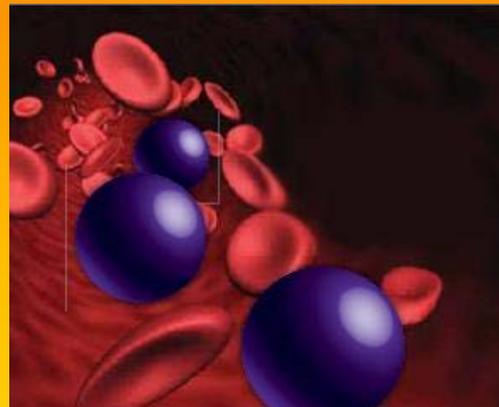


Les particules pour embolisation : quels nouveaux dispositifs et quelles nouvelles applications ?



Johann CLOUET

Pharmacien AHU

Pharmacie Centrale – CHU de Nantes

Mercredi 9 Octobre 2013

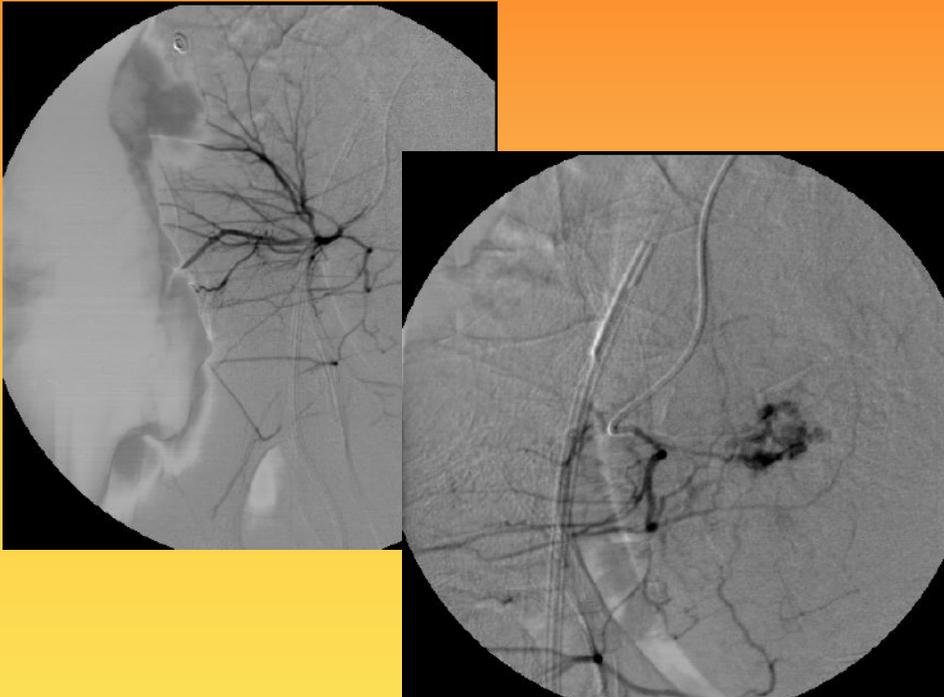
Aucun conflit d'intérêt !



Quelles embolisations ?

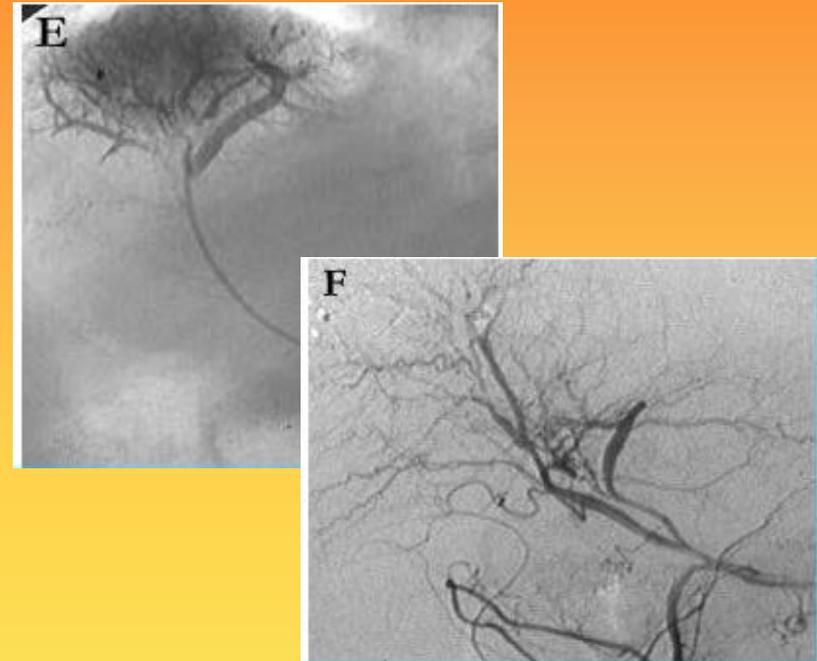


Hémorragie artère glutéale (AVP)



