sanguin obstrue un vaisseau des poumons, compromettant ainsi la qualité de l'oxygénation sanguine. Dans la majorité des cas, le caillot causant l'EP s'est détaché d'un caillot plus gros obstruant une grande veine des jambes (thrombose veineuse profonde (TVP)). Les patients souffrant de TVP courent par conséquent un risque accru de souffrir également d'EP. Afin de prévenir adéquatement l'EP tout en traitant la TVP, les patients sont généralement soumis à un traitement anticoagulant. Chez les patients pour lesquels le traitement anticoagulant est inefficace ou contre-indiqué, l'implantation d'un filtre de veine cave inférieure (FVCI) permet, en attrapant les caillots sanguins détachés, de prévenir l'EP. Lorsque l'indication clinique suggérant l'implantation d'un filtre est passagère (quelques semaines ou moins), les FVCI optionnels de type Günther-Tulip sont de plus en plus utilisés puisque leur amovibilité permet d'éviter les complications inhérentes à l'implantation permanente d'un dispositif vasculaire.

Malgré les améliorations apportées aux FVCI, un certain nombre de complications surviennent occasionnellement. L'efficacité de prévention de l'EP par les FVCI (96-100%) se compare avantageusement à l'administration d'anticoagulants (95,5% pour les patients souffrant de TVP (DOUKETIS, J.D., KEARON, C., BATES, S., DUKU, E.K., GINSBERG, J.S. 1998)). La présence d'un filtre peut par contre favoriser la croissance de la TVP d'une proportion importante de patients (6-32%). La thrombose de la veine cave inférieure au site du filtre (2-11%) ne constitue pas une complication létale, mais elle peut causer de l'enflure et des douleurs aux jambes en plus d'empêcher le retrait planifié d'un filtre optionnel. La thrombose est par ailleurs la complication à laquelle ce

projet de recherche est dédié. La perforation des parois de la veine par les pattes du filtre et la migration du filtre sont elles aussi répandues (respectivement 0-38% et 0-13%), mais causent rarement la mort. L'inclinaison du filtre dans la veine (0-12%) peut quant à elle diminuer l'efficacité de filtration de certains filtres, favorisant potentiellement l'apparition de l'EP.

Une meilleure compréhension du processus de thrombose guiderait l'amélioration des FVCI actuels, ce qui permettrait non seulement d'étendre sans risque la variété des indications cliniques suggérant l'implantation d'un filtre, mais également d'améliorer la qualité de vie des patients chez lesquels un filtre est implanté.

Cet ouvrage est divisé en huit chapitres. Le Premier Chapitre a pour but d'expliquer les concepts théoriques essentiels à la bonne compréhension des axes d'expérimentation subséquents. Il décrit également les résultats d'études antérieures publiées, avec lesquels seront comparés les résultats expérimentaux obtenus dans le cadre de ce projet de recherche. Le Second Chapitre décrit les objectifs de ce projet de recherche et les hypothèses émises visant à atteindre ces objectifs. La première portion de l'expérimentation est décrite aux chapitres suivants. Le Troisième Chapitre décrit les méthodes utilisées tandis que le Quatrième Chapitre, qui est un article soumis au "Journal of Vascular and Interventional Radiology", expose les résultats obtenus grâce à l'observation de FVCI retirés chez des patients. Les Cinquième et Sixième Chapitres relatent respectivement les détails de la méthode employée pour observer les perturbations hémodynamiques générées par le filtre et les résultats obtenus. La discussion générale est présentée au Septième Chapitre ; elle concerne l'ensemble des résultats acquis et leur implication relativement à la compréhension des processus de thrombose des FVCI. Le tout se termine par les recommandations d'usage, retrouvées au Huitième Chapitre.

CHAPITRE 1. **État de l'art**

La mise au point des filtres de veine cave inférieure (FVCI) fut initié par la nécessité de prévenir l'embolie pulmonaire (EP) chez les patients ne pouvant être soumis au traitement anticoagulant normalement prescrit pour prévenir ce problème. Une grande variété de modèles de FVCI furent développés et améliorés au fil des ans. Malgré les progrès technologiques, certaines complications surviennent parfois à la suite de l'implantation d'un filtre. Parmi elles, la thrombose revêt une importance clinique particulière, notamment avec l'émergence des filtres optionnels comme le Günther-Tulip.

1.1 L'embolie pulmonaire (EP)

L'obstruction d'une veine des jambes par un caillot est une affection courante appelée thrombose veineuse profonde (TVP). Chez les patients souffrant de TVP, une portion peu adhérente du caillot se détache parfois avant d'être entraînée dans la circulation sanguine veineuse (Figure 1.1(a)). Des jambes, le caillot détaché circule dans la veine cave inférieure (VCI) avant d'atteindre le cœur, d'où il est propulsé aux diverses ramifications de l'artère pulmonaire et y demeure coincé ; c'est l'EP. Bien que d'autres phénomènes puissent également causer une EP, ce scénario est celui qui se produit dans environ 90% des cas (ZACCARIA, A., GIANNONI, M.F., SPEZIALE, F., MARAGLINO, C., ANTONELLI, R., RACHED, H.A., FIORANI, P. 1998; SIMONNEAU, CERRINA et DARTAVELLE 1981). L'obstruction d'une ramification de l'arbre pulmonaire empêche la perfusion des alvéoles pulmonaires situés en aval, ce qui réduit la qualité des échanges gazeux (Figure 1.1(b)).

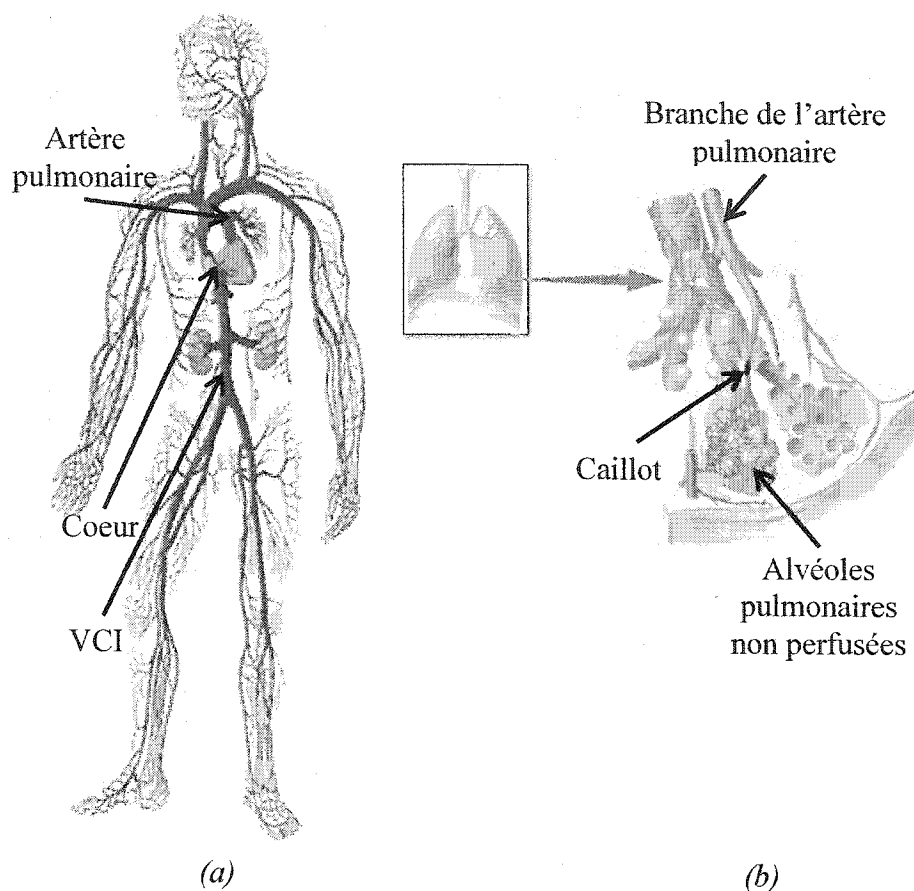


Figure 1.1 Systèmes veineux et pulmonaire

(a) Système vasculaire (b) Poumon
 (ANONYME 2001; ACCESS EXCELLENCE 1994-2003)

Chaque année, l'EP atteint environ 100 000 personnes en France et de 450 000 à 750 000 individus aux États-Unis. Parmi eux, pas moins de 10 000 Français et 50 000 Américains décèdent annuellement des suites directes d'une EP (DALEN et ALPERT 1975; ANONYME 1986; GOLDHABER, HENNEKENS, EVANS, NEWTON et GODLESKI 1982; CLAGETT 1988; HAGSPIEL, SPINOSA, ANGLE et MATSUMOTO 1998). Si la fréquence est similaire au Canada, on peut estimer que plus de 50 000 Canadiens souffrent d'EP annuellement, dont 12 000 Québécois, et que ce problème cause la mort de 5 000 habitants, dont plus d'un millier au Québec seulement.

La sévérité de l'EP est évaluée en fonction du nombre de segments pulmonaires non perfusés sur un total de vingt segments pulmonaires (dix par poumon). Le nombre d'alvéoles pulmonaires non perfusées augmente avec le nombre de caillots et leur taille (Figure 1.1(b)). Lorsque seulement deux ou trois segments pulmonaires cessent d'être perfusés, l'atteinte est bénigne, tandis que l'absence de perfusion de quinze ou seize segments constitue une atteinte sévère (GIUNTINI, DI RICCO, MARINI, MELILLO et PALLA 1995). Les symptômes causés par l'embolie varient selon sa sévérité. Une EP sévère cause généralement de l'essoufflement, voire parfois des évanouissements et peut également entraîner une coloration bleuâtre de la peau. L'EP bénigne est quant à elle le plus souvent accompagnée de douleurs thoraciques, de toux et à l'occasion de crachats contenant du sang (GOLDHABER, HENNEKENS, EVANS, NEWTON et GODLESKI 1982). Les caillots de faible dimension (2-5 mm de diamètre, 1-3 cm de longueur) demeurent souvent asymptomatiques, à moins d'être multiples (SEVITT et GALLAGHER 1961). La médication anticoagulante, normalement employée en cas d'EP (ATHANASOULIS 1993), agit à divers niveaux de la cascade de coagulation pour prévenir la formation de nouveaux caillots et favoriser la dissolution des thrombus existants ; les anticoagulants participent donc également au traitement de la TVP. En dépit d'une telle médication, environ 4,5% des patients souffrant de TVP vont également souffrir d'EP (HYERS, T.M., AGNELLI, G., HULL, R.D., WEG, J.G., MORRIS, T.A., SAMAMA, M., TAPSON, V. 1998).

1.2 Les filtres de veine cave inférieure : quand les anticoagulants ne satisfont pas

Chez certains patients, les anticoagulants peuvent être contre-indiqués, inefficaces ou insuffisants pour prévenir efficacement l'apparition de l'EP. Dans ce cas, l'implantation d'un FVCI constitue une solution de rechange privilégiée en remplacement ou en combinaison avec les anticoagulants. La VCI est un vaisseau d'environ 2 cm de diamètre dans lequel le sang veineux provenant des membres inférieurs est acheminé en direction du cœur. La filtration mécanique fournie par le FVCI est donc en mesure de capter les caillots sanguins suffisamment gros (c'est-à-dire

dont le diamètre est supérieur à 4-5 mm de diamètre, pour la plupart des modèles) provenant des jambes et de les empêcher de provoquer une EP.

1.2.1 Indications cliniques

Les indications cliniques les plus répandues suggérant l'implantation d'un FVCI sont la présence d'EP ou de TVP en combinaison avec un ou plusieurs facteurs suivants (GRASSI, SWAN, CARDELLA, MERANZE, OGLEVIE, OMARY, ROBERTS, SACKS, SILVERSTEIN, TOWBIN et LEWIS 2001; GIRARD 1999; KINNEY 2003):

- Contre-indication aux anticoagulants
- Complication en réponse à l'administration d'anticoagulants
- EP survenue en dépit de la médication anticoagulante

D'autres indications, dont la pertinence est souvent contestée, peuvent également mener à l'implantation d'un FVCI. Toutefois, compte tenu des complications pouvant résulter de l'implantation d'un filtre, leur usage prophylactique devrait être évité autant que possible lorsqu'il existe une solution alternative (LINSENMAIER, RIEGER, SCHENK, ROCK, MANGEL et PFEIFER 1998).

1.2.2 Cahier des charges d'un bon FVCI

Le cahier des charges d'un bon FVCI comporte un grand nombre de caractéristiques, dont voici les grandes lignes. Un filtre idéal devrait en particulier :

- Protéger efficacement contre l'EP : capter les caillots susceptibles de provoquer des complications, c'est-à-dire ceux dont le diamètre est supérieur à 5 mm ou longs de 10-30 mm ou plus.
- Être biologiquement stable : ne pas provoquer de réaction néfaste de la part de l'organisme, en particulier ne pas favoriser excessivement la formation de caillots et éviter la dégradation biologique causant la libération d'ions nocifs
- Être mécaniquement stable : ne pas migrer ni perforer les parois veineuses, ne pas se fracturer *in situ*

La TVP, diagnostiquée dans une grande proportion des patients chez lesquels un filtre est implanté, constitue très souvent un indice d'hypercoagulabilité, c'est-à-dire que le sang de ces patients présente une tendance à coaguler très facilement. Par conséquent, une attention toute particulière doit être apportée afin de limiter au maximum la formation de caillots *in situ* due aux filtres.

1.2.3 FVCI commerciaux

La procédure d'insertion des FVCI actuels est relativement simple et s'effectue par voie endovasculaire. La manœuvre est généralement réalisée par un radiologiste interventionnel. La technique peut varier légèrement selon le modèle de filtre implanté, mais la procédure générale demeure similaire. Un cathéter contenant le filtre est tout d'abord inséré dans la VCI, généralement via la veine fémorale ou la veine jugulaire, selon le modèle de filtre employé. Sous radioscopie, le cathéter est placé dans la VCI, à l'endroit où le déploiement du filtre est souhaité, habituellement sous les veines rénales (GIRARD, TARDY et DECOUSUS 2000). Le filtre est ensuite poussé hors du cathéter et se déploie dans la veine grâce à son élasticité ("spring effect") (BJARNASON, YEDLICKA, HUNTER, CASTANEDA-ZUNIGA et AMPLATZ 1994). Les crochets d'ancrage placés le plus souvent à l'extrémité des pattes permettent au filtre de se fixer aux parois veineuses.

Les FVCI se classent en trois catégories : les filtres permanents, temporaires ("temporary") et optionnels ("retrievable" ou "optional"). Les filtres permanents sont des dispositifs implantables mis en place à long terme. Le cathéter introducteur est retiré immédiatement après le déploiement du filtre. Les filtres temporaires doivent quant à eux être retirés dans les deux premières semaines suivant leur implantation (LINSENMAIER, RIEGER, SCHENK, ROCK, MANGEL et PFEIFER 1998). Avec ce type de filtre, le cathéter porteur, auquel le filtre demeure attaché, est laissé en place jusqu'au retrait. Il y a donc risque d'infection de la gaine du cathéter, qui demeure généralement en contact avec l'extérieur (LINSENMAIER, RIEGER, SCHENK,

ROCK, MANGEL et PFEIFER 1998). Les filtres optionnels sont des hybrides entre les filtres permanents et temporaires. Grâce au crochet de retrait dont ils sont pourvus, ils peuvent être retirés par voie endovasculaire après quelques semaines d'implantation, ou être laissés en place de façon permanente (LINSENMAIER, RIEGER, SCHENK, ROCK, MANGEL et PFEIFER 1998). Le seul filtre optionnel approuvé pour usage clinique au Canada est le Günther-Tulip (Cook, IN), qui est par ailleurs le modèle de filtre étudié dans le cadre de ce projet de recherche. L'implantation de ce type de filtre est identique à celle des filtres permanents, c'est-à-dire que le cathéter est retiré de la veine immédiatement après le déploiement. Au moment du retrait, un cathéter muni d'un lasso est inséré dans la VCI. Une fois le site du filtre atteint (Figure 1.2(a)), le lasso agrippe le crochet de retrait du filtre (Figure 1.2(b) et (c)). Le cathéter est ensuite avancé doucement de façon à rétracter le filtre à l'intérieur (Figure 1.2(d) et (e)).

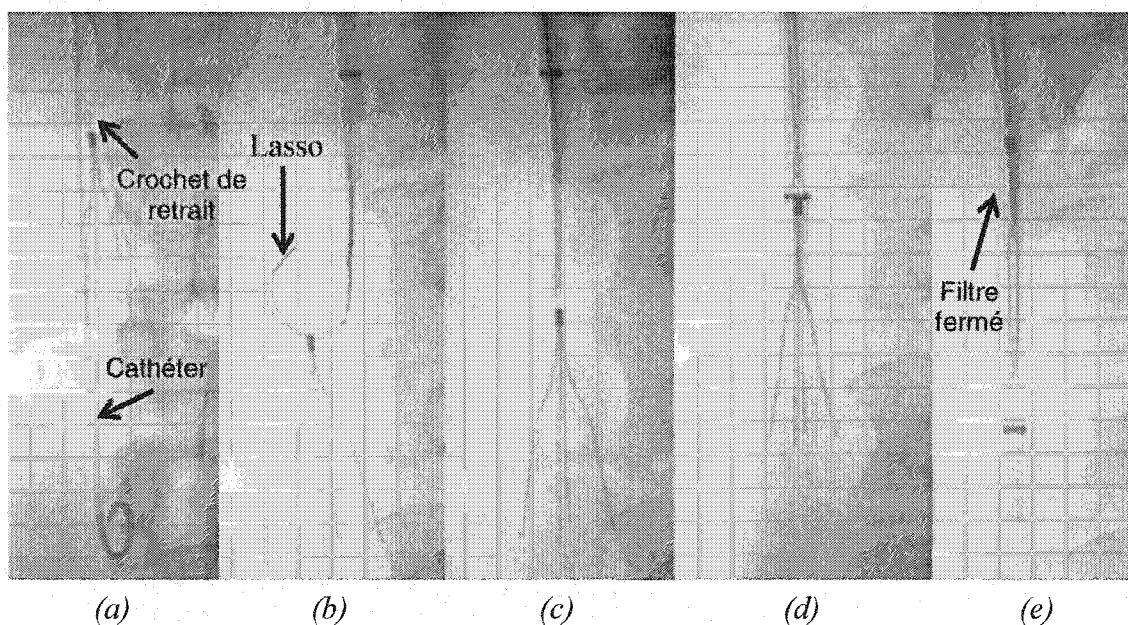


Figure 1.2 Retrait endovasculaire d'un FVCI optionnel (Günther-Tulip)

(a) Positionnement du cathéter (b) Saisie du crochet de retrait (c) Fermeture du lasso
(d) Rétraction du filtre (e) Filtre fermé

L'implantation et le retrait endovasculaire des filtres sont effectués sous radioscopie (Figure 1.2). Il s'agit d'une technique de radioscopie en temps réel. Des rayons X bombardent la région à observer, permettant la visualisation des organes internes sur un écran. Compte tenu de la nocivité des rayons X, le médecin veille à ne pas irradier inutilement le patient et n'active la radioscopie que lorsque la visualisation est nécessaire et non tout au long de l'intervention. À titre d'exemple, le retrait d'un filtre effectué par un radiologiste expérimenté requiert en moyenne 5 minutes d'irradiation (MILLWARD, BHARGAVA, AQUINO, PETERSON, VEINOT, BORMANIS et WELLS 2000). Au besoin, un agent de contraste peut également être injecté dans la veine (Figure 1.3). L'agent de contraste, un colorant radio-opaque se mélangeant au sang, met en évidence le contour de la lumière du vaisseau, invisible autrement (Figure 1.2), et permet aussi d'observer d'éventuels caillots sanguins, qui apparaissent comme des défauts de remplissage du vaisseau (Figure 1.3).

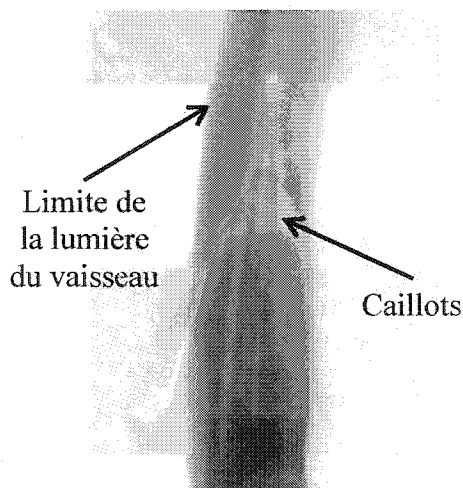


Figure 1.3 Angiographie avec agent de contraste (filtre Günther-Tulip)

Selon certaines estimations, entre 30 000 et 40 000 filtres permanents étaient implantés annuellement aux États-Unis vers la fin des années '90, contre environ 9 000 en France (HAGSPIEL, SPINOSA, ANGLE et MATSUMOTO 1998; RICCO, BOUIN-PINEAU, CAMIADE, BLECHA, REYNAUD, FAROY et MARCHAND 2000). Si le

taux d'implantation est similaire au Canada, on peut estimer qu'un FVCI est implanté chaque année chez plus de 4 000 Canadiens et près de 1 000 Québécois.

Un grand nombre de FVCI aux designs et matériaux variés ont été développés au fil des ans. Le Mobin-Uddin est historiquement le premier FVCI à avoir été implanté ; c'était en 1967. Ce filtre a toutefois été retiré du marché 14 ans plus tard parce qu'il induisait des taux de migration et de thrombose de la VCI trop élevés. En particulier, le taux de thrombose atteignait de 47% à 75% (WINGERD, BERNHARD, MADDISON et TOWNE 1978). Six designs de filtres sont actuellement disponibles aux États-Unis (Figure 1.4 et Tableau 1.1). Il s'agit des filtres permanents Greenfield (2 modèles), Vena Tech, Bird's Nest, Simon Nitinol et TrapEase. Au Canada, les modèles innovateurs ou plus récents tels le Günther-Tulip et le TrapEase gagnent en popularité, laissant de moins en moins de place aux filtres permanents classiquement utilisés aux États-Unis.

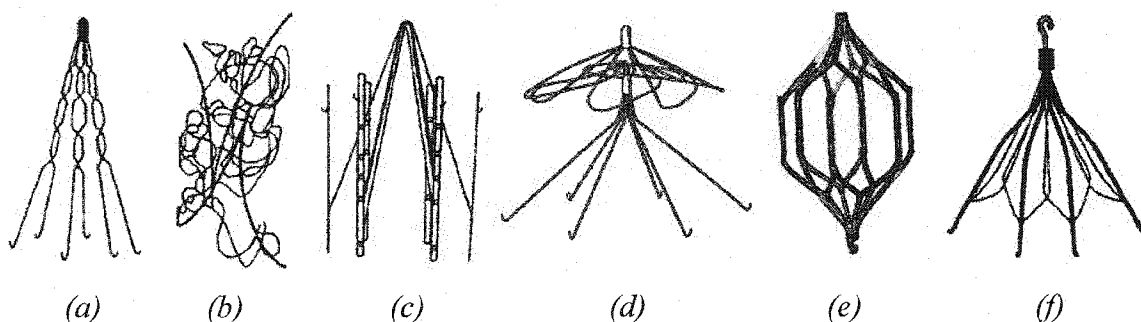


Figure 1.4 FVCI commerciaux

(a) Greenfield (β -titane) (b) Bird's Nest (c) Vena Tech (d) Simon Nitinol (e) TrapEase
(f) Günther-Tulip (STREIFF 2000; GIRARD 1999; CORDIS ENDOVASCULAR 2002)

Tableau 1.1 Propriétés des modèles de filtres actuellement employés

Modèle	Année	Matériau	Dimensions du filtre ouvert (D x longueur) [cm]	Taille max. de la VCI ¹ [cm]
Greenfield ²	1973	acier inox. 316L*	3,2 x 4,9	2,8
	1988	β -titane	3,8 x 4,7	2,8
	1994	acier inox. 316L	3,2 x 4,9	2,8
Bird's Nest ³	1982	acier inox. 304L	~ 7 cm de longueur	4,0
Vena Tech ⁴	1986	phynox (~Elgiloy)	3,0 x 3,8	2,8
Simon Nitinol ⁵	1988	nitinol	4,5 cm de longueur	2,8
TrapEase ⁶	2000	nitinol	~ 2,0 x 5,5	3,0
Günther-Tulip ³	1992	Elgiloy (1 ^{re} génération : acier inox. 316L)	3,0 x 4,5	2,8

¹Calibre maximal de la VCI dans laquelle ce filtre peut être implanté en toute sécurité

²Medi-Tech/Boston Sci. Corp., MA; ³Cook, IN; ⁴B. Braun Medical Inc., IL; ⁵Nitinol Medical Technologies, MA; ⁶Cordis Endovascular, NJ. * Ce modèle n'est plus disponible

Trois modèles de filtres Greenfield d'apparence semblable ont été développés, et il apparaît important d'en faire la distinction. Le modèle original, fabriqué d'acier inoxydable n'est plus employé de nos jours. Il a néanmoins été implanté avec relativement de succès chez des dizaines de milliers de patients internationalement et demeure le modèle de référence auquel les nouveaux implants sont comparés. Un second modèle, fabriqué de β -titane, a ensuite été introduit sur le marché et a obtenu des résultats mitigés. Enfin, un troisième modèle, de nouveau fabriqué d'acier inoxydable et permettant l'implantation à l'aide d'un cathéter plus petit que le modèle original, s'est avéré beaucoup moins populaire que le modèle de 1^{re} génération. Il n'a pas été étudié dans le cadre de ce projet de recherche.

Le filtre optionnel Günther-Tulip offre l'avantage de pouvoir être retiré après quelques semaines ou laissé en place comme un filtre permanent. Il s'agit du seul filtre optionnel approuvé pour usage clinique au Canada. Son statut aux États-Unis est différent : la FDA (Food & Drug Administration) autorise en effet l'implantation de ce

modèle de filtre, mais pas son retrait endovasculaire; il est donc employé comme un filtre permanent aux États-Unis. Le retrait de ce modèle de filtre s'effectue facilement jusqu'à 14 jours suivant l'implantation et une expérimentation utilisant un modèle canin a démontré que l'endothélialisation des pattes dans les parois veineuses commence au cours de la troisième semaine après l'implantation (NEUERBURG, GUNTHER, VORWERK, DONDELINGER, JAGER, LACKNER, SCHILD, PLANT, JOFFRE, SCHNEIDER et JANSSEN 1997). Une fois les pattes fermement endothélialisées dans les parois, le filtre ne peut plus être retiré et doit être laissé en place de façon permanente. Cependant, un filtre Günther-Tulip a déjà pu être retiré avec succès 6 mois après son implantation. (LINSENMAIER, RIEGER, SCHENK, ROCK, MANGEL et PFEIFER 1998).

1.2.4 Complications des FVCI

Les FVCI ont subi des transformations importantes au cours des ans, progrès guidés par les découvertes technologiques et une meilleure compréhension des phénomènes régissant le comportement *in vivo* de ces dispositifs médicaux. Malgré tout, certaines complications surviennent parfois à la suite de l'implantation d'un filtre. Les complications les plus fréquemment répertoriées dans la littérature sont l'EP récidivante, la thrombose de la VCI au niveau du filtre, l'apparition ou la croissance de TVP, la perforation des parois de la veine par les pattes du filtre, la migration et l'inclinaison du filtre dans la veine.

D) Embolie pulmonaire : Le taux d'EP permet d'estimer l'efficacité des filtres. Trois phénomènes principaux peuvent être responsables de l'apparition de l'EP malgré l'implantation d'un filtre. Premièrement, les petits caillots peuvent passer au travers des mailles du filtre. L'aptitude d'un FVCI à capter les plus petits caillots dépend de son design. Deuxièmement, le réseau de circulation collatérale¹ du patient peut contenir

¹ La circulation collatérale est un réseau sanguin parallèle au réseau principal et court-circuite en tout ou en partie la VCI. Il est généralement composé de veines de petit diamètre

certaines vaisseaux suffisamment larges pour permettre le passage d'un certain nombre de caillots sanguins. Enfin, certains caillots peuvent se former en aval du filtre et migrer dans les poumons (GIRARD, TARDY et DECOUSUS 2000; SIMON, ATHANASOULIS, KIM, STEINBERG, PORTER, BYSE, KLESHINSKI, GELLER, ORRON et WALTMAN 1989).

II) Thrombose de la veine cave inférieure : Médicalement parlant, la thrombose de la VCI subséquente à l'implantation d'un filtre constitue l'obstruction complète de la VCI au niveau de ce filtre. Le sang est donc contraint à regagner le cœur par le réseau de circulation collatérale. Le sang rencontre alors une plus grande résistance que lorsqu'il circule dans la VCI, particulièrement lorsque le réseau collatéral est peu développé. L'obstruction de la VCI augmente ainsi la pression dans les veines des jambes, ce qui peut causer enflures et douleurs, principalement chez les patients dont le retour veineux est déjà entravé par la présence de TVP (HAIRE 1998; SIMON, ATHANASOULIS, KIM, STEINBERG, PORTER, BYSE, KLESHINSKI, GELLER, ORRON et WALTMAN 1989). Dans pratiquement les deux tiers des cas, la thrombose de la VCI est asymptomatique, rendant le diagnostic difficile (SEVITT et GALLAGHER 1961).

