

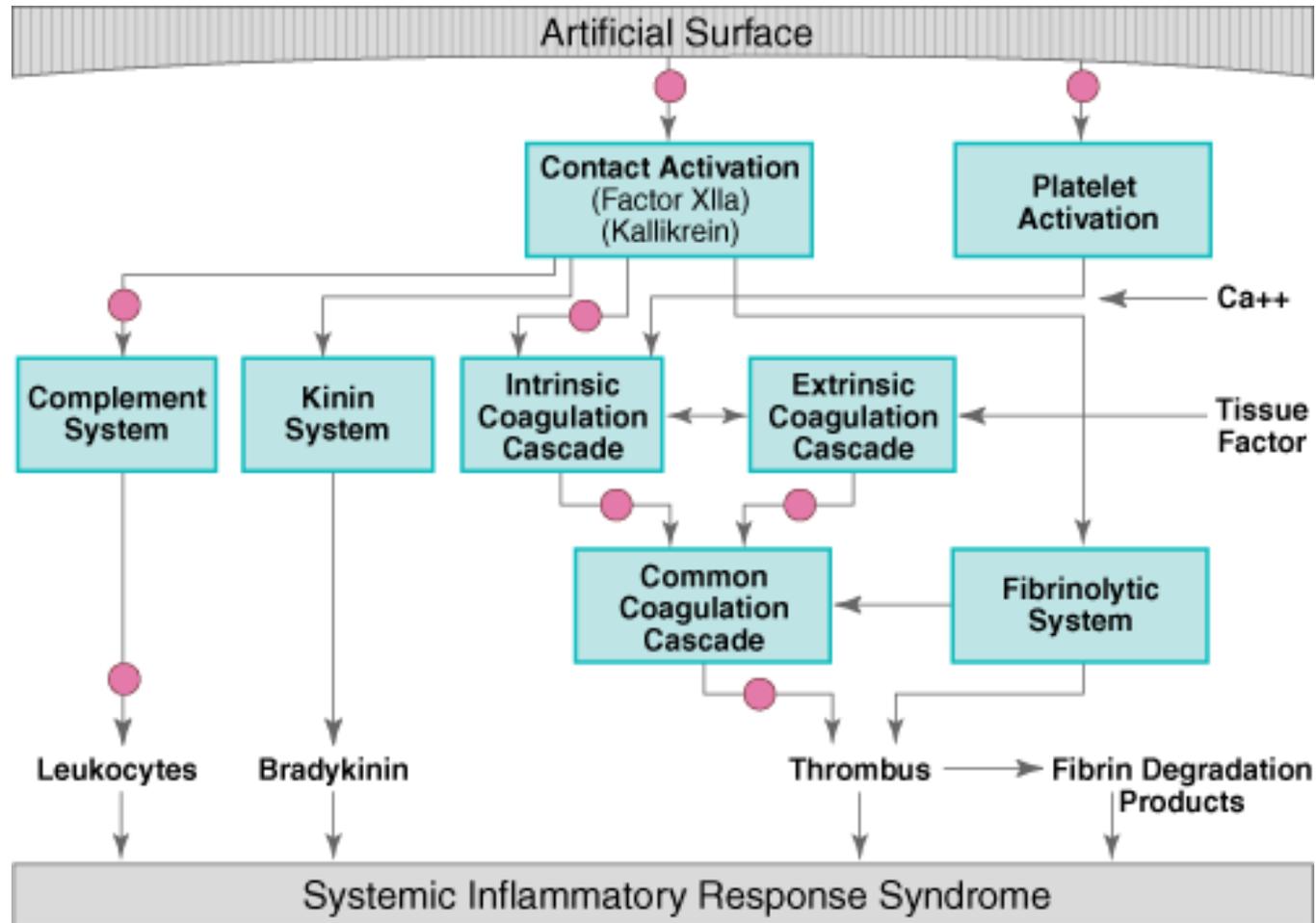


Biomatériaux en chirurgie cardiaque

Dr Julien Peltan
Service de Cardio-vasculaire

DU de CEC

Interface surface artificielle - Organisme



● Research indicates mitigating effects by heparin biosurfaces

Biocompatibilité

- ▣ « ...capacité d' un matériau à induire une réponse appropriée de l' hôte dans une application spécifique ...»
- ▣ Absence de toxicité du matériau
- ▣ Absence de dégradation du matériau
- ▣ « ..travail sous contrainte biologique.. »

Biomatériau

« ...un matériau conçu pour interagir avec les systèmes biologiques....., qu' il participe à la constitution d' un dispositif à visée diagnostique ou à celle d' un substitut de tissu ou d' organe ou encore à celle d' un dispositif de suppléance (ou d' assistance) fonctionnelle »

(European Society for Biomaterials and Chester conference)

Différents groupes de biomatériaux

- ▣ Métaux et alliages métalliques
- ▣ Céramiques
- ▣ Polymères et « matières molles »
- ▣ Matériaux d'origine naturelle