❑ Embolisation d'hémostase

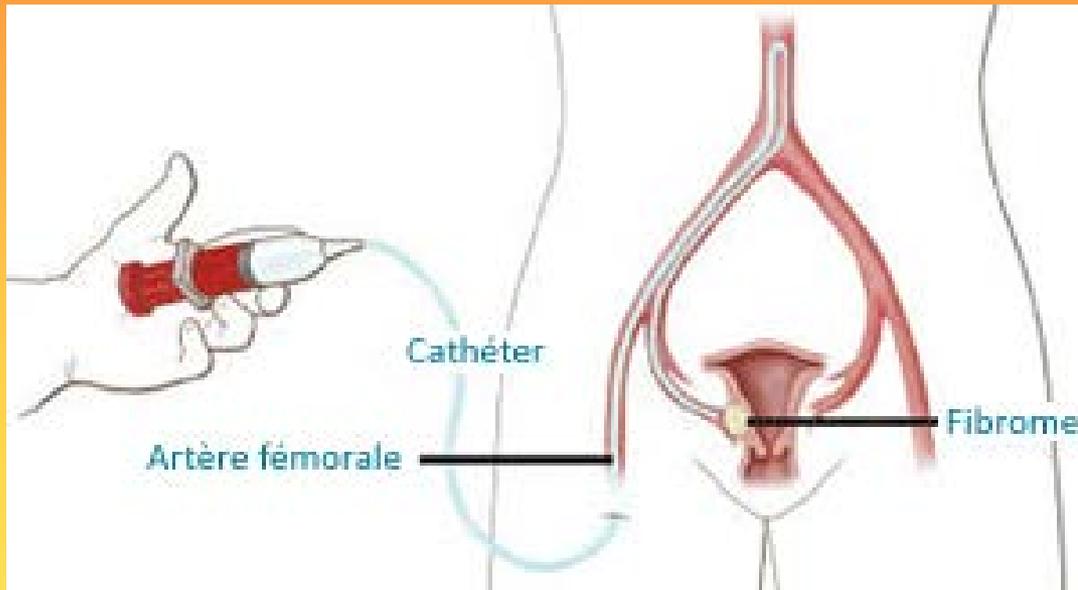
Tumeur hépatique



❑ Embolisation de dévascularisation

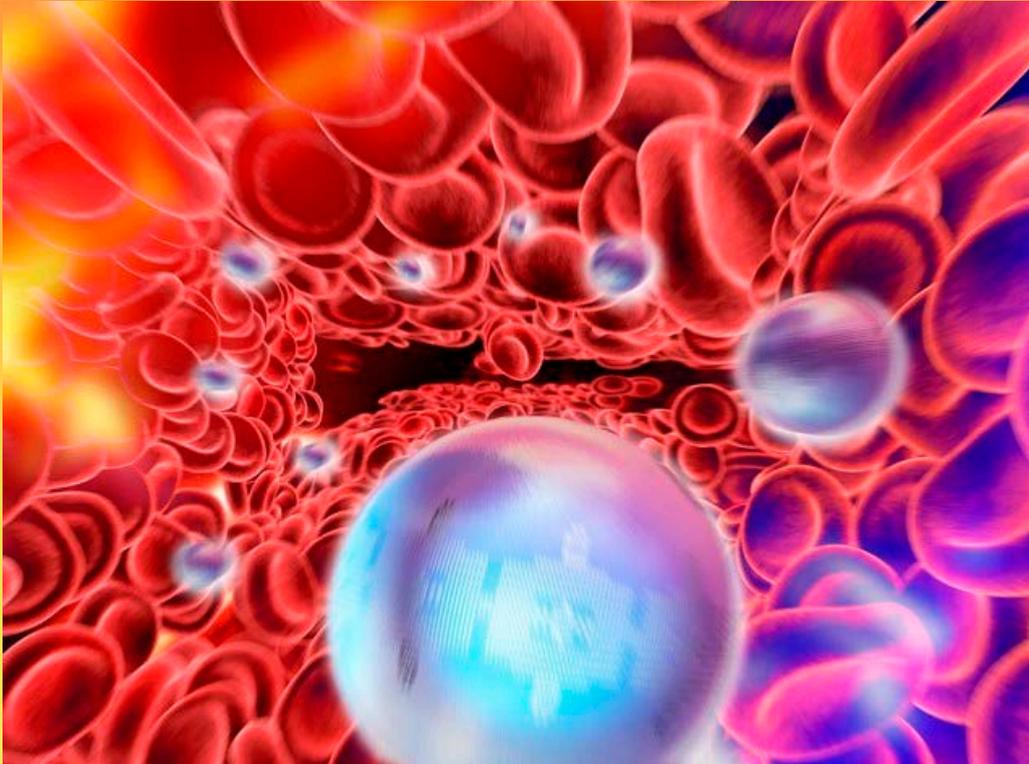
➔ Pas les mêmes objectifs

Devenir de la particule d'embolisation



Passage dans le KT :
pression +/-
vitesse +/-
friction +/-

Devenir de la particule d'embolisation



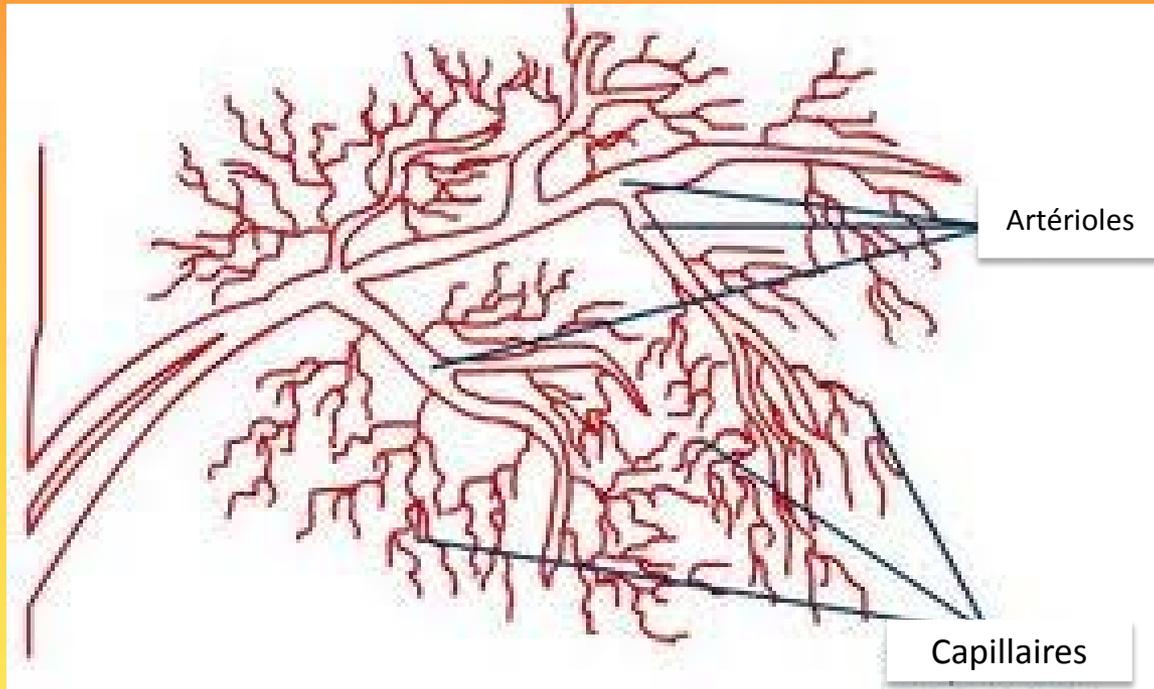
Arrivée dans le flux
sanguin :