La thrombose est un processus dynamique fort imprévisible : un filtre perméable peut s'occlure ou non tandis qu'un filtre occlu peut se recanaliser ou non (Figure 1.5). Deux études cliniques ont en particulier étudié le caractère dynamique de la thrombose. La première étude (CROCHET, STORA, FERRY, GROSSETETE, LEURENT, BRUNEL et NGUYEN 1993) était limitée à l'observation de filtres Vena Tech (89 patients suivis jusqu'à 6 ans), tandis que la seconde (ATHANASOULIS, KAUFMAN, HALPERN, WALTMAN, GELLER et FAN 2000) regroupait 1731 patients (suivis jusqu'à 16 ans ou moins) parmi lesquels huit modèles de filtres (dont la moitié sont encore utilisés aujourd'hui) ont été implantés. En analysant les courbes Kaplan-Meier de la thrombose des filtres de ces études, on a pu déterminer si l'apparition de la thrombose était répartie uniformément au cours des ans, grâce à un test

χ^2 . L'étude portant sur le Vena Tech a décelé un taux de thrombose de 0% après 1 an, mais de 30% après 6 ans. Dans cette étude, la thrombose est survenue significativement moins souvent au cours de la première année d'implantation (χ^2 , $p = 0,00$), mais s'est installée progressivement au cours des années subséquentes. Les résultats obtenus par Athanasoulis, *et al.* sont différents : la thrombose est survenue dans cette étude significativement plus souvent au cours de la première année d'implantation (χ^2 , $p = 0,00$), est apparue plus rarement au cours des huit années subséquentes, et aucune nouvelle thrombose n'est apparue après la 9^e année d'implantation. En fait, chez la moitié des patients ayant subi un diagnostic de thrombose au cours de cette étude, il a fallu moins de 57 jours pour parvenir à l'occlusion complète. On doit donc distinguer la thrombose chronique de la thrombose aiguë. Peu de temps après l'implantation d'un FVCI, la migration de caillots volumineux provenant des jambes peut certainement causer la thrombose. À long terme, il est peu probable que la capture massive de caillots cause la thrombose, en particulier lorsque le patient a repris des activités normales. Chez ces patients, la formation de caillots *in situ* est plus susceptible d'avoir provoqué la thrombose, puisque les embolies massives devraient être très rare dans ces cas. Somme toute, on peut déduire qu'il existe deux phases propices à la thrombose : la première, la phase aiguë, survient peu après l'implantation tandis que la phase chronique survient quant à elle normalement à long terme.

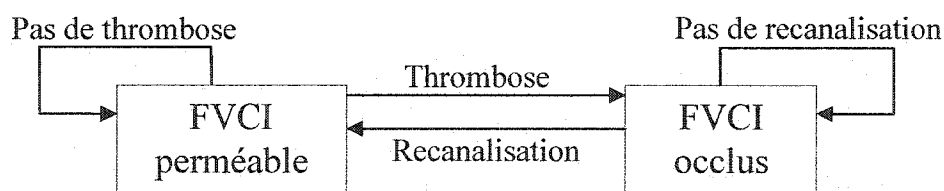


Figure 1.5 Caractère dynamique de la thrombose

Avec l'émergence des filtres optionnels, l'importance de la thrombose croît significativement puisque que même une occlusion partielle, le plus souvent asymptomatique, peut être suffisante pour empêcher le retrait planifié d'un tel filtre. Si

le FVCI contient une trop grande quantité de caillots, sa rétraction dans le cathéter lors du retrait endovasculaire pourrait occasionner le détachement d'une partie des caillots emprisonnés et causer l'EP (MILLWARD, BHARGAVA, AQUINO, PETERSON, VEINOT, BORMANIS et WELLS 2000). Dans une étude au cours de laquelle des filtres Günther-Tulip étaient implantés et retirés (MILLWARD, OLIVA, BELL, VALENTI, RASULI, ASCH, HADZIOMEROVIC et KACHURA 2001), les filtres contenant de gros caillots (> 3 mm de diamètre ou 20 mm de longueur) étaient laissés en place, restriction qui a empêché le retrait de 11% des filtres (10/91). Occasionnellement, la dissolution des gros caillots peut s'effectuer progressivement et permettre le retrait différé du filtre si ses pattes ne sont pas trop fermement endothélialisées. Ce phénomène s'est produit chez un patient dans cette étude (MILLWARD, OLIVA, BELL, VALENTI, RASULI, ASCH, HADZIOMEROVIC et KACHURA 2001) : le filtre, contenant de trop gros caillots à 12 jours, a pu être retiré avec succès après 25 jours d'implantation.

L'apparition de la thrombose dépend de plusieurs facteurs :

- la quantité de caillots attrapés dans le filtre
- la composition de surface du filtre
- la qualité de son fini de surface
- son aire en contact avec le sang (liée à son design)
- la thrombogénicité des parois veineuses abîmées par les pattes du filtre
- les perturbations hémodynamiques générées

Puisque la thrombose de la VCI est la complication sur laquelle ce projet de recherche s'est concentré, une section ultérieure lui est entièrement consacrée (cf. Section 1.3).

III) Thrombose veineuse profonde (TVP) : Bien qu'un grand nombre de patients chez lesquels un filtre est implanté souffrent de TVP lors de l'implantation, la présence du filtre dans la veine peut favoriser la croissance de la TVP existante ou l'apparition d'une

nouvelle thrombose. Ce phénomène se produit plus fréquemment lorsque le retour veineux est entravé par la présence de caillots sanguins dans le filtre. En effet, un retour veineux moins efficace peut engendrer la stagnation du sang dans les membres inférieurs et favoriser ainsi la formation de caillots sanguins.

IV) Perforation : L'extrémité des pattes des filtres est munie de crochets assurant la stabilité du filtre dans la veine. Ces crochets pénètrent parfois les parois veineuses, pouvant potentiellement perforer les organes adjacents. Lorsque la perforation de la patte du filtre s'effectue suffisamment lentement, une capsule fibreuse se forme parfois autour de son extrémité et protège le tissu voisin (PROCTOR, CHO et GREENFIELD 2000). Les parois de la VCI étant extensibles, elles peuvent également simplement s'étirer, sans se perforer, sous la contrainte exercée par les pattes du filtre (PROCTOR, CHO et GREENFIELD 2000). Au cours de la plupart des études, la perforation n'est comptabilisée que lorsqu'une patte du filtre dépasse les parois veineuses de plus de 3 mm puisqu'en deçà d'une telle pénétration, la perforation ne représente généralement pas de risque clinique. Le diagnostic de la perforation est difficile lorsqu'aucun symptôme ne lui est associé. L'angiographie peut parfois suggérer à tort que l'extrémité des pattes se trouve à l'extérieur du vaisseau ; des expérimentations animales ont démontré que l'endothélialisation des pattes du filtre peut imiter la perforation (SIMON, ATHANASOULIS, KIM, STEINBERG, PORTER, BYSE, KLESHINSKI, GELLER, ORRON et WALTMAN 1989; PROCTOR, CHO et GREENFIELD 2000). En plus du design des pattes du filtre et de la rigidité du matériau, la sélection judicieuse du filtre en fonction du calibre de la veine peut également contribuer à prévenir ce type de complication ; l'implantation d'un filtre volumineux dans une petite veine pourra favoriser la perforation. Malgré tout, la perforation demeure le plus souvent asymptomatique et sans conséquence clinique néfaste (RAY et KAUFMAN 1996).

V) Migration : Malgré la présence des crochets d'ancrage à l'extrémité des pattes, il arrive que le filtre migre, le plus souvent sous l'impact d'un caillot attrapé. Comme

c'était le cas pour la perforation, le design des pattes et leur rigidité jouent un rôle prédominant dans la migration. Le choix du filtre en fonction du calibre veineux est également déterminant : un filtre trop petit comparativement au diamètre de la veine sera prédisposé à la migration. Une migration sur une distance inférieure à 20 mm n'a généralement pas de conséquences fâcheuses et n'est habituellement pas répertoriée. Par ailleurs, le diagnostic de la migration est difficile puisque ce problème est généralement asymptomatique et que, même lorsqu'un suivi par imagerie médicale est réalisé, les conditions d'acquisitions de l'angiographie influencent la position perçue du filtre dans la veine. En effet, l'évaluation de l'emplacement du filtre est basée sur sa position par rapport aux vertèbres ; par conséquent, une variation de l'angle d'observation entre deux images peut fausser l'observation (parallaxe).

VI) Inclinaison : Certains modèles de filtres, en raison de leur géométrie, peuvent être excentrés par rapport à l'axe du vaisseau. Généralement, seuls les filtres inclinés d'un angle supérieur à 15° sont comptabilisés. Notons qu'il n'est pas toujours possible d'identifier l'inclinaison du filtre puisque l'acquisition angiographique est souvent limitée à une image du plan frontal ; une inclinaison dans le plan sagittal demeure donc souvent invisible. L'inclinaison ne cause aucun symptôme en tant que tel, mais peut diminuer l'efficacité de filtration du dispositif en augmentant l'aire de certaines mailles du filtre (KATSAMOURIS, WALTMAN, DELICHATSIOS et ATHANASOULIS 1988).

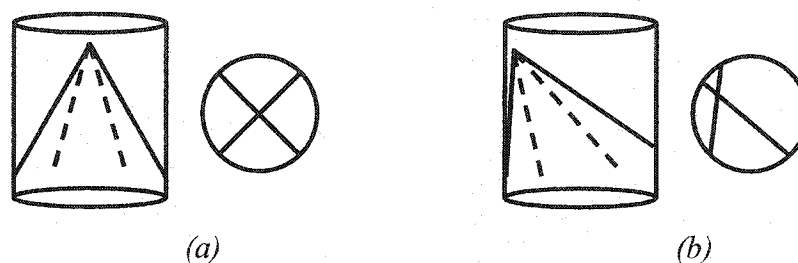


Figure 1.6 Schéma des vues frontales et sagittales d'un FVCI

(a) bien centré (b) incliné

1.2.5 Taux de complication des différents modèles de FVCI

Un nombre considérable de recherches cliniques répertorient les complications engendrées à plus ou moins long terme par les FVCI. La vaste majorité de ces articles publient les résultats d'études rétrospectives ou d'études de cas (GIRARD, P., STERN, J.B., PARENT, F. 2002). Compte tenu de l'hétérogénéité entre les différentes séries, la comparaison des différents modèles de filtres basée sur ces études est spéculative ; plusieurs auteurs ont d'ailleurs tenté de déterminer si un modèle de filtre était supérieur à ses concurrents, sans succès. Une telle comparaison nécessiterait la création d'une étude prospective randomisée, ce qui n'a jamais été réalisé à ce jour. Les facteurs limitant la comparaison des différentes études sont les suivants :

- l'hétérogénéité des populations étudiées
- la variation dans la qualité du suivi auquel sont soumis les patients (dans certaines études, le suivi est limité à un questionnaire téléphonique tandis que d'autres réalisent des observations sous radioscopie)
- la durée de ce suivi qui varie parfois considérablement au sein d'une même étude (empêchant de déduire l'incidence des complications à partir des taux répertoriés), d'autant plus que la durée du suivi n'est pas toujours mentionnée
- la proportion parfois très grande de patients perdus de vue
- les différences entre les études dans la définition de certaines complications (par exemple, certains auteurs considèrent qu'il y a thrombose même lorsque le filtre n'est pas complètement occlus, alors que d'autres ne comptabilisent que les thromboses complètes)

Généralement, les auteurs comparant plusieurs filtres entre eux rapportent le taux auquel sont survenues diverses complications et s'abstiennent d'effectuer la comparaison statistique entre les différents modèles, à cause des limites des études. La méta-analyse réalisée par Streiff (STREIFF 2000) constitue une compilation fort complète des études cliniques disponibles au moment de sa rédaction et regroupe les données de plus de cent études cliniques, pratiquement toutes des études rétrospectives

non randomisées. Plus récemment, Kinney (KINNEY 2003), se basant sur les résultats publiés par Streiff et en y ajoutant les résultats des études plus récentes concernant les nouveaux filtres, limite sa comparaison à un petit nombre de complications (EP, TVP et thrombose de la VCI). Le Tableau 1.2 montre le taux d'apparition des principales complications répertoriées pour les modèles de filtres les plus courants, en plus des complications générés par la version originale du filtre Greenfield (acier inoxydable), qui sert de base de comparaison. La fréquence de chaque complication a été comparée à l'aide d'un test χ^2 à la fréquence correspondante générée par le filtre Greenfield (modèle original en acier inoxydable) et ce, pour chaque modèle de filtre (SAVARD 2001). Une différence était considérée significative lorsque $p < 0,05$. Tous les résultats des tests χ^2 sont présentés en annexe (Tableau A-2, p.105). Rappelons qu'une telle comparaison statistique doit être interprétée prudemment, compte tenu des limites des études précédemment décrites. À titre d'exemple, le filtre de type TrapEase peut à première vue sembler plus performant que les autres modèles de filtre (Tableau 1.2), affichant des taux d'embolie pulmonaires (fatales ou non), de perforation, de migration et d'inclinaison pratiquement nuls. Toutefois, seuls les taux d'embolie pulmonaire et d'inclinaison sont statistiquement plus faibles que ceux générés par le filtre Greenfield (Tableau A-2, p.105). De plus, ce modèle de filtre étant très récent, seules un petit nombre d'études y sont consacrées et ces dernières se concentrent sur les complications survenant à court terme. Par ailleurs, la plus grande étude concernant ce modèle de filtre (189 patients) fait état de quelques unes des limites concernant la qualité du suivi réalisé. En particulier, seules les thromboses symptomatiques de la veine cave inférieure y ont été comptabilisées et très peu de patients décédés en cours d'étude ont subi des analyses post-mortem visant à déterminer les causes du décès, faussant potentiellement l'incidence nulle d'embolie pulmonaire fatale.

À ce jour, l'étude de la Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave (PREPIC) (DECOUSUS, LEIZOROVICZ, PARENT, PAGE, TARDY, GIRARD, LAPORTE, FAIVRE, CHARBONNIER, BARRAL, HUET et

SIMONNEAU 1998) est la seule étude prospective randomisée destinée à l'évaluation de l'efficacité des FVCI, comparativement à un traitement conventionnel. Quatre cents patients souffrant de TVP ont été recrutés et désignés pour recevoir un filtre (en plus d'une médication anticoagulante) ou être soumis uniquement à l'administration d'anticoagulants. Le traitement anticoagulant initialement prescrit a été administré pour une période d'au moins 8 jours chez la plupart des patients (94%). Un grand nombre de patients ont poursuivi une médication anticoagulante (par voie orale ou autre) subséquente au traitement anticoagulant initial (94% des patients après 3 mois et 38% après deux ans, sans différence entre les groupes). Les filtres Vena Tech ($n = 112$), Greenfield (β -titane) ($n = 53$) et Bird's Nest / Cardial (Bard, Saint-Étienne, France) ($n = 31$) ont été implantés chez 196 patients. Pour tous les résultats de cette étude, dont les principaux résultats sont donnés au Tableau 1.3, la méthode de Mantel-Haenszel a permis l'évaluation statistique. On remarque que cette étude n'a pas permis de démontrer significativement l'avantage de l'implantation des filtres en ce qui concerne la mortalité des patients à court ou à long terme, du moins dans cette population et pour ces modèles de filtres ($p > 0,05$).

Tableau 1.2 Complications des FVCI

Filtre	Nb patients	Durée suivi moy. (écart) [mois]	E.P.	E.P. fatales	Thrombose de la VCI	TVP	Perforation	Migration	Inclinaison
Greenfield acier inox.	3184	18 (1-60)	66/2651 (2,6 %)	22/2651 (0,9%)	73/2033 (3,6%)	96/1634 (5,9%)	63/1448 (4,4%)	70/1329 (5,3%)	33/623 (5,3%)
Greenfield β -titane	511	5,8 (0-81)	13/422 (3,1%)	7/422 (1,7%)	15/230 (6,5%)*	5/22 (22,7%)*	10/258 (3,5%)	33/258 (12,8%)*	11/89 (12,4%)*
Bird's Nest	1426	14,2 (0-60)	32/1111 (2,9%)	10/1111 (0,9%)	36/940 (3,9%)	27/448 (6,0%)	52/137 (37,9%)*	11/588 (1,9%)*	S.O.
Simon Nitinol	319	16,9 (0-62)	10/265 (3,8%)	5/265 (1,9%)	17/220 (7,7%)*	11/123 (8,9%)	45/122 (36,9%)*	3/135 (2,2%)	S.O.
Vena Tech	1050	12 (0-81)	33/963 (3,4%)	3/963 (0,3%)	83/741 (11,2%)*	8/25 (32%)*	0/28 (0,0%)	55/661 (8,3%)*	30/640 (4,7)
TrapEase	254	4,6 (0-24)	1/254 (0,4%)*	0/254 (0,0%)	5/254 (2,0%)	ND	0/65 (0%)	0/65 (0%)	0/254 (0,0%)*
Günther-Tulip	83	4,5 (0-36)	3/75 (4,0%)	1/75 (1,3%)	5/75 (6,7%)	ND	3/75 (4,0%)	3/75 (4,0%)	4/75 (5,3%)

-- S.O. Sans objet -- ND Donnée non disponible. Données tirées de (STREIFF 2000; KINNEY 2003; SCHUTZER, ASCHER, HINGORANI, JACOB et KALLAKURI 2003; NEUERBURG, GUNTHER, VORWERK, DONDELINGER, JAGER, LACKNER, SCHILD, PLANT, JOFFRE, SCHNEIDER et JANSSEN 1997; SCHUTZER, ASCHER, HINGORANI, JACOB et KALLAKURI 2003).

* Différence significative par rapport au filtre Greenfield d'acier inoxydable

Tableau 1.3 Principaux résultats de l'étude PREPIC

	Après 12 jours		Après 2 ans		
	EP	Décès	EP	TVP	Décès
Avec FVCI	2%	5%	6%	37%	43%
Sans FVCI	5%	5%	12%	21%	40%
p	0,03	0,99	0,16	0,02	0,65

D) Embolie pulmonaire : Il est relativement facile de comparer la capacité théorique d'un filtre à bien capter les caillots sanguins, donc à prévenir l'EP, à l'aide d'un montage *in vitro* (KATSAMOURIS, WALTMAN, DELICHATSIOS et ATHANASOULIS 1988; PALESTRANT, A.M., FAYKUS, M.H. Jr 1991; SIMON, RABKIN, KLESHINSKI, KIM et RANSIL 1993; QIAN, YASUI, NAZARIAN, VLODAVER, HUNTER, CASTANEDA-ZUNIGA et AMPLATZ 1994; HAMMER, ROUSSEAU, JOFFRE, SENTENAC, TRAN-VAN et BARTHELEMY 1994; NEUERBURG, J., HAUPT-PICHLER, A., KATTERBACH, F.J., EILERS, R., SIESS, T., BURO, K., VON PICHLER, C., MOTTAGHY, K., GUNTHER, R.W. 1996; LORCH, DALLMANN, ZWAAN et WEISS 2002). Ces études ont comparé l'efficacité de capture des caillots par différents modèles de FVCI. Les résultats bruts des taux de capture réalisés par les différents filtres ne sont pas explicités ici, puisque la variabilité des modèles *in vitro* et la taille des caillots utilisés ne permettent pas une comparaison quantitative des différentes études. Les tendances générales concernant l'efficacité des filtres à capturer les caillots *in vitro* sont toutefois similaires dans toutes les études : les filtres Bird's Nest, Simon Nitinol et TrapEase obtiennent les meilleurs résultats globaux tandis les filtres Greenfield sont les moins efficaces selon ces études. Le filtre Günther-Tulip affiche pour sa part une efficacité de capture moyenne.

Tableau 1.4 Efficacité des filtres à attraper les caillots sanguins *in vitro*

Filtres	Lorch (2002)	Neuerburg (1996)	Hammer (1994)	Qian (1994)	Simon (1993)	Palestrant (1991)	Katsamousis (1988)
Greenfield (acier inox.)	☹	😊	☹	☹	☹	😊	
Greenfield (β-titane)		☹			😊		
Bird's Nest	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Simon Nitinol	😊	😊	😊	😊	😊		😊
Vena Tech	😊	😊		😊	😊		
TrapEase	😊						
Günther-Tulip	😊	😊	☹				

-- Efficacité de capture : 😊 : Excellente; 😊 : Bonne; ☹ : Mauvaise

Contrairement aux résultats obtenus *in vitro*, les résultats *in vivo* montrent relativement peu de différences entre les différents modèles de filtres et les auteurs s'entendent généralement pour affirmer que les tous filtres actuels offrent une protection efficace contre l'EP (STREIFF 2000; FERRIS, MCCOWAN, CARVER et MCFARLAND 1993; DECOUSUS, LEIZOROVICZ, PARENT, PAGE, TARDY, GIRARD, LAPORTE, FAIVRE, CHARBONNIER, BARRAL, HUET et SIMONNEAU 1998). Le seul filtre montrant une efficacité significativement supérieure au filtre Greenfield (acier inoxydable) selon les études est le TrapEase ($p = 0,03$). Toutefois, aucun filtre ne diffère significativement du Greenfield (acier inoxydable) en terme de mortalité à la suite d'une EP. L'efficacité de protection des filtres, quels qu'ils soient, contre l'EP (96-97%) se compare avantageusement à celle des agents anticoagulants, qui est de 95,5% chez les patients souffrant de TVP (HYERS, T.M., AGNELLI, G., HULL, R.D., WEG, J.G., MORRIS, T.A., SAMAMA, M., TAPSON, V. 1998).

L'étude PREPIC a suggéré des résultats similaires : dans cette étude, les patients chez lesquels un filtre avait été implanté ont, à court terme, souffert d'EP dans une proportion légèrement plus faible que les patients soumis à la médication anticoagulante seulement ($p = 0,03$). Après deux ans, les résultats étaient toutefois similaires dans les

deux groupes ($p = 0,16$). Cette efficacité appréciable à court terme seulement suggère d'ailleurs que dans plusieurs cas, l'utilisation des filtres ne soit vraiment profitable que temporairement. Cette observation peut justifier l'émergence des FVCI optionnels, qui peuvent être retirés après quelques semaines plutôt que d'être obligatoirement implantés à long terme.

II) Thrombose de la veine cave inférieure : Selon les études cliniques, les filtres Simon Nitinol ($p = 0,00$) et Vena Tech ($p = 0,00$) sont plus enclins à s'occlure que le filtre Greenfield (acier inoxydable). Divers auteurs ont d'ailleurs effectué cette constatation et tenté d'expliquer la piètre perméabilité de ces filtres. Les filtres Vena Tech et Simon Nitinol perturbent l'écoulement sanguin de façon beaucoup plus importante que le filtre Greenfield, ce qui pourrait favoriser leur thrombose (COUCH, KIM et OJHA 1997; LEASK, JOHNSTON et OJHA 2001) (cf. Section 1.3.4). Ils sont également fabriqués d'une quantité plus importante de matériau que le filtre Greenfield, caractéristique aussi favorable à la formation de caillots *in situ* (cf. Section 1.3.2).

III) Thrombose veineuse profonde : L'étude PREPIC a évalué l'impact de l'implantation d'un FVCI sur le développement de la TVP. Les patients chez lesquels un filtre a été implanté ont souffert de TVP après deux ans dans une proportion significativement plus élevée que les patients n'ayant reçu aucun filtre ($p = 0,02$) (Tableau 1.3). Chez plus de quatre patients sur cinq (165/196) soumis à l'implantation d'un FVCI dans cette étude, les filtres Vena Tech ou Greenfield (β -titane) étaient sélectionnés. Le Tableau 1.2 suggère que ces deux filtres soient justement significativement plus propices que le filtre Greenfield (acier inoxydable) à favoriser la formation de TVP suivant l'implantation ($p = 0,00$). Nonobstant la taille relativement petite de ces échantillons, il est possible qu'une étude randomisée semblable à l'étude PREPIC, mais utilisant d'autres modèles de filtres puisse suggérer d'autres conclusions concernant l'amplification de la croissance de la TVP par l'implantation d'un FVCI.

IV) Perforation : Bien que peu d'études répertorient la perforation des parois veineuses par les pattes du filtre et que ces proportions puissent par ailleurs être entachées d'erreurs liées à l'observation, les filtres Bird's Nest et Simon Nitinol perforent les parois d'un nombre significativement plus élevé de patients ($p = 0,00$) que le filtre Greenfield (acier inoxydable). Les filtres Vena Tech et TrapEase n'ont pour leur part causé la perforation d'aucune paroi chez les patients étudiés; ces différences ne sont toutefois pas significatives ($p = 0,26$ et $p = 0,09$) à cause de la faible fréquence de perforation et du petit nombre de patients. Ce résultat peut s'expliquer par le design de ces filtres, qui répartit la force radiale nécessaire à l'ancrage sur les pattes longeant les parois, contrairement aux autres modèles de filtres qui appliquent la totalité de la force radiale à l'extrémité de leurs pattes. Ces résultats sont d'ailleurs corroborés par une étude animale (PROCTOR, CHO et GREENFIELD 2000), qui a démontré après autopsie que le filtre Vena Tech préservait mieux l'intégrité des parois veineuses que les filtres Simon Nitinol et Bird's Nest.

V) Migration : Selon la compilation du Tableau 1.2, les filtres Greenfield (β -titane) et Vena Tech sont responsables de taux de migration significativement plus grands (respectivement $p = 0,00$ et $p = 0,01$) que le Greenfield (acier inoxydable). Bien que le design des filtres Greenfield de β -titane et d'acier inoxydable soit similaire, celui de β -titane est plus porté à migrer, possiblement entre autres à cause de sa rigidité presque deux fois moindre que celle de l'acier inoxydable ($E_{\beta-Ti} \approx 109$ GPa et $E_{inox} \approx 193$ GPa).

On remarque par ailleurs que les filtres pénétrant très souvent les parois veineuses ont peu tendance à migrer et vice versa. Un compromis doit être effectué quant au choix du design et de la rigidité des pattes. Les crochets des pattes du filtre ne doivent pas être ancrés trop solidement aux parois veineuses pour éviter la perforation de la veine, mais la qualité d'ancrage doit être suffisante pour prévenir adéquatement la migration.

VI) Inclinaison : Bien qu'aucune corrélation n'ait pu être effectuée *in vivo* entre l'inclinaison du filtre et la récurrence de l'EP chez les patients, il est possible que l'inclinaison du filtre dans la veine réduise parfois l'efficacité de filtration du dispositif en augmentant la taille des mailles de certains filtres (KATSAMOURIS, WALTMAN, DELICHATSIOS et ATHANASOULIS 1988). Des essais *in vitro* (KATSAMOURIS, WALTMAN, DELICHATSIOS et ATHANASOULIS 1988; NEUERBURG, J., HAUPT-PICHLER, A., KATTERBACH, F.J., EILERS, R., SIESS, T., BURO, K., VON PICHLER, C., MOTTAGHY, K., GUNTHER, R.W. 1996) et *in vivo* chez le mouton (THOMPSON, CRAGG, SMITH, BARENIEWSKI, BARNHART et DE JONG 1989) ont évalué l'effet de l'inclinaison de quelques modèles de FVCI sur la capture.

Tableau 1.5 Effet de l'inclinaison des FVCI sur l'efficacité de capture des caillots

Filtres	Neuerburg (1996)	Katsamouris (1988)	Thompson (1989)
Greenfield (acier inox.)	↓ 16 % (p = 0,02)		= (p = 0,29)
Greenfield (β-titane)	↓ 20% (p = 0,01)		
Simon Nitinol	= (p = 0,32)	= (p = 0,75)	
Günther-Tulip	↓ 14% (p = 0,00)		
Taille des plus petits caillots	3 x 5 mm	2 x 10 mm	3 x 10 mm

-- ↓ % : Diminution de l'efficacité du filtre incliné; = : Pas de diminution significative

Une seule étude parmi celles-ci a vu l'efficacité de capture de tous les filtres (sauf le Simon Nitinol) diminuer significativement après inclinaison (χ^2 , $p < 0,05$). Cette différence peut être imputable à la taille des caillots utilisés lors des différentes expériences : les plus petits caillots utilisés par Neuerburg *et al.* possédaient des dimensions plus petites que ceux des deux études précédentes. Par conséquent, il est possible que l'inclinaison permette le passage des caillots très petits (3 x 5 mm), mais pas celui des caillots plus gros (2 x 10 mm et plus). La similitude entre les résultats obtenus avec les filtres Simon Nitinol inclinés et centrés était attendue : compte tenu de sa géométrie, la taille des mailles de ce filtre ne croît pas avec l'inclinaison ; elle n'a

donc pas d'effet sur son efficacité à capturer les caillots sanguins. Pour cette raison, le taux d'inclinaison de ce filtre n'est pas répertorié dans les études cliniques. Pareillement, la géométrie aléatoire du filtre Bird's Nest n'en fait pas un filtre susceptible de s'incliner. Selon les études cliniques, seul le filtre Greenfield (β -titane) est très porté à s'incliner ; la souplesse du β -titane, jumelée à sa géométrie, pourraient être mis en cause.

1.3 La thrombose de la veine cave inférieure

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la thrombose subséquente à l'implantation d'un FVCI (Figure 1.7). Les caillots attrapés par le filtre, les propriétés de surface du matériau employé, la thrombogénicité des parois veineuses abîmées et les perturbations hémodynamiques engendrées par la présence du dispositif dans la veine sont des paramètres pouvant influencer la thrombose.