Matériaux et CEC

Différents composants dans un circuit

- ▣ **PVC (canules, tubing)+++**
- ▣ **Polycarbonate (réservoirs, raccords)**
- ▣ **Polypropylène (membranes fibres creuses)**
- ▣ **Polyester (filtres)**
- ▣ **Polyuréthane (démoussants)**
- ▣ **Agents plastifiants (Courtney 1999) +++**

Préparation des polymères biospécifiques

- ▣ Introduction groupement spécifique dans la formulation du polymère:
 - Mimer endothélium (endothélium -like)
 - Phospholipides (phospholipid-like)
 - Héparine (héparin-like)
- ▣ Modification par traitement de surface
 - Circuits préhéparinés
 - Immunosuppresseurs et antimétabolites

Héparine en phase soluble

- ▣ 1er anticoagulant utilisé en traitement de surface
- ▣ Antagoniste : Protamine
- ▣ Coagulation activée par CEC
- ▣ Action avec Cofact AT en phase soluble
- ▣ Prévention thrombinoformation incomplète surtout surface du circuit

(Boisclair MD,et al Thromb Haemost 1993;70:253-258)

La surface héparinée

- ▣ Inhibition phase contact et prévention activation voie intrinsèque/coagulation
- ▣ Activation voie extrinsèque (aspiration séreuse, air)+++
- ▣ Inhibition complément
 - voie classique et alterne (C3 convertase)
 - inhibe interaction C3b et F,B et D (alterne)+++
 - Potentialise effet C1-inhibiteur (voie classique)
- ▣ Polysaccharide hydrosoluble, hydrophile
- ▣ Agent fixant LP (Gigli 1992) => mime membrane

Circuits préhéparinés

- ▣ Principe: Mimer l ' hémocompatibilité endothéliale (héparan-sulfate)
- ▣ Contraintes: Sites actifs de l ' héparine doivent rester fonctionnels
- ▣ Méthodes de fixation:
 - Fixation ionique
 - Fixation covalente

(Hsu LC; Perfusion 1991,6:209-219)

Fixation ionique de l'héparine

▣ Principe:

- héparine charge □ *négative*
- surface charge □ *positive* (surfactants, revêtement gpts cationiques)

▣ Problèmes:

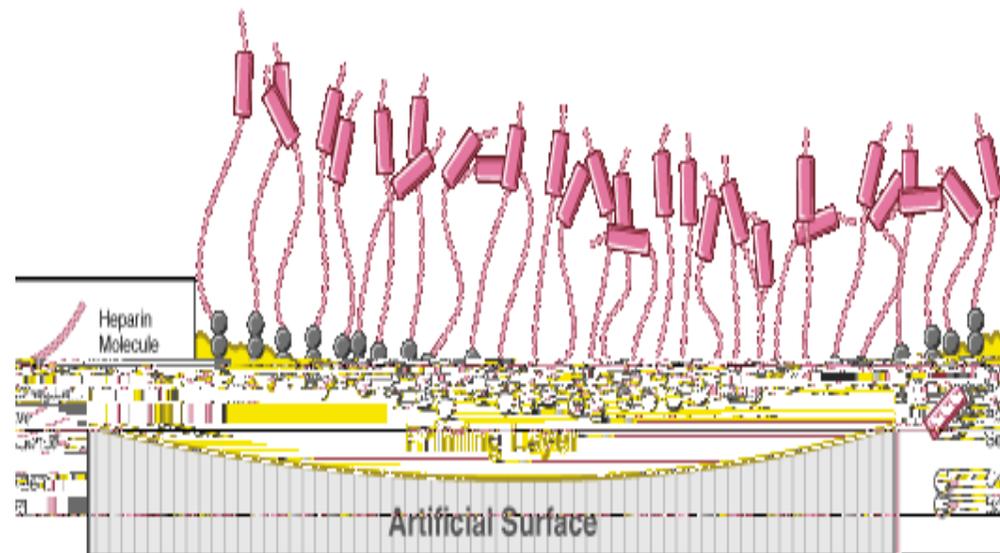
- mécanisme de lavage
- libération héparine dans la circulation

(Hsu LC; Perfusion 1991,6:209-219)

Fixation covalente de l'héparine

- **Fixation covalente en bout de chaîne**
- **Liaison stable**
- **Héparine chargée négativement \approx endothélium**
- **Couche hydrophile**

**Carmeda Bioactive®
Medtronic**



Limites à la fixation covalente

- ▣ Processus de préparation / type de surface
- ▣ Fabrication longue
- ▣ Altération physique surface
- ▣ Réduction activité héparine

Attention 

Allergies aux « Héparines » (PF₄)

Immédiates - Retardées

Résultats des circuits héparinés

- ▣ Duraflo II® (fixation ionique)
 - ↘ complicat. po surtt patients ht risque+++ (Ranucci, ATS, 1999; 67: 994)
 - ↘ modérée coag + fibri surtt Phase contact +++ (Te Velthuis, JTCS; 114: 117-22)
- ▣ Carmeda Bioactive Surface ® (fixation covalente)
 - ↘ activation C + neutro (Baufreton, Perfusion, 1998; 13: 419)
 - ↘ PNN, saignmt, Tsf, Ventilation (Belboul, EJCTS, 2000; 17: 580)
- ▣ *Patients à haut risque +++*
- ▣ *Temps de clampage longs (Wildevuur, EJTCS, 1997; 11: 616)*
- ▣ *Pas de bénéfice clinique patients bas risque*