vitesse +++

pression +++

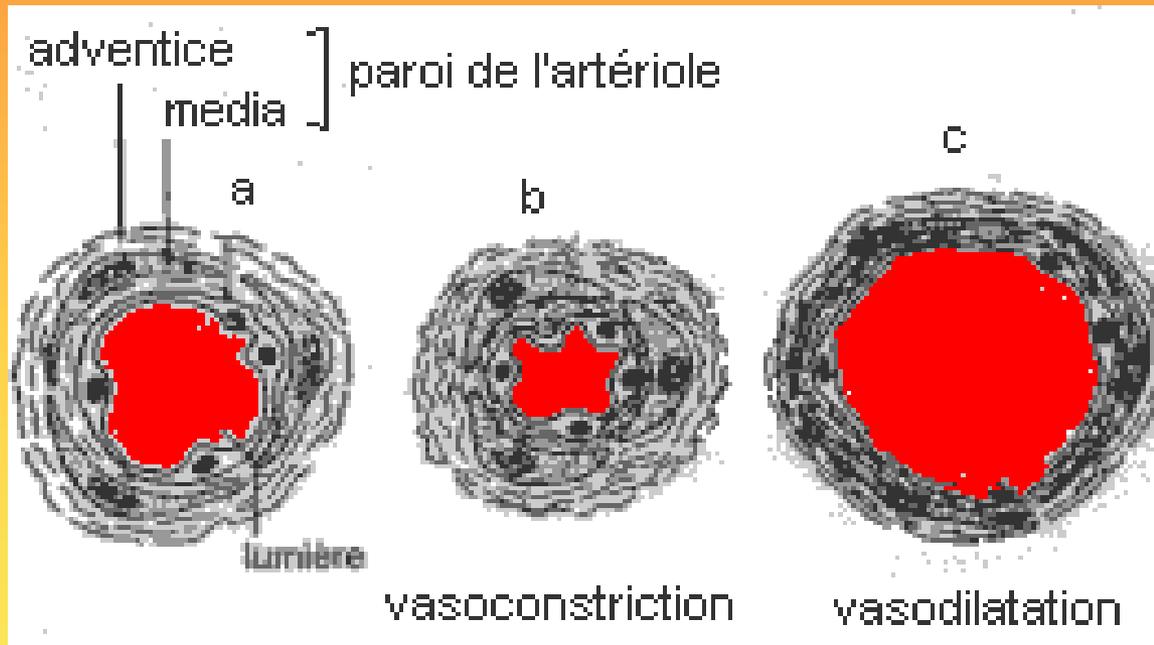
friction +++

Devenir de la particule d'embolisation



Rétrécissement
du diamètre :
friction +++
vitesse -

Devenir de la particule d'embolisation



Cycles de
vasoconstriction
et vasodilatation

Les microsphères en 2013



Nom	Composition	Fabricant
EMBOSPHERE	Trisacryl	Biosphere Medical → Merit Medical
EMBOGOLD	Trisacryl	Biosphere Medical → Merit Medical
CONTOUR SE	PVA	Boston Scientific
BEAD BLOCK	PVA	Biocompatibles (Terumo)
DC BEAD	PVA	Biocompatibles (Terumo)
HEPASPHERE	PVA + trisacryl	Biosphere Medical → Merit Medical
Embozene TANDEM	Polyphosphazène	Celonova

Toutes des microsphères : sphérique et taille homogène (calibrée)

MAIS des différences importantes entre elles (revendiquées par les fournisseurs)

Différences notoires



Microsphères

Composition

Organisation structurale

Elasticité/déformabilité/compressibilité

Hydrophilie

Modalités de préparation

Modalités de dilution

Rhéologie /
Biocompatibilité /
Biofonctionnalité

Chimiosphères

Nature du PA chargé

Modalités de chargement

Taux de chargement

