

JOURNÉES NATIONALES  
SUR LES DISPOSITIFS  
MÉDICAUX

28<sup>e</sup>

NANCY



OCTOBRE 2018  
16-17-18

EURO-PHARMAT  
NANCY 2018  
www.nancy-pharmat.com

Nancy  
2018



# Endoprothèses coronaires et Biocompatibilité

G Grimandi



EURO-PHARMAT

# DECLARATIONS LIENS D'INTERÊTS



▶ Aucun sur ce sujet

# Contexte



- ▶ L'angioplastie avec pose d'une endoprothèse coronaire est un acte devenu courant
- ▶ Face à ce marché l'offre est pléthorique
- ▶ Il existe une évolution permanente des matériaux constitutifs et des procédés de fabrication
  - ▶ Matériaux
    - ▶ Acier inoxydable « 316 L »
    - ▶ Alliages chrome Cobalt
    - ▶ Alliage à mémoire de forme (Nitinol)
    - ▶ Alliages résorbables
  - ▶ Ajout de principes actifs
    - ▶ Principes actifs
      - ▶ Agents anti-thrombotiques
      - ▶ Cytostatique (paclitaxel)
      - ▶ Immunosuppresseurs (sirolimus, ...)
    - ▶ Agents fixants
      - ▶ Avec ou sans
      - ▶ Résorbables ou non

# Contexte



- ▶ Le marquage CE ne semble pas un filtre pour la mise sur le marché
  - ▶ Les produits disparaissent aussi vite qu'ils sont apparus
- ▶ L'inscription à la LPPR n'est pas un filtre pour l'évaluation de la biocompatibilité
  - ▶ Mais oriente le marché
- ▶ De nouveaux matériaux, de nouveaux polymères, de nouveaux principes actifs vont être proposés
  - ▶ Sans connaître réellement la biocompatibilité de ceux déjà présents
  - ▶ Sans fournir d'informations pertinentes aux praticiens

# Objectifs

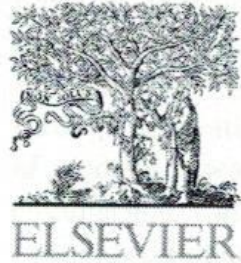
Nancy  
2018



- ▶ A partir d'un article récent proposant un nouveau concept
  - ▶ Analyser la méthodologie de l'article
  - ▶ Faire le point sur les exigences de biocompatibilité d'une endoprothèse coronaire
  - ▶ Faire le point sur ce que nous savons réellement à partir d'articles récents

# Objectifs

Nancy  
2018



Contents lists available at ScienceDirect

## Materials Science & Engineering C

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/msec](http://www.elsevier.com/locate/msec)



### PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for upregulated biocompatibility and drug storage



Zhibo Li<sup>a</sup>, Zhongyu Jiang<sup>b</sup>, Lei Zhao<sup>a</sup>, Xianrui Yang<sup>d</sup>, Jin Zhang<sup>b,c</sup>, Xianjing Song<sup>a</sup>, Bin Liu<sup>a,\*</sup>, Jianxun Ding<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, PR China

<sup>b</sup> Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, PR China

<sup>c</sup> College of Polymer Science and Engineering, State Key Laboratory of Polymer Materials Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, PR China

<sup>d</sup> State Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Orthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, PR China

# PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for up regulated biocompatibility and drug storage

Nancy  
2018



## ► Objectif du travail

- Fixer un complexe poly(L lactide) PEGylé sur une endoprothèse coronaire en acier inoxydable
  - Réduire le taux de resténose
- Comparaison entre deux polymères mPEG- PDLA et mPEG –PDLA/PLLA-PEG-PLLA

## ► Matériels et méthodes

- Plaques d'acier 316L (10 x 10 X 2 mm), polies, lavées.
- PLLA-PEG-PLLA (polymère commercialisé)
- Synthèse d'un mPEG-PDLA sylanisé
  - Préparation du mPEG-PDLA par réaction du mPEG sur du PDLA
  - Sylanisation par action de 3 aminopropyltriéthoxysilane