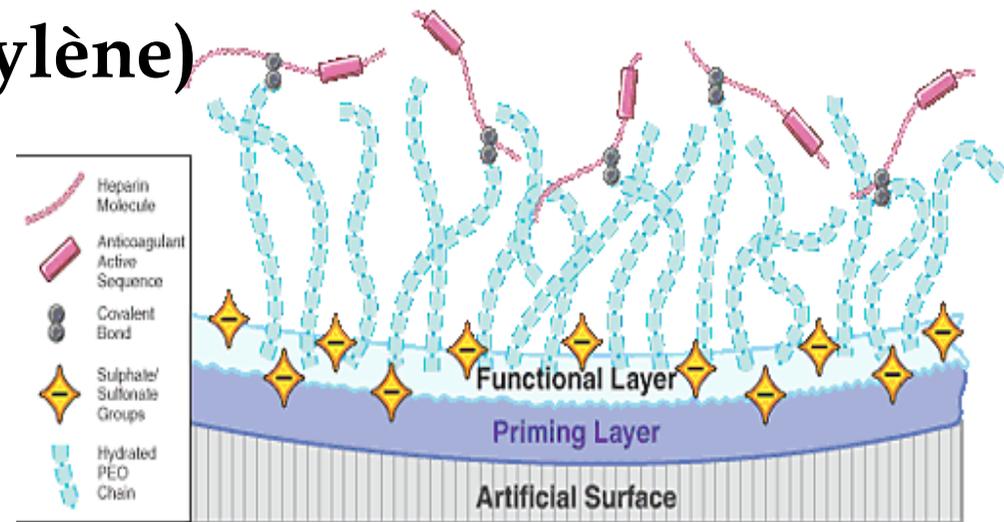
Autres surfaces préhéparinées

- ▣ **BioLine Coating® (Jostra)**
 - héparine fixée par liaison ionique et covalente sur un revêtement polypeptidique
 - PNN, Complément et cytokines +++ (Tayama, 2000)
- ▣ **AOThel® (AOT)**
 - HBPM
- ▣ **Corline® (Corline Systems AB)**
 - macromolécule d' héparine
- ▣ **3M® (Terumo)**
 - procédé liaison covalente \approx Carmeda Bioline®

Polymères hydrophiles : Trillium Biopassive Surface®

- ▣ 2x couches polymères hydrophiles
 - 1 couche fortement adsorbée / surface artificielle
 - 1 couche: heparin, sulfonate, chaine PEO (oxyde de polyéthylène)

- ▣ Fixation covalente
- ▣ Hydrophilie ++
- ▣ Charge négative



Trillium Biopassive Surface®

Principe: surface endothéliale-like

- ▣ **Fixation covalente héparine**
- ▣ **Gpt sulfate et sulfonate □ charges négatives**
- ▣ **Hydrophilie □ PEO très hydrophiles (couche isolante)**
- ▣ **Interface PEO-Eau : faible énergie surface**
 - **Diminue l'adsorption protéique et adhésion plaquettaire**
- ▣ **Chaînes PEO : surface hydratée en mouvement continu**
 - **Accroît répulsion protéique et plaquettaire**

Intérêts cliniques Trillium

- ▣ **diminue pdts dérivés sg et préservation plaquettes**
- ▣ **diminue activation plaquettaire**
- ▣ **diminue activation granulocytes**
- ▣ **diminue activation Complément**
- ▣ **diminue emboles**

(Cazzaniga A., Int J Artif Organs 2000;23:319-324)

- ▣ **Bénéfices discutés ++ Oxygénateurs slt ???**

(Ereth MH, J Cardiothor Vasc Anesthesia, 15,5,2001,545)

Phosphorylcholine

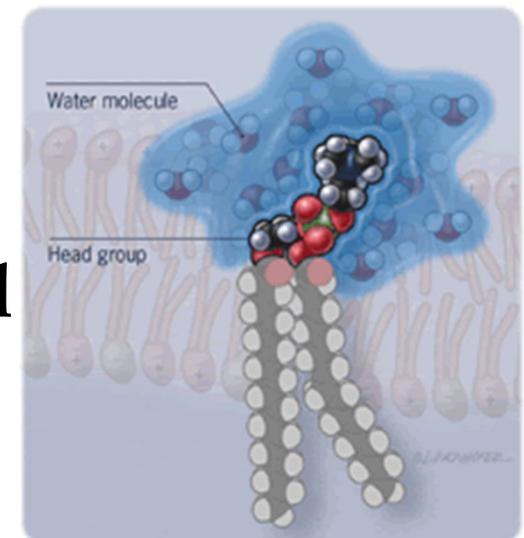
▣ Commercialisé sous Mimesys® par Sorin

▣ Principe:

- Mimer surface inerte membrane GR
- □Biomembrane mimicry□
- 2x couches : lipides riche en phosphorylcholine ds la couche ext.
- Distrib asymétriq phospholipid
- hydrophile+

↘ activat plaq., TXB2, β TG et C

↘ perte sg et complicat thromboembol
(De Somer, EJTCs, 18,2000,602-606)



Traitement de surface : PMEa (Poly-2-Méthoxyéthyl acrylate)

- ▣ Commercialisé XCoating® (Terumo)
- ▣ Famille polymère : alkoxy
- ▣ Squelette polyéthylène hydrophobe-groupements méthoxyéthyl hydrophiles
- ▣ Face exposée PMEa □inactive chimiquement □peu action sur le sg.