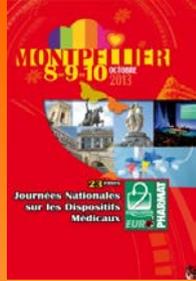
Cinétique d'élution

Intégrité structurale

Rhéologie /
Biofonctionnalité

Arguments
commerciaux ?
Pertinence ?
Impact clinique ?

Taille / calibrage



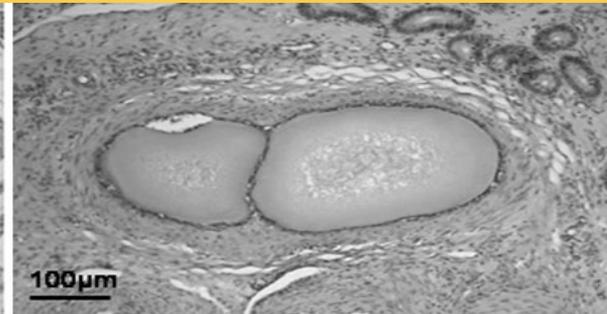
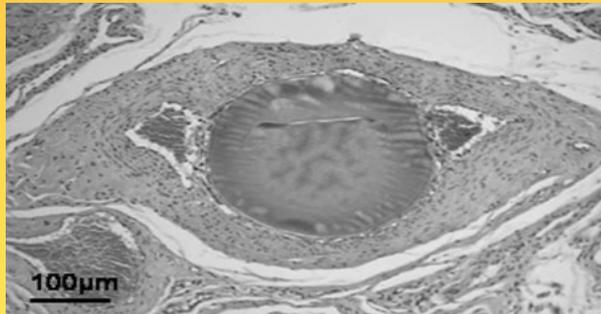
- ❑ Choix de la taille primordiale pour une occlusion optimale → recommandations des sociétés savantes
- ❑ Le seul paramètre pris en compte par les opérateurs

Elasticité / déformabilité / compressibilité



- ❑ De grandes différences entre les particules
 - ❑ Laurent et al. 2010. CIR
 - ❑ Déformabilité : CONTOUR SE > EMBOSPHERE
 - ❑ Retour élastique : CONTOUR SE (>1'') ; EMBOSPHERE (< 1'')

Trisacryl



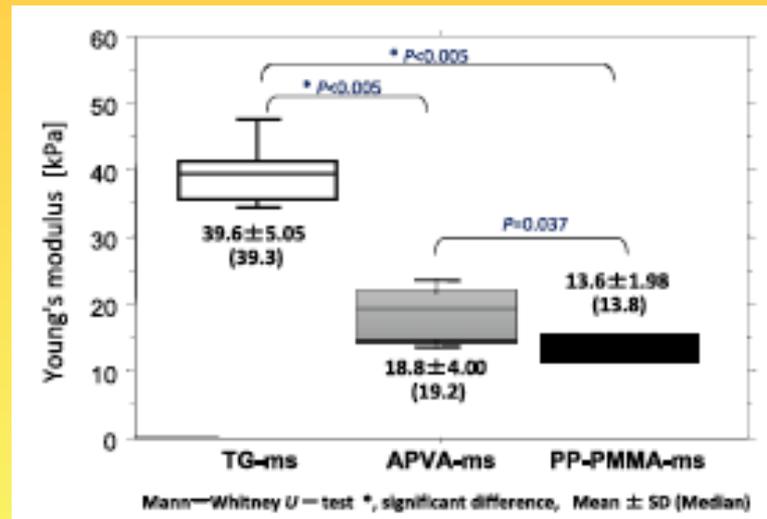
PVA

- ❑ Bilbao et al. 2008. JVIR
 - ❑ EMBOSPHERE vs CONTOUR SE vs HEPASPHERE

Elasticité / déformabilité / compressibilité



- ❑ De grandes différences entre les particules
 - ❑ Hidaka et al. 2010. J Mechan Behav Biomed Materials
 - ❑ HEPASPHERE vs EMBOSPHERE
 - ❑ Hidaka et al. 2011. J Mechan Behav Biomed Materials
 - ❑ EMBOSPHERE vs BEAD BLOCK vs EMBOZEME