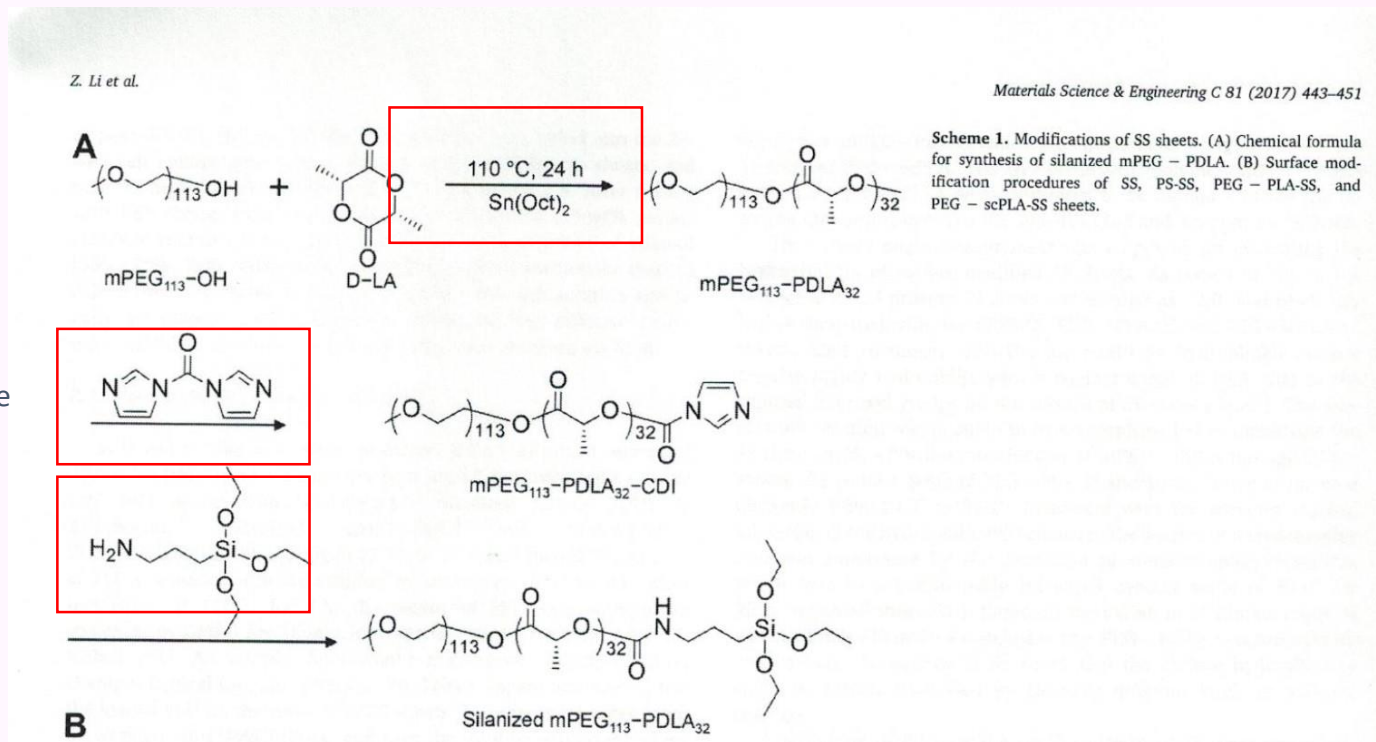


# PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for up regulated biocompatibility and drug storage



## ► Matériel et méthode

### ► Synthèse de m PEG-PDLA sylanisé





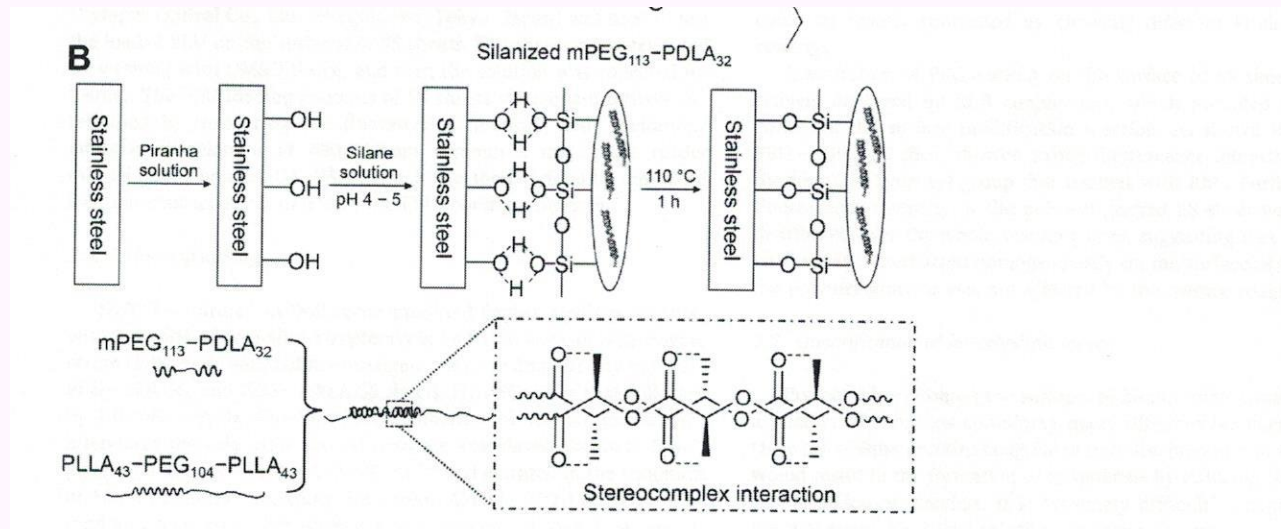
# PEGylated stereocomplex poly(lactide) coating of stent for up regulated biocompatibility and drug storage



## ► Matériels et méthodes

### ► Fixation des polymères sur les plaques d'acier

- Immersion des plaques dans une solution contenant de l'acide sulfurique et du peroxyde d'hydrogène (piranha solution / PS)
- mPEG- PDLA : Immersion dans des solutions contenant le polymère (DMSO)
- mPEG –PDLA/PLLA-PEG-PLLA : immersion dans des solutions contenant le mélange des deux polymères



# PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for up regulated biocompatibility and drug storage



## ▶ Matériels et méthodes

- ▶ Comparaison de l'hydrophilie des plaques d'acier inoxydable non modifiées/modifiées