(Gunaydin, ATS,2002,74:819-824)

Chute de l'aggrégation + activation plaq. et adsorption prot.

(Hitoshi Suhara, ATS,2001,71,1603-1608)

Action équivalente préhépariné mais moins cher

Surface Modifying Additives : SMA

- ▣ Copolymères polysiloxane incorporés à la résine de PVC
 - ▣ Alternance sites hydrophiles/hydrophobes (microdomaines stables)
 - ▣ Fixation fibrinogène et blocage des sites
- ▣ chute activation et adhésion plaquettes.

(Gu YJ,ATS,1998,65:1342)

**Chute de l'activation plaq et formation thrombine mais
Sd inflammatoire conservé avec activation
complément**

Pas de bénéfice net : économie sang et transfusion

Architecture et design

- ▣ Contraintes mécaniques = cisaillement
- ▣ Activation leucocytes >75 dynes/cm²
- ▣ Activation plaquettes >100 dynes/cm²
- ▣ Activation globules rouges >2000 dynes/cm²
- ▣ Contraintes fct :
 - Architecture circuit
 - Conditions flux / pompes artérielles
 - Pompes centrifuges / à galets
(Baufreton,1999,67,972)
 - Emboles particules (usure matériaux, débris tissulaires..)

Biocompatibilité = approche globale

Réduction héparinisation

▣ Dépendante des matériaux

- Contact sang-matériaux
- Architecture des circuits

▣ Indépendante des biomatériaux

- Contact air-sang / circuit clos
- Activation tissulaire / gestion aspirations
- Héparine / protamine
- Ischémie-reperfusion / filtration leucocytaire
- Endotoxine / perfusion digestive / pulsatilité

(Aldea GS, JTCS,2002,123:742-755)

Rapamycin-coated e-PTFE bypass graft (JVS 2005; 42: 980-8)

- ▣ Hypothèse : contrôle hyperplasie intimale
- ▣ 3 brins: 22 porcs – pontage aortoiliaque
 - 6 e-PTFE non traité
 - 6 e-PTFE imprégné de protéine adhésive
 - 10 e-PTFE imprégné de protéine adhésive et rapamycine
- ▣ Contrôle à 28j: ↘ hyperplasie intimale ≠ perméabilité
- ▣ Pb :
 - Inhibition non maintenue à 90 j (Carter 2004)
 - Extrapolation à l'homme ??

Endothélialisation

- ▣ Recherche de substitut en chirurgie vasculaire
- ▣ Meilleure perméabilité pontage veineux/PTFE
- ▣ Intérêt des cellules endothéliales
- ▣ Ensemencement des prothèses synthétiques par des cellules endothéliales
- ▣ Action sur agrégation plaquettaire
- ▣ Action sur coagulation (antithrombogénique)
- ▣ Prévention hyperplasie intimale

De nombreux problèmes techniques

▣ Quelles cellules ?

- Cellules endothéliales veineuses (Herring 1978)
- Cellules mésothéliales (Pronk 1993, Verhagen 1995)
- Cellules endothéliales microvasculaires (Jarrell 1986)
- Cellules endothéliales progénitrices (Griese 2003)

▣ Mise en œuvre technique difficile

▣ Pb de mise en culture

▣ Risques de contamination et coût important

Génie tissulaire

- ▣ **Formation de vaisseaux par génie tissulaire**
 - **Modèle sur collagène (Weinberg 1986)**
 - **Modèle d'autoassemblage (L'heureux 1998)**
 - **Modèle avec squelette en polymère biodégradable (Niklason 1999)**
- ▣ **Avantage : expansion et contraction**
- ▣ **Développement in vitro**
- ▣ **Pb de résistance mécanique**
- ▣ **Réaction inflammatoire / polymères**

Les Valves Cardiaques

▣ Valves mécaniques

- A billes
- A disques
- A ailettes



▣ Valves biologiques

- Porcines
- Péricardiques (bovin, équin)



