

Auteurs :

Adrien Biard

Docteur en pharmacie

CHU Clermont-Ferrand, Pôle Pharmacie, F-63003 Clermont-Ferrand, France

abiard@chu-clermontferrand.fr

Véra Boïko-Alaux

Docteur en pharmacie

CHU Clermont-Ferrand, Pôle Pharmacie, F-63003 Clermont-Ferrand, France

vboiko-alaux@chu-clermontferrand.fr

Valérie Sautou

Professeur des universités, Docteur en Pharmacie

CHU Clermont-Ferrand, Pôle Pharmacie, F-63003 Clermont-Ferrand, France ; Université

Clermont Auvergne, Institut de Chimie de Clermont- Ferrand. UMR CNRS 6296, F-63000

Clermont-Ferrand, France

vsautou@chu-clermontferrand.fr

Service ou Institution : Pôle Pharmacie, *CHU Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand*

Mots-Clefs : Embolisation thérapeutique, Radiologie interventionnelle, Chimioembolisation thérapeutique - Therapeutic embolization, Interventional radiology, Therapeutic chemoembolization

Résumé

Les dispositifs médicaux utilisés dans l'embolisation vasculaire sont en constante évolution afin de répondre aux problématiques d'accès à la lésion associées à la grande diversité des pathologies à traiter. L'embolisation nécessite dans un premier temps de créer un abord vasculaire avec des dispositifs médicaux non spécifiques tels que des aiguilles, des introducteurs, et des cathéters. Dans un deuxième temps, le diagnostic de la lésion est affiné à l'aide de cathéters spécifiques et l'agent d'embolisation est acheminé jusqu'à la cible grâce à des dispositifs médicaux adaptés. Le choix de l'agent d'embolisation est réalisé suivant la typologie de la lésion, la topographie du site, l'expérience de l'opérateur, et les caractéristiques techniques qu'il présente.

Medical devices used in transcatheter embolization procedures are constantly evolving in order to better respond to the problems of access in a wide range of pathologies. First, embolization necessitates non-specific medical devices such as needles, introductors, and catheters to create a vascular access. Secondly, lesion diagnosis is refined using specific catheters and the embolizing agent is supplied up to the target by adapted devices. The choice of the embolizing agent is made according to the typology and topography of the lesion, the experience of the operator, and his technical characteristics.

1. Introduction

L'embolisation vasculaire a pour objectif d'occlure momentanément ou définitivement la lumière d'un vaisseau afin de prévenir ou de traiter un syndrome hémorragique (malformation artérioveineuse, anévrisme...), de provoquer une nécrose parenchymateuse (oncologie, endocrinologie), ou d'amener une substance thérapeutique au plus près du site à traiter.

L'embolisation est réalisée à l'aide d'agents de différentes natures. Les agents biologiques doivent être distingués des agents synthétiques qui peuvent être liquides, particuliers, ou solides. Le choix de l'un ou l'autre de ces agents sera guidé par l'indication d'embolisation et l'anatomie du site à traiter.

Si la plupart des agents d'embolisation sont classés parmi les dispositifs médicaux, il subsiste quelques sclérosants médicamenteux.

Au-delà de l'agent d'embolisation, de nombreux dispositifs médicaux stériles (DMS) sont employés tout au long de la procédure, de la création de la voie d'abord à sa fermeture.

Cet article a pour objectif de présenter les grandes classes de DMS employées au cours de ces interventions au niveau périphérique. L'embolisation vasculaire en territoire craniocéphalique ne sera pas traitée du fait de sa grande spécificité.