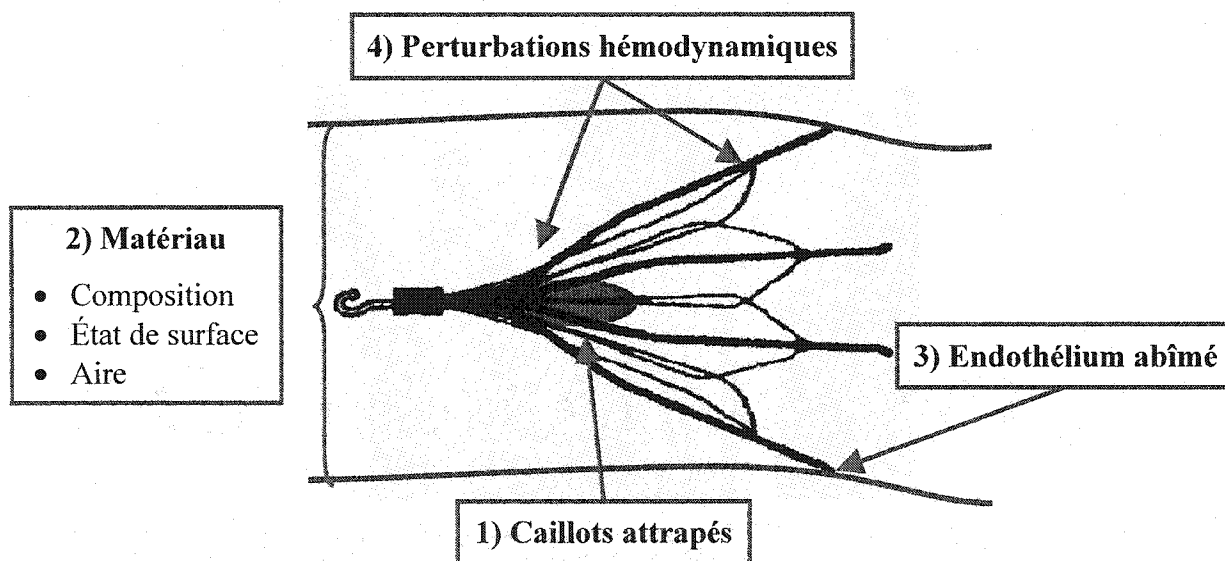


Figure 1.7 Paramètres pouvant influencer l'apparition de la thrombose de la VCI

1.3.1 *Caillots attrapés par le filtre*

Après implantation d'un filtre en présence de TVP, les caillots se détachant des membres inférieurs migrent dans le filtre, participant à sa thrombose. Le rôle du filtre est justement de capturer de tels caillots.

Des autopsies réalisées sur des patients décédés des suites de l'EP, chez lesquels aucun filtre n'avait été implanté, ont démontré que les caillots sanguins ayant provoqué l'EP peuvent être âgés et organisés ou encore récemment constitués et peu organisés (HITOSUGI, ARIMA, MATSUOKA, IRIMAJIRI et FUKUDA 2000; SEVITT et GALLAGHER 1961; CHEUNG et DUFLOU 2001). En conséquence, les caillots capturés par les filtres pourront afficher un degré d'organisation varié.

1.3.2 Propriétés de surface du matériau employé

Lorsque le sang entre en contact avec un biomatériau, diverses protéines plasmatiques sont presque instantanément adsorbées à la surface de l'implant. La dénaturation de certaines protéines, imputables à un transfert de charges électriques entre le biomatériau et l'implant, peut déclencher la cascade de coagulation en favorisant l'adhésion, puis l'activation plaquettaire. Se produisent ensuite une série de réactions en chaîne complexes activant tour à tour les divers facteurs de la coagulation intrinsèque et permettant de convertir la prothrombine en thrombine, qui transforme enfin le fibrinogène en fibrine. Ce processus génère la matrice du caillot, qui s'organise graduellement, tout en contribuant à l'activation additionnelle des plaquettes. Une fois activées, les plaquettes s'agrègent dans le caillot de fibrine. Des globules rouges et blancs viennent aussi se lier au thrombus et le solidifient. La tendance d'un matériau à favoriser la formation de caillots dépend de sa composition de surface, de la qualité du fini de surface et augmente proportionnellement avec l'aire du matériau en contact avec le sang.

L'organisation des thrombi retrouvés dans les filtres, qu'ils aient été attrapés ou se soient formés *in situ*, s'amorce dès les premiers jours suivant leur formation et se poursuit durant plusieurs semaines. Le Tableau 1.6 décrit l'évolution temporelle de l'organisation d'un caillot sanguin formé *in vivo* dans l'aorte de moutons (FEIGL, SUSANI, ULRICH, MATEJKA, LOSERT et SINZINGER 1985). Dans cette

expérience, le caillot est induit par l'implantation d'un matériau thrombogène (Dacron). On distingue donc la portion du caillot se formant face au Dacron de celle faisant face à la circulation sanguine. Chez l'humain, les grandes étapes de l'organisation du caillot se produisent dans une séquence similaire, mais plus lentement. Bien que les plaquettes sanguines jouent un rôle majeur dans le processus de coagulation, leur présence a été ignorée par l'étude de Fiegl *et al.* C'est pour cette raison que les plaquettes, malgré leur influence déterminante, n'apparaissent pas au Tableau 1.6. Leur observation n'ajoute en effet pas d'informations nouvelles relatives au stage de vieillissement des caillots sanguins.

Tableau 1.6 Processus de vieillissement d'un caillot expérimental

Âge	Morphologie de la portion du caillot faisant face au/à la...	
	<i>matériau thrombogène</i>	<i>circulation sanguine</i>
2 jours	Fibrine dense, grande densité de globules rouges et blancs	Réseau lâche bordé d'une couche de matériau granulaire (macrophages...)
6-7 jours	Fibrine dense, seulement quelques cellules	Réseau lâche contenant un grand nombre de cellules
10 jours	Fibrine très dense, peu de cellules	Surface recouverte d'une couche de cellules semblables aux cellules endothéliales
17-18, 21, 28, 48 et 84 jours	Fibrine très dense, peu de cellules	Réseau lâche contenant des cellules allongées, dont la densité augmente avec l'âge du caillot, orientées parallèlement à l'écoulement sanguin. Présence de collagène, dont la densité augmente aussi avec l'âge. Surface recouverte de cellules endothéliales qui s'organisent peu à peu pour former un nouvel endothélium.

I) Composition de surface : La thrombogénicité du matériau est liée à sa composition de surface, qui diffère souvent de sa composition de volume. Dans le cas des alliages métalliques, le sang est en contact avec une couche d'oxyde métallique qui dépend du type d'alliage. L'évaluation comparative de la thrombogénicité de différents matériaux

est complexe et un soin particulier doit être apporté aux propriétés du modèle choisi afin d'obtenir des résultats valides. En particulier, la qualité du fini de surface et le design des matériaux évalués doivent être similaires de façon à étudier uniquement l'effet de la composition de surface. Il faut également veiller à employer un modèle, idéalement animal, duquel il sera possible d'extrapoler les résultats chez l'humain. Toute lacune à ces principes fondamentaux peut fausser les résultats au point de suggérer des conclusions contraires à la réalité. Les résultats obtenus doivent être d'une grande précision pour permettre une interprétation correcte, d'autant plus que la thrombogénicité des matériaux couramment employés dans le domaine vasculaire (acier inoxydable, nitinol, Elgiloy...) est relativement faible. À ce jour, aucune étude publiée n'a évalué objectivement la thrombogénicité de l'Elgiloy, matériau composant les filtres Günther-Tulip. Malgré tout, compte tenu des relativement bons résultats obtenus par les implants fabriqués de ce matériau (endoprothèses vasculaires Wallstent, FVCI Günther-Tulip et Vena Tech, valve aortique Carpentier-Edwards, etc.), l'expérience suggère que ce matériau ne soit pas excessivement thrombogène.

La couche d'oxyde recouvrant les implants métalliques protège dans une certaine mesure le dispositif contre la corrosion (SU 1998). L'homogénéité de la couche d'oxyde est essentielle pour assurer une protection efficace. La corrosion biologique libère des ions, parfois toxiques d'ailleurs, en plus de favoriser la formation de caillots sanguins. Les premiers filtres Günther-Tulip étaient fabriqués d'acier inoxydable 316L, mais ils sont dorénavant fabriqués d'Elgiloy, justement parce que cet alliage possède une résistance à la corrosion bien supérieure (CLERC, JEDWAB, MAYER, THOMPSON et STINSON 1997; ES-SOUNI, FISCHER-BRANDIES et ES-SOUNI 2003; MATSUURA, H., INOUE, T., KONNO, H., SASAKI, M., OGASAWARA, K., OGAWA, A. 2002). De ce fait, la dégradation biologique des filtres Günther-Tulip devrait être mineure et ce, même à long terme.

II) Qualité du fini de surface : La rugosité du dispositif influence également sa thrombogénicité. Une surface rugueuse favorise davantage la formation de caillots *in situ* qu'une surface très lisse. Diverses études *in vitro* et *ex vivo* ont démontré que l'électropolissage des implants permettait de réduire significativement la thrombogénicité du matériau, comparativement au matériau non poli (DE SCHEERDER, VERBEKEN et VAN HUMBEECK 1998; TEPE, G., WENDEL, H.P., KHORCHIDI, S., SCHMEHL, J., WISKIRCHEN, J., PUSICH, B., CLAUSSEN, C.D., DUDA, S.H. 2002). Le filtre Günther-Tulip est pour sa part électropoli.

III) Aire du filtre : La thrombogénicité attribuable au matériau augmente proportionnellement avec l'aire du filtre en contact avec le sang. Les sections du filtre où la quantité de matériau est plus grande (les points de rencontre de plusieurs pattes, en particulier) seront donc plus propices à la formation de caillots dus au matériau.

1.3.3 Thrombogénicité des parois veineuses abîmées

Les crochets dont sont munis les filtres afin de prévenir la migration peuvent abîmer l'endothélium recouvrant les parois veineuses à leur site d'ancrage. Une portion des pattes des filtres, plus ou moins grande selon le modèle utilisé et le calibre de la veine, peut également appliquer sur les parois veineuses une pression suffisante pour dénuder l'endothélium (PROCTOR, CHO et GREENFIELD 2000). L'endothélium abîmé expose du collagène thrombogène et active les plaquettes et la cascade de coagulation, déclenchant la formation d'un caillot sanguin contre les parois.

1.3.4 Perturbations hémodynamiques

Les conditions rhéologiques bordant le filtre influencent la thrombose ; le design de l'implant détermine si la formation et la croissance de caillots seront favorisées ou encore si leur lyse s'effectuera efficacement. Plusieurs études évaluent les perturbations hémodynamiques engendrées par les filtres à l'aide d'un montage *in vitro*. Idéalement, les paramètres de l'écoulement dans ces montages doivent convenablement respecter l'écoulement physiologique, afin de reproduire fidèlement l'écoulement *in vivo*.

1.3.4.1 Paramètres de l'écoulement physiologique

Afin de simuler adéquatement l'écoulement sanguin à l'aide de différents montages *in vitro*, il faut bien sûr connaître les paramètres physiologiques et les respecter autant que possible (Tableau 1.7). Les variables entrant dans le calcul du nombre de Reynolds (Re) caractérisent bien les paramètres essentiels gouvernant l'écoulement dans un tube. En particulier, des écoulements possédant des nombres de Reynolds similaires afficheront des profils d'écoulement semblables. Le nombre de Reynolds est une valeur adimensionnelle donnée par l'équation 1.1 pour un tube cylindrique.

$$Re = \frac{2 \cdot Q}{\pi \cdot \nu \cdot R} \quad \text{Équation 1.1}$$

où Q est le débit du liquide circulant dans le tube [cm^3/s]

ν est la viscosité cinématique du liquide [$\text{cm}^2/\text{s} = \text{Stokes}$]

et R est le rayon du tube [cm].

Tableau 1.7 Valeurs moyennes *in vivo* et *in vitro* dans la veine cave inférieure

Paramètre	Valeurs moyennes <i>in vivo</i> ¹	Valeurs utilisées <i>in vitro</i> ²
Débit Q	33,3 cm^3/s (2 l/min)	17,8 cm^3/s (1,07 l/min)
Viscosité cinématique ν	3,5x10 ⁻² cm^2/s	1,8x10 ⁻² cm^2/s
Viscosité dynamique μ	3,675x10 ⁻³ Pa.s	1,43x10 ⁻³ Pa.s
Rayon R	1 cm	1 cm
Nombre de Reynolds Re	600	600
Pulsatilité de l'écoulement	Environ 15-80 pulsations/min, influencées par la respiration	Aucune
Forme	Circulaire / elliptique, selon les pulsations	Circulaire
Flexibilité des parois	Souple	Rigide

¹(COUCH, KIM et OJHA 1997); (KIRCHER, HIMELMAN et SCHILLER 1990; MORENO, HAGAN, HOLMEN, PRYOR, STRICKLAND et CASTLE 1984; JAEGER, MAIR, GELLER, KINNE, CHRISTMANN et MATHIAS 1997) ²(LEASK, JOHNSTON et OJHA 2001; COUCH, KIM et OJHA 1997; COUCH, JOHNSTON et OJHA 2000)

En théorie, l'écoulement dans un tube de section circulaire décrit un profil de forme parabolique ; la vitesse perpendiculaire à l'axe du tube $v(r)$ est donc nulle partout, tandis que la vitesse axiale $u(r)$ est donnée par l'équation suivante :

$$u(r) = \frac{2 \cdot Q}{\pi} \cdot \left[\frac{R^2 - r^2}{R^4} \right] \quad \text{Équation 1.2}$$

où Q est le débit [cm^3/s]

R est le rayon du tube [cm]

r est le rayon du point considéré par rapport à l'axe [cm]

Selon cette théorie, la vitesse le long des parois ($u(r = R)$) est donc nulle. De plus, les vitesses maximale ($u(r = 0)$) et moyenne de l'écoulement dans la VCI sont théoriquement les suivantes :

$$u_{\max}^{in vivo} = \frac{2 \cdot Q}{\pi \cdot R^2} = \frac{2 \times 33,3 \text{ cm}^3/\text{s}}{\pi \times (1 \text{ cm})^2} = 21,2 \text{ cm/s} \quad \text{Équation 1.3}$$

$$u_{\text{moy}}^{in vivo} = \frac{u_{\max}}{2} = 10,6 \text{ cm/s} \quad \text{Équation 1.4}$$

Un tel écoulement parabolique dans la VCI génère théoriquement sur les parois une contrainte de cisaillement τ_p .

$$\tau_p^{in vivo} = \frac{4 \cdot \mu \cdot u_{\text{moy}}}{R} = \frac{4 \times 3,675 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s} \times 10,6 \text{ cm/s}}{1 \text{ cm}} = 156 \times 10^{-3} \text{ Pa} \quad \text{Équation 1.5}$$

1.3.4.2 Effet des perturbations hémodynamiques sur les caillots

Les propriétés de l'écoulement (stagnation, augmentation du cisaillement...) ont un effet sur la formation ou la lyse des caillots sanguins. Le Tableau 1.8 résume brièvement les perturbations possibles et leur influence sur la thrombogénèse.

Tableau 1.8 Perturbations de l'écoulement et leur influence sur la thrombose

Perturbation	Influence sur la thrombose
Écoulement inversé	Favorise la formation des caillots
Stagnation	Favorise la formation des caillots
Faible contrainte de cisaillement	Favorise la formation des caillots
Grande contrainte de cisaillement	Peut favoriser la lyse des caillots

(JAEGER, MAIR, GELLER, KINNE, CHRISTMANN et MATHIAS 1997; GREENFIELD, MCCURDY, BROWN et ELKINS 1973; WURZINGER, BLASBERG et SCHMID-SCHONBEIN 1985; SCHOEPHOERSTER, OYNES, NUNEZ, KAPADVANJWALA et DEWANJEE 1993; STEIN et SABBAAH 1974)

Selon le Tableau 1.8, la stagnation (vitesse à peu près nulle) génère la formation de caillots. Nous avons pourtant vu à la section 1.3.4.1 que la vitesse aux parois des vaisseaux est nulle, tout en ne favorisant pas la formation de caillots, fort heureusement d'ailleurs. Les parois sont en effet recouvertes d'une couche de cellules endothéliales qui, grâce à leurs propriétés anti-thrombogènes, empêche la formation de caillots sanguins lorsqu'elle est intacte.

1.3.4.3 Résultats des études in vitro

Lors de la réalisation d'un montage *in vitro*, un compromis doit être effectué entre le respect des propriétés *in vivo* et la simplicité du montage. Seul un petit nombre d'études ont déterminé quantitativement l'allure des profils d'écoulement autour des filtres. En particulier, un groupe de chercheurs de l'Université de Toronto a développé un modèle servant à l'évaluation comparative de différents modèles de filtres, résultats ayant mené à la publication de quelques articles (COUCH, JOHNSTON et OJHA 2000; COUCH, KIM et OJHA 1997; LEASK, JOHNSTON et OJHA 2001). Ce modèle *in vitro* est équivalent au modèle qui sera utilisé expérimentalement dans le cadre de ce projet (cf. Cinquième Chapitre). Ces chercheurs ont observé les perturbations générées par les filtres Vena Tech, Greenfield (β -titane) et Simon Nitinol. Les deux derniers modèles ont également été observés alors qu'un caillot factice était présent à l'intérieur. Notons que la présence d'un caillot de même volume dans différents modèles de filtres

n'occasionne pas toujours la même occlusion : dans le filtre Greenfield (β -titane), modèle très allongé, un caillot de $1,5 \text{ cm}^3$ réduit l'aire de passage de l'écoulement de seulement 35%, tandis qu'un caillot de même volume inséré dans un filtre Simon Nitinol, modèle beaucoup plus compact, réduit l'écoulement de 74%. Cette constatation souligne toute l'importance du design du filtre dans sa propension à la thrombose : un volume de caillots beaucoup plus important sera nécessaire pour mener à l'occlusion d'un filtre Greenfield, comparativement à la thrombose d'un filtre Simon Nitinol.

La technique employée par les chercheurs torontois pour visualiser l'écoulement est le traçage de photochrome ("photochromic dye tracer"). Le photochrome utilisé est une encre transparente qui devient opaque lorsqu'elle est éclairée par un faisceau laser ultraviolet. Le photochrome, ajouté en faible quantité au liquide circulant dans le tube, suit l'écoulement. La trace laissée par l'encre après l'avoir éclairée d'un faisceau laser est enregistrée par une caméra, ce qui permet de dessiner les profils d'écoulement. Les paramètres décrivant ce modèle sont présentés au Tableau 1.7. L'absence de pulsation dans l'écoulement constitue une limite du modèle employé ; néanmoins, les modèles d'écoulement permanent sont fréquemment utilisés pour représenter le comportement moyen au cours du temps d'un écoulement pulsatile (LEASK, JOHNSTON et OJHA 2001).

Les vitesses sont quantifiées à partir des profils d'écoulement obtenus. Puisque la valeur des vitesses $u(r)$ mesurée dépend de la viscosité cinématique ν du fluide employé, les vitesses obtenues *in vitro* sont généralement normalisées en fonction de la vitesse moyenne u_{moy} , afin de faciliter l'extrapolation aux valeurs correspondantes *in vivo*.

La technique de traçage de photochrome permet également de déterminer aisément le cisaillement aux parois. Les contraintes mesurées *in vitro* à divers endroits le long des parois sont normalisées par rapport à la contrainte de cisaillement τ_p , qui correspond à la contrainte d'un écoulement non perturbé. Le cisaillement aux abords d'un caillot,

lorsqu'un caillot simulé est présent dans le filtre, peut également être mesuré et est lui aussi normalisé par rapport à τ_p . Les Tableau 1.9 et Tableau 1.10 décrivent respectivement les perturbations générées par la présence d'un filtre sans thrombus et avec un caillot à l'intérieur. En résumé, le filtre Greenfield de β -titane perturbe peu l'écoulement sanguin, qu'il contienne ou non un caillot, tandis que les filtres Vena Tech et Simon Nitinol occasionnent des perturbations considérables et favorisent la formation de caillots *in situ*. Les auteurs de ces études suggèrent que les taux de thrombose particulièrement élevés des filtres Simon Nitinol et Vena Tech puissent être expliqués notamment par ces conditions hémodynamiques non seulement favorables à la croissance de caillots sanguins, mais surtout défavorables à leur lyse.

Tableau 1.9 Résumé des études de perturbations hémodynamiques *in vitro* en l'absence de caillot dans les filtres

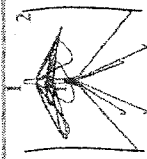
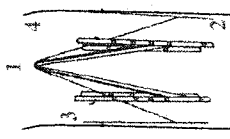
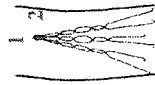
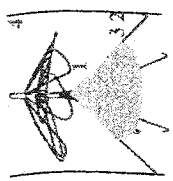
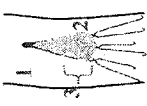
Étude	Filtres étudiés	Résultats
Leask (2001)	Simon NiTi	• Région de faible vélocité autour de la patte centrale¹ • Cisaillement aux parois en aval $\sim 2 \cdot \tau_p^2$ 
Effet sur l'écoulement	➤ Formation de thrombus favorisée autour de la patte centrale.	
Couch (2000)	Vena Tech	• Région de faible vélocité autour de l'extrémité du filtre¹ • Cisaillement $\sim 0,5 \cdot \tau_p$ à la base du filtre, autour des pattes² • Région stagnante en aval des pattes du filtre³ • Cisaillement aux parois en aval $\sim \tau_p^4$ • Perturbations sur environ 8 cm en aval 
Effet sur l'écoulement	➤ Formation de thrombus favorisée autour de l'extrémité du filtre ➤ Formation de thrombus favorisée autour des pattes, à cause des vélocités et cisaillement réduits.	
Couch (2000)	Greenfield (β -Ti)	• Perturbations sur environ 2 cm en aval¹ • Cisaillement aux parois en aval $\sim 1,2 \cdot \tau_p^2$ 
Effet sur l'écoulement	➤ Pas d'effet majeur sur la formation de caillot.	
Couch (1997)	Greenfield (β -Ti)	• Cisaillement aux parois en aval $\sim 1,2 \cdot \tau_p^1$
Effet sur l'écoulement	➤ Pas d'effet majeur sur la formation de caillot.	

Tableau 1.10 Résumé des études de perturbations hémodynamiques *in vitro* en présence d'un caillot dans les filtres

Étude	Filtre étudié	Résultats
Leask (2001)	Simon NiTi	• Stagnation et flux inversé en aval du caillot¹ • Cisaillage maximal sur les parois $\sim 10 \cdot \tau_p$² • Cisaillage maximal sur le caillot $\sim 30 \cdot \tau_p$³ • Cisaillage décroît le long du caillot et $\sim \tau_p$ en aval⁴ • Turbulence légère en aval du filtre⁵ 
Effet sur l'écoulement		➢ Présence d'un caillot favorise sa propre croissance en aval ➢ Lyse du caillot favorisée en son endroit le plus large uniquement
Couch (1997)	Greenfield (β -Ti)	• Cisaillage aux parois en aval $\sim 10 \cdot \tau_p$¹ • Cisaillage maximal sur le caillot $\sim 12 \cdot \tau_p$² • Cisaillage $\geq 5 \cdot \tau_p$ recouvre $\sim 50\%$ de la surface du caillot³ 
Effet sur l'écoulement		➢ Lyse du caillot favorisée sur environ 50% de sa surface ➢ Cisaillage élevé près des parois empêche la formation de thrombus près des parois lorsqu'un caillot est présent dans le filtre

CHAPITRE 2.

Objectifs & Hypothèses

Ce chapitre expose les objectifs visés par ce projet de même que l'élaboration des hypothèses de base qui l'ont guidé. Une attention particulière a été accordée à l'établissement des hypothèses puisque l'ensemble de la méthodologie employée est basée sur la vérification de ces hypothèses; elle revêtent donc une importance cruciale pour la réalisation du projet. La méthodologie générale employée est ensuite décrite brièvement, de façon à exposer les objectifs spécifiques qui y sont rattachés.

2.1 Objectif général

L'objectif général de ce projet était d'investiguer les mécanismes de la thrombose des filtres de veine cave inférieure de type Günther-Tulip après leur implantation. La meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait permettre le perfectionnement des filtres actuels et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

2.2 Hypothèses

Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition de la thrombose de la veine cave inférieure suivant l'implantation d'un filtre.

- Le grand volume de caillots captés provenant des membres inférieurs. Le rôle du filtre est justement de capturer ces caillots sanguins.
- La thrombogénicité du matériau du filtre, qui dépend de la composition de surface du matériau, de sa rugosité et de l'aire en contact avec le sang.
- La thrombogénicité des parois veineuses abîmées par l'extrémité des pattes du filtre, qui sont munies de crochet prévenant la migration du filtre dans la veine.
- Les perturbations hémodynamiques induites par le filtre peuvent favoriser la croissance des caillots sanguins ou encore leur lyse.

2.3 Approche générale, objectifs spécifiques et présentation de l'article

Pour vérifier ces hypothèses, un modèle de filtre optionnel de plus en plus couramment utilisé est étudié : le Günther-Tulip. La première partie de l'expérimentation a consisté en l'analyse de filtres retirés chez des patients. La composition biologique de caillots retrouvés à l'intérieur des filtres a été déterminée et la surface des filtres caractérisée. Ces études avaient pour but de déterminer si les caillots présents dans les filtres avaient été attrapés ou s'étaient plutôt formés *in situ*, en plus d'établir si des zones abîmées, corrodées ou exagérément rugueuses pouvaient être tenues responsables de la formation de caillots *in situ*. L'approche utilisée était innovatrice puisqu'aucune étude similaire n'est répertoriée dans la littérature. Ces résultats et la discussion inhérente se prêtaient par conséquent à la rédaction d'un article, qui a été soumis à la revue médicale « Journal of Vascular and Interventional Radiology ». Puisque cet article décrit efficacement la vaste majorité des résultats obtenus dans cette portion de l'expérimentation, son inclusion dans le cadre de ce mémoire était toute indiquée. La méthodologie employée est par ailleurs décrite séparément de façon plus précise, l'article expliquant notamment insuffisamment les procédures propres au domaine médical.

La seconde partie de l'expérimentation consistait à évaluer les perturbations hémodynamiques engendrées *in vitro* par le filtre. Ces résultats ont permis de vérifier si les perturbations hémodynamiques générées par le filtre étaient propices à la formation de caillots *in situ*. Bien que les résultats obtenus aient permis de tirer certaines conclusions, une limite du dispositif expérimental employé a provoqué la déformation de quelques images, rendant impossible la quantification de certains paramètres importants retrouvés dans les études semblables publiées et qui auraient permis la comparaison. Compte tenu de cette limite importante, les résultats n'ont pas été soumis pour publication et sont par conséquent présentés sous forme conventionnelle dans ce mémoire.

CHAPITRE 3.

Filtres de veine cave inférieure retirés - Méthodologie

La première partie de ce projet de recherche consistait à analyser des implants retirés chez des patients, exercice utile pour caractériser aussi bien les caillots sanguins retrouvés dans les filtres que la surface métallique des implants. Le but de toutes ces analyses était d'identifier quels processus thrombotiques ont le plus probablement donné naissance aux caillots retrouvés dans les filtres. L'objectif ultime était de découvrir quels facteurs jouent le plus grand rôle dans le processus de la thrombose des FVCI. La position et la morphologie des caillots sanguins ont d'abord été observées afin de tenter de distinguer les caillots attrapés des caillots formés *in situ*. La composition et la topographie de la surface nettoyée des filtres ont ensuite été examinées, afin de déterminer s'il existait une corrélation entre les propriétés du matériau du filtre et les caillots retrouvés à l'intérieur. Aux fins de comparaison, un filtre non implanté (contrôle) a également été caractérisé. Cette expérimentation était limitée à un seul modèle de filtre, soit le Günther-Tulip. Ce modèle fut choisi non seulement pour sa popularité croissante, mais principalement parce qu'il s'agit du seul filtre optionnel approuvé au Canada. Il s'agit par conséquent de l'unique modèle de filtre sur lequel il est actuellement possible d'effectuer des analyses post-implantation chez l'humain sans recourir à l'autopsie. En contrepartie, le filtre Günther-Tulip n'induit pas un taux de thrombose particulièrement élevé. En fait, l'utilisation d'un modèle de filtre induisant plus fréquemment la thrombose aurait pu donner des résultats différents de ceux qui ont été obtenus dans le cadre de cette étude.

3.1 Implantation et retrait

Seize filtres Günther-Tulip ont été implantés par voie endovasculaire chez 14 patients (13 ♀ et 1 ♂ ; âge moyen : 59 ans (25-81 ans)) du CHUM (Tableau A-1, p.104). Ces filtres furent également retirés par voie endovasculaire, via la veine jugulaire. Le

protocole de retrait utilisé (MILLWARD, BHARGAVA, AQUINO, PETERSON, VEINOT, BORMANIS et WELLS 2000) prescrivait l'acquisition d'une image angiographique avec agent de contraste immédiatement avant le retrait. Cette image a permis au radiologiste de s'assurer de la faisabilité du retrait en rendant possible l'observation de la position du filtre dans la veine et des caillots présents. Les filtres retirés dans le cadre de cette étude ont été explantés en moyenne 12 jours après leur implantation (6-21 jours). Une patiente a reçu 3 filtres consécutifs afin de prolonger le temps total d'implantation (36 jours au total) sans empêcher la possibilité de retrait. L'implantation et le retrait des filtres étaient cliniquement planifiés. Nous avons donc profité de cette possibilité d'observation fournie par le retrait prévu, et non sollicité le retrait des filtres, processus qui serait d'ailleurs éthiquement injustifié. L'indication clinique la plus courante ayant mené à l'implantation d'un filtre (12 patients/14 filtres) était la présence de TVP ou d'EP combinée à une contre-indication aux anticoagulants. Immédiatement après le retrait, les filtres ont été placés dans une solution de formaline (15% v/v), ce qui a permis de préserver l'intégrité du matériel biologique présent. Diverses techniques d'observation ont été employées pour caractériser les caillots sanguins retrouvés dans les filtres et la surface métallique des implants. Afin de ne pas alourdir le texte, la liste des analyses effectuées sur les différents échantillons se retrouve au Tableau A-1, p.104.