Elasticité / déformabilité / compressibilité



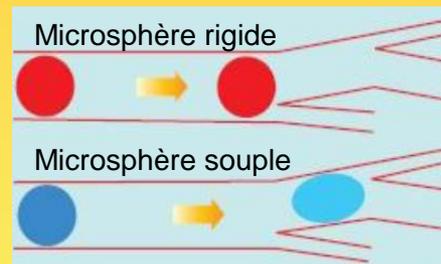
❑ Conséquences cliniques ?

❑ Occlusion du KT :

- ❑ Anecdotique (particules non-calibrées principalement)

❑ Occlusion vasculaire

→ Distribution vasculaire inadaptée



→ Risque de recanalisation

Distribution vasculaire



❑ Résultats confus

- ❑ Laurent et al. 2006. CIR; Laurent et al. 2006. Invest Radiol; Stampfl et al. 2012. JVIR; Serturk et al. 2010. CIR ...

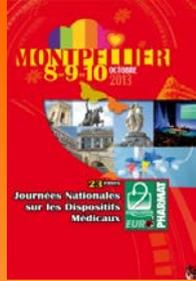
- ❑ Stampfl et al. 2012. JVIR **versus** Laurent et al. 2006. CIR
 - ❑ « The goal of this letter is to reconcile the difference in the findings of this article ... »
 - ❑ EMBOSPHERE, CONTOUR SE, EMBOZENE : distribution proximale > HEPASPHERE, BEAD BLOCK
 - ❑ Valeur prédictive des tests limitée

Recanalisation



- ❑ Risque \neq selon le type d'embolisation
 - ❑ Risque clinique $<$ pour l'embol. d'hémostase /à l'embol. de dévascularisation
 - ❑ Diminution de l'efficacité clinique
- ❑ Visible en angiographie
- ❑ Concerne tous les types de particules (non-calibrées, calibrées)

Recanalisation



❑ Pourcentage important

- ❑ Fonction des indications (MAV+++)
- ❑ Sous-estimation dans l'embolisation de dévascularisation
- ❑ Peu de données chez l'homme

❑ Serturk et al. 2010. CIR

- ❑ Lapin, artère rénale
- ❑ HEPASPHERE vs CONTOUR vs CONTOUR vs EMBOSPHERE
- ❑ Trisacryl +++ / autres particules

Table 2 Angiographic recanalization rates (%)

Embolie agent	Recanalization	Angiographic recanalization rate (%)
PVA	0	0
PVAM	1	75
TGM	0	0
EXM	1	100

0 = complete occlusion of the right renal artery and segmental arteries without parenchymal staining; 1 = revascularization of the right renal artery and segmental arteries with parenchymal staining
PVA polyvinyl alcohol; *PVAM* PVA microsphere; *TGM* Tris-acryl gelatin microsphere; *EXM* expanding microsphere

Recanalisation



Barbosa et al. 2010. Clinics

- ❑ Lapin, artère rénale
- ❑ PVA vs trisacryl

Recanalization of Vascular Lumen						
T : Trisacryl P : PVA	10 D		30 D		90 D	
	T	P	T	P	T	P
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=5)	(n=5)	(n=6)
0	0	4	0	1	0	0
Grade I	0	2	0	3	0	2
Grade II	3	0	2	1	3	2
Grade III	3	0	4	0	2	2
P-values (Kruskal-Wallis)	p=0.32		p=0.4073		p=0.2352	

Stampfl et al. 2008. CIR

- ❑ Minipig, artère rénale
- ❑ EMBOZENE → recanalisation

Recanalisation

❑ Questions :

- ❑ Y a t'il des particules plus adaptées à l'embolisation de dévascularisation que d'autres?
- ❑ Est-elle le signe d'une biocompatibilité médiocre des particules?
 - ❑ Réaction (excessive?) de l'organisme vis à vis des particules?
 - ❑ Une réaction inflammatoire nécessaire



Biocompatibilité

- ❑ Les phases menant à la revacularisation sont connues depuis longtemps (pour les DMI)
 - ❑ Tomashefski et al. 1988. Human Pathol