2. DMS utilisés pour créer de la voie d'abord

L'embolisation vasculaire est une technique endovasculaire. Elle nécessite la création d'une voie d'abord percutané, généralement fémorale, pour laquelle la technique de Seldinger fait figure de référence. Des kits d'introducteurs sont commercialisés et sont composés généralement d'une aiguille, d'un guide, d'un introducteur et d'un dilateur. La première étape consiste à aborder le vaisseau avec l'aiguille et à contrôler le reflux sanguin. Le guide est ensuite introduit dans la lumière de l'aiguille puis celle-ci est retirée en maintenant le guide en place. Le point d'effraction initial est ensuite élargi à l'aide d'un bistouri afin de permettre le passage de l'introducteur muni du dilateur sur le guide au travers de l'incision. Le dilateur a un profil effilé et permet d'élargir progressivement l'incision initiale, parfois même sans bistouri, et apporte la rigidité nécessaire au passage de l'introducteur dans le vaisseau. La voie d'abord est alors créée, le dilateur et le guide peuvent être retirés et l'introducteur permettra le passage du matériel endovasculaire.

L'utilisation d'introducteurs valvés permet de limiter les fuites sanguines, et la présence d'une voie latérale permet l'injection de produit de contraste tout au long de l'intervention.

De nombreux fournisseurs proposent ces kits qui se différencient par la qualité du guide et de la gaine notamment (rigidité, torquabilité). Pour les procédures d'embolisation, l'introducteur utilisé pour créer l'abord vasculaire est généralement un introducteur court de longueur 10 cm.

3. DMS utilisés pour acheminer les agents d'embolisation :

Selon la taille de l'agent d'embolisation employé, trois typologies de DMS sont utilisées pour amener l'agent jusqu'au site à traiter.

- Les introducteurs longs permettent d'acheminer les agents les plus volumineux (Amplatzer Vascular Plug (AVP) 1 et 2). Les diamètres de 5 à 8 Fr sont les plus couramment utilisés et leur longueur peut atteindre 100 cm. Ils peuvent être armés de spires métalliques afin de faciliter le franchissement par l'amélioration du push, meilleure transmission de la force exercée par l'opérateur de la partie proximale à l'extrémité distale.
- Les cathéters d'angiographie sélective sont utilisés pour administrer des agents d'embolisation de calibre inférieur (AVP 4, gélamines et macro-coils). Leur diamètre est généralement compris entre 4 et 6 Fr. Leurs multiples courbures, leurs revêtements et leurs architectures impactent les capacités de franchissement et de navigation, et donc leurs capacités à atteindre la cible.
- Les microcathéters sont des cathéters caractérisés par leur torquabilité, leur revêtement, hydrophile ou non, et surtout, leur faible diamètre externe, compris généralement entre 1.8Fr et 2.8Fr. Ils sont utilisés pour administrer les agents

d'embolisation de faible diamètre que constituent les micro-coïls, les agents liquides et les microparticules. Seuls certains microcathéters possèdent un revêtement compatible avec le diméthylsulfoxyde (DMSO) contenu dans les polymères non collants (Tableau I). La présence de marqueurs radio-opaques sur le cathéter permet de visualiser sa progression et son positionnement. L'emploi des microcathéters présentant deux marqueurs sera d'autant plus utile que l'agent d'embolisation provoquera une forte opacification du site à traiter (coïls). En revanche, l'emploi de microcathéters ne présentant qu'un marqueur pourra parfois être suffisant et générer ainsi des économies, ce qui justifie de référencer les deux types de microcathéters.

Il est important de noter que des cathéters de diamètre externe identique n'ont pas nécessairement le même diamètre interne du fait des différences significatives d'architecture, de matériaux et de revêtement d'un fournisseur à l'autre et d'une gamme à l'autre. Pour faire face à cette problématique, l'information du diamètre des guides compatibles avec le cathéter est donnée par le fabricant.

Par ailleurs, certains sont présentés avec ou sans guide, ce qui peut justifier des différences de prix.

| Fournisseur | BALT™ | BOSTON™ | COOK™ | MEDTRONIC™ | TERUMO™ |
|-----------------------|--------|--------------------|----------|----------------------------------|-----------|
| Nom commercial | Sonic™ | Renegade Hiflo™ | Cantata™ | Rebar™ Marathon™ Ultraflo™ | Progreat™ |

Tableau I : principaux microcathéters compatibles avec l'utilisation de diméthylsulfoxyde.