- ▶ Quantification des capacités d'adsorption du fibrinogène (microscopie électronique)
- ▶ Quantification de l'adhésion des plaquettes et leur activation (microscopie électronique et comptage cellulaire)
- ▶ Evaluation de la capacité à fixer une molécule traceuse fluorescente sur les plaques d'acier inoxydable non modifiées/modifiées
- ▶ Cytocompatibilité: cultures de cellules endothéliales veineuses humaines ombilicales (HUVECs)
  - ▶ Capacité des cellules à se fixer sur les matériaux et à proliférer (7 jours)

# PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for up regulated biocompatibility and drug storage



## Résultats

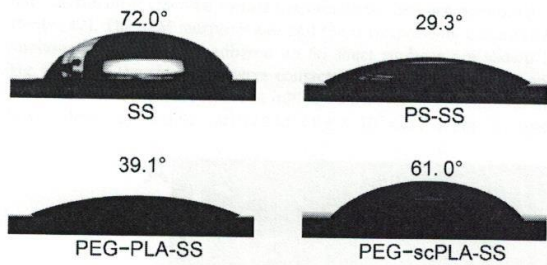
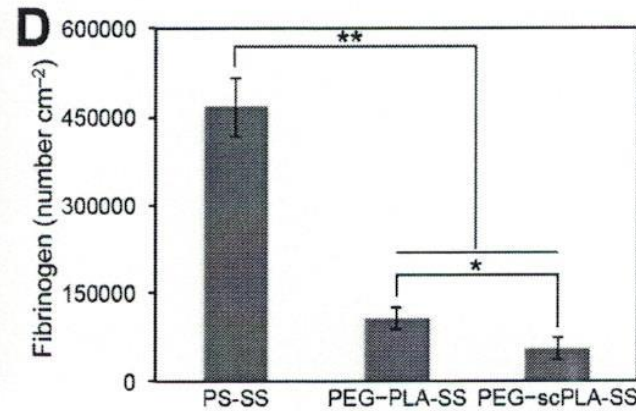


Fig. 2. Hydrophilicity change. Contact angle images of SS, PS-SS, PEG-PLA-SS, and PEG-scPLA-SS.