- ❑ Des réactions inflammatoires modérées pour l'ensemble des microsphères

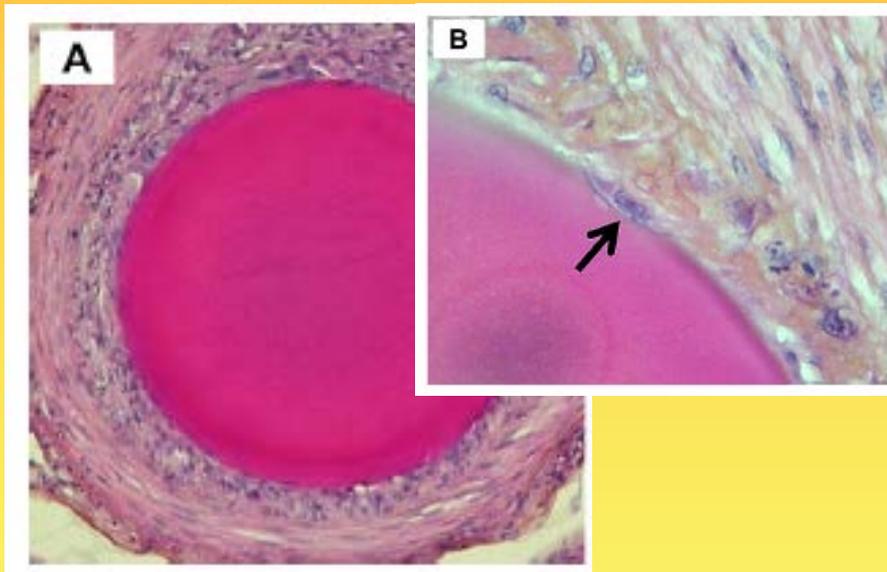
- ❑ Nombreux résultats in vitro
 - ❑ Méthodes peu reproductibles
 - ❑ Peu d'études tiennent compte de la norme 10993
 - ❑ Nombreuses extrapolations



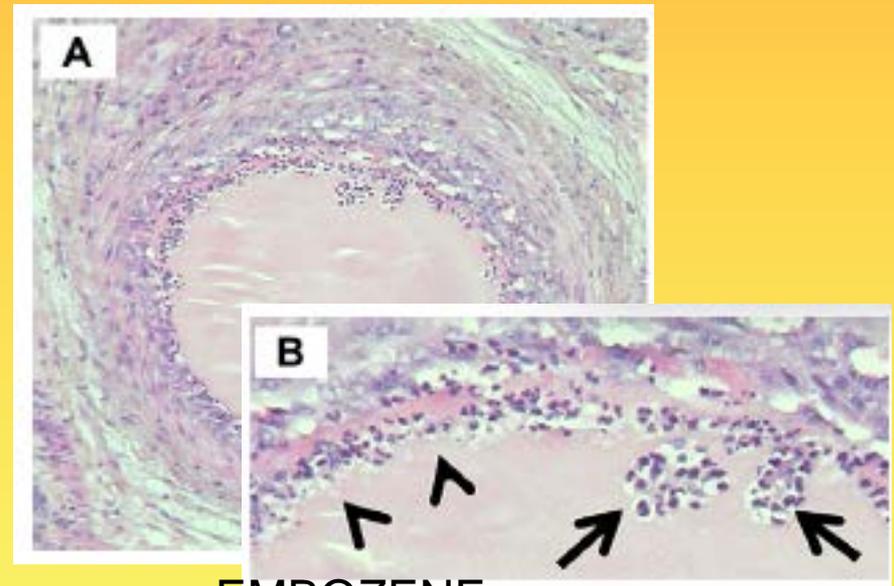
Biocompatibilité



- ❑ Verret et al. 2011. Biomaterials
 - ❑ Brebis
 - ❑ EMBOSPHERE vs EMBOZENE
 - ❑ Réaction inflammatoire maintenue dans le temps avec EMBOZENE