4. Les agents d'embolisation

Les différents types d'agents d'embolisation se distinguent notamment par leur caractère résorbable ou non. Les agents résorbables sont les gélatines d'origine biologique, alors que les agents d'embolisation définitive, non résorbables, sont tous d'origine synthétique.

a. Les gélatines :

Les gélatines sont des éponges de collagène d'origine porcine présentées sous forme de poudres, de cubes ou de plaques (exemples : Gelitaspon™ – COLLIN™ ; Gelfoam™ – PFIZER™ ; Curaspon™ – BENEW™). Leur résorption dans l'organisme intervient généralement avant 30 jours, permettant une recanalisation de la lésion (1). Ce temps de résorption justifie l'absence d'obligation de traçabilité sanitaire en France, puisqu'elles ne sont pas considérées comme un dispositif médical implantable (DMI).

Les gélatines provoquent l'embolisation selon deux types d'actions. Le collagène est un constituant du sous-endothélium vasculaire, et son exposition dans la lumière vasculaire contribue à l'activation plaquettaire. De plus, il exerce également une action mécanique par obstruction de la lumière vasculaire lors de l'injection.

La préparation des gélatines doit être méticuleuse puisqu'elles sont découpées (pour les plaques uniquement), insérées dans une seringue, puis mélangées avec du sérum physiologique et du produit de contraste iodé (PCI) avant administration. Les proportions du mélange et le nombre de passage dans la seringue conditionnent la viscosité de la préparation, plus ou moins adaptée au geste à réaliser selon l'expérience de l'opérateur (2) .

Etant résorbables, les gélatines sont utilisées dans des indications ne nécessitant pas d'embolisation définitive, donc, dans l'embolisation parenchymateuse temporaire, ainsi que pour réaliser l'hémostase de vaisseaux de petit à moyen calibre.

b. Les agents particuliers :

Différentes générations d'agents particuliers sont disponibles et se distinguent par la calibration des particules, procurant une embolisation d'autant plus prédictible que les particules sont calibrées de manière homogène (3). La première génération est représentée par des particules de polyvinyle-alcool (PVA) découpées, avec pour résultante des particules de géométrie et calibre très variables. La génération suivante correspond aux sphères de PVA qui ont des granulométries nettement plus précises. Enfin, les microsphères de trisacryl et d'hydrogel commercialisées plus récemment, ont apporté le meilleur niveau de calibration.

L'ensemble de ces particules sont disponibles en différents calibres afin de permettre à l'opérateur de choisir la taille adaptée à la lésion, et certaines sont présentées en seringue prête à l'emploi alors que d'autres sont en flacon à reconstituer avec une solution de chlorure de sodium 0,9%. L'adjonction de PCI au mélange permet une meilleure visualisation des particules lors de l'injection. De plus, certaines sont d'emblée colorées, améliorant ainsi leur visibilité. Les particules sont utilisées pour les embolisations parenchymateuses définitives des petits vaisseaux (tumeurs hypervascularisées, embolisation bronchique, fibromes utérins...) (Tableau II). En effet, le faible volume des particules et les granulométries nettement plus précises qu'auparavant permettent une bonne diffusion et une nécrose tissulaire au niveau de territoires profonds.

| | Volume | Code LPPR | Montant LPPR TTC |
|------------------------------------|--------|-----------------|------------------|
| Générique | 1 ml | 3106087 | 65,17 € |
| | 2 ml | 3136378 | 124,45 € |
| Embosphère™ /Embogold™ (MERIT™) | 1 ml | 3254468/3238191 | 92,08 € |
| | 2 ml | 3268772/3243938 | 163,64 € |

Tableau II : modalités de prise en charge des agents d'embolisation particuliers par l'Assurance Maladie au 01/06/2019 : implants d'embolisation artérielle non métalliques.