3.2 Microscopie optique

Les filtres ont été observés par microscopie optique afin de caractériser grossièrement les caillots sanguins emprisonnés. La position de chaque caillot dans le filtre, leur couleur et leurs dimensions furent répertoriées. Un grade décrivant le volume de caillots (variant de 0 à 3) a ensuite été attribué à l'apex et aux pattes de chacun des filtres. Le volume de caillots correspondant à chaque grade est décrit au Tableau 3.1. Aux fins de calculs du volume, les caillots sont assimilés à des ovoïdes ou à des cylindres, selon leur forme. Le caillot remplissant l'apex est pour sa part comparé à un cône tronqué dont les dimensions correspondent aux dimensions internes de l'apex du

filtre Günther-Tulip, qui ont été mesurées. Le détail des calculs n'est pas décrit ici, puisqu'il ne faisait appel qu'à des notions de géométrie élémentaires. Le volume des caillots est donc calculé à l'aide des équations suivantes :

$$V_{\text{ovoides}} = \frac{4 \cdot \pi \cdot x \cdot y \cdot z}{3} \text{ où } x, y, z \text{ sont les dimensions du caillot (3D) en mm}$$

$$V_{\text{cylindre}} = \pi \cdot R^2 \cdot h \text{ où } R \text{ est le rayon du cylindre et } h \text{ sa hauteur en mm}$$

$$V_{\text{apex}} = a \cdot (5,35 + 0,86 \cdot a) \text{ où } a \text{ est la hauteur sur laquelle l'apex est rempli en mm}$$

Tableau 3.1 Grade correspondant au volume de caillots présents dans les filtres

Grade	Volume de caillots sur les pattes	Volume de caillots dans l'apex
0	Aucun caillot ayant un volume $> 2 \text{ mm}^3$	Aucun caillot ayant un volume $> 2 \text{ mm}^3$ et apex rempli sur moins de 3 mm de hauteur
1	Volume total des caillot $< 100 \text{ mm}^3$	Volume total des caillot $< 200 \text{ mm}^3$
2	$100 \text{ mm}^3 \leq \text{volume total} < 200 \text{ mm}^3$	$200 \text{ mm}^3 \leq \text{volume total} < 400 \text{ mm}^3$
3	Volume total $\geq 200 \text{ mm}^3$	Volume total $\geq 400 \text{ mm}^3$

En combinaison avec les résultats obtenus grâce aux techniques d'analyse de surface, ces informations sont utiles pour corrélérer l'état de la surface avec la position des caillots. Une telle corrélation permettrait d'identifier le processus ayant donné naissance aux caillots.

3.3 Histologie

Tel qu'il a été détaillé au Premier Chapitre, les caillots sanguins sont majoritairement formés d'un réseau de fibrine dans lequel sont emprisonnés des plaquettes, des globules rouges et blancs et, lorsque le caillot est suffisamment vieux et organisé, du collagène. L'investigation histologique des caillots a permis de déterminer qualitativement leur composition biologique, ce qui peut être utile pour établir l'origine des caillots analysés. En particulier, nous avons vu que le collagène apparaissait vers le

17^e jour suivant la formation du caillot chez le mouton, et vraisemblablement plus tard chez l'humain (Tableau 1.6). Tous les filtres dont les caillots ont subi des analyses histologiques ont été implantés 14 jours ou moins. Par conséquent, des caillots contenant du collagène devraient avoir été formés avant l'implantation du filtre. De tels caillots doivent par conséquent avoir été capturés et non s'être formé *in situ*. Au contraire, l'absence de collagène dans un caillot signifie que le caillot est relativement jeune. Un caillot jeune peut s'être formé *in situ* durant l'implantation du filtre, mais peut également s'être formé récemment dans une veine des jambes et s'être détaché. Par conséquent, une absence de collagène ne permettrait pas de conclure quant à l'origine des caillots observés. Il aurait par ailleurs été inutile d'étudier les filtres implantés plus de 17 jours (filtres # 8 et 10, Tableau A-1, p.104), puisque dans ce cas, les caillots contenant du collagène auraient aussi bien pu avoir été capturés par les filtres que formés *in situ*, empêchant toute conclusion. Outre le collagène, l'organisation des éléments constitutifs formant les caillots (globules blancs, globules rouges et fibrine) a été observée. À l'image de l'étude réalisée par Fiegl *et al.* (cf Section 1.3.2), les plaquettes ont été ignorées. En effet, malgré leur importance cruciale dans le processus de coagulation, elles ne fournissent pas d'indication concernant l'origine potentielle du caillot sanguin. Plusieurs caillots furent sélectionnés de façon à représenter toute la variété de caillots retrouvés dans les filtres, c'est-à-dire que des caillots de toute forme et de toute apparence furent choisis. Compte tenu de l'homogénéité des résultats obtenus grâce à ces observations, combinée à des considérations économiques, les autres caillots présents dans les filtres ne furent pas observés. Après avoir détaché délicatement les caillots choisis à l'aide de pinces (Figure 3.1(a)), ils ont été déshydratés dans des bains successifs de méthanol, de toluène et de paraffine chaude (Figure 3.1(b) à (d)). Au terme de ces bains, les caillots sont complètement déshydratés et leur contenu en eau est remplacé par la paraffine. En refroidissant, la paraffine durcit et forme un bloc solide contenant le caillot (Figure 3.1(e)). Le bloc a ensuite été coupé en tranches minces (3 μ m) à l'aide d'un microtome (Figure 3.1(f)) et ces tranches ont été posées sur une lame microscopique (Figure 3.1(g)) et Figure A-2, p.110). L'échantillon a ensuite été coloré

avec l'une ou l'autre des trois techniques de colorations histologiques choisies pour faciliter son observation.

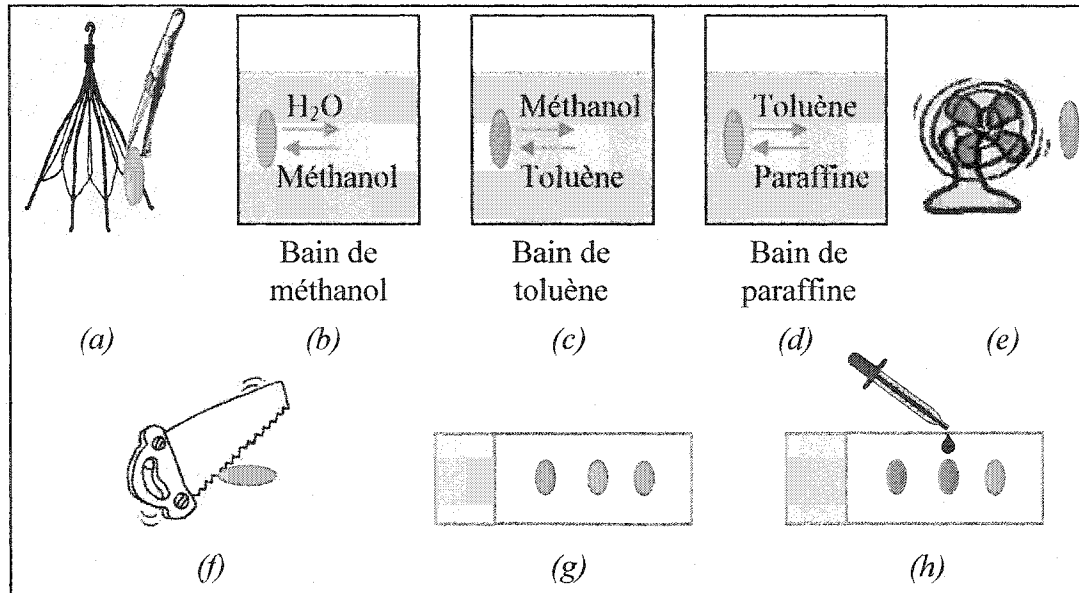


Figure 3.1 Schématisation de la préparation en vue de l'analyse histologique

Les colorants utilisés en histologie mettent en relief des éléments biologiques particuliers, ce qui permet d'améliorer l'interprétation des images observées (Tableau 3.2). La technique de coloration HPS est une coloration histologique de base permettant d'identifier grossièrement les structures présentes dans l'échantillon. La coloration trichromique de Masson a également été employée afin de mettre le collagène en évidence. Bien que le collagène et les noyaux cellulaires soient tous deux colorés en bleu par cette technique, la différence de morphologie entre ces deux structures rend la différenciation possible. La coloration PTAH de Mallory permet pour sa part de distinguer plus facilement les globules rouges de la fibrine.

Tableau 3.2 Propriétés des techniques de coloration histologiques employées

Type de coloration	Colorants composant ce mélange	Noyaux cellulaires	Globules rouges	Fibrine	Collagène
HPS	• Hématoxyline • Phloxine • Safran	Bleu-noir	Rouge	Rouge	Jaune
Trichrome de Masson	• Hématoxyline • Fuch sine acide + ponceau • Bleu d'aniline	Bleu-noir	Rose	Rose	Bleu
PTAH de Mallory	• Acide Phospho Tungstique • Hématoxyline	Bleu-noir	Rose-brun	Bleu foncé	Brun-rouge
Conformation de cette structure		Circulaire ou allongé	Circulaire	Fibres	Fibres

3.4 Nettoyage

Avant de procéder aux analyses de surface, les filtres ont été débarrassés de tout résidu d'origine biologique. Le nettoyage était crucial au bon fonctionnement des étapes subséquentes d'analyse de surface. En effet, la présence de débris d'origine biologique entraverait l'observation de la topographie au microscope électronique à balayage (MEB) et au microscope à force atomique (MFA) en plus de contaminer inutilement la chambre d'analyse du spectroscope Auger (SEA) lors du décapage. Le nettoyage a été effectué grâce à une solution de Zymit (International Products Corp., NJ) (2% v/v). Après avoir retiré délicatement la majorité des caillots à l'aide de pinces, les filtres furent plongés dans la solution et placés dans un bain ultrasonique durant une période de cinq heures. Afin d'éliminer les résidus de la solution de nettoyage, les filtres ont été rincés successivement dans des bains ultrasoniques (5 minutes chacun) d'eau distillée, d'acétone, de méthanol et d'eau distillée. Les filtres ont enfin été séchés rapidement au jet d'air et rangés dans des boîtes de Pétri. Les échantillons ont ensuite été observés à l'aide de diverses techniques complémentaires d'analyse de surface.

3.5 Microscopie électronique à balayage (MEB)

La MEB a été employée afin d'évaluer qualitativement la topographie de surface des échantillons. Cette technique permet de voir l'état général du fini de surface, mais aussi de déceler la présence d'altérations (empreintes résultant de la manipulation, crevasses de corrosion, etc.). Les crevasses et les défauts de surface peuvent favoriser la formation de caillots *in situ*. La MEB est basée sur la détection d'électrons secondaires. Lorsqu'un faisceau électronique incident frappe la surface d'un échantillon, des électrons secondaires de faible énergie sont émis (Figure 3.2). Le contraste entre les structures observées sur l'écran dépend principalement de la topographie de la surface observée. Chacune des pattes de tous les filtres a été observée à l'aide de la MEB (JSM-840; JEOL, Japon; Figure A-3, p.110) sous une tension d'accélération de 15 kV. La position des zones plus fortement abîmées a été cartographiée afin de permettre la corrélation des zones endommagées avec la position des caillots telle qu'observée au microscope optique. Nous avons en outre évalué qualitativement si les crevasses retrouvées sur les échantillons implantés étaient différentes de celles observées sur un filtre non implanté.

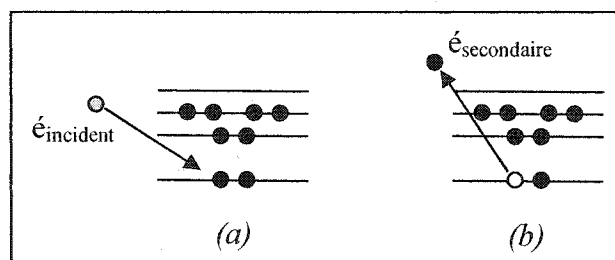


Figure 3.2 Processus d'émission d'électrons secondaires

(a) L'électron incident frappe l'atome (b) Éjection d'un électron secondaire

3.6 Microscopie à force atomique (MFA)

La MFA permet quant à elle d'évaluer quantitativement la rugosité de la surface d'un échantillon. Cette technique a été choisie pour vérifier si les filtres arboraient une grande rugosité susceptible d'engendrer la formation de caillots. Elle a également permis d'évaluer si l'implantation des filtres dans le corps avait entraîné une augmentation de

cette rugosité. Pour ce faire, l'échantillon à étudier est placé sur un cristal piézoélectrique surmonté d'une pointe très fine placée à l'extrémité d'un ressort (microlevier). L'échantillon est déplacé par rapport au microlevier dans un mouvement équivalent au balayage de l'échantillon par la pointe. L'attraction électrique entre la pointe et l'échantillon provoque la déflexion du ressort. En mesurant cette déflexion tout au long du balayage, il est possible de tracer la carte topographique de la région correspondante. Une fois la carte topographique obtenue, la rugosité peut être calculée, permettant la comparaison quantitative entre plusieurs échantillons. La rugosité calculée dépend des conditions d'acquisition des cartes topographiques, en particulier de l'aire de balayage sélectionnée. Afin de s'assurer que les résultats sont représentatifs, la surface balayée choisie était aussi grande que possible. La circularité des pattes des filtres combinée à la faible déflexion verticale maximale tolérée par le microlevier ($3\text{ }\mu\text{m}$) a empêché l'acquisition de mesure sur une aire supérieure à $60 \times 60\text{ }\mu\text{m}^2$. Cinq cartes topographiques ont été acquises sur une patte sélectionnée aléatoirement sur chaque filtre (MultiMode, Digital Instruments, NY; Figure A-4, p.111).

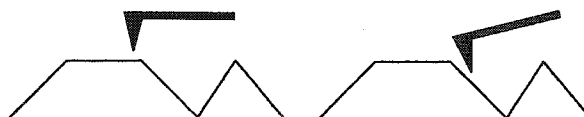


Figure 3.3 Déflexion du microlevier en fonction de la topographie de surface

Tel que prescrit par les définitions de la rugosité, une mise à niveau adéquate a dû être appliquée aux images topographiques avant d'effectuer le calcul de la rugosité. La mise à niveau fut calculée par le logiciel de traitement de données (Nanoscope III, v.4.43r8). Une mise à niveau d'ordre deux a été choisie, corrigeant à la fois une éventuelle inclinaison de la patte du filtre et la cylindricité de la patte (Figure 3.4).



Figure 3.4 Mise à niveau corrigeant l'inclinaison et la cylindricité de l'échantillon

Après la mise à niveau, la rugosité moyenne de chaque échantillon a été calculée par le logiciel. La rugosité moyenne R_a est la moyenne arithmétique des écarts (en valeur absolue) de chaque point de l'échantillon par rapport au plan médian de la surface étudiée (Figure 3.5).

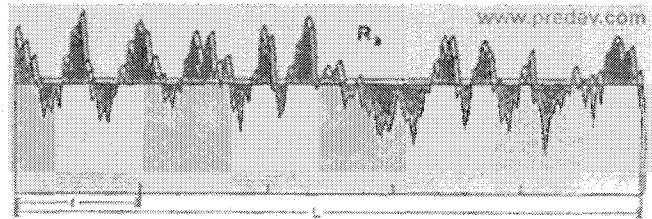


Figure 3.5 Illustration de la rugosité moyenne R_a
(PRECISION DEVICES 2003)

3.7 Spectroscopie Auger (SEA)

La SEA offre la possibilité d'acquérir des spectres et des profils de la surface des échantillons. Les spectres ont permis de déterminer qualitativement quels éléments chimiques se retrouvaient à la surface l'échantillon, tandis que les profils ont exposé la distribution des éléments chimiques en profondeur (Figure 3.6). L'acquisition de profils par SEA a en particulier permis d'estimer l'épaisseur de la couche d'oxyde recouvrant les implants. Une augmentation importante de l'épaisseur de l'oxyde suivant l'implantation suggèrerait que l'échantillon s'est corrodé, processus favorisant la formation de caillots sanguins *in situ*. L'analyse par SEA est basée sur la détection d'électrons Auger, dont l'énergie est caractéristique de l'élément chimique l'ayant généré (Figure 3.7). Lorsqu'un électron incident frappe un atome de la surface de l'échantillon, un électron de cet atome peut en être éjecté, comme il a été expliqué à la Figure 3.2. Lors de la désexcitation de l'atome excité, l'énergie libérée par l'électron acquérant un niveau énergétique inférieur peut être utilisée pour l'éjection d'un électron d'une couche externe ; l'électron éjecté est appelé électron Auger.

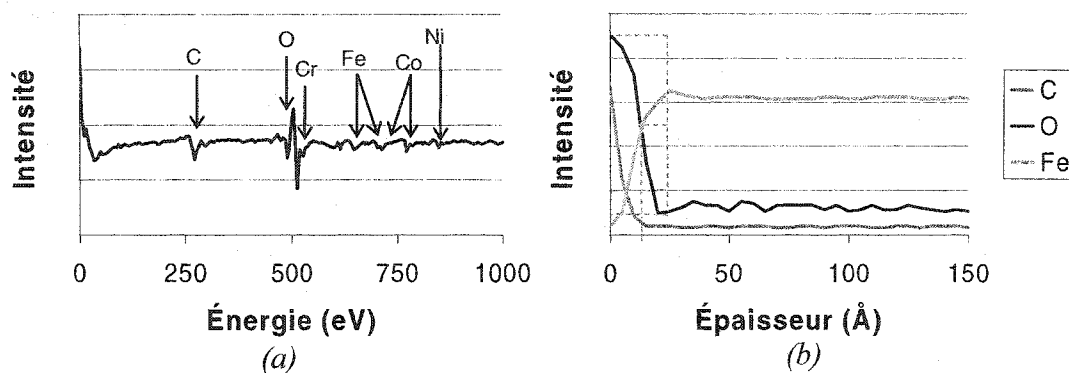


Figure 3.6 Spectre et profil typiques obtenus par SEA

(a) Spectre de l'Elgiloy (b) Profil de l'Elgiloy

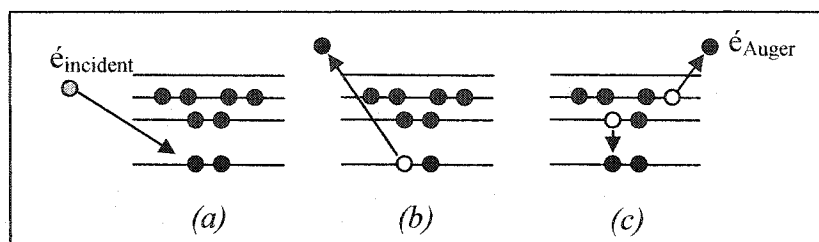


Figure 3.7 Processus d'émission d'électrons Auger

(a) L'électron incident frappe l'atome (b) Ionisation de l'atome (c) Désexcitation de l'atome et émission d'un électron Auger

Une patte choisie au hasard sur chacun des filtres implantés a été analysée par SEA (JAMP-30, JEOL, Japon; Figure A-5, p.111). L'épaisseur de la couche d'oxyde de chaque échantillon fut comparée à celle d'un filtre non implanté. Trois spectres ont été acquis aléatoirement sur chacun de ces échantillons (0-1000 eV). Les profils correspondants ont été acquis pour les éléments présentés au Tableau 3.3. L'épaisseur de la couche d'oxyde est par définition le produit du taux de décapage de l'oxyde par le nombre de cycles requis pour que le pic d'oxygène atteigne la moitié de sa hauteur sur le profil (Figure 3.6(b))(ERIKSSON, LAUSMAA et NYGREN 2001). Le taux réel de décapage n'aurait pu être déterminé qu'à l'aide d'un échantillon standard d'Elgiloy.

Puisqu'un tel échantillon n'était pas disponible, nous avons utilisé dans les calculs le taux de décapage du SiO_2 , qui est l'échantillon standard employé pour calibrer l'appareil. Par conséquent, l'épaisseur de la couche d'oxyde d'un échantillon n'est pas une valeur absolue, mais est plutôt relative aux échantillons de composition similaire. Cette lacune ne cause toutefois pas d'inconvénient puisque la corrosion est caractérisée par l'augmentation de l'épaisseur d'oxyde suivant l'implantation et non par sa valeur brute.

Tableau 3.3 Éléments soumis à l'acquisition d'un profil par SEA

Élément	Provenance	Énergie du pic principal [eV]
Carbone	Contamination de surface	272
Oxygène	Contamination & oxyde	510
Fer	Surface : oxyde Volume : alliage	703

3.8 Spectroscopie photoélectronique par rayons X (SPX)

La SPX a permis de déterminer quantitativement la composition de la surface de l'échantillon jusqu'à quelques nanomètres de profondeur. Les spectres de survol furent utilisés pour chiffrer la proportion de chaque élément chimique, tandis que les spectres à résolution élevée acquis pour différents éléments ont permis d'évaluer la concentration des différentes liaisons interatomiques formées par ces éléments. Cette technique a en particulier permis d'évaluer la composition de la couche d'oxyde recouvrant les échantillons. Le bombardement d'un atome par des rayons X (émis par une source de magnésium ou d'aluminium, au choix) peut causer l'éjection d'un électron de l'atome de la surface de l'échantillon ; cet électron est appelé photoélectron puisqu'un photon a causé son émission (Figure 3.8). Le spectromètre mesure l'énergie cinétique des électrons recueillis. Cette énergie est utilisée pour calculer l'énergie de liaison de l'électron en question, variable en abscisse sur les spectres, grâce à l'équation suivante :

$$EL = EC - EX - \Phi_s$$

Équation 3.1

où EL est l'énergie de liaison du photoélectron

EC est l'énergie cinétique mesurée du photoélectron

EX est l'énergie des photons X émis par la source

et Φ_s est un paramètre connu du spectromètre appelé « fonction de travail ».

Sur les spectres, les pics photoélectroniques apparaissent au même endroit peu importe l'énergie de la source de rayons X employée (aluminium ou magnésium). Malheureusement, d'autres pics apparaissent également sur les spectres ; les pics les plus nuisibles dans le cas présent étant ceux causés par les électrons Auger, incommodes lorsqu'ils se superposent aux pics photoélectroniques d'intérêt et nuisent à leur visualisation. Puisque l'énergie cinétique des électrons Auger est indépendante de l'énergie du photon (ou de l'électron) ayant généré l'émission (Figure 3.7), les pics Auger n'apparaissent pas à la même position sur le spectre d'énergie de liaison selon la source utilisée, tel que prédit par l'Équation 2.1. En effectuant l'acquisition des spectres à l'aide de différentes sources, on peut donc normalement être en mesure de visualiser tous les pics photoélectroniques d'intérêt.

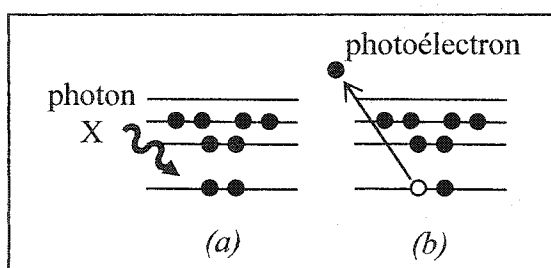


Figure 3.8 Processus d'émission de photoélectrons par rayons X

(a) Le photon X incident frappe l'atome (b) Émission d'un photoélectron

Puisque les résultats obtenus grâce à la SEA suggèrent que la couche d'oxyde n'ait pas été modifiée par quelques semaines d'implantation chez l'humain, l'acquisition des spectres n'a été effectuée que sur le FVCI non implanté. Afin d'obtenir un signal suffisamment important (c'est-à-dire un rapport signal sur bruit suffisamment élevé pour

permettre la visualisation des pics) dans un temps d'acquisition raisonnable, la surface de l'échantillon à observer devait être aussi grande que possible. Les filtres Günther-Tulip, composés de fils minces (0,45 mm de diamètre), conviennent mal à ce genre d'analyse. Pour pallier cette lacune, six sections de pattes du filtre ont été coupées et placées les unes contre les autres sur un porte-échantillon de cuivre ; l'aire totale observée était donc d'environ 3 x 5 mm. Les spectres ont été acquis par un spectroscope ESCALAB 3, MKII (VG Sci., Angleterre; Figure A-6, p.112). La première étape de l'analyse par SPX consistait à acquérir un spectre survol sur une grande plage d'énergie (0-1000 eV) afin d'identifier les éléments chimiques présents et leurs proportions respectives. Des spectres ont été acquis à l'aide de chacune des deux sources (aluminium et magnésium) et comparés entre eux, puisque plusieurs pics Auger empêchaient la visualisation de pics importants. Le déplacement des pics Auger entre les deux spectres a heureusement permis de visualiser chacun des pics photoélectroniques sur l'un ou l'autre de ces spectres. Les éléments chimiques ont été identifiés et leur concentration quantifiée à l'aide de tables et du logiciel de traitement des données (Avantage, v.1.62). Après avoir identifié les éléments chimiques composant la surface de l'échantillon, nous avons pu procéder à l'acquisition de spectres à résolution élevée sur de petites plages énergétiques (quelques dizaines d'électronvolts de largeur) pour les éléments présentés au Tableau 3.4. La source de magnésium permettant une visualisation adéquate des pics choisis, elle a été employée pour l'acquisition de tous les spectres à résolution élevée.

Tableau 3.4 Éléments soumis à l'acquisition d'un spectre à résolution élevée (SPX)

Élément	Provenance	Énergie du pic principal [eV]	Plage énergétique étudiée [eV]
Carbone	Contamination de surface	285	279-299
Oxygène	Contamination & oxyde	531	523-543
Fer	Oxyde	710	704-737
Chrome	Oxyde	577	569-595

Pour des besoins de concision, les résultats obtenus par la SPX n'ont pas été présentés dans l'article proposé au Quatrième Chapitre. Ces données n'étaient en effet pas tellement utiles à la détermination des causes de la thrombose, précisément parce que seul l'échantillon non implanté a été observé. Ces résultats sont néanmoins dignes d'intérêt dans le cadre de ce mémoire et sont par conséquent présentés en Annexe (Figure A-1, p.109)

CHAPITRE 4.
Thrombosis of Inferior Vena Cava Filters:
an Analysis of Retrieved Günther-Tulip Filters.

Article soumis pour publication au "Journal of Vascular and Interventional Radiology"

Thrombosis of Inferior Vena Cava Filters: an Analysis of Retrieved Günther-Tulip Filters.

**Annie Poirier¹; Sophie Lerouge²; Louis A. Gaboury³;
L'Hocine Yahia¹ & Vincent L. Oliva²**

¹Biomedical Engineering Institute, Ecole Polytechnique of Montreal, 2900 boul. Edouard-Montpetit, Montreal, Qc, Canada, H3T 1J4

²Department of Radiology, C.H.U.M. (Notre-Dame), 1560 rue Sherbrooke est, Montreal, Qc, Canada H2L 4M1

³Department of Pathology, C.H.U.M. (Hotel-Dieu), 3840 rue St-Urbain, Montreal, Qc, Canada H2W 1T8

4.1 Abstract

PURPOSE: To investigate thrombosis phenomena in IVCs. **METHODS:** Sixteen Günther-Tulip filters were studied after their percutaneous retrieval up to three weeks after implantation. The Günther-Tulip filter was studied because it is the only device approved for retrieval in Canada; it is not yet FDA approved for this use in the USA. Blood clots present in filters underwent histological analysis to determine their origin. The surface of filters was characterized with microscopic and spectroscopic techniques. **RESULTS:** Histological analyses performed on blood clots found in retrieved filters failed to determine if they were entrapped or formed *in situ*. Surface roughness of cleaned filters remained in all cases smooth and comparable to other endovascular devices. Scanning electron microscopy showed pits on every device, even on the non-implanted filter, but their position did not correlate with the location of blood clots found in implanted devices. No significant biological corrosion occurred during the first weeks of implantation. **CONCLUSIONS:** No degradation of the surface of filters occurred during the first weeks of implantation. The surface was smooth, except for pits that did not geographically correlate with blood clots, and as such unlikely promotes thrombosis. Since most blood clots were found in apex and at strut junctions where hemodynamic perturbations are maximal, such perturbations might play an important role in IVC filter thrombosis.