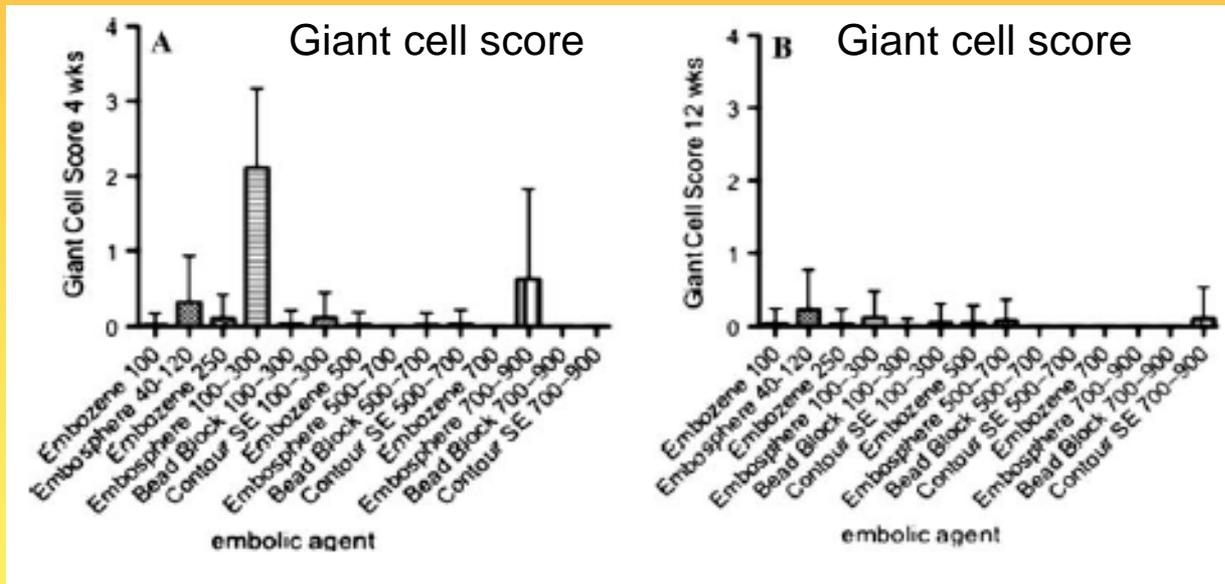
EMBOSPHERE



EMBOZENE

Biocompatibilité

- Stampfl et al. 2009. CIR
 - Porc, embolisation hépatique, classification de Banff97
 - EMBOSPHERE vs EMBOZENE vs BEAD BLOCK vs CONTOUR SE



Chimiosphères



❑ Une histoire de dose !

❑ Effets indésirables : TACE-DEB < TACE < chimio systémique

❑ Ciblage de la tumeur : TACE-DEB +++ [Kritzinger et al. 2013. CIR](#)

❑ Quelle dose de PA?

❑ Peu d'études sur l'effet dose

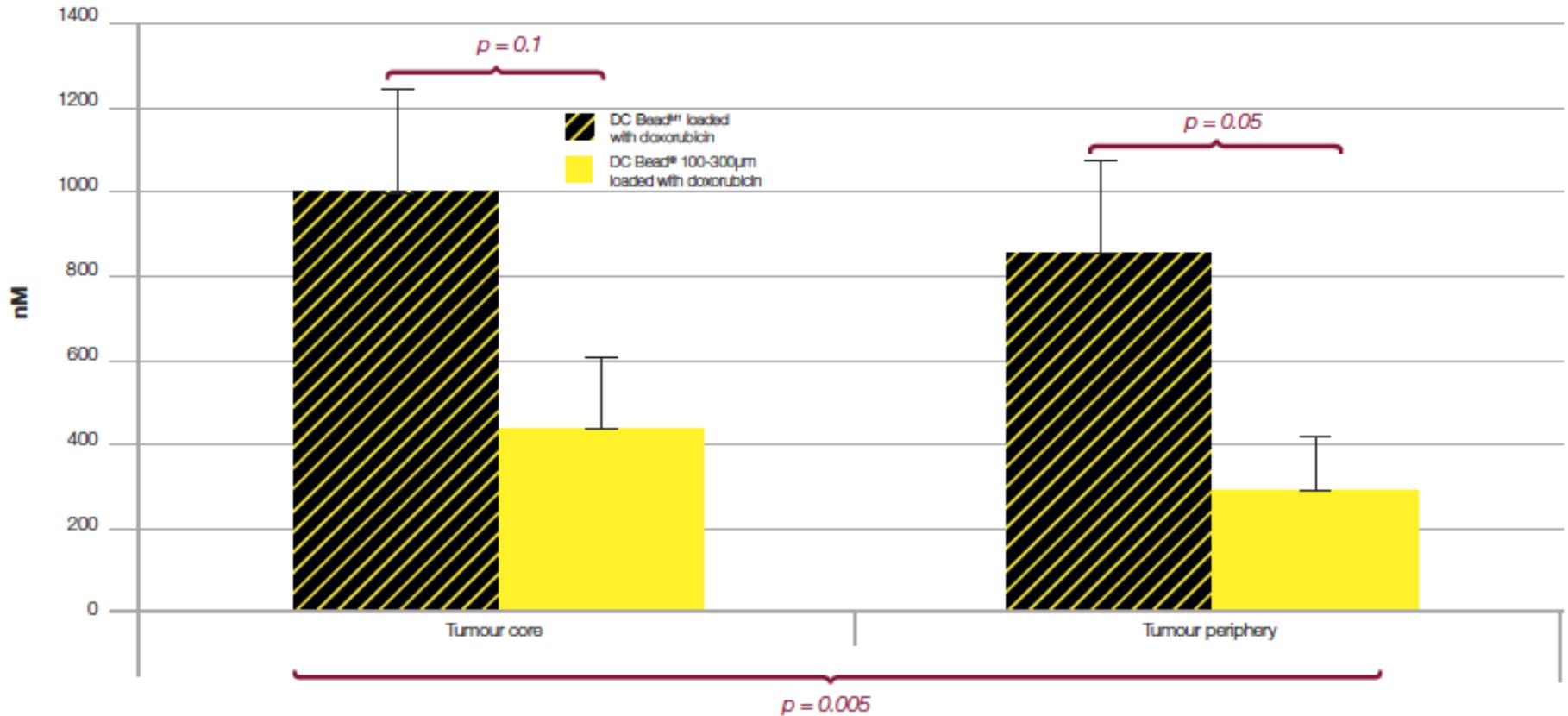
❑ Basée sur des critères systémiques (concentrations plasmatiques) ou in vitro

❑ Si dose trop importante le risque postembolique est augmenté

❑ [Martin et al. 2011. Korean J Hepatol](#); [Leung et al. 2001. JVIR](#)

❑ Etudes non-randomisées, peu puissantes statistiquement

Chimiosphères



Chimiosphères



❑ Une histoire de dose !