Certains agents particuliers sont utilisés comme vecteurs thérapeutiques et sont chargés de substances médicamenteuses par interaction ionique puis injectés en vue de délivrer la substance au plus près de la cible (Tableau III).

| Nom commercial | Fournisseur | Nature | Principe actif (PA) chargeable ou non | | | |
|------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------|-------------|-------------|
| | | | Doxorubicine | Irinotecan | Epirubicine | Idarubicine |
| LifePearl™ | TERUMO™ | PEG | X | X | X | X |
| DC Bead™ | BTG™ | PVA | X | X | | |
| Embozene Tandem™ | BOSTON™ | Hydrogel perfluoré (Polyzen®-F) | X | X | X | X |
| HepaSphere™ | MERIT™ | PVA/sodium acrylate copolymère | X | | | |

Tableau III : principales particules chargeables d'agents pharmacologiques et recommandations de chargement.

Les particules SIR-Sphere™ (en résine – SIRTEX MEDICAL™) et TheraSphere™ (en verre - BTG™) chargées avec de l'Yttrium 90, permettent de réaliser des radio-embolisations de tumeurs hépatiques.

c. Les agents mécaniques

- **Les coils :**

Les coils sont des agents mécaniques en forme de ressorts, constitués de spires métalliques recouvertes ou non d'un revêtement.

Le matériau dans lequel est fabriqué le coil influence deux paramètres : la force radiale, et la compatibilité IRM (Tableau IV).

La compatibilité IRM étant un élément majeur pour la prise en charge médicale d'un patient au long court, l'utilisation de coils en acier est très limitée. Lorsqu'une force radiale importante sera recherchée, les coils en inconel seront préférés, notamment pour la réalisation

de « cages » permettant d'emboliser une lésion volumineuse. La « cage », une fois en place, pourra être remplie de coïls à force radiale moindre, en platine. De plus, certains coïls sont préformés et prendront leur conformation tridimensionnelle définitive une fois le largage achevé afin de remplir au mieux la lésion.

| | Platine | Inconel | Acier |
|-------------------|---------|------------|------------|
| Compatibilité IRM | OUI | OUI | NON |
| Force radiale | Moyenne | Importante | Importante |

Tableau IV : matériaux utilisés pour les différents coïls et propriétés associées.

Les coïls peuvent avoir différentes formes, linéaires, hélicoïdaux, ou 3D, qui permettent ainsi un choix en fonction de l'anévrisme à combler.

Ils peuvent aussi être nus, recouverts de fibres synthétiques ou d'un hydrogel (Figure 1). La présence de fibres augmente le caractère thrombogène du coïl alors que les hydrogels ont pour objectif d'augmenter le caractère occlusif du matériel par gonflement au contact du plasma.

Les coïls sont dits macro-coïls lorsqu'ils sont administrés par l'intermédiaire de microcathéters 0.035'' et micro-coïls lorsqu'ils peuvent être mis en place à l'aide de microcathéters 0.018''.

Ces dispositifs sont largués au niveau du site à traiter, par l'intermédiaire d'un système de largage contrôlé de type piézoélectrique pour les coïls détachables, avec l'envoi d'un très faible courant électrique faisant fondre la partie liant le coïl à son système de mise en place, ou par l'intermédiaire d'une poignée mécanique permettant le largage du coïl en détachant par dévissage le système de mise en place. Les coïls poussés présentent un coût moindre (LPPR 3123690 – 90,37 €TTC), mais une précision inférieure à celle proposée par les coïls à largage contrôlé (LPPR 3183142 – 330,93 €TTC).