Keywords

Vena cava filters; Thrombosis; Surface analysis

4.2 Introduction

Inferior Vena Cava Filters (IVCFs) constitute a useful alternative to anticoagulation in the prevention of pulmonary embolism (PE), especially when anticoagulation therapy is contraindicated or ineffective (WHITEHILL 2000). Since the introduction of the first IVCF (the Mobin-Uddin) in 1967, technological progresses and better comprehension of *in vivo* behavior of such vascular devices lead to the development of a wide variety of permanent filters, and more recently retrievable filters. Despite huge technological improvements, complications following filter implantation still arise in a significant proportion of patients, the most common of which is caval occlusion (RAY et KAUFMAN 1996)(FERRIS, MCCOWAN, CARVER et MCFARLAND 1993; ATHANASOULIS 1993; CROCHET, STORA, FERRY, GROSSETETE, LEURENT, BRUNEL et NGUYEN 1993; RICCO, BOUIN-PINEAU, CAMIADE, BLECHA, REYNAUD, FAROY et MARCHAND 2000). Thrombosis of the vena cava after filter placement may be partial or complete. Partial thrombosis is estimated to occur in nearly 19% of all filters (FERRIS, MCCOWAN, CARVER et MCFARLAND 1993), and the rate of complete thrombosis reaches approximately 5-7% (STREIFF 2000)(NEUERBURG, GUNTHER, VORWERK, DONDELINGER, JAGER, LACKNER, SCHILD, PLANT, JOFFRE, SCHNEIDER et JANSSEN 1997). Even though IVC thrombosis is not life-threatening, it may cause dramatic pain and swelling of the lower limbs (HAIRE 1998)(NEUERBURG, GUNTHER, RASSMUSSEN, VORWERK, TONN, HANDT, KUPPER et HANSEN 1993). With the emergence of retrievable filters (GIRARD, TARDY et DECOUSUS 2000)(VOS, TIELBEEK, BOM, GOOSZEN et VROEGINDEWEIJ 1997; MILLWARD, OLIVA, BELL, VALENTI, RASULI, ASCH, HADZIOMEROVIC et KACHURA 2001) the significance of filter thrombosis increases considerably as even incomplete thrombosis may be sufficient to prevent retrieval of a filter. In a clinical study performed on Günther-Tulip retrievable filters (GTFs) (Cook, IN) (MILLWARD, OLIVA, BELL, VALENTI, RASULI, ASCH, HADZIOMEROVIC et KACHURA 2001), 10 of the 91 GTFs (11%) had to be left in

place as permanent devices despite planned removal because of large thrombi within the filter.

Thrombosis of IVCFs is a complex phenomenon that can be influenced by the underlying thrombotic condition of a patient and by the specific design of the filter (RAY et KAUFMAN 1996). Several mechanisms can promote IVCF thrombosis (Figure 4.1): 1) Blood clots that migrate from the lower limbs are caught by the filter and can cause or promote caval thrombosis. 2) IVCFs are made of metallic alloys (typically nickel-titanium, Elgiloy or stainless steel) known to induce a certain degree of thrombus formation. The tendency to generate blood clots depends of surface composition, quality of surface finish and surface area. Furthermore, various processes may enhance degradation of filter surface. Handling of filter before and during implantation, *in vivo* biological corrosion and mechanical stress applied to the filter by caval pulsations are among such phenomena. 3) Thrombus can form at the wall of the vena cava at the anchoring site of the filter, resulting from thrombogenic collagen exposed by injured endothelium. 4) Hemodynamic alterations produced by the filter also affect thrombus formation. As such, the specific design of IVCFs will influence whether blood clots will undergo thrombolysis or will progress to filter occlusion.

A better comprehension of thrombotic processes could influence further developments of IVCFs to reduce their occurrence. The purpose of this work is to investigate factors that promote IVCF thrombosis by analyzing filters retrieved from patients.

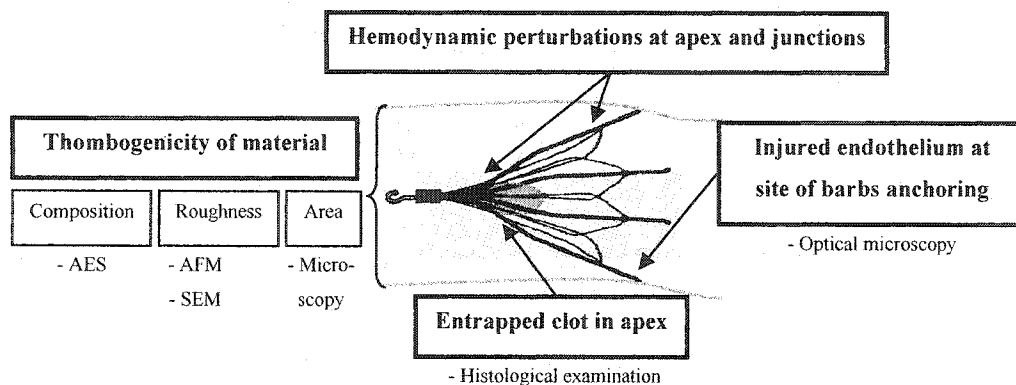


Figure 4.1 Possible causes of IVCFs thrombosis and techniques used to evaluate implication of these factors.

4.3 Materials and methods

4.3.1 *Implantation and retrieval of filters*

Filters used in this study were GTFs (Cook, Bloomington, IN) retrieved percutaneously from patients. The half-basket Elgiloy [Co (40%); Cr (20%); Fe (16%); Ni (15%); Mo (7%)] shape of the GTF consists of four main legs, each accompanied by thinner struts disposed like petals (Figure 4.2(a)). Each main leg ends with a barb that ensures fixation of the filter to venous wall. A retrieval hook located at the cephalic end of the filter allows endovascular retrieval using a snare catheter.

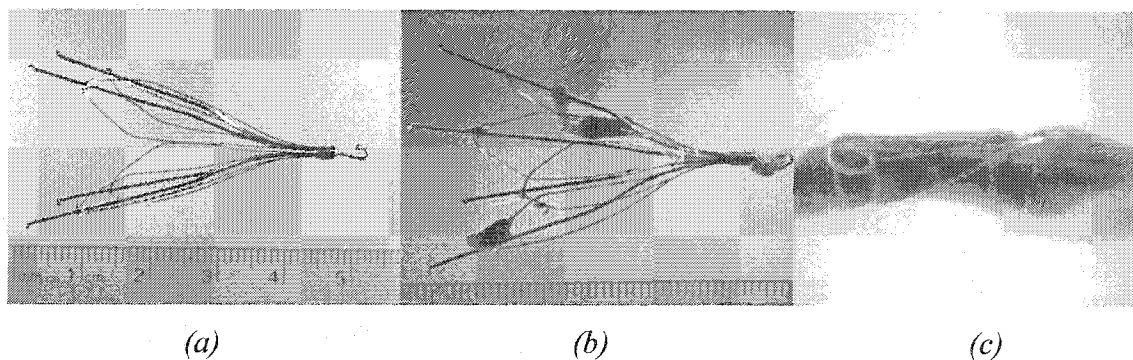


Figure 4.2 (a) Non implanted GTF (b) Retrieved GTF (c) pre-retrieval cavogram of filter shown in (b).

Between September 2001 and September 2002, 14 patients (13 women and 1 man, mean age 59 y/o; range 25-81) underwent percutaneous removal of 16 GTFs. One patient (samples #4-A to 4-C) received three consecutive filters to lengthen total implantation time (36 days). The most common indication for filter placement was deep venous thrombosis (DVT) or PE with temporary contraindication to anticoagulation therapy (12 patients/14 filters) due to scheduled surgery or a bleeding episode. Other indications were PE and surgery without cessation of anticoagulation (1 patient) and preoperative cessation of anticoagulation without known DVT or PE (1 patient) (Table 4.1). Filters were removed after a mean implantation time of 12 days (range 6-21 days) (Table 4.1). The technique used for retrieval was similar to previous descriptions (MILLWARD, BHARGAVA, AQUINO, PETERSON, VEINOT, BORMANIS et WELLS 2000). Routine GTF retrieval protocol included the acquisition of a cavogram prior to removal to assess position of filter in the vein as well as location and size of possible blood clots (MILLWARD, OLIVA, BELL, VALENTI, RASULI, ASCH, HADZIOMEROVIC et KACHURA 2001). Retrieved filters were immediately stored in a 15% formalin solution.

4.3.2 Observation of blood clots

Thrombus size, appearance and location were observed by light microscopy. The extent of thrombosis on struts and at the apex as seen on cavograms was graded from 0 to 3 (0 = no visible thrombus, 3 = large thrombi) by a single observer who was blind to the results of *ex vivo* inspection and light microscopy. Post-retrieval optical microscopy observations were compared with those of cavograms. Blood clots were submitted to histological examination to assess the morphological features of thrombi, in order to attempt determining if they were formed *in situ* or migrated from an upstream source. Histological specimens were stained with HPS, Masson's Trichrome or Mallory PTAH stains. Collagen was specifically looked for, as it may provide evidence of an aged organized thrombus formed prior to filter implantation (FEIGL, SUSANI, ULRICH, MATEJKA, LOSERT et SINZINGER 1985).

4.3.3 Surface characterization

Filters were cleaned to remove biological residues before characterizing the surface. Large blood clots were first removed with tweezers and filters underwent sonication in a 2% Zymit solution (International Prod. Corp., NJ) for 5 hours. Successive rinsing of devices in distilled water, acetone, methanol and distilled water eliminated cleaning agent residues. Several complementary surface analysis techniques were used to study implanted and non-implanted control filters. Since excessive roughness of samples is thought to increase thrombogenicity (DE SCHEERDER, VERBEKEN et VAN HUMBEECK 1998), Atomic Force Microscopy (AFM) (MultiMode, Digital Instruments, NY) was used to evaluate surface roughness quantitatively. Five topographic maps ($60 \times 60 \mu\text{m}^2$ each) were acquired on a randomly selected strut of each implanted sample and on a control (non-implanted) device. Since damaged and corroded areas might also be responsible for thrombus formation, Scanning Electron Microscopy (SEM) (JSM-840; JEOL, Japan) was used to study surface alterations qualitatively (manipulation marks, corrosion pits, etc.) and to determine the topography of these alterations in relation with blood clots found in the filters. The location of significant surface damage was recorded and compared with the mapping of blood clots. Surface finish was also compared to that of the non-implanted control device. Surface composition was determined by Auger Electron Spectroscopy (AES) (JAMP-30; JEOL, Japan). Since corrosion is known to increase the oxide layer thickness on metallic implants, the thickness of the surface oxide of implanted filters was compared to that of the non-implanted filter. A set of three spectra with corresponding depth profiles was acquired on a randomly selected strut of each filter. Elements present on the surface were identified from the spectra while depth profiles were used to estimate the oxide layer thickness (Table 4.1). The given oxide layer thickness relates to the etching rate of a SiO_2 standard sample, a widely accepted procedure when no standard sample of the studied material is available (SUNDGREN, J.E., BODO, P., LUNDSTROM, I., BERGGREN, A., HELLEM, S. 1985)(SWAMI et HAINES 1985). Student-t tests were applied for comparison of data obtained on control

and various implanted devices. Differences between groups were considered significant for $p < 0.05$.

Table 4.1 Summarized data

#	Indication for implantation	Implantation time [d]	Severity (optical microscopy) ⁽¹⁾		Severity (cavogram) ⁽¹⁾		Average roughness R_a [nm]	Oxide layer thickness [Å]
			Apex	Struts	Apex	Struts		
Control	-	-	-	-	-	-	48 ± 7	50 ± 2
1	DVT + surg	14	3	1	3	1	59 ± 4 *	62 ± 7
2	DVT + surg	7	1	1	2	1	54 ± 11	52 ± 2
3	DVT + ci ac	14	3	1	3	2	63 ± 10	54 ± 3
4-A	DVT + ci ac	12	1	1	1	1	56 ± 7	76 ± 16
4-B		14	1	3	3	1	52 ± 13	43 ± 7
4-C		10	1	1	1	1	60 ± 28	51 ± 1
5	DVT + ci ac	10	1	0	2	1	73 ± 16 *	56 ± 8
6	ci ac + surg	7	3	2	1	1	54 ± 12	51 ± 2
7	DVT + ci ac	7	1	2	1	1	61 ± 10 *	75 ± 25
8	PE + ci ac	21	0	0	0	0	47 ± 5	53 ± 3
9	DVT + PE + ci ac	14	3	1	2	1	61 ± 10 *	52 ± 1
10	DVT + ci ac + surg	20	1	1	2	1	42 ± 8	63 ± 8
11	EP + surg (w/ ac)	11	2	1	2	1	52 ± 17	59 ± 7
12	DVT + ci ac + high risk PE	8	1	1	3	1	50 ± 9	51 ± 2
13	DVT + surg	6	2	1	1	1	37 ± 8	53 ± 7
14	DVT + surg	10	1	1	1	1	55 ± 8	50 ± 5

⁽¹⁾ 0: no visible thrombus 1: few small thrombi; 2: medium amount of thrombi; 3: large thrombi -- DVT: deep venous thrombosis -- surg: surgery -- ci ac: contraindicated anticoagulation therapy -- w/ ac: patient underwent anticoagulation therapy in addition to filter implantation -- PE: pulmonary embolism --

* $p < 0.05$, compared with control device.

4.4 Results

4.4.1 Observation of blood clots

Grading of thrombus observed by cavography and light microscopy for each specimen are reported in Table 4.1. Macroscopic examination revealed thrombi in all but one filter. One filter contained some large detached thrombi; all clots in other devices were attached to the surface. Thrombi of two different visual aspects were found among filters. The first type was light beige and friable and present on 15 of the 16 retrieved

filters, mainly at strut junctions, at the apex and on retrieval hooks. The second type was dark or dark spotted and less friable. It was present on 8 filters and found at the same locations as the first type. The amount and type of thrombi found in filters had no relationship with the indication that led to the implantation of a filter or the implantation time (Table 4.1). Some discrepancies were found between the amount of thrombus estimated on cavograms and that found at observation after retrieval (Figure 4.2(b) and (c)).

Histological analysis revealed that all examined clots were of comparable composition, without evidence of organization or collagen, thus suggesting recent thrombi (Figure 4.3). Given this lack of specificity, these thrombi could have been entrapped or formed *in situ*. As such, histological analyses were inconclusive concerning the origin of these thrombi.

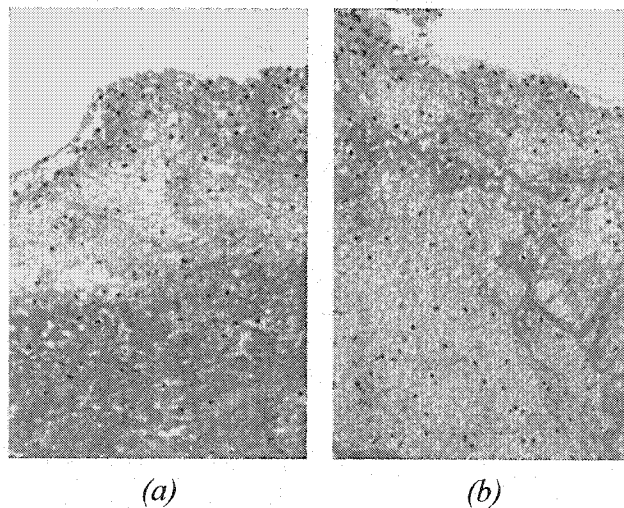


Figure 4.3 Histological micrographs (HPS, 200X)

(a) Dark thrombi separated from filter and (b) Light beige thrombi from apex

4.4.2 Surface characterization

Raw topographic maps obtained by AFM on cylindrical struts were adequately flattened before calculating the average roughness of sample (Table 4.1). Roughness of

each implanted sample was compared with roughness acquired on the single control device. Quantitative data are presented as average value $\pm$ standard deviation. Increased roughness of some devices (five filters with $p < 0.05$, Table 4.1) failed to correlate with increased implantation time and amount of thrombi present on examined strut. Global comparison of the sixteen implanted filters with the control device revealed no increased roughness following implantation ($p = 0.09$). As observed with AFM, SEM showed pits and crevices on the control sample as well as on the implanted ones (Figure 4.4). The amount and size of pits varied little among implanted and control filters. The most important crevices were found on the anchoring barbs of both implanted and control GTFs (Figure 4.4(b)). Damaged areas found on implanted filters were not related in any case to the position of blood clots. The oxide film covering each implanted device did not significantly thicken following implantation, as compared with the control filter ($p > 0.05$, Table 4.1).

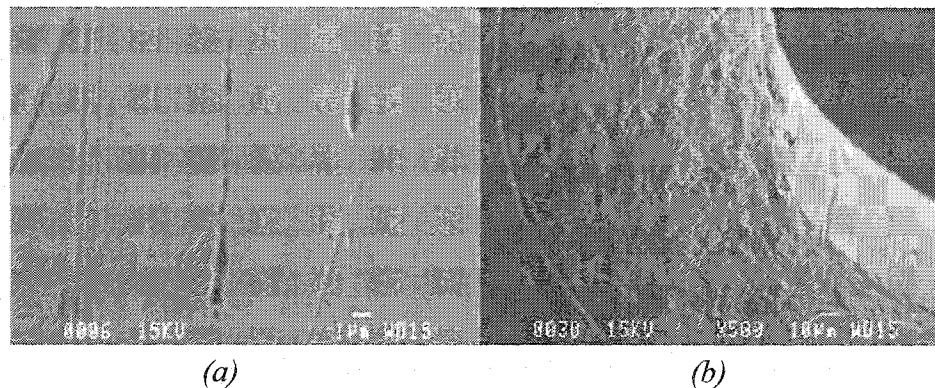


Figure 4.4 SEM micrographs of GTFs

(a) Strut of a non-implanted filter (b) Anchoring barb of an implanted device

4.5 Discussion

The GTF was used to investigate the possible causes of thrombosis following implantation. We hypothesized that filter occlusion could be caused by trapped emboli, *in situ* thrombus formation, or ingrowth of endothelium from the caval wall. Our study showed no correlation between the amount or type of thrombus attached to the filters

and the indications for implantation. The absence of collagen and lack of organization in all observed clots suggests that all thrombi were recent. As such, histological examination did not allow identification of the origin of thrombi in our study. Recent clot can either be formed *in situ* in the implanted filter or represent a friable portion of a lower extremity thrombus that has detached from its base (CHEUNG et DUFLOU 2001). In other series, thrombi contained in GTFs or temporary filters have shown clear evidence of organization, which suggests that these were captured emboli from the lower extremities. Indeed, captured thrombi were found in 9/50 GTFs (18%) in one series (LINSENMAIER, RIEGER, SCHENK, ROCK, MANGEL et PFEIFER 1998), and 4/49 temporary filters (8.2%) in another (ZWAAN, KAGEL, MARIENHOFF, WEISS, GRIMM, EBERHARD et SCHWIEDER 1995). In our study, only GTFs with small or absent thrombi as documented with cavography were removed. Although there were small discrepancies between the amount of thrombus observed at optical microscopy and at cavography, the latter technique is reliable enough for identifying large thrombi. As such, GTFs with large clots were left in place and were not part of the study. This resulted in a selection bias, in that we were less likely to observe trapped emboli in the retrieved filters.

The absence of significant thrombus near the ends of the struts in the retrieved GTFs suggests that thrombosis is not initiated near the caval wall. This observation indicates that although endothelial incorporation of filter legs occur, a significant thrombotic process does not take place at the contact between the filter implantation hooks and the caval wall in the early stages after filter placement.

The following findings in our study indicate that *in situ* thrombosis is a very likely occurrence in implanted IVCs: 1) the disposition of thrombi in GTFs was very homogeneous in our population; 2) the majority of thrombi were firmly attached to the filters; 3) clots were found at nearly every filter apex and strut junction. Although the present study does not allow concluding that *in situ* thrombus formation is a significant

factor in promoting filter occlusion, we can speculate that it plays a role in at least some of the cases. We must differentiate between acute and chronic IVCF occlusion. In the acute phase after filter placement, massive clot emboli can certainly cause IVCF occlusion. Physiological thrombolysis will then dictate the outcome of IVC patency in these cases, as some will recanalise and others will remain occluded. In more chronic stages, it is less likely that massive clot emboli cause filter occlusion, especially in the patient population that have resumed their ambulatory activities. In these patients, *in situ* thrombosis is probably a significant factor.

In addition to the latter considerations, it must be kept in mind that thrombosis is a dynamic process. As such, some filters that contained large thrombi at the time of planned removal could have undergone spontaneous lysis if retrieval had been attempted later (MILLWARD, OLIVA, BELL, VALENTI, RASULI, ASCH, HADZIOMEROVIC et KACHURA 2001). Conversely, smaller clots could theoretically act as a nidus and promote thrombus growth. The mechanisms that stimulate clot lysis or clot progression in patients with filters are not well understood and may ultimately affect caval patency. Furthermore, thrombogenicity of filter material will also influence thrombus formation. Thrombogenicity of a material is related to the quality of surface finish, surface composition and surface area in blood. In our study, quantitative and qualitative evaluation of surface finish roughness, respectively with AFM and SEM, showed no excessive roughness and no major degradation of filters in the few weeks of implantation. Furthermore, the surface roughness observed in our study was similar to that of other endovascular devices used in the coronary arteries (THIERRY, MERHI, BILODEAU, TREPANIER et TABRIZIAN 2002). Surface defects were observed by SEM on all implanted and non-implanted samples, but those defects are unlikely to be responsible for blood clot formation since their location did not correspond to that of blood clots found in implanted filters. The occurrence of corrosion following implantation is known to enhance *in situ* formation of blood clots. The GTF, as most metallic surfaces, is protected from biological corrosion by an oxide layer. When the

oxide surface is sufficiently uniform and adherent, corrosion is not significantly promoted. AES indicated that no significant corrosion occurred on GTF samples during the first weeks of implantation. Since Elgiloy showed a great resistance to corrosion in prior studies (CLERC, JEDWAB, MAYER, THOMPSON et STINSON 1997), biological corrosion should be relatively small even throughout long-term implantation. Thrombogenicity of Elgiloy was not evaluated in this study, but the presence of blood clots in nearly every apex and junction (where the surface area of the material is maximal) suggests it might enhance formation of blood clots. However, since surface composition of Elgiloy (iron and chromium oxides) is similar to that of stainless steel 316L, its thrombogenicity should be comparable and adequate for use as vascular devices (THIERRY, MERHI, BILODEAU, TREPANIER et TABRIZIAN 2002); (SHETH, LITVACK, DEV, FISHBEIN, FORRESTER et EIGLER 1996; TEPE, G., WENDEL, H.P., KHORCHIDI, S., SCHMEHL, J., WISKIRCHEN, J., PUSICH, B., CLAUSSEN, C.D., DUDA, S.H. 2002). Hemodynamic perturbations are also maximal at junctions and in apex and may thus be important in promoting thrombosis. Quantitative evaluation of hemodynamic perturbations generated *in vitro* by the GTF is in progress. However, since the thrombogenicity of Elgiloy and hemodynamic perturbations are theoretically constant between GTFs, those parameters cannot explain by themselves the incidence of thrombosis in certain devices only. These considerations emphasize the importance of filter design in the process of thrombosis

We must emphasize on some limitations of the present work. The small number of observed filters, short implantation time and absence of complete thrombosis or large blood clots in all retrieved devices are the principal limits of this study. The inability to retrieve filters that contained large thrombi introduced a selection bias in observed filters. A larger study sample might help in revealing meaningful correlations between the clinical situation and the patency of filters, which might further guide the comprehension of thrombosis process. Longer implantation periods are required to observe physico-chemical changes on the surface of filters. Corrosion and biological

degradation are slow processes that may occur several years after implantation. Up to three weeks of implantation are thus insufficient to monitor physico-chemical evolution of devices. Finally, retrieved filters contained only small clots, a situation that may not allow the identification of possible additional factors such as surface degradation or organized clot composition that could promote advanced filter occlusion.

In summary, our study could not determine the precise origin of thrombotic phenomena observed in retrieved GTFs. The surface of GTFs was characterized as smooth without significant corrosion and thus unlikely to be responsible for thrombus formation. The presence of blood clots in basically every filter apex and strut junctions underlined the importance of design in thrombus formation. Such intersections of filter struts generate flow perturbations that are probably responsible for *in situ* thrombus formation. These phenomena may play a significant role in IVC filter occlusion, especially in the chronic stages after filter implantation.

Acknowledgments

Funding was provided by FCAR and the CHUM Interventional Radiology Research Fund. The non-implanted Günther-Tulip filter was a courtesy of Cook Canada.

CHAPITRE 5.

Perturbations Hémodynamiques - Méthodologie

Les perturbations hémodynamiques générées par les FVCI peuvent, tel qu'il a été décrit précédemment, initier la formation de caillots ou favoriser la croissance des caillots existants, encourageant la thrombose ou, au contraire, stimuler leur lyse. L'objectif poursuivi par cette étude était d'évaluer quantitativement l'amplitude de ces perturbations induites à l'aide d'un modèle *in vitro*. La vélocimétrie par imagerie de particules (VIP), qui permet de tracer les profils de l'écoulement d'un fluide dans un tube transparent, a été utilisée. Dans le but de respecter le plus fidèlement possible l'écoulement sanguin dans la VCI, les paramètres de simulation tels les dimensions du tube et le nombre de Reynolds de l'écoulement furent choisis soigneusement.

5.1 Vélocimétrie par imagerie de particules (VIP)

La VIP est une technique analogue au traçage de photochrome (cf. Section 1.3.4.3). Elle permet de tracer le profil de vitesse de l'écoulement le long d'un plan longitudinal. Le liquide d'écoulement futensemencé de microparticules de TiO_2 (traceurs). Les particules utilisées sont très fines afin que leur présence ne perturbe pas l'écoulement du fluide étudié. La région d'intérêt était éclairée par une feuille lumineuse émise dans le plan longitudinal par un laser Nd:YAG ($\lambda = 532 \text{ nm}$) couplé à des lentilles divergentes (Solo PIV, New Wave Research, CA). Le laser émettait des impulsions lumineuses et la caméra (PIVCAM 13-8, TSI Inc., MN) disposée perpendiculairement au plan d'éclairement laser enregistrait de dix à douze séquences composées chacune de deux images successives de l'écoulement séparées d'un délai Δt . La caméra enregistrait en fait la réflexion du faisceau laser sur les microparticules. Par une corrélation mathématique dont la complexité dépasse le cadre de cet ouvrage, le logiciel Insight (v.5) a calculé le déplacement des particules entre deux images et en a extrait les champs de vitesse. Il fallait veiller à ce que la concentration de

microparticules soit adéquate et qu'un délai Δt optimal sépare les deux images. Une trop grande concentration de particules ou un délai Δt trop long aurait nui au pistage des particules, ce qui aurait engendré une corrélation erronée entre les images et un profil de vitesse incorrect. Une concentration trop faible de particules n'aurait pas entravé le pistage des microparticules, mais le profil d'écoulement résultant aurait été composé d'un nombre insuffisant de vecteurs, ce qui aurait rendu l'interprétation difficile. Enfin, un délai Δt trop court n'aurait pas permis aux particules de parcourir une distance suffisante entre deux images, induisant une grande erreur sur les vecteurs vitesse.

5.2 Paramètres de l'écoulement

La détermination des conditions expérimentales est largement inspirée d'études antérieures semblables, afin de permettre la comparaison avec les différents modèles de filtres observés dans ces études (COUCH, KIM et OJHA 1997; LEASK, JOHNSTON et OJHA 2001; COUCH, JOHNSTON et OJHA 2000). Les paramètres de l'écoulement sont choisis de telle sorte que le nombre de Reynolds soit physiologique ($Re = 600$ dans la VCI). Le montage est constitué d'un tube de borosilicate (Pyrex) possédant un rayon interne de 1,025 cm, dimension sensiblement équivalente au rayon moyen de la VCI humaine. Le liquide d'écoulement sélectionné étant l'eau ($\nu = 0,912 \times 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{s}$), le débit imposé est le suivant :

$$Q = \frac{Re \cdot \pi \cdot \nu \cdot R}{2} = \frac{600 \times \pi \times 0,912 \times 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{s} \cdot 1,025 \text{ cm}}{2} = 8,7 \text{ cm}^3/\text{s} \quad \text{Équation 5.1}$$

et les vitesses maximale et moyenne théoriques d'un profil non perturbé correspondantes sont :

$$u_{\text{max}}^{\text{in vitro}} = \frac{2 \cdot Q}{\pi \cdot R^2} = \frac{2 \times 8,7 \text{ cm}^3/\text{s}}{\pi \times (1,025 \text{ cm})^2} = 5,3 \text{ cm/s} \quad \text{Équation 5.2}$$

$$u_{\text{moy}}^{\text{in vitro}} = \frac{u_{\text{moy}}^{\text{in vitro}}}{2} = 2,6 \text{ cm/s} \quad \text{Équation 5.3}$$

Bien que l'écoulement dans la VCI ne soit pas forcément parfaitement parabolique, notamment en raison de la turbulence générée par la confluence des veines iliaques en amont (SIMON, RABKIN, KLESHINSKI, KIM et RANSIL 1993), l'obtention d'un profil parabolique est commode puisqu'elle facilite la visualisation des perturbations engendrées par le filtre lui-même. La longueur d'entrée (L_e) dans le tube de Pyrex assurant un écoulement pleinement développé (parabolique) à l'approche du filtre est la suivante (1999) :

$$L_e = 0,12 \cdot Re \cdot R = 0,12 \times 600 \times 1,025 \approx 74 \text{ cm} \quad \text{Équation 5.4}$$

Ainsi, une longueur d'entrée légèrement supérieure, soit 80 cm, fut choisie pour le tube (Figure 5.1). Du réservoir, le liquide était pompé grâce à une pompe à engrenage (Masterflex L/S, Cole-Parmer Instr. Co., IL) munie d'une tête EasyLoad II (Masterflex, Cole-Parmer Instr. Co., IL). Afin de rendre l'écoulement non pulsatile, deux amortisseurs de pulsations (Cole-Parmer Instr. Co., IL) étaient placés en série à la sortie la pompe. Le liquide s'écoulait ensuite dans le tube de Pyrex contenant le filtre avant de retourner au réservoir. Le tube rigide traversait un bassin étanche, également fabriqué de Pyrex, muni de deux fenêtres perpendiculaires, sur lesquelles étaient respectivement alignés le laser et la caméra. Afin de simuler l'ancrage des pattes dans les parois veineuses, les crochets d'ancrage du filtre ont été préalablement coupés. Le filtre était inséré dans le tube de façon à être centré dans le bassin et éclairé par la feuille de lumière émise parallèlement à l'axe du tube. La caméra, perpendiculaire au plan d'éclairement du laser, était suspendue au-dessus du bassin (Figure 5.1).