▣ Homogreffes

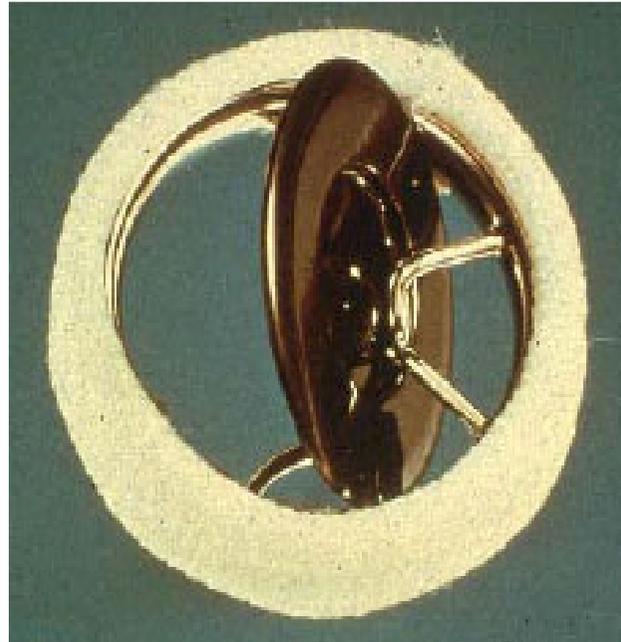
Mechanical Heart Valves

Caged Ball



Starr-Edwards
Albert Starr
1960

Tilting Disk



Bjork-Shiley
V. Bjork 1969

Bi-Leaflet



St Jude
D. Nicoloff 1977

Multiple generations and brands of each design type

Anticoagulation

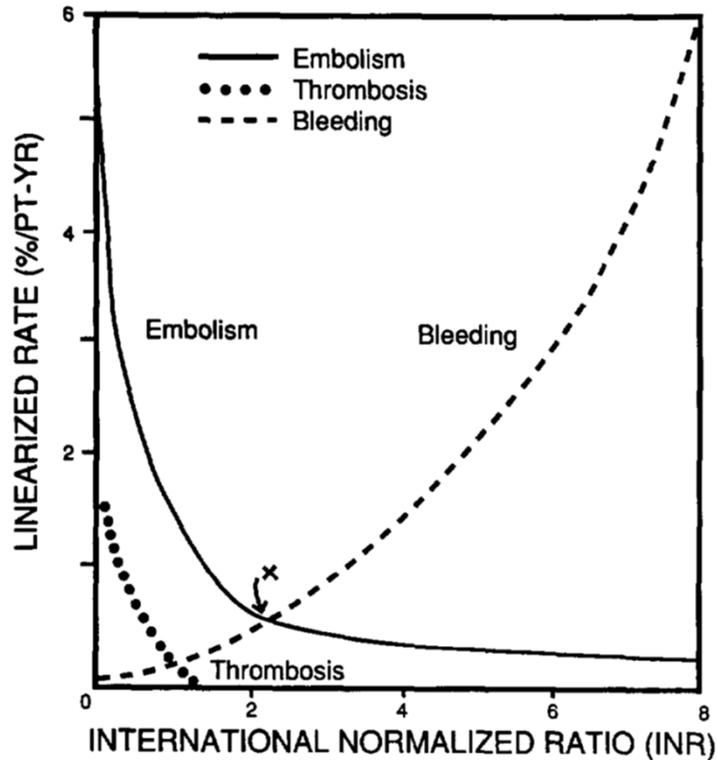


Fig 2. Relationship of level of anticoagulation to the incidences of thrombosis, thromboembolism, and bleeding for a hypothetical patient with a mechanical heart valve. X marks the ideal point of no thrombosis and the fewest thromboembolic events for the lowest level of anticoagulant-related bleeding.

- ▣ Th.embolies 1 à 5 %/an
- ▣ Doppler Transcrânien
- ▣ Microparticules plaquettaires, Microagrégats, Activité procoagulante
- ▣ Force de cisaillement
- ▣ Turbulences
- ▣ Activation plaquettaire
- ▣ Agrégation plaquettaire
- ▣ Anticoagulation Orale
 - AVK
 - ± Antiagrégants

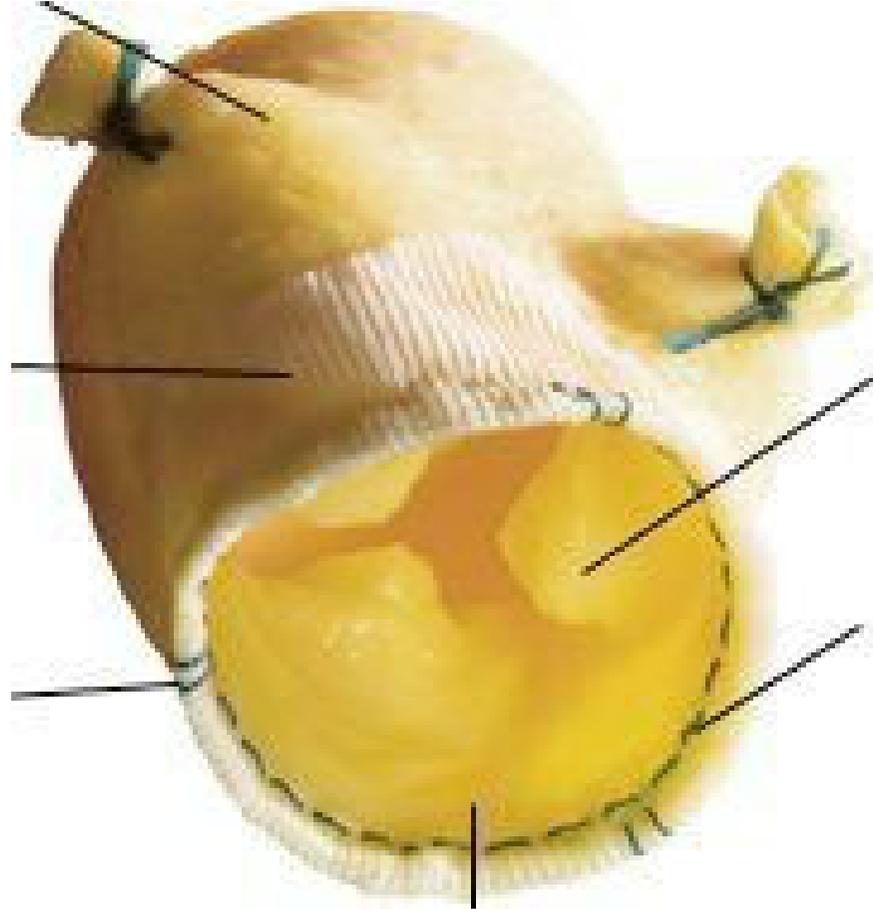
Bioprothèse péricarde bovin Carpentier-Edwards Perimount®