❑ Quelle cinétique d'élyution?

- ❑ Tests in vitro +++, peu d'études animales
- ❑ Cinétique variable selon les particules et dépend du bon chargement du PA [Jordan et al. 2010. JVIR](#)

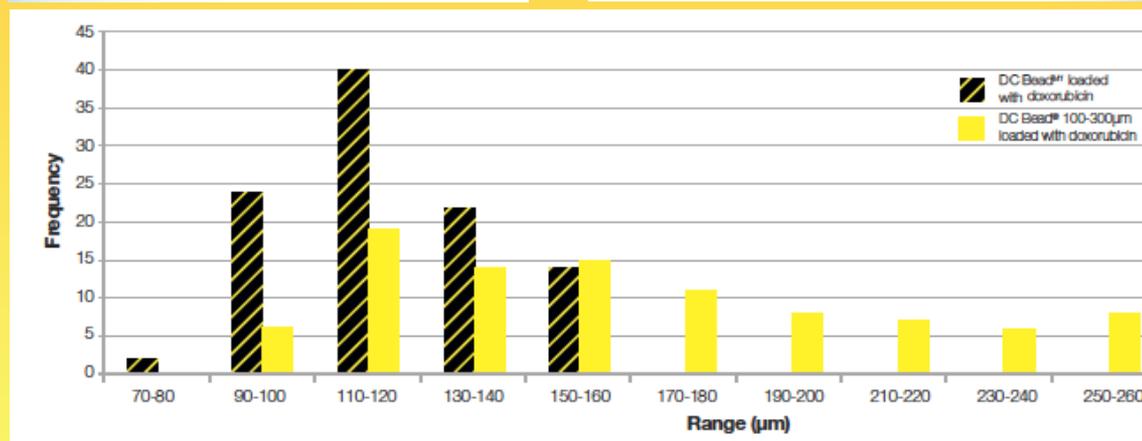
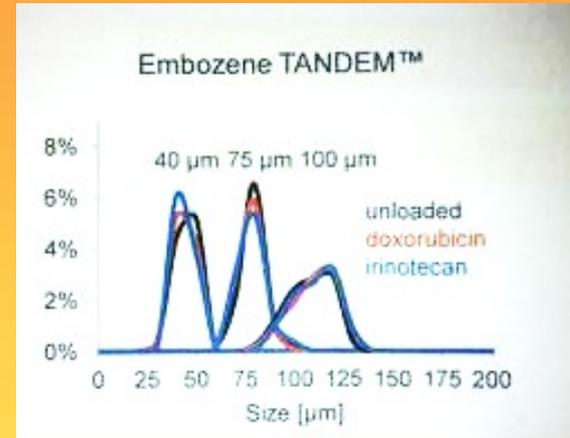
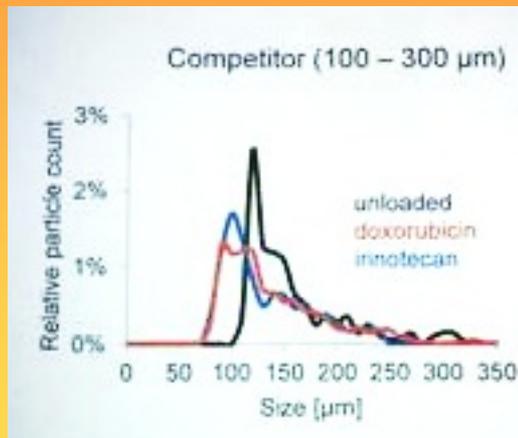
❑ Pénétration intratumorale

- ❑ Très peu d'études
- ❑ Variable
- ❑ Dose essentielle?
- ❑ Spécificité tumorale?
- ❑ Variations interindividuelles?

Chimiosphères

□ Une histoire de dose !

□ Modification structurale de la microsphère lors du chargement en PA



Conclusion

- ❑ Objectifs différents selon le type d'embolisation
- ❑ Différences entre les particules → conséquences cliniques MAIS très peu documentées
- ❑ Sélection des particules selon les indications?
- ❑ Nombreuses questions en suspens → nécessité d'investigations indépendantes
- ❑ Sensibilisation:
 - ❑ Des opérateurs
 - ❑ Des instances
 - ❑ Des pharmaciens

➔ Avant d'envisager de nouvelles perspectives !





Merci de votre attention