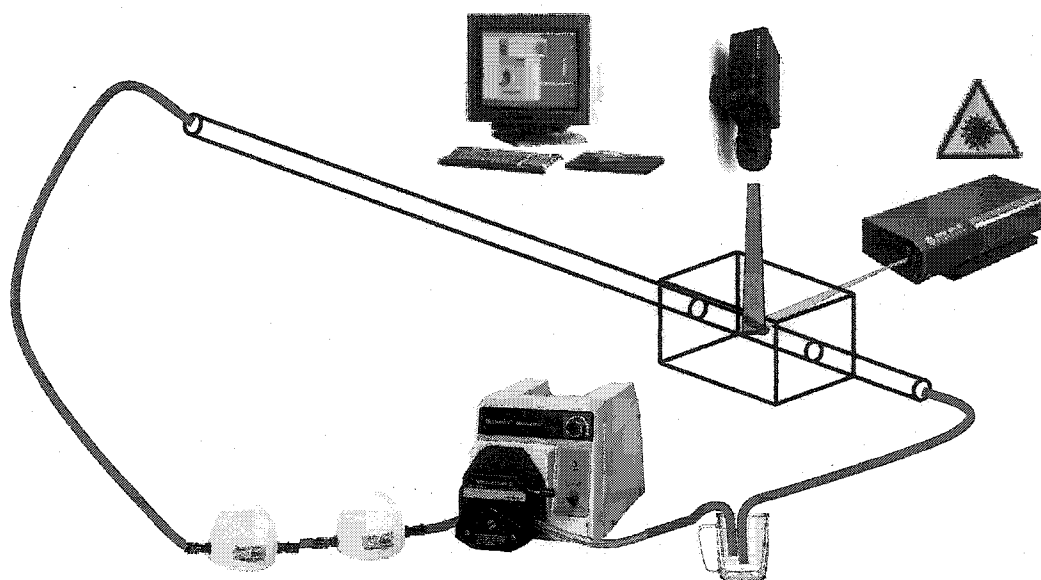


Figure 5.1 Schéma condensé du montage utilisé pour la VIP

<http://www.labcor.com>; <http://www.new-wave.com>; <http://www.tsi.com>

La fonction du bassin était de prévenir la déformation des profils d'écoulement causée par la réfraction. Pour accomplir cette fonction, le liquide remplissant le bassin et celui s'écoulant dans le tube devaient posséder le même indice de réfraction que le montage. Dans un tel montage, les images n'auraient été réfractées que le long des faces planes du bassin, n'occasionnant aucune déformation des images obtenues (Figure 5.2(a)). Dans le montage utilisé, le bassin était rempli de glycérine, possédant le même indice de réfraction que le Pyrex ($n_1 = 1,474$). Toutefois, le liquide s'écoulant dans le tube (eau) possédait un indice de réfraction inférieur ($n_2 = 1,33$), de telle sorte que la réfraction causée par l'interface n_1 - n_2 a déformé les profils de vitesse. Bien que cette déformation n'ait eu aucun impact sur les vitesses axiales, il en a résulté une sous-estimation des vitesses perpendiculaires à l'axe d'écoulement (Figure 5.2(b)). Cette erreur était d'autant plus importante que la mesure était effectuée près des bords latéraux du tube, tel que prédit par la loi de la réfraction. Afin de minimiser cette erreur, on a donc veillé autant que possible à acquérir les données loin des bords latéraux du tube.

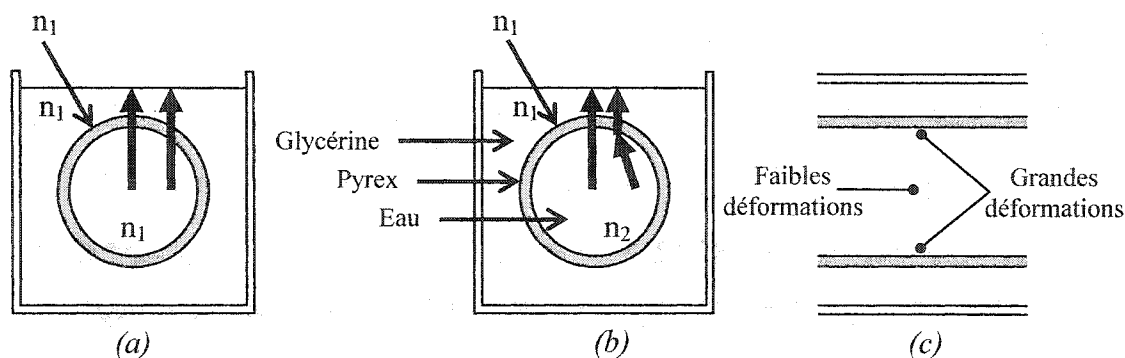


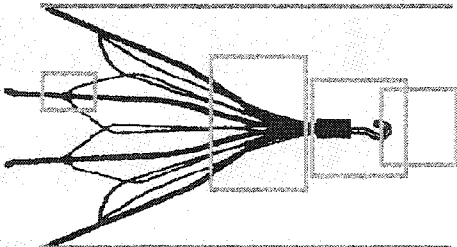
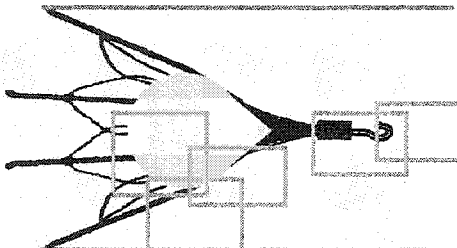
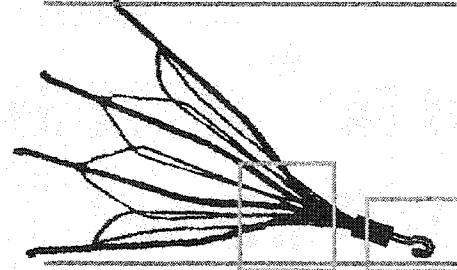
Figure 5.2 Déformation de l'image causée par la présence d'une interface

(a) Cas idéal : aucune déformation (b) Cas réel : déformation à l'interface n_1 - n_2 (c) Vue en plan du tube et du bassin

Avant d'effectuer les mesures au niveau du filtre, le profil immédiatement en amont du filtre a été obtenu, afin de s'assurer que l'écoulement soit bien parabolique à l'entrée du filtre, mais aussi d'établir empiriquement les valeurs des vitesses moyennes et maximales de l'écoulement non perturbé. Les profils ($u(r)$) de dix acquisitions ont été sélectionnés aléatoirement parmi les acquisitions effectuées. Il a ensuite été possible d'effectuer la moyenne des profils obtenus et de comparer cette moyenne à la courbe théorique décrite par un écoulement parabolique.

Afin d'améliorer la résolution spatiale des profils de vitesse obtenus dans le tube contenant le filtre, la zone observée par la caméra devait être aussi petite que possible. Le filtre n'a donc jamais été observé en entier, puisque la résolution spatiale aurait alors été insuffisante pour visualiser adéquatement les perturbations de l'écoulement. L'acquisition a plutôt été effectuée aux endroits suspectés de provoquer les perturbations les plus importantes. Trois scénarios susceptibles de se produire *in vivo* ont été étudiés. Les zones d'intérêt observées sont illustrées au Tableau 5.1.

Tableau 5.1 Position des acquisitions de profils de vitesse

Scénario	Position des acquisitions effectuées
1) Filtre centré, sans caillot	
2) Filtre centré, contenant un caillot	
3) Filtre incliné dans le tube, sans caillot	

1) Filtre centré, sans caillot. Le filtre était inséré dans le tube et centré adéquatement. Les perturbations générées par l'apex et la jonction d'une patte ont été mesurées.

2) Filtre centré, contenant un caillot. Un caillot simulé de $1,5 \text{ cm}^3$ fut façonné de façon à arborer une forme plutôt sphérique surmontée d'un cône destiné à remplir l'apex du filtre (Figure A-7). Ces propriétés géométriques ont été choisies de façon à reproduire les conditions expérimentales d'études antérieures effectuées sur les filtres Greenfield (β -titane) et Simon Nitinol. Un tel caillot occupait dans le filtre Günther-Tulip 48% de la section du tube à son diamètre maximal.

3) Filtre incliné, sans caillot. Le filtre (sans caillot) était incliné dans le tube jusqu'à ce qu'une face de son crochet de retrait soit en contact avec les parois du tube. Ceci correspond à une inclinaison de 20° .

Lorsque des études antérieures avaient été réalisées dans des conditions similaires sur d'autres modèles de filtres, les résultats obtenus avec le filtre Günther-Tulip leur ont été comparés.

CHAPITRE 6.

Perturbations Hémodynamiques - Résultats & Discussion

Les profils d'écoulement obtenus en divers endroits du filtre sont présentés aux Figures 5.2 à 5.8. Chaque profil représente la moyenne de dix à douze acquisitions successives. Les vitesses représentées sur l'échelle de couleur à droite des profils sont normalisées par rapport à la vitesse moyenne théorique u_{moy} d'un écoulement parabolique (non perturbé) dans le tube.

Les vecteurs bleus, indiquant une vitesse approximativement nulle, pouvaient correspondre à diverses situations qu'il est approprié de préciser ici. Le contexte a permis de déduire l'explication la plus plausible justifiant la présence de régions où l'écoulement avait une vitesse nulle. *i)* Une vitesse nulle mesurée pouvait premièrement représenter la stagnation de l'écoulement. *ii)* Les structures fixes (pattes du filtre, caillot) apparaissaient également en bleu. Cette propriété a permis de déterminer exactement la position du filtre sur l'image, ce qui est fort utile pour évaluer l'origine des perturbations perçues. *iii)* Enfin, la caméra était incapable de visualiser l'écoulement dans les zones d'ombre (non éclairées), cachées du faisceau lumineux par une structure fixe (en particulier celles cachées par le caillot volumineux). Ces régions apparaissent également en bleu sur les profils.

Des études antérieures réalisées par traçage de photochrome ont suggéré que le cisaillement autour d'un caillot était un facteur très important permettant d'évaluer si sa lyse ou sa croissance sera favorisée par l'écoulement (GREENFIELD, MCCURDY, BROWN et ELKINS 1973; WURZINGER, BLASBERG et SCHMID-SCHONBEIN 1985; SCHOEPHOERSTER, OYNES, NUNEZ, KAPADVANJWALA et DEWANJEE 1993). Contrairement à la technique de traçage de photochrome, la VIP ne permet pas aussi facilement de quantifier le cisaillement. Il serait malgré tout possible d'estimer le

cisaillement aux abords du caillot si la réfraction ne causait pas la déformation systématique des images obtenues. En effet, les vitesses perpendiculaires à l'axe du tube étant erronées, il fut impossible ici de déterminer l'amplitude du vecteur de cisaillement, qui est proportionnel à la composante de la vitesse parallèle à la surface du caillot.

6.1 Écoulement non perturbé

Tel que souhaité, le profil acquis en amont du filtre décrivait approximativement une courbe parabolique (Figure 6.1(a)). Afin d'évaluer la relation entre les courbes expérimentales et théoriques, le profil théorique a été tracé en fonction du profil parabolique, pour 63 valeurs du rayon r (Figure 6.1(b)). Cette courbe décrit une droite d'équation $u_{théorique} = 1,0 \cdot u_{expérimental}$ avec un coefficient de corrélation (au carré) de $R^2 = 0,92$, ce qui est suffisant pour conclure que les vitesses expérimentales sont significativement analogues aux vitesses théoriques. D'autre part, on a pu remarquer un écrasement mineur du profil en son sommet de même qu'une légère asymétrie du profil expérimental. Cette différence peut être attribuable à une inclinaison minime de la caméra ou de la feuille de lumière laser. Cette déformation, somme toute mineure, générera une erreur supplémentaire sur tous les profils acquis en présence du filtre. Notons que cette erreur ne peut être attribuable à la réfraction puisqu'une telle déformation n'affecte pas la composante axiale des vitesses.

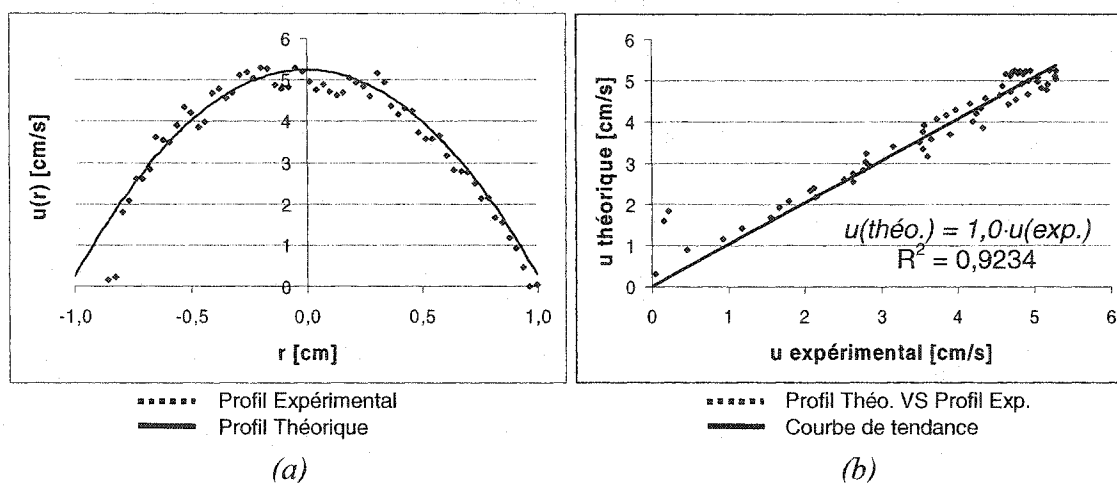


Figure 6.1 Profil de vitesse en amont du filtre

(a) Profils de vitesse expérimental et théorique (b) Profils théorique VS expérimental

6.2 Filtre bien centré, sans caillot

Les perturbations hémodynamiques générées par le filtre bien centré ne contenant aucun caillot sont principalement attribuables à l'apex, qui fait obstacle à l'écoulement au centre du tube.

6.2.1 Apex du filtre

Tel qu'attendu, l'apex a causé la redirection des vitesses maximales, situées au centre du tube en amont, vers les parois du tube (Figure 6.2). Cette déviation a forcément entraîné une augmentation du cisaillement aux parois, variation qui n'a pas été quantifiée. Une telle augmentation peut au mieux prévenir légèrement la formation de caillots sanguins près des parois, problème qui n'a de toute façon pas tendance à se produire compte tenu du caractère antithrombogène des parois saines.

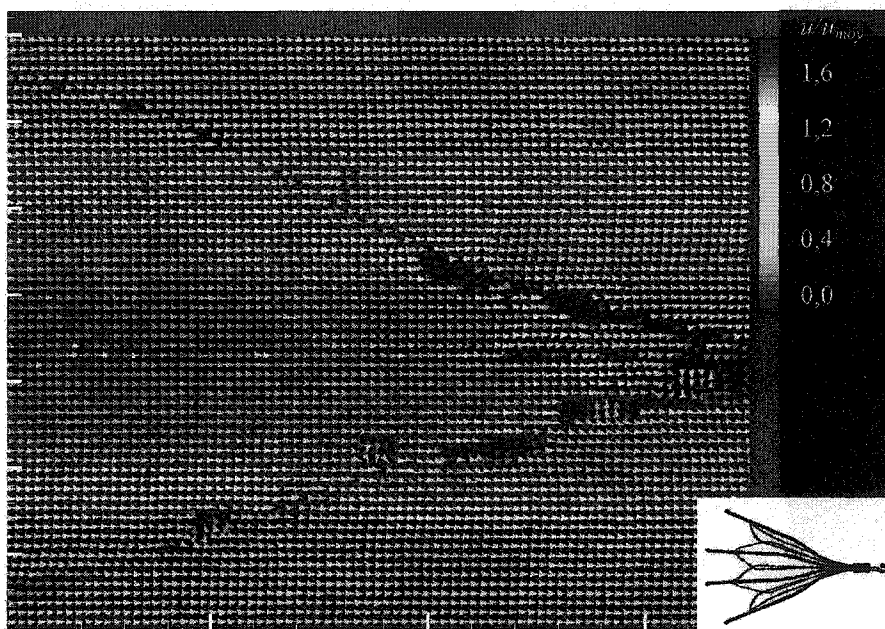


Figure 6.2 Filtre bien centré - Apex du filtre

6.2.2 Crochet de retrait et aval du filtre

Résultant de la redirection des vitesses maximales par l'apex, une région stagnante s'est développée autour du crochet de retrait (Figure 6.3). Une telle stagnation favorise *in vivo* la formation de caillots sanguins. La stagnation visible autour du crochet de retrait se poursuit en aval du filtre sur au plus quelques millimètres. L'écoulement retrouvait progressivement sa forme initiale parabolique. Si les caillots ainsi formés sont mal liés au filtre, ils sont susceptibles de se détacher et de causer l'EP. Cette stagnation étant toutefois de dimensions réduites, l'EP ainsi créée risque d'être suffisamment petite pour demeurer asymptomatique. La stagnation autour du crochet et en aval est par ailleurs peu susceptible de provoquer la thrombose puisque la zone de stagnation est limitée à une région de quelques millimètres cubes et qu'un caillot serait peu porté à croître en dehors de cette zone d'écoulement très lent.

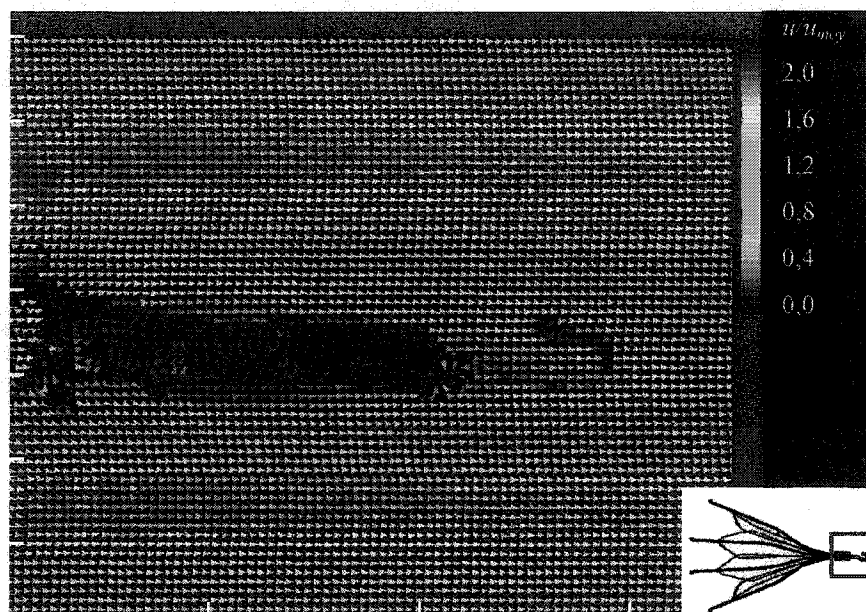


Figure 6.3 Filtre bien centré - Crochet de retrait

6.2.3 Jonction d'une patte du filtre

La jonction observée était positionnée à environ 0,03 cm de la paroi située en haut du tube (donc à $r = 0,995$ cm du centre de tube). Près de cette paroi, les vitesses sont faibles lorsque l'écoulement n'est pas perturbé. Le profil parabolique théorique de l'écoulement prédit une vitesse de (cf Équation 1.2) :

$$u(r) = \frac{2 \cdot 8,7 \text{ cm}^3/\text{s}}{\pi} \cdot \left[\frac{(1,025)^2 \text{ cm}^2 - (0,995)^2 \text{ cm}^2}{(1,025)^4 \text{ cm}^4} \right] = 0,5 \text{ cm/s} = 0,1 \cdot u_{\text{moy}} \quad \text{Équation 6.1}$$

Compte tenu des faibles vitesses impliquées, la jonction ne génère pas de perturbations hémodynamiques importantes ; le fluide se contente de contourner lentement cet obstacle. Malgré tout, puisque, contrairement à la surface endothéliale formant les parois veineuses, le matériau du filtre n'est pas antithrombogène, la présence de la jonction dans une région d'aussi faible vitesse peut être suffisante pour favoriser la formation de caillots tout autour. Néanmoins, une région de faible vitesse limitée à

quelques millimètres d'épaisseur le long des parois est peu susceptible d'encourager la thrombose importante du filtre.

6.2.4 Comparaison avec d'autres modèles de filtres

Les perturbations hémodynamiques générées par les filtres Greenfield (β -titane), Simon Nitinol et Vena Tech ont déjà été évaluées à l'aide d'un montage suffisamment semblable pour permettre l'analogie. En comparaison, le filtre Greenfield (β -titane) génère une région stagnante autour de son extrémité moins volumineuse que le Günther-Tulip. À l'inverse, le filtre Simon Nitinol, à cause de sa patte centrale très imposante, génère la stagnation tout autour et sur plusieurs millimètres en aval ; la stagnation est pour ce filtre encore plus étendue que dans le cas du Günther-Tulip. L'extrémité du filtre Vena Tech cause elle aussi une région de stagnation importante sur plusieurs millimètres en aval, en plus de favoriser la stagnation autour de ses branches latérales. Le filtre Günther-Tulip se situe donc, en terme de perturbations hémodynamiques, entre le filtre Greenfield, peu perturbant, et les filtres Simon Nitinol et Vena Tech, qui favorisent la croissance des caillots.

6.3 Filtre centré contenant un caillot

La présence d'un caillot volumineux ($1,5 \text{ cm}^3$) dans le filtre a forcément engendré des perturbations supplémentaires comparativement au filtre seul. L'analyse de l'écoulement autour de ce caillot permet de prévoir si le caillot aura tendance à croître ou plutôt à se dissoudre de lui-même.

6.3.1 Région bordant le caillot

L'écoulement était fortement redirigé vers les parois par le caillot, qui obstruait presque la moitié de la section du tube (Figure 6.4). L'extrémité en amont du caillot baignait dans une région ($\sim 1 \times 5 \text{ mm}$) de faibles vitesses, séparant l'écoulement redirigé vers des parois opposées. Cette stagnation ne peut toutefois être tenue

responsable de la thrombose puisqu'elle ne favorise pas la croissance radiale du caillot, mais plutôt légèrement sa croissance longitudinale.

Les vitesses les plus grandes de l'écoulement étaient atteintes au diamètre maximum du caillot, puisque c'est à cet endroit que la section libre à l'écoulement est minimale. Immédiatement en aval de l'endroit le plus large du caillot, l'écoulement, repoussé vers le centre du tube par les parois, était lent et donnait même naissance à un tourbillon lent, bien visible sur la Figure 6.5. Cette figure a été légèrement modifiée afin que la portion occupée par le caillot apparaisse en noir plutôt qu'en bleu, afin de faciliter l'appréciation des perturbations.

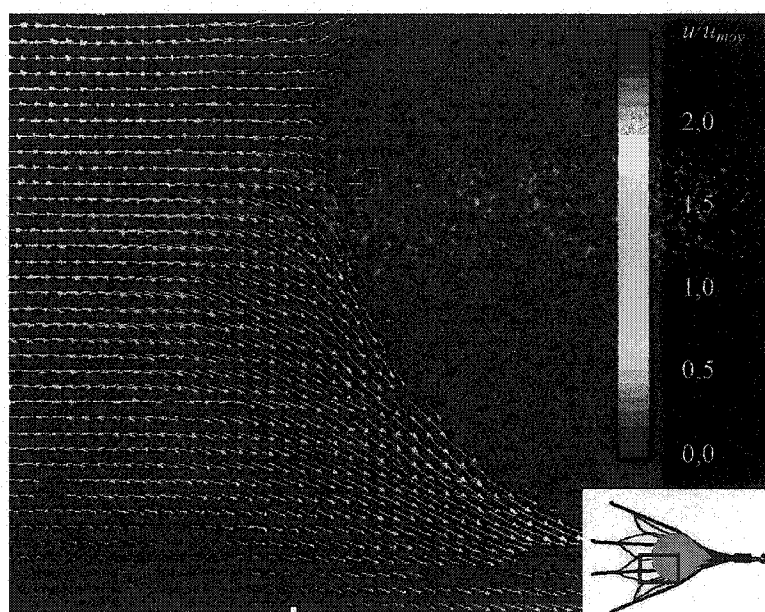


Figure 6.4 Filtre contenant un caillot - Amont du caillot

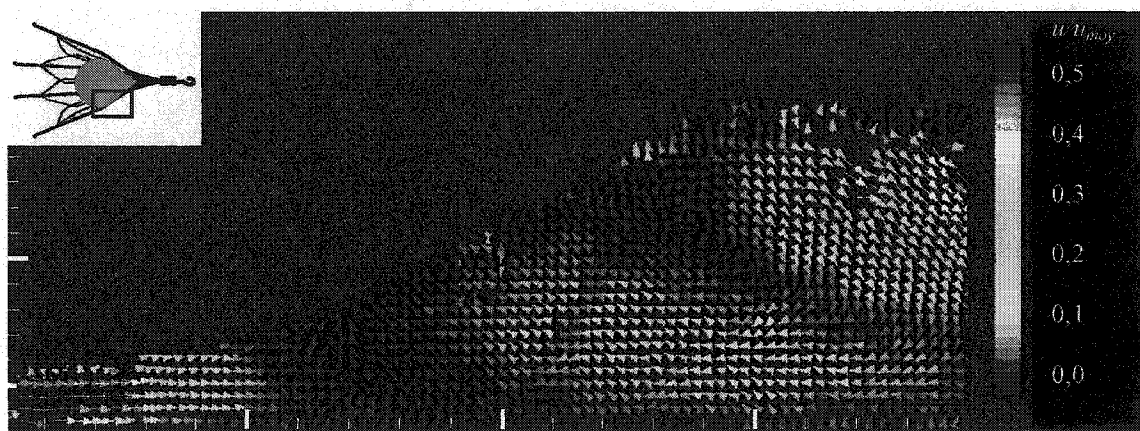


Figure 6.5 Filtre contenant un caillot - Aval du caillot

6.3.2 *Crochet de retrait et aval du filtre*

Avec la présence du caillot, la région de stagnation entourant le crochet de retrait était réduite et l'écoulement a repris sa forme initiale plus rapidement en aval que lorsqu'aucun caillot n'obstruait le filtre (Figure 6.6).

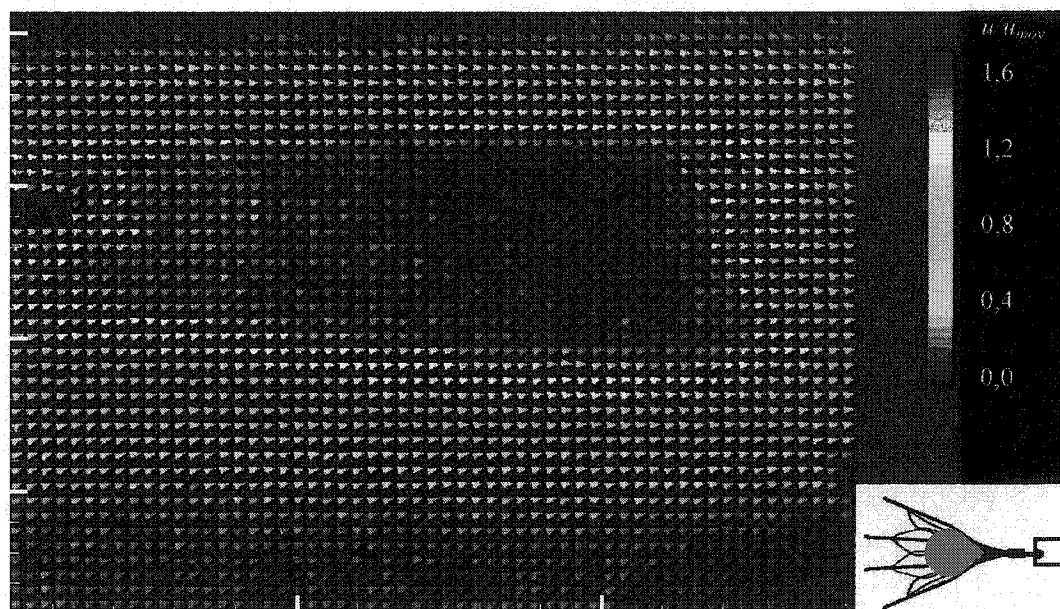


Figure 6.6 Filtre contenant un caillot - Aval du filtre

6.3.3 Comparaison avec d'autres modèles de filtres

Le caillot remplissant le Günther-Tulip est de forme plutôt sphérique et de 1,4 cm de diamètre. En effet, le diamètre interne de ce filtre croît très rapidement à partir de l'apex, ce qui explique qu'un caillot quasi sphérique remplisse parfaitement l'apex. Le caillot de même volume remplissant le filtre Greenfield (β -titane) était de forme conique surmontée d'une calotte sphérique et arborait un profil très allongé. Dans le filtre Simon Nitinol, le caillot de même volume possédait une forme similaire à celui du filtre Greenfield, mais était beaucoup plus court. À l'aide des études précédentes, il est possible d'estimer que le cisaillement à l'endroit le plus large du caillot remplissant le filtre Günther-Tulip serait suffisant pour favoriser légèrement la lyse du caillot. En effet, même le caillot occluant le filtre Greenfield (β -titane), bien que de dimension inférieure, était suffisant pour générer un cisaillement favorisant la lyse en son endroit le plus large. Toutefois, par analogie au caillot remplissant le filtre Simon Nitinol, plus court, on peut supposer que le cisaillement appliqué le long du caillot sphérique en aval sera quant à lui insuffisant pour favoriser sa lyse. Somme toute, les études antérieures suggèrent qu'un caillot de forme allongée soit plus facilement lysé par l'écoulement qu'un caillot trapu, puisqu'un fort cisaillement est alors appliqué sur une plus grande surface du caillot.