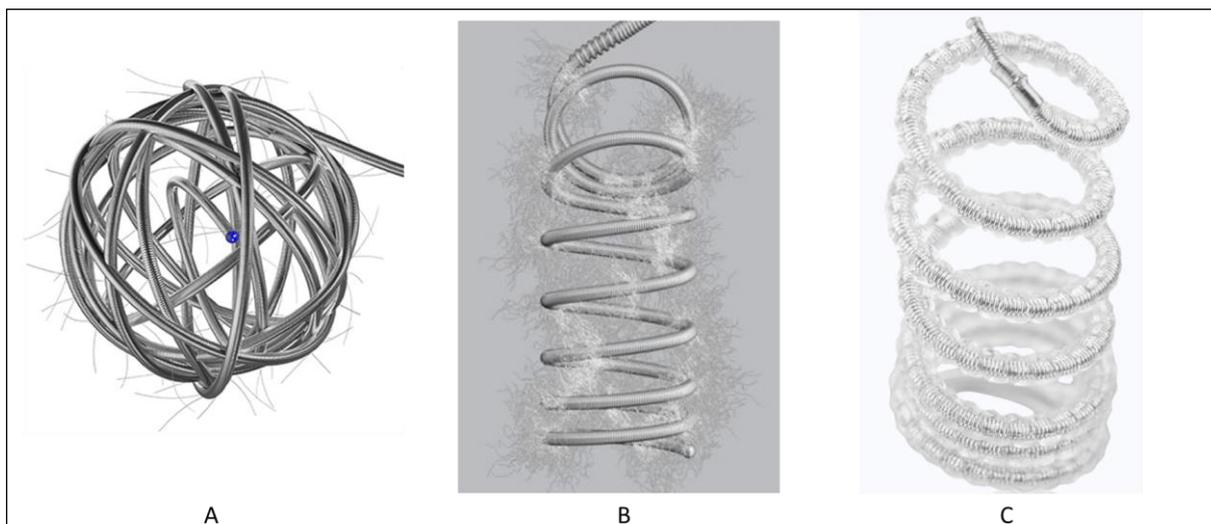


Figure 1 : exemples de coïls de différents types. **a.** coïl à conformation tridimensionnelle fibré (Concerto™ 3D - MEDTRONIC™) ; **b.** coïl détachable fibré (Retracta™ - COOK MEDICAL™) ; **c.** coïl recouvert d'un hydrogel (Azur™® Peripheral Hydrocoil™ - TERUMO™)

- **Les plugs :**

Les plugs sont des agents d'embolisation mécaniques constitués d'un treillis en nitinol auto expansible. Différentes formes existent et correspondent aux différentes générations de ces dispositifs. Les AVP1, de première génération, ont une géométrie simple, cylindrique et un maillage constitué d'une seule couche de nitinol. Les générations suivantes ont permis d'augmenter la surface de contact du dispositif avec le plasma et d'ainsi améliorer sa capacité d'occlusion. La 4^{ème} génération de plugs présente un profil différent, admettant le passage dans des cathéters de plus faible diamètre et l'occlusion de sites plus distaux (Tableau V, Figure 2).

| | AVP I | AVP II | AVP IV |
|--|----------------|------------------------|---|
| Forme | 1 cylindre | Disque-cylindre-disque | Biconique |
| Maillage | Simple | Double | Double |
| Diamètre | 4 à 16 mm | 3 à 22 mm | 4 à 8 mm |
| Lumière interne du KT ou introducteur | Intro 4 à 6 Fr | Intro 4 à 7 Fr | Intro 4 à 5 Fr KT angio sélectif 0,038'' |

Tableau V : caractéristiques des différentes générations de plugs.

La première génération garde cependant toujours des indications dans les lésions les plus courtes. Les AVP 3 sont des plugs utilisés essentiellement pour le traitement de fuites paravalvulaires et non dans des indications vasculaires (4).



Figure 2 : différentes générations d'Amplatzer Vascular Plug – ABBOTT™ utilisées dans les indications d'embolisation vasculaire périphérique.

Les plugs vasculaires font l'objet d'une tarification en sus de l'activité sous le même code LPPR que les coils détachables (3183142 – 330,93 €HT).

Les dernières innovations concernent la miniaturisation et la possibilité d'administrer les plugs par l'intermédiaire d'un microcathéter, ainsi que l'adjonction d'un revêtement en polytétrafluoroéthylène (PTFE) permettant ainsi d'assurer l'hémostase, même en présence de troubles de la coagulation (exemple : Micro Vascular Plug™ - MEDTRONIC™).