Bioprothèse porcine Carpentier-Edwards SAV®



Bioprothèse porcine stentless Freestyle Medtronic®



Valve Structural Deterioration

- ▣ Mécanisme peu connu
- ▣ Calcifications, déchirures
- ▣ Contraintes immunologiques
- ▣ Contraintes mécaniques
- ▣ Infiltration protéines, phospholipides
- ▣ Fixation du calcium,
- ▣ Infiltration cellulaires
- ▣ Traitement glutaraldéhyde



Facteurs de calcification

- ▣ Age (Jeune +++)
- ▣ Position de l'implant (Mitral>Aortique)
- ▣ Type de tissu (Porcin>Bovin)
- ▣ Valve design (stentée ou non)
- ▣ Paroi aortique ou Cuspides
- ▣ Glutaraldéhyde +++++
- ▣ Alcool, surfactant...
- ▣ Chaleur, Pression
- ▣ Corticoïdes, Statines

Caractéristiques des prothèses

	Mécaniques	Biologiques
Hémodynamique	+++	+
Durabilité	+++	+
Accidents/AVK	+++	+/-
Endocardite	+	+
Thromboembolisme	+++	+

Critères de choix

- ▣ Age : Enfant, adulte, ...
- ▣ Etat physiologique: grossesse
- ▣ Etat pathologique:
 - Insuffisants rénaux
 - Troubles coagulation
 - Hémopathie et cancer
 - Ulcère gastro-duodéal
 - Endocardite
- ▣ Etat cardiovasculaire
 - Troubles du rythme
 - Fonction VG
- ▣ Etat anatomique
- ▣ Statut social et intellectuel