Tout comme le filtre Simon Nitinol, et contrairement au filtre Greenfield (β -titane), la présence du caillot dans le filtre Günther-Tulip a généré une région d'écoulement très lent renversé à la sortie du caillot et même un peu de turbulence en aval du caillot. Ces phénomènes sont tous deux susceptibles de promouvoir la formation de caillots sanguins *in situ*.

6.4 Filtre incliné, sans caillot

Un filtre incliné génère des perturbations différentes de celles provoquées par un filtre bien centré, principalement parce qu'il n'interfère plus avec l'écoulement rapide situé au centre du tube. Les vitesses maximales de l'écoulement demeurent donc

centrées dans le tube. Aucune étude antérieure n'a mesuré les perturbations générées par un filtre incliné dans des conditions semblables aux conditions d'expérimentation utilisées ici ; la comparaison avec d'autres modèles de filtres ne sera par conséquent pas possible.

6.4.4 *Apex du filtre*

L'apex, puisqu'il est positionné loin du centre du tube n'a pas causé la redirection des vitesses maximales. Tel qu'il a été décrit précédemment, la redirection des vitesses maximales vers les parois n'est toutefois pas un phénomène favorable à la thrombose, mais lui nuirait plutôt en prévenant la formation de caillots près des parois. Les perturbations générées par l'apex lorsque le filtre était incliné étaient limitées à un léger ralentissement de l'écoulement à l'ombre des pattes (Figure 6.7).

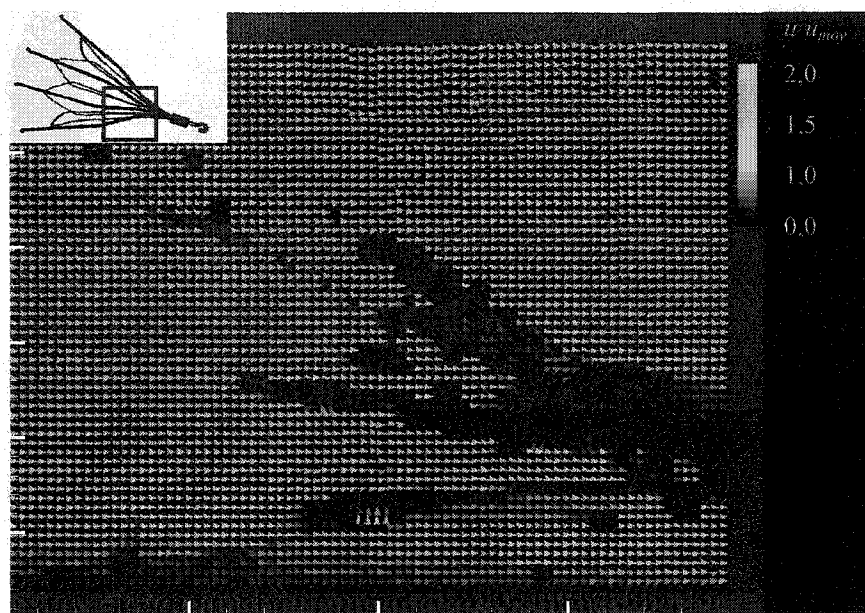


Figure 6.7 Filtre incliné - Apex du filtre

6.4.5 *Crochet de retrait*

Les perturbations générées par le crochet de retrait faisant obstacle à l'écoulement étaient quant à elles importantes : une région d'écoulement stagnant bordait le crochet

de retrait (Figure 6.8). La stagnation asymétrique n'était plus limitée au voisinage immédiat du crochet, comme c'était le cas pour le filtre bien centré, mais s'étendait également sur quelques millimètres vers le centre du tube. Une telle stagnation est susceptible de favoriser la formation de caillots de dimension supérieure aux caillots formés dans un filtre bien centré.

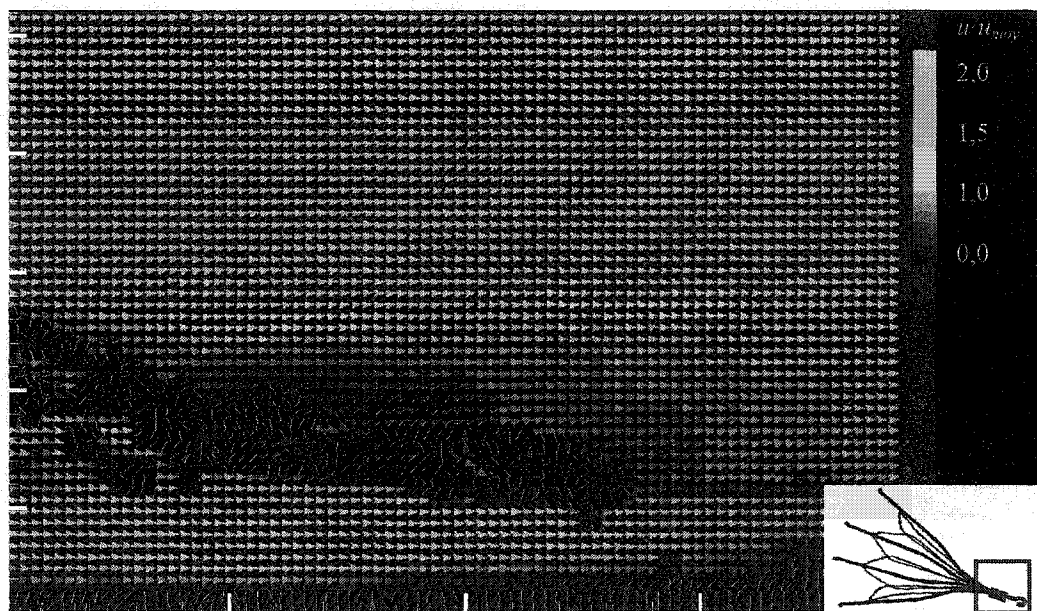


Figure 6.8 Filtre incliné - Crochet de retrait

CHAPITRE 7.

Discussion Générale & Conclusions

L'observation de FVCI de type Günther-Tulip retirés et la construction d'un modèle *in vitro* permettant de mesurer les perturbations hémodynamiques générées par ce modèle de filtre avaient pour but d'établir lesquels des facteurs susceptibles de provoquer la thrombose des FVCI jouaient le plus grand rôle dans ce phénomène. Les caillots retrouvés à l'intérieur des filtres retirés pouvaient avoir été attrapés, processus résultant du rôle des filtres, ou avoir été formés *in situ*. La tendance d'un FVCI à favoriser la formation de caillots *in situ* dépend de la géométrie et du matériau du filtre, mais peut également être amplifiée par un déséquilibre de la coagulation du patient (hypercoagulabilité). Notons que la présence de TVP, indication la plus courante requérant l'implantation d'un filtre, constitue souvent un indice d'hypercoagulabilité ; par conséquent, une grande proportion de patients chez lesquels un filtre a été implanté pouvaient souffrir de ce déséquilibre de la coagulation, favorisant la formation de caillots *in situ*.

Puisque seul le filtre Günther-Tulip a été étudié, les conclusions sont limitées par les propriétés de ce filtre : l'impossibilité de retirer les implants contenant un grand volume de caillots crée un biais de sélection pouvant nuire à la compréhension de la thrombose. L'analyse d'un filtre différent favorisant davantage la thrombose pourrait par ailleurs générer des résultats différents ; pour cette raison, les conclusions tirées ici pourraient bien entendu ne pas s'appliquer à tous les modèles de filtres.

Mises à part toutes les considérations étudiées dans le cadre de ce projet, tous les filtres ne sont pas égaux devant une potentielle apparition de la thrombose. Selon le design du filtre, un volume plus ou moins grand de caillots est requis avant d'achever l'occlusion complète du filtre. Il a par exemple été souligné qu'un caillot de $1,5 \text{ cm}^3$

obstrue 35%, 48% ou même 74% de la section d'une VCI moyenne (2 cm de diamètre) selon qu'un filtre Greenfield (β -titane), Günther-Tulip ou Simon Nitinol ait été choisi. Cette différence fort importante révèle l'importance du design du filtre dans le processus de thrombose.

7.1 Caillots attrapés par le filtre

Afin de distinguer les caillots captés de ceux formés *in situ* dans les filtres Günther-Tulip retirés chez des patients, des analyses histologiques ont été réalisées. Malheureusement, l'absence de différences histologiques entre les différents caillots analysés de même que l'absence évidente d'organisation a proscrit toute conclusion quant à l'origine des caillots retrouvés dans les filtres. Les jeunes caillots retrouvés dans les filtres pouvaient avoir été formés *in situ*, mais il est probable que certains de ces caillots se soient détachés des grandes veines des jambes et aient été attrapés par le filtre. Ces résultats ne permettent donc en aucun cas de mettre en doute l'utilité d'implantation des filtres ; chez la vaste majorité des patients faisant partie de cette étude, des indications cliniques parfaitement acceptées de la communauté médicale étaient retrouvées, indications pour lesquelles l'avantage des filtres n'a plus à être démontré.

7.2 Propriétés de surface du matériau employé

Les propriétés de surface du matériau influencent grandement la tendance d'un implant à déclencher la formation de caillots *in situ*. Les propriétés générales du matériau employé pourraient favoriser la croissance des caillots à la surface de tous les implants, et principalement chez certains patients dont le sang coagule facilement (hypercoagulabilité).

La composition de surface des filtres (Elgiloy) était pratiquement identique à celle de l'acier inoxydable 316L avec lequel les filtres Günther-Tulip étaient précédemment fabriqués. Les oxydes de chrome et de fer retrouvés à la surface sont des oxydes très

classiques recouvrant un grand nombre de dispositifs médicaux utilisés dans le domaine vasculaire. Ces alliages sont d'ailleurs souvent utilisés avec succès dans le cadre d'applications où la formation de caillots *in situ* est beaucoup plus grave que dans les FVCI ; en effet, la croissance, même minime, de caillots à l'intérieur d'une endoprothèse vasculaire de trois ou quatre millimètres de diamètre revêt une importance clinique beaucoup plus grave que la formation du même volume de caillots dans un FVCI faisant au bas mot 20 mm de diamètre. L'Elgiloy et l'acier inoxydable 316L étant des alliages répandus pour la fabrication d'endoprothèses coronaires, on peut en déduire que la thrombogénicité de ces matériaux n'est somme toute pas démesurée et peu susceptible de provoquer l'apparition de la thrombose des FVCI.

Presque tous les filtres retirés contenaient des caillots aux jonctions et à l'apex, endroit où l'aire du filtre est maximale. Ces caillots peuvent être attribuables à la thrombogénicité du matériau, qui est proportionnelle à la surface en contact avec le sang. Néanmoins, aucun des filtres observés n'a arboré à ces endroits une croissance de caillots compromettant l'écoulement sanguin. Rappelons toutefois qu'une quantité de caillots trop importante à l'intérieur d'un filtre l'empêchait d'être retiré et donc de faire partie de cette étude. De plus, non seulement l'aire est elle maximale aux jonctions et à l'apex, mais les perturbations hémodynamiques le sont également, propriété également susceptible de favoriser la croissance des caillots. En outre, les caillots attrapés sont plutôt susceptibles de se retrouver à l'apex du filtre, tel que dicté par le profil de l'écoulement sanguin.

On sait que l'Elgiloy est non seulement relativement peu thrombogène, mais également très résistant à la corrosion *in vivo*. La corrosion est un phénomène néfaste modifiant l'énergie de surface du matériau et encourageant ainsi la croissance des caillots. Les observations ont permis d'établir que quelques semaines d'implantation étaient insuffisantes pour permettre l'apparition de corrosion biologique sur les FVCI Günther-Tulip. Les résultats d'études *in vitro* antérieures (CLERC, JEDWAB, MAYER,

THOMPSON et STINSON 1997) ont d'ailleurs suggéré que la corrosion suivant l'implantation d'implants fabriqués d'Elgiloy soit mineure et ce, même à long terme.

La qualité du fini de surface joue également un rôle très important dans la facilité avec laquelle un alliage favorise la croissance des caillots. Les alliages électropolis, comme le sont les filtres Günther-Tulip, favorisent la formation de caillots dans une mesure moins importante que les alliages rugueux. La rugosité des filtres Günther-Tulip se comparait avantageusement à d'autres implants vasculaires tout en n'augmentant pas après quelques semaines d'implantation. La "rugosité ponctuelle", marquée par la présence de crevasses importantes sur l'implant, n'a pas non plus augmenté après l'implantation de quelques semaines des filtres et la position des crevasses n'était liée en aucun cas à la position des caillots.

Compte tenu des résultats antérieurs prônant la stabilité biologique de l'Elgiloy, une dégradation importante des implants (corrosion, augmentation de la rugosité moyenne ou encore apparition de défauts importants) suivant seulement quelques semaines d'implantation aurait par ailleurs été surprenante.

7.3 Thrombogénicité des parois veineuses abîmées

Les filtres Günther-Tulip s'accrochent aux parois veineuses afin de prévenir la migration grâce à quatre crochets situés à l'extrémité des pattes. Un tel ancrage, limité à l'extrémité des pattes, traumatise davantage la surface endothéliale recouvrant les parois qu'une technique d'ancrage répartissant la force radiale sur de longues branches latérales (filtres Vena Tech et TrapEase). La surface ainsi abîmée des parois est thrombogène et peut générer la formation de caillots *in situ*. Contrairement à l'ensemble du filtre pour lequel le fini de surface était lisse, les crochets d'ancrage des filtres affichaient une rugosité très importante, ce qui peut aussi être propice à la génération de caillots *in situ*. Cette rugosité est causée par l'usinage : les fils composant les filtres sont électropolis, puis assemblés. Le repliement de l'extrémité des fils lors de la formation des crochets

d'ancrage génère une telle rugosité. Malgré tout, peu de filtres retirés ont arboré des caillots près de l'extrémité de leurs pattes (13%), et, dans tous les cas, leur croissance a probablement débuté près de la jonction plutôt qu'à l'extrémité de la patte.

7.4 Perturbations hémodynamiques

Les perturbations hémodynamiques telles qu'observées à l'aide du montage *in vitro* ont permis d'expliquer la présence de certains caillots dans les filtres retirés. Le filtre ne contenant aucun caillot a en particulier créé une zone d'écoulement très lent près de la surface du crochet de retrait des filtres et sur quelques millimètres en aval. Presque tous les filtres retirés contenaient par ailleurs des caillots autour de leur crochet de retrait. La région de stagnation est suffisante pour expliquer la présence de tels caillots, d'autant plus que les dimensions de cette zone correspondent à la taille des plus gros caillots recouvrant les crochets de retrait. La zone de stagnation immédiatement en amont de l'apex dictée par les lois de la dynamique des fluides n'a pu être observée, puisqu'elle était cachée par les pattes du filtre se rencontrant à l'apex. Malgré tout, cette zone était forcément de très petit volume. En effet, les pattes du Günther-Tulip s'éloignent rapidement les unes des autres si bien que seule une petite portion de l'apex était cachée par elles. Cette stagnation était somme toute vraisemblablement insuffisante pour expliquer la présence de caillots dans les apex de presque tous les filtres, le volume de caillots remplissant l'apex étant le plus souvent sensiblement plus grand que la potentielle région de stagnation. Les perturbations hémodynamiques entourant la jonction n'ont pu être observées adéquatement à cause des faibles vitesses impliquées, mais les résultats ont néanmoins proposé que la présence d'une surface relativement importante d'alliage métallique à la jonction dans une région où l'écoulement est très lent soit suffisante pour favoriser la croissance des caillots autour de cette jonction.

L'observation *in vitro* d'un filtre contenant un caillot en son centre a permis d'établir qu'un caillot volumineux centré dans le filtre réduisait l'importance de la zone de stagnation entourant le crochet. Aucun filtre retiré ne contenait un caillot aussi

volumineux que celui utilisé pour les essais *in vitro*. En fait, dans tous les cas les caillots retrouvés dans l'apex obstruaient moins de 2% de la section du tube. Bien que presque tous les filtres retirés contenaient des caillots dans leur apex, aucune corrélation entre la taille du caillot remplissant l'apex et l'étendue du caillot retrouvé sur le crochet n'a pu être établie, le volume des caillots de l'apex étant sans doute trop petit pour diminuer significativement l'importance de la zone de stagnation. Il a été impossible de déterminer quantitativement le cisaillement appliqué contre un caillot volumineux, mais on peut estimer que le cisaillement sera insuffisant pour causer la lyse du caillot, sauf en son endroit le plus large. En effet, des études antérieures ont suggéré qu'un caillot très allongé était soumis à un cisaillement favorisant sa lyse sur une portion beaucoup plus importante qu'un caillot plus court. Les pattes du filtre Günther-Tulip s'éloignant très rapidement les unes des autres, les caillots volumineux le remplissant arborent une forme plutôt sphérique. Il est malgré tout possible de retrouver *in vivo* des caillots ne suivant pas la forme de l'apex des filtres ; en particulier, les caillots âgés détachés d'une veine des jambes conserveront souvent la forme cylindrique de la veine dans laquelle ils ont été formés et seront peu susceptibles d'épouser la forme de l'apex (JAEGER, MAIR, GELLER, KINNE, CHRISTMANN et MATHIAS 1997).

Le filtre incliné a pour sa part suggéré *in vitro* une augmentation de la taille de la zone de stagnation entourant le crochet de retrait. Seul un filtre très incliné a pu être retiré *in vivo* dans le cadre de cette étude. La quantité très importante de caillots recouvrant son crochet de retrait corrobore les résultats de l'étude *in vitro*. Malgré tout, l'observation d'un seul échantillon incliné est nettement insuffisante pour conclure hors de tout doute que l'inclinaison ait constitué le facteur le plus important dans la croissance des caillots autour du crochet de retrait du filtre incliné retiré.

Somme toute, bien que les perturbations hémodynamiques générées par le filtre Günther-Tulip aient été relativement importantes, elles sont dans tous les cas limitées à une région restreinte et par conséquent peu susceptibles de favoriser la thrombose

complète des filtres. Il est malgré tout important de mentionner que la croissance des caillots est visiblement favorisée par l'écoulement lent autour du crochet de retrait, résultat corroboré par l'observation des filtres retirés. Ces caillots recouvrant le crochet de retrait peuvent être dangereux puisque le retrait endovasculaire tel qu'il est effectué actuellement nécessite d'agripper ce crochet de retrait avec un lasso, procédure susceptible de libérer certains caillots dans la circulation sanguine et donc de causer l'EP.

7.5 Conclusions

En conclusion, cette étude avait pour but d'évaluer l'importance des diverses causes potentielles de la thrombose de la VCI suivant l'implantation d'un FVCI. Malgré tout, les résultats sont limités par le choix du filtre étudié, puisque le filtre Günther-Tulip ne peut être retiré lorsqu'un grand volume de caillots se retrouvent à l'intérieur. En conséquence, il n'a pas été possible d'établir avec certitude la ou les causes exactes de la thrombose du filtre Günther-Tulip. Nous avons par ailleurs souligné l'impact du design du filtre sur le volume de caillots nécessaire pour parvenir à son occlusion complète, qui varie sensiblement d'un modèle de FVCI à l'autre. Les résultats ont également démontré que le design du filtre a une influence majeure sur les perturbations hémodynamiques générées par le filtre et que de telles perturbations peuvent être favorable à la croissance de caillots *in situ*. Une attention particulière doit par conséquent être apportée au design des filtres, afin de minimiser la génération de perturbations de l'écoulement, une influence parfois négligée au profit d'une efficacité de capture exceptionnelle.

CHAPITRE 8.

Recommandations

Les études réalisées dans le cadre de ce projet comportent des limites expérimentales qui restreignent l'étendue des conclusions quant aux causes de la thrombose. Ce chapitre a donc pour but d'exposer les études supplémentaires qui s'avéreraient nécessaires pour mieux comprendre ce phénomène.

Les résultats fournis par les filtres retirés chez des humains étaient limités par l'absence de thrombose dans tous ces filtres d'une part et par la faible durée d'implantation d'autre part. Il serait malgré tout très difficile d'éviter ces limites puisqu'elles découlent des propriétés des filtres optionnels tel le Günther-Tulip, qui ne peuvent être retirés lorsqu'ils contiennent une quantité excessive de caillots ni lorsqu'ils ont été implantés durant une trop longue période. Advenant la conception d'un filtre optionnel offrant la possibilité d'être retiré même lorsqu'un grand volume de caillots l'obstrue et après plusieurs mois, voire années, d'implantation, son observation pourrait fournir des informations complémentaires à cette étude et fort utiles à une meilleure compréhension de la thrombose. En attendant une telle innovation technologique, des expérimentations animales, par ailleurs très coûteuses, ou l'autopsie chez l'humain, éthiquement complexe et pour laquelle le recrutement des patients est ardu, pourraient fournir des indices supplémentaires quant aux causes de la thrombose.

Pour sa part, l'étude *in vitro* des perturbations hémodynamiques générées par le filtre Günther-Tulip était limitée par certaines propriétés du modèle. Il serait avant tout essentiel de s'affranchir de la réfraction afin d'éviter la déformation systématique des profils obtenus. La difficulté réside dans le couplage du montage et du liquide d'écoulement, qui doivent non seulement être transparents et posséder un indice de réfraction identique, mais doivent en outre être chimiquement compatible afin d'éviter la

dégradation, voire la destruction du montage par le fluide (Figure A-8). Une telle affinité est essentielle à la quantification du cisaillement, principalement celui bordant le caillot, afin de prévoir si sa lyse pourrait être favorisée par l'écoulement. Afin d'obtenir des résultats plus représentatifs de la réalité, il serait également préférable d'utiliser un modèle souple de VCI dans lequel l'écoulement serait pulsatile. Il pourrait également être pertinent d'observer l'influence, sur les perturbations générées par le filtre, de la turbulence créée par la confluence des veines iliaques situées en amont du filtre. Compte tenu de la grande dimension du caillot simulé dans l'étude réalisée ici, l'évaluation des perturbations générées par de plus petits caillots, de dimension analogue à ceux retrouvés *in vivo* dans les filtres Günther-Tulip retirés, serait appropriée.

Bien que la thrombogénicité de l'Elgiloy ne semble pas être excessive, elle pourrait être évaluée comparativement à divers matériaux employés couramment dans le domaine vasculaire, notamment l'acier inoxydable 316L et le nitinol, qui est par ailleurs prétendument moins thrombogène que l'acier inoxydable (THIERRY, MERHI, BILODEAU, TREPANIER et TABRIZIAN 2002). Pour ce faire, un modèle *ex vivo* chez le porc serait approprié. La mesure de l'adhésion plaquettaire et de l'adsorption de fibrin(ogène), grâce à des plaquettes et du fibrinogène radio-marqués, permettrait une telle comparaison.

Par ailleurs, l'observation de filtres retirés de modèles différents, et promouvant de préférence la thrombose de façon importante, permettrait peut-être elle aussi de mieux comprendre la ou les causes de cette fréquence élevée d'occlusion. Par exemple, il est possible que de tels filtres génèrent des perturbations de l'écoulement très importantes ou subissent une dégradation majeure de leur état de surface suivant l'implantation. Ces observations sont toutefois limitées actuellement puisqu'aucun filtre optionnel ne favorise la thrombose de façon excessive, ce qui, somme toute, ne peut être perçu comme une mauvaise nouvelle.

BIBLIOGRAPHIE

- ACCESS EXCELLENCE. 1994-2003. Heart and the circulatory system.
http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/CC/heart_anatomy.html (Page consultée le 5 April 2003)
- ANONYME 1986. "Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development". *JAMA*. 256:6. 744-9.
- ANONYME. 2001. *Essential Study Partner - Human Physiology*. [Logiciels]. McGraw -Hill Co.
- ATHANASOULIS, C.A. 1993. "Complications of vena cava filters". *Radiology*. 188:3. 614-5.
- ATHANASOULIS, C.A., KAUFMAN, J.A., HALPERN, E.F., WALTMAN, A.C., GELLER, S.C., FAN, C.M. 2000. "Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience". *Radiology*. 216:1. 54-66.
- BJARNASON, H., YEDLICKA, J.W. JR, HUNTER, D.W., CASTANEDA-ZUNIGA, W.R., AMPLATZ, K. 1994. "In vitro metal fatigue testing of inferior vena cava filters". *Invest Radiol*. 29:9. 817-21.
- CHEUNG, B., DUFLOU, J. 2001. "Pre-existing pulmonary thromboembolic disease in passengers with the "economy class syndrome"". *Aviat Space Environ Med*. 72:8. 747-9.
- CLAGETT, G.P. 1988. "Basic data related to venous thromboembolism". *Ann Vasc Surg*. 2:4. 402-5.
- CLERC, C.O., JEDWAB, M.R., MAYER, D.W., THOMPSON, P.J., STINSON, J.S. 1997. "Assessment of wrought ASTM F1058 cobalt alloy properties for permanent surgical implants". *J Biomed Mater Res*. 38:3. 229-34.
- CORDIS ENDOVASCULAR. 2002. Homepage. <http://www.cordisendovascular.com/> (Page consultée le 22 April 2003)
- COUCH, G.G., JOHNSTON, K.W., OJHA, M. 2000. "An in vitro comparison of the hemodynamics of two inferior vena cava filters". *J Vasc Surg*. 31:3. 539-49.
- COUCH, G.G., KIM, H., OJHA, M. 1997. "In vitro assessment of the hemodynamic effects of a partial occlusion in a vena cava filter". *J Vasc Surg*. 25:4. 663-72.

- CROCHET, D.P., STORA, O., FERRY, D., GROSSETETE, R., LEURENT, B., BRUNEL, P. et al. 1993. "Vena Tech-LGM filter: long-term results of a prospective study". *Radiology*. 188:3. 857-60.
- DALEN, J.E., ALPERT, J.S. 1975. "Natural history of pulmonary embolism". *Prog Cardiovasc Dis*. 17:4. 259-70.
- DE SCHEERDER, I., VERBEKEN, E., VAN HUMBEECK, J. 1998. "Metallic surface modification". *Semin Interv Cardiol*. 3:3-4. 139-44.
- DECOUSUS, H., LEIZOROVICZ, A., PARENT, F., PAGE, Y., TARDY, B., GIRARD, P. et al. 1998. "A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group". *N Engl J Med*. 338:7. 409-15.
- DOUKETIS, J.D., KEARON, C., BATES, S., DUKU, E.K., GINSBERG, J.S. 1998. *Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism*. *JAMA*. 279 : 6. 458-62.
- ERIKSSON, C., LAUSMAA, J., NYGREN, H. 2001. "Interactions between human whole blood and modified TiO₂-surfaces: influence of surface topography and oxide thickness on leukocyte adhesion and activation". *Biomaterials*. 22:14. 1987-96.
- ES-SOUNI, M., FISCHER-BRANDIES, H., ES-SOUNI, M. 2003. "On the In Vitro Biocompatibility of Elgiloy((R)), a Co-based Alloy, Compared to Two Titanium Alloys". *J Orofac Orthop*. 64:1. 16-26.
- FEIGL, W., SUSANI, M., ULRICH, W., MATEJKA, M., LOSERT, U., SINZINGER, H. 1985. "Organisation of experimental thrombosis by blood cells. Evidence of the transformation of mononuclear cells into myofibroblasts and endothelial cells". *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 406:2. 133-48.
- FERRIS, E.J., MCCOWAN, T.C., CARVER, D.K., MCFARLAND, D.R. 1993. "Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients". *Radiology*. 188:3. 851-6.
- GIRARD, P. 1999. "[Inferior vena cava interruption. How and when?]". *Rev Mal Respir*. 16:5 Pt 2. 975-84.
- GIRARD, P., STERN, J.B., PARENT, F. 2002. *Medical literature and vena cava filters: so far so weak*. *Chest*. 122 : 3. 963-7.
- GIRARD, P., TARDY, B., DECOUSUS, H. 2000. "Inferior vena cava interruption: how and when?". *Annu Rev Med*. 51:1-15.