D'autres innovations concernent l'ancrage du coil qui possède une partie plus rigide permettant ainsi d'emboliser des vaisseaux à débit élevé tels que l'artère splénique (exemple : Penumbra Occlusion Device POD™ - PENUMBRA™).

d. Les agents liquides :

Les agents d'embolisation définitive liquides se subdivisent en deux catégories suivant leur pouvoir adhésif, les cyanoacrylates et les polymères d'éthylène vinyl alcool (EVOH).

Les cyanoacrylates sont des colles utilisées communément en fermeture des plaies pour leur polymérisation rapide.

Elles sont utilisées en embolisation artérielle ou veineuse, mais seul Glubran™ - ASPIDE™ a une utilisation validée dans cette indication. Sa polymérisation, moins exothermique que celle des autres cyanoacrylates, provoque moins de douleurs pour le patient à l'injection.

En effet, Histoacryl™ (BBRAUN™), très utilisée en pratique par les radiologues, a seulement une indication validée dans le traitement de la sclérothérapie des varices œsophagiennes.

L'utilisation de ces agents nécessite de prendre des précautions particulières. L'emploi de Lipiodol Ultra Fluide™ permet d'opacifier la solution et de mieux visualiser son injection tout en modérant sa viscosité (5). De plus, la compatibilité des dispositifs utilisés pour la préparation doit être vérifiée. Certains fournisseurs proposent des dispositifs spécifiques pour la préparation de ces agents, mais pour un coût non négligeable (Vectorio™ - GUERBET™).

Les polymères d'éthylène vinyl alcool (EVOH) sont des agents liquides non collants dissouts dans du DMSO. Ce dernier nécessite d'utiliser des microcathéters compatibles (Tableau I). L'adjonction de poudre de tantale permet d'opacifier l'agent afin de permettre sa visualisation lors de l'injection (Onyx™ - MEDTRONIC™ : LPPR 3118541 – 596,7€TTC ; Squid™ – BALT™ : non remboursé).

5. Conclusion

L'embolisation vasculaire est une technique complexe par la diversité des indications traitées, des situations cliniques associées, et du matériel utilisé. Ces dispositifs sont en évolution constante dans l'optique d'apporter toujours plus de précision au geste et d'ainsi prendre en charge plus efficacement des indications de plus en plus larges. La miniaturisation du matériel (cathéters, AVP...), sa meilleure calibration (particules), l'apport des conformations spatiales (coils, AVP) et la capacité à charger des agents pharmacologiques ou radioactifs sont des progrès majeurs pour les opérateurs. Si les avancées sont toujours en cours dans ces domaines, d'autres problématiques telles que la résorbabilité du matériel permettent de préjuger d'un avenir prometteur pour cette discipline.

1. Abada HT, Golzarian J. Gelatine Sponge Particles: Handling Characteristics for Endovascular Use. *Tech Vasc Interv Radiol*. 1 déc 2007;10(4):257- 60.
2. Pascal C, Boyer L. Embolisation. Springer Science & Business Media; 2012. 406 p.
3. Laurent A, Moine L. Les nouveaux biomatériaux de l'embolisation - La grande révolution du dégradable. *médecine/sciences*. 1 janv 2017;33(1):25- 31.
4. Reyes-Gómez CA, García-Montes JA, Arias-Godínez A, Zabal-Cerdeira C. [Amplatzer® Vascular Plug III, for closing residual mitral paravalvular leak: three-dimensional transesophageal echocardiography image]. *Arch Cardiol Mex*. sept 2015;85(3):256- 8.
5. Loffroy R, Pottecher P, Cherblanc V, Favelier S, Estivalet L, Koutlidis N, et al. Rôle actuel de l'embolisation artérielle transcathéter dans le traitement des hémorragies vésicales et prostatiques. *J Radiol Diagn Interv*. 1 nov 2014;95(11):1017- 24.