Valves percutanées

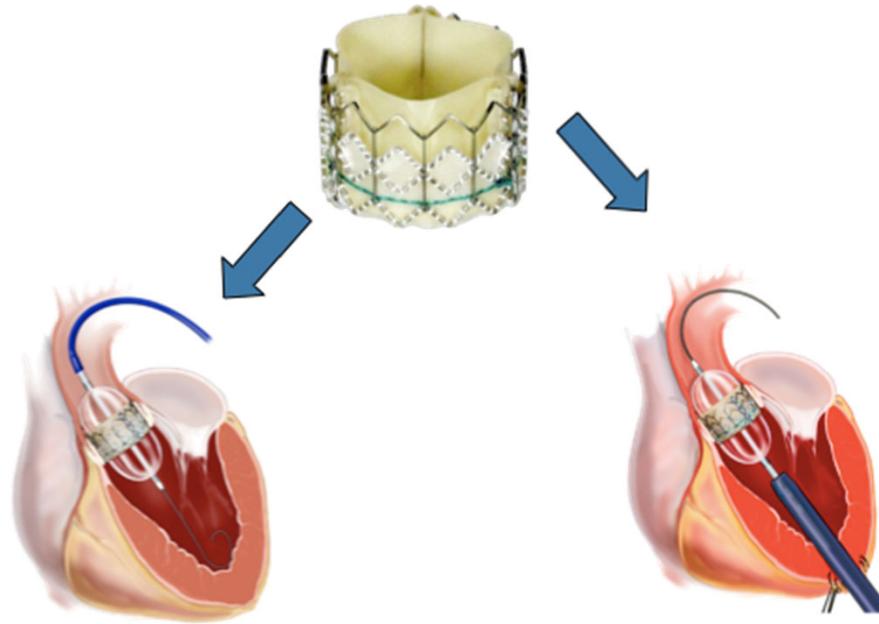
Sapien Edwards



Corevalve



Sapien : une valve - deux approches



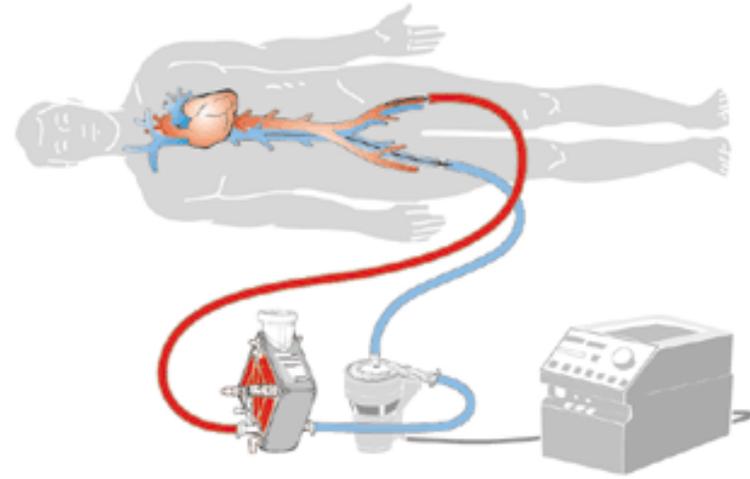
**RetroFlex™ Transfemoral
Valve Delivery System**

**Ascendra™ Transapical
Valve Delivery System**

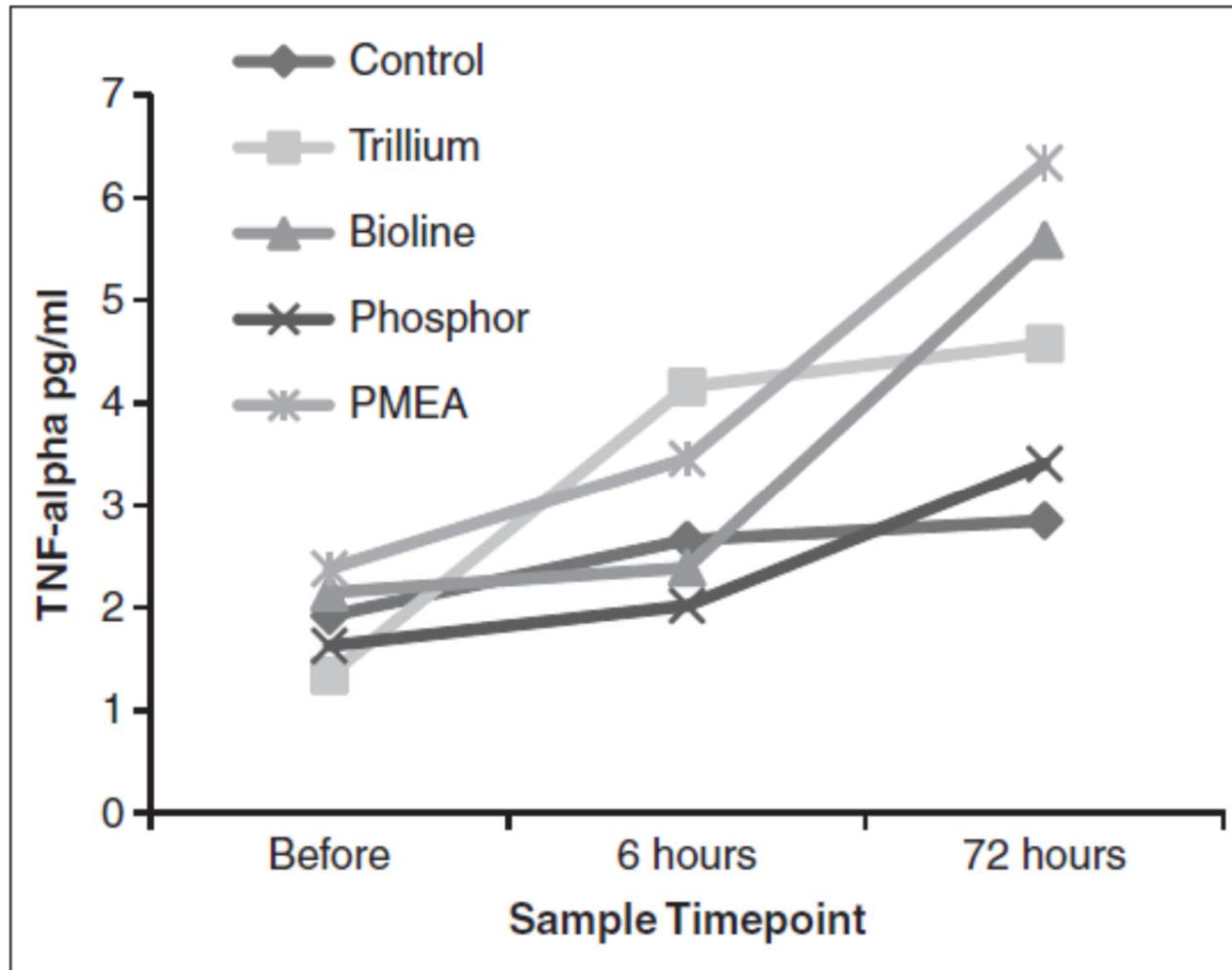
Assistance cardiaque mécanique

- ▣ Assistance courte durée
 - ECLS
 - ECMO
- ▣ Assistance ventriculaire percutanée: Impella
- ▣ Assistance Circulatoire Longue durée
 - Monoventriculaire ou biventriculaire
 - Pneumatique pulsatile (TCI Heartmate, Thoratec)
 - Pompe axiale (Micromed, Heartmate II, Jarvik 2000)
- ▣ Cœur artificiel (Cardiowest)