- GIUNTINI, C., DI RICCO, G., MARINI, C., MELILLO, E., PALLA, A. 1995. "Pulmonary embolism: epidemiology". *Chest*. 107:1 Suppl. 3S-9S.
- GOLDHABER, S.Z., HENNEKENS, C.H., EVANS, D.A., NEWTON, E.C., GODLESKI, J.J. 1982. "Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism". *Am J Med*. 73:6. 822-6.
- GRASSI, C.J., SWAN, T.L., CARDELLA, J.F., MERANZE, S.G., OGLEVIE, S.B., OMARY, R.A. et al. 2001. "Quality improvement guidelines for percutaneous permanent inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. SCVIR Standards of Practice Committee". *J Vasc Interv Radiol*. 12:2. 137-41.
- GREENFIELD, L.J., MCCURDY, J.R., BROWN, P.P., ELKINS, R.C. 1973. "A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli". *Surgery*. 73:4. 599-606.
- HAGSPIEL, K.D., SPINOSA, D.J., ANGLE, J.F., MATSUMOTO, A.H. 1998. "Inferior vena cava filters: An update". *Applied Radiology*. 27:11. 20-34.
- HAIRE, W.D. 1998. "Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism". *N Engl J Med*. 338:7. 463-4.
- HAMMER, F.D., ROUSSEAU, H.P., JOFFRE, F.G., SENTENAC, B.P., TRAN-VAN, T., BARTHELEMY, R.P. 1994. "In vitro evaluation of vena cava filters". *J Vasc Interv Radiol*. 5:6. 869-76.
- HITOSUGI, M.A.S., ARIMA, K., MATSUOKA, Y., IRIMAJIRI, S., FUKUDA, J. 2000. "Sudden death caused by pulmonary embolism due to a venous thrombus from a renal cell carcinoma". *Clin Nephrol*. 54:4. E1-2.
- HYERS, T.M., AGNELLI, G., HULL, R.D., WEG, J.G., MORRIS, T.A., SAMAMA, M., TAPSON, V. 1998. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease*. *Chest*. 114 : 5 Suppl. 561S-578S.
- JAEGER, H.J., MAIR, T., GELLER, M., KINNE, R.K., CHRISTMANN, A., MATHIAS, K.D. 1997. "A physiologic in vitro model of the inferior vena cava with a computer- controlled flow system for testing of inferior vena cava filters". *Invest Radiol*. 32:9. 511-22.
- KATSAMOURIS, A.A., WALTMAN, A.C., DELICHATSIOS, M.A., ATHANASOULIS, C.A. 1988. "Inferior vena cava filters: in vitro comparison of clot trapping and flow dynamics". *Radiology*. 166:2. 361-6.

- KINNEY, T.B. 2003. "Update on inferior vena cava filters". *J Vasc Interv Radiol.* 14:4. 425-40.
- KIRCHER, B.J., HIMELMAN, R.B., SCHILLER, N.B. 1990. "Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava". *Am J Cardiol.* 66:4. 493-6.
- LEASK, R.L., JOHNSTON, K.W., OJHA, M. 2001. "In vitro hemodynamic evaluation of a Simon nitinol vena cava filter: possible explanation of IVC occlusion". *J Vasc Interv Radiol.* 12:5. 613-8.
- LINSENMAIER, U., RIEGER, J., SCHENK, F., ROCK, C., MANGEL, E., PFEIFER, K.J. 1998. "Indications, management, and complications of temporary inferior vena cava filters". *Cardiovasc Intervent Radiol.* 21:6. 464-9.
- LORCH, H., DALLMANN, A., ZWAAN, M., WEISS, H.D. 2002. "Efficacy of permanent and retrievable vena cava filters: experimental studies and evaluation of a new device". *Cardiovasc Intervent Radiol.* 25:3. 193-9.
- MATSUURA, H., INOUE, T., KONNO, H., SASAKI, M., OGASAWARA, K., OGAWA, A. 2002. *Quantification of susceptibility artifacts produced on high-field magnetic resonance images by various biomaterials used for neurosurgical implants. Technical note. J Neurosurg.* 97 : 6. 1472-5.
- MILLWARD, S.F., BHARGAVA, A., AQUINO, J. JR, PETERSON, R.A., VEINOT, J.P., BORMANIS, J. et al. 2000. "Gunther Tulip filter: preliminary clinical experience with retrieval". *J Vasc Interv Radiol.* 11: 1. 75-82.
- MILLWARD, S.F., OLIVA, V.L., BELL, S.D., VALENTI, D.A., RASULI, P., ASCH, M. et al. 2001 . "Gunther Tulip Retrievable Vena Cava Filter: results from the Registry of the Canadian Interventional Radiology Association". *J Vasc Interv Radiol.* 12:9. 1053-8.
- MORENO, F.L., HAGAN, A.D., HOLMEN, J.R., PRYOR, T.A., STRICKLAND, R.D., CASTLE, C.H. 1984 . "Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function". *Am J Cardiol.* 53:4. 579-85.
- NEUERBURG, J., HAUPT-PICHLER, A., KATTERBACH, F.J., EILERS, R., SIESS, T., BURO, K., VON PICHLER, C., MOTTAGHY, K. , GUNTHER, R.W. 1996. *[Determining the effectiveness of percutaneous cava filters: experimental studies]. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 164 : 4. 331-7.
- NEUERBURG, J.M., GUNTHER, R.W., VORWERK, D., DONDELINGER, R.F., JAGER, H., LACKNER, K.J. et al. 1997. "Results of a multicenter study of the retrievable Tulip Vena Cava Filter: early clinical experience". *Cardiovasc Intervent Radiol.* 20:1. 10-6.

- PALESTRANT, A.M., FAYKUS, M.H. JR 1991. *Clover leaf inferior vena cava filter: in vitro evaluation of filter deployment and comparison of emboli-capturing ability*. *J Vasc Interv Radiol*. 2 : 1. 117-21.
- PRECISION DEVICES. 2003. Surface metrology guide. <http://www.predev.com/smg/parameters.htm> (Page consultée le 18 February 2003)
- PROCTOR, M.C., CHO, K.J., GREENFIELD, L.J. 2000. "In vivo evaluation of vena caval filters: can function be linked to design characteristics?". *Cardiovasc Intervent Radiol*. 23:6. 460-5.
- QIAN, Z., YASUI, K., NAZARIAN, G.K., VLODAVER, Z., HUNTER, D.W., CASTANEDA-ZUNIGA, W.R. et al. 1994. "In vitro and in vivo experimental evaluation of a new vena caval filter". *J Vasc Interv Radiol*. 5:3. 513-8.
- RAY, C.E. JR, KAUFMAN, J.A. 1996. "Complications of inferior vena cava filters". *Abdom Imaging*. 21:4. 368-74.
- RICCO, J.B., BOUIN-PINEAU, M.H., CAMIADE, C., BLECHA, L.M., REYNAUD, P., FAROY, F. et al. 2000. "Emergency interruption of the inferior vena cava: a debatable issue". *Cardiovasc Surg*. 8:6. 411-21.
- SAVARD, P. 2001. *Bases du génie biomédical*. Montréal : École Polytechnique de Montréal.
- SCHOEPHOERSTER, R.T., OYNES, F., NUNEZ, G., KAPADVANJWALA, M., DEWANJEE, M.K. 1993. "Effects of local geometry and fluid dynamics on regional platelet deposition on artificial surfaces". *Arterioscler Thromb*. 13:12. 1806-13.
- SCHUTZER, R., ASCHER, E., HINGORANI, A., JACOB, T., KALLAKURI, S. 2003. "Preliminary Results of the New 6F TrapEase Inferior Vena Cava Filter". *Ann Vasc Surg*. 17:1. 103-6.
- SEVITT, S., GALLAGHER, N. 1961. "Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinico-pathological study in injured and burned patients". *Br J Surg*. 48:475-89.
- SHETH, S., LITVACK, F., DEV, V., FISHBEIN, M.C., FORRESTER, J.S., EIGLER, N. 1996. "Subacute thrombosis and vascular injury resulting from slotted-tube nitinol and stainless steel stents in a rabbit carotid artery model". *Circulation*. 94:7. 1733-40.
- SIMON, M., ATHANASOULIS, C.A., KIM, D., STEINBERG, F.L., PORTER, D.H., BYSE, B.H. et al. 1989. "Simon nitinol inferior vena cava filter: initial clinical experience. Work in progress". *Radiology*. 172: 1. 99-103.

- SIMON, M., RABKIN, D.J., KLESHINSKI, S., KIM, D., RANSIL, B.J. 1993. "Comparative evaluation of clinically available inferior vena cava filters with an in vitro physiologic simulation of the vena cava". *Radiology*. 189:3. 769-74.
- SIMONNEAU, G., CERRINA, J., DARTAVELLE, P. 1981. "La phlébographie des membres inférieurs à la phase aigüe des embolies pulmonaires". *Réanimation et médecine d'urgence*. Sous la direction de M. Goulon et M. Rapin. Paris : Expansion scientifique. 219-230.
- STEIN, P.D., SABBAH, H.N. 1974. "Measured turbulence and its effect on thrombus formation". *Circ Res*. 35:4. 608-14.
- STREIFF, M.B. 2000. "Vena caval filters: a comprehensive review". *Blood*. 95:12. 3669-77.
- SU, Y.-Y. 1998. "The quest for wire surface quality for medical applications". *Wire Journal International*. 31:2. 106-113.
- SUNDGREN, J.E., BODO, P., LUNDSTROM, I., BERGGREN, A., HELLEM, S. 1985. *Auger electron spectroscopic studies of stainless-steel implants*. *J Biomed Mater Res*. 19 : 6. 663-71.
- SWAMI, G.T.K., HAINES, W.G. 1985. "Oxidation studies of CoCr thin films for use as magnetic media". *Applications of Surface Science*. 21:1-4. 151-159.
- TEPE, G., WENDEL, H.P., KHORCHIDI, S., SCHMEHL, J., WISKIRCHEN, J., PUSICH, B., CLAUSSEN, C.D., DUDA, S.H. 2002. *Thrombogenicity of various endovascular stent types: an in vitro evaluation*. *J Vasc Interv Radiol*. 13 : 10. 1029-35.
- THIERRY, B., TABRIZIAN, M., TREPANIER, C., SAVADOGO, O., YAHIA, L. 2000. "Effect of surface treatment and sterilization processes on the corrosion behavior of NiTi shape memory alloy". *J Biomed Mater Res*. 51:4. 685-93.
- THIERRY, B., MERHI, Y., BILODEAU, L., TREPANIER, C., TABRIZIAN, M. 2002. "Nitinol versus stainless steel stents: acute thrombogenicity study in an ex vivo porcine model". *Biomaterials*. 23:14. 2997-3005.
- THOMPSON, B.H., CRAGG, A.H., SMITH, T.P., BARENIEWSKI, H., BARNHART, W.H., DE JONG, S.C. 1989. "Thrombus-trapping efficiency of the Greenfield filter in vivo". *Radiology*. 172:3 Pt 2 . 979-81.

- VOS, L.D., TIELBEEK, A.V., BOM, E.P., GOOSZEN, H.C., VROEGINDEWEIJ, D. 1997. "The Gunther temporary inferior vena cava filter for short-term protection against pulmonary embolism". *Cardiovasc Intervent Radiol*. 20:2. 91-7.
- WHITE, F.M. 1999. "Fluid Mechanics". p.331. Boston : McGraw Hill.
- WHITEHILL, T.A. 2000. "Current vena cava filter devices and results". *Semin Vasc Surg*. 13:3. 204-12.
- WINGERD, M., BERNHARD, V.M., MADDISON, F., TOWNE, J.B. 1978. "Comparison of caval filters in the management of venous thromboembolism". *Arch Surg*. 113:11. 1264-71.
- WURZINGER, L.J., BLASBERG, P., SCHMID-SCHONBEIN, H. 1985. "Towards a concept of thrombosis in accelerated flow: rheology, fluid dynamics, and biochemistry". *Biorheology*. 22:5. 437-50.
- ZACCARIA, A., GIANNONI, M.F., SPEZIALE, F., MARAGLINO, C., ANTONELLI, R., RACHED, H.A., FIORANI, P. 1998. [The role of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism and hemodynamic changes in the venous system of the lower limbs]. *Minerva Cardioangiol*. 46 : 3. 49-56.
- ZWAAN, M., KAGEL, C., MARIENHOFF, N., WEISS, H.D., GRIMM, W., EBERHARD, I. et al. 1995. "[First experiences with temporary vena cava filters]". *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 163:2. 171-6.

ANNEXE 1

Filtres Günther-Tulip retirés & caractérisés

Tableau A-1 Détails des filtres retirés et des analyses effectuées

#	Âge [ans]	Sexe	Raison d'implantation	Durée [j]	Analyses effectuées
Contrôle	-	-	-	-	MEB  SPX
1	52	♀	TVP & chirurgie	14	  MEB 
2	49	♀	TVP & chirurgie	7	   MEB 
3	48	♀	TVP & c.-ind. anticoag.	14	   MEB 
4 - A	25	♀	TVP & c.-ind. anticoag.	12	   MEB 
4 - B				14	  MEB 
4 - C				10	   MEB 
5	64	♀	TVP & c.-ind. anticoag.	10	   MEB 
6	68	♀	Chirurgie (arrêt anticoag.)	7	  MEB 
7	65	♀	TVP & c.-ind. anticoag.	7	  MEB 
8	41	♀	EP & compl. anticoag.	21	  MEB 
9	74	♀	TVP & EP & c.-ind. anticoag.	14	  MEB 
10	81	♂	TVP & c.-ind. anticoag & chx	20	  MEB 
11	59	♀	EP & chx (pas arrêt anticoag.)	11	  MEB 
12	58	♀	TVP & compl. anticoag.	8	  MEB 
13	74	♀	TVP & chx (arrêt anticoag.)	6	  MEB 
14	78	♀	TVP + chirurgie	10	  MEB 

-- TVP = Thrombose veineuse profonde; c.-ind. anticoag. = contre-indication aux anticoagulants ; compl. anticoag. = complications aux anticoagulants ; EP = embolie pulmonaire ; chx = chirurgie

Légende:  Angiographies  Microscopie optique  Histologie  MFA  SEA

ANNEXE 2

Comparaisons statistiques des complications des FVCI commerciaux**Tableau A-2 Détails des tests χ^2 effectués**

Embolie pulmonaire	Fréquences observées		Fréquences attendues		Test χ^2 <i>p</i>
	<i>EP</i>	<i>Pas EP</i>	<i>EP</i>	<i>Pas EP</i>	
Greenfield (acier inox.)	66	2585	68	2583	0,48
Greenfield (β -titane)	13	409	11	411	
Greenfield (acier inox.)	66	2585	69	2582	0,49
Bird's Nest	32	1079	29	1082	
Greenfield (acier inox.)	66	2585	69	2582	0,21
Simon Nitinol	10	255	7	258	
Greenfield (acier inox.)	66	2585	73	2578	0,13
Vena Tech	33	930	26	937	
Greenfield (acier inox.)	66	2585	61	2590	0,03*
TrapEase	1	253	6	248	
Greenfield (acier inox.)	66	2585	67	2584	0,41
Günther-Tulip	3	72	2	73	

Embolie pulmonaire fatale	Fréquences observées		Fréquences attendues		Test χ^2 <i>p</i>
	<i>EP fatale</i>	<i>Pas EP fatale</i>	<i>EP fatale</i>	<i>Pas EP fatale</i>	
Greenfield (acier inox.)	22	2629	25	2626	0,10
Greenfield (β -titane)	7	415	4	418	
Greenfield (acier inox.)	22	2629	23	2628	0,83
Bird's Nest	10	1101	9	1102	
Greenfield (acier inox.)	22	2629	25	2626	0,09
Simon Nitinol	5	260	2	263	
Greenfield (acier inox.)	22	2629	18	2633	0,10
Vena Tech	3	960	7	956	
Greenfield (acier inox.)	22	2629	20	2631	0,15
TrapEase	0	254	2	252	
Greenfield (acier inox.)	22	2629	22	2629	0,64
Günther-Tulip	1	74	1	74	

Tableau A-2 Détail des tests χ^2 effectués (suite)

Thrombose de la VCI	Fréquences observées		Fréquences attendues		Test χ^2
	Thrombose	Pas thrombose	Thrombose	Pas thrombose	p
Greenfield (acier inox.)	73	1960	79	1954	0,03*
Greenfield (β -titane)	15	215	9	221	
Greenfield (acier inox.)	73	1960	75	1958	0,75
Bird's Nest	36	904	34	906	
Greenfield (acier inox.)	73	1960	81	1952	0,00*
Simon Nitinol	17	203	9	211	
Greenfield (acier inox.)	73	1960	114	1919	0,00*
Vena Tech	83	658	42	699	
Greenfield (acier inox.)	73	1960	69	1964	0,18
TrapEase	5	249	9	245	
Greenfield (acier inox.)	73	1960	75	1958	0,17
Günther-Tulip	5	70	3	72	

Thrombose veineuse profonde	Fréquences observées		Fréquences attendues		Test χ^2
	TVP	Pas TVP	TVP	Pas TVP	p
Greenfield (acier inox.)	96	1538	102	1532	0,00*
Greenfield (β -titane)	7	15	1	21	
Greenfield (acier inox.)	96	1538	95	1539	0,81
Bird's Nest	25	423	26	422	
Greenfield (acier inox.)	96	1538	100	1534	0,17
Simon Nitinol	11	112	7	116	
Greenfield (acier inox.)	96	1538	102	1532	0,00*
Vena Tech	8	17	2	23	
Greenfield (acier inox.)					-
TrapEase	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
Greenfield (acier inox.)					-
Günther-Tulip	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	

Tableau A-2 Détail des tests χ^2 effectués (suite)

Perforation	Fréquences observées		Fréquences attendues		Test χ^2 <i>p</i>
	<i>Perforation</i>	<i>Pas perforation</i>	<i>Perforation</i>	<i>Pas perforation</i>	
Greenfield (acier inox.)	63	1385	62	1386	0,73
Greenfield (β-titane)	10	248	11	247	
Greenfield (acier inox.)	63	1385	105	1343	0,00*
Bird's Nest	52	85	10	127	
Greenfield (acier inox.)	63	1385	100	1348	0,00*
Simon Nitinol	45	77	8	114	
Greenfield (acier inox.)	63	1385	62	1386	0,26
Vena Tech	0	28	1	27	
Greenfield (acier inox.)	63	1385	60	1388	0,09
TrapEase	0	65	3	62	
Greenfield (acier inox.)	63	1385	63	1385	0,88
Günther-Tulip	3	72	3	72	

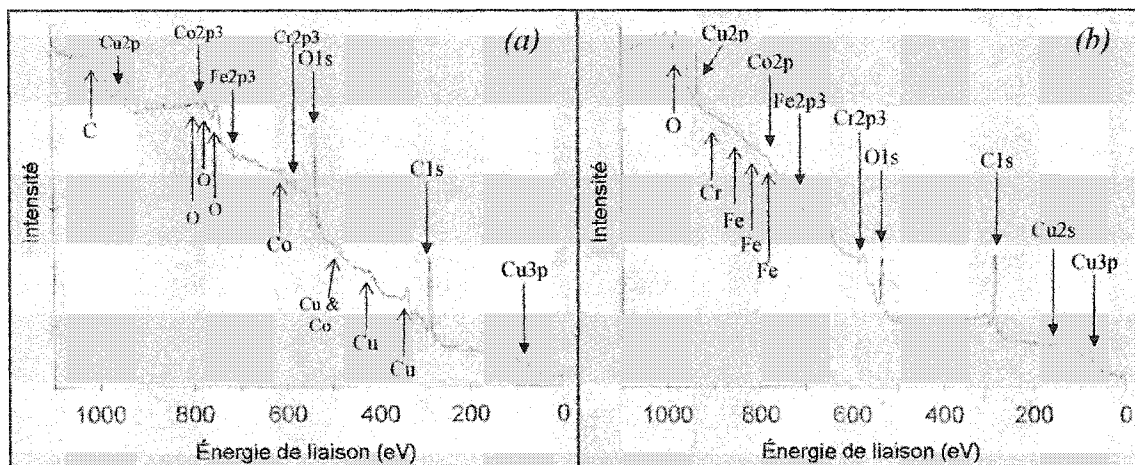
Migration	Fréquences observées		Fréquences attendues		Test χ^2 <i>p</i>
	<i>Migration</i>	<i>Pas migration</i>	<i>Migration</i>	<i>Pas migration</i>	
Greenfield (acier inox.)	70	1259	86	1243	0,00*
Greenfield (β-titane)	33	225	17	241	
Greenfield (acier inox.)	70	1259	56	1273	0,00*
Bird's Nest	11	577	25	563	
Greenfield (acier inox.)	70	1259	66	1263	0,12
Simon Nitinol	3	132	7	128	
Greenfield (acier inox.)	70	1259	83	1246	0,01*
Vena Tech	55	606	42	619	
Greenfield (acier inox.)	70	1259	67	1262	0,06
TrapEase	0	65	3	62	
Greenfield (acier inox.)	70	1259	69	1260	0,63
Günther-Tulip	3	72	4	71	

Tableau A-2 Détail des tests χ^2 effectués (suite)

Inclinaison	Fréquences observées		Fréquences attendues		Test χ^2
	<i>Inclinaison</i>	<i>Pas inclinaison</i>	<i>Inclinaison</i>	<i>Pas inclinaison</i>	<i>p</i>
Greenfield (acier inox.)	33	590	39	585	0,01*
Greenfield (β -titane)	11	78	6	84	
Greenfield (acier inox.) Bird's Nest	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	-
Greenfield (acier inox.) Simon Nitinol	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	-
Greenfield (acier inox.)	33	590	31	592	0,62
Vena Tech	30	610	32	608	
Greenfield (acier inox.)	33	590	23	600	0,00*
TrapEase	0	254	10	244	
Greenfield (acier inox.)	33	590	33	590	0,99
Günther-Tulip	4	71	4	71	

ANNEXE 3

Spectres de survol acquis par SPX



Légende :

- Pic photoélectronique
- Pic Auger

Figure A-1 Spectres de survol de l'échantillon d'Elgiloy (FVCI non implanté)

Spectres acquis à l'aide de la source : (a) de magnésium (b) d'aluminium

ANNEXE 4
Album photo

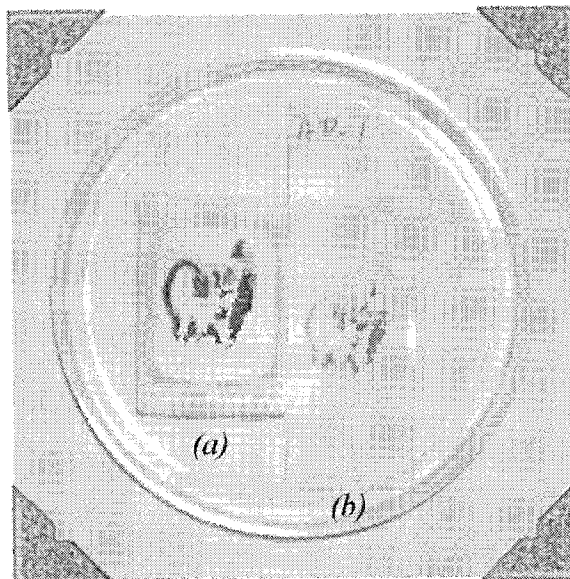


Figure A-2 Bloc et lame histologiques
(a) Bloc de paraffine (b) Lame histologique

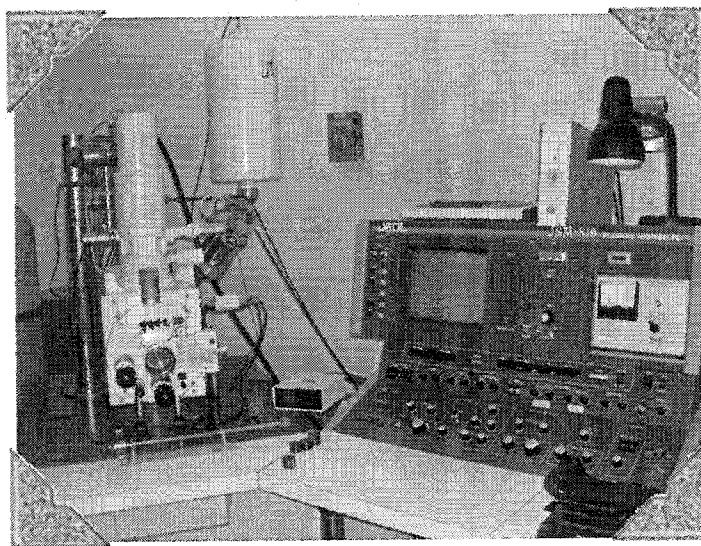


Figure A-3 Microscope électronique à balayage (MEB)

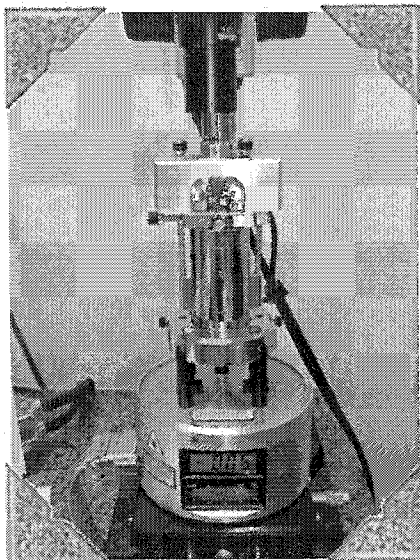


Figure A-4 Microscope à force atomique (MFA)

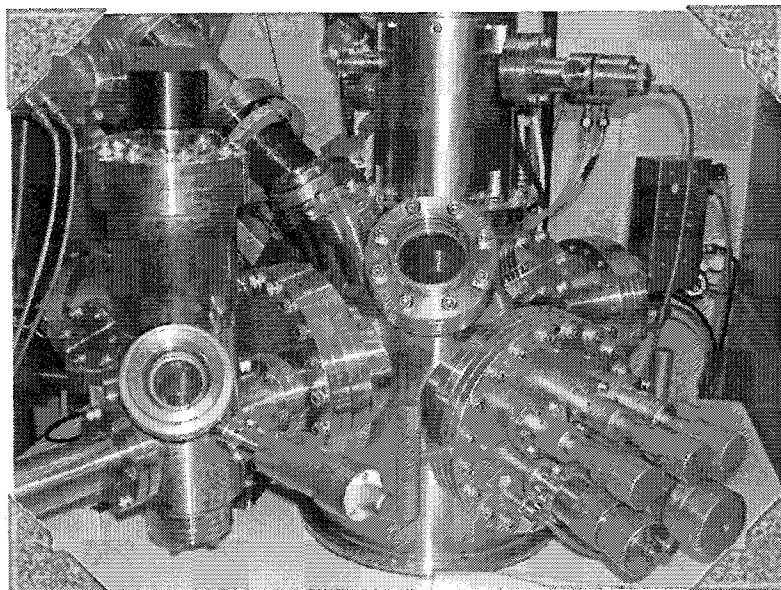


Figure A-5 Spectroscopie Auger (SEA)

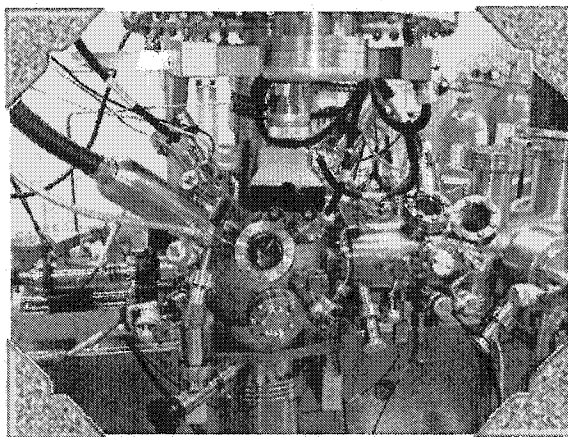


Figure A-6 Spectroscopie photoélectronique par rayons X (SPX)

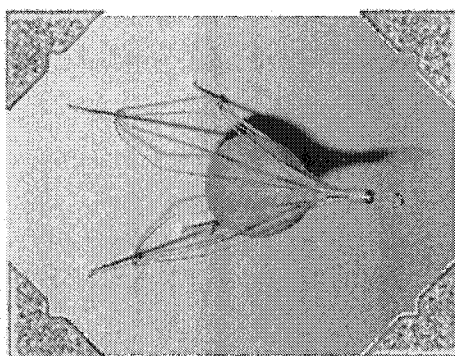


Figure A-7 Filtre contenant un caillot simulé

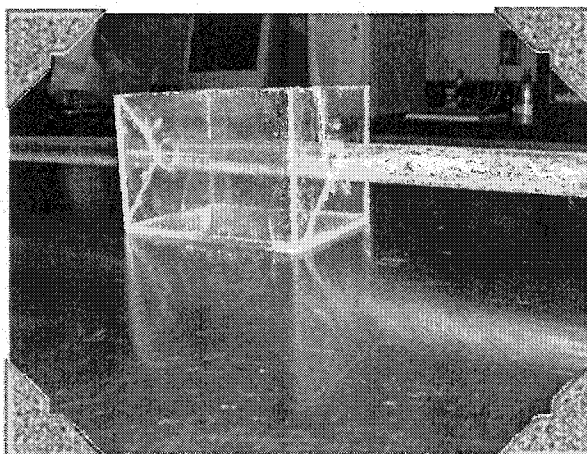


Figure A-8 Premier montage pour VIP, altéré par le liquide d'écoulement initialement sélectionné