ECLS – ECMO

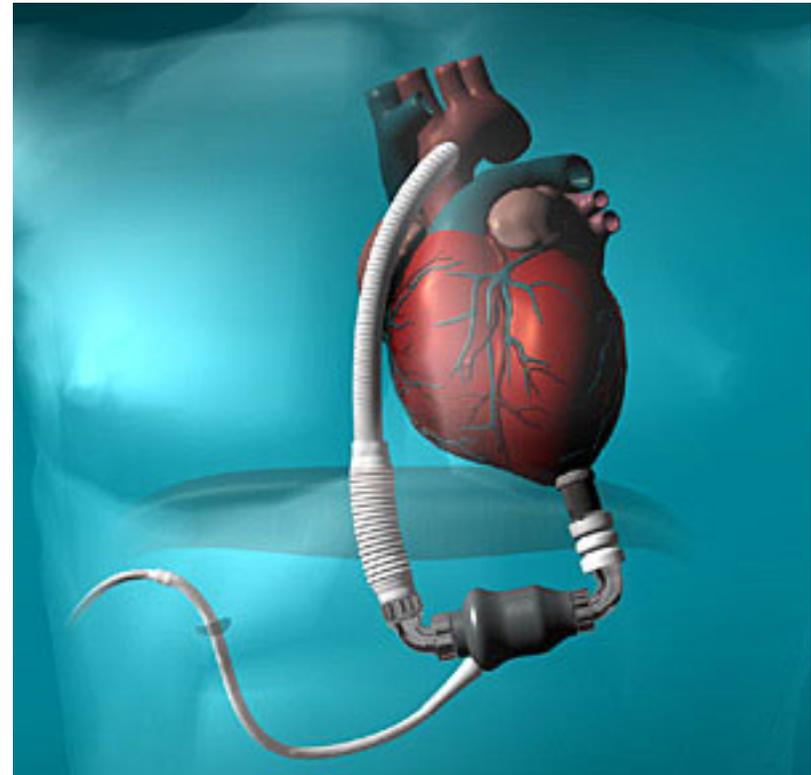


Mean TNF-alpha values in all groups over the entire study period



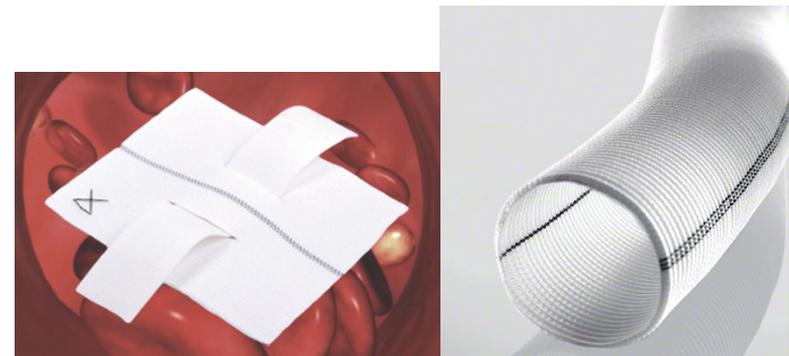
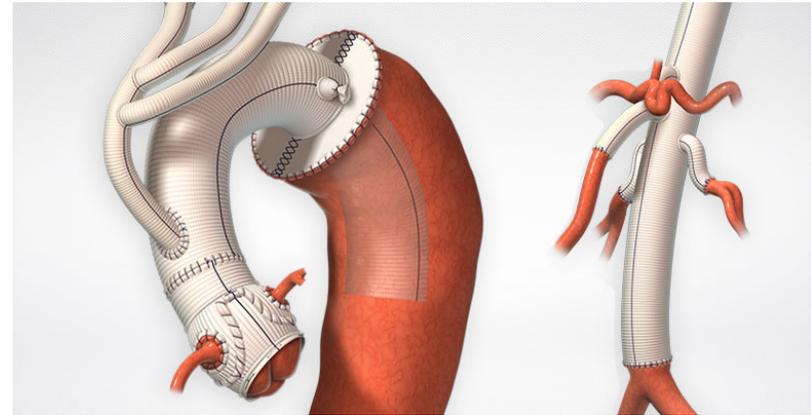
LVAD

- ▣ **Pompe axiale**
- ▣ **Flux continu**
- ▣ **VG-Ao**
- ▣ **Turbine**
- ▣ **Encombrement**
- ▣ **Energie**



DACRON

- Utilisés en chirurgie cardiovasculaire :
 - Tube prothétique avec ou sans branches multiples
 - Patch vasculaire
- Propriétés :
 - Polymère
 - Solide, flexible et chimiquement inerte
 - Traité par du collagène pour l'hémostase
- Pas de toxicité à court et à long terme



ePTFE

- Poly Tetra fluoro éthylène PTFE : polymère à usage médicale
- Propriété : flexible, résistant et bio compatible
- Utiliser pour les tubes vasculaires, les endoprothèses, les cathéters, les LVAD, etc...,