Nombre d'agglomérats de fibrinogène /unité de surface

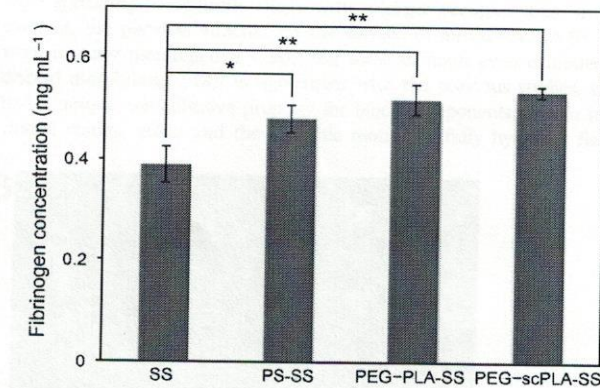
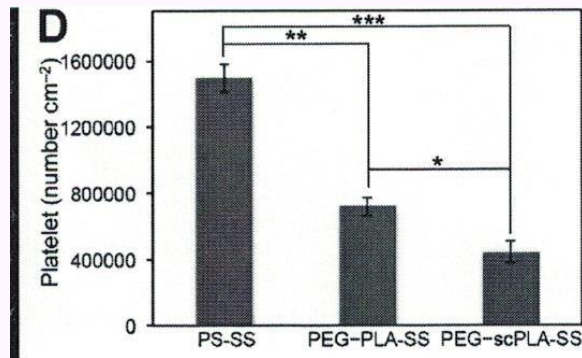
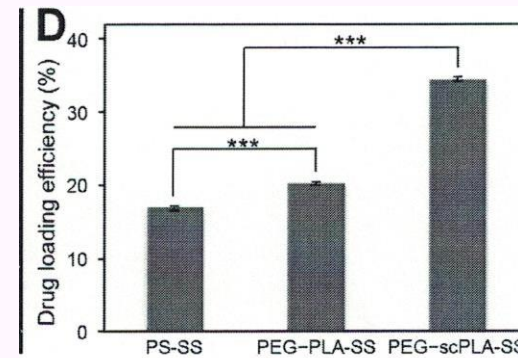


Fig. 4. Quantitative fibrinogen absorption. Fibrinogen concentrations of solutions treated with SS, PS-SS, PEG-PLA-SS, and PEG-scPLA-SS for 2 h at 37 °C. Results are presented as mean ± SD (n = 3; \*P < 0.05, \*\*P < 0.01).



Nombre de plaquettes adsorbées /unité de surface



Pourcentage de FLU adsorbé par les matériaux

# PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for up regulated biocompatibility and drug storage

Nancy  
2018



## ► Résultats

### ► Cytocompatibilité

► Prolifération cellulaire

► J7: PS > mPEG –PDLA/PLLA-PEG-PLLA > PEG-PLA

## ► Conclusions

► mPEG –PDLA/PLLA-PEG-PLLA possède les meilleures performances en termes de biocompatibilité, de réduction de thrombose, de capacité à fixer des PA.

► Le concept **a un avenir prometteur** pour servir de plateforme pour des applications incluant l'ingénierie tissulaire, la libération de PA, et ou des traitements anti-infectieux



# Que penser de cet article

- ▶ Il permet de réfléchir
  - ▶ A la biocompatibilité des endoprothèses métalliques
  - ▶ A la biocompatibilité des endoprothèses libérant des PA
  - ▶ A la biocompatibilité des polymères utilisés
  - ▶ Aux méthodes d'évaluation de la biocompatibilité utilisées
  
- ▶ Je vous propose d'utiliser trois articles récents pour y réfléchir



# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires

- ▶ Le point de vue de la norme
  - ▶ Dispositif implantable en contact avec le système vasculaire
    - ▶ 11 tests à réaliser
      - ▶ dont l'hémocompatibilité
  - ▶ Caractérisation chimique des matériaux
  - ▶ Caractérisation des substances extractibles/produits de dégradation
    - ▶ Métaux
    - ▶ Polymères

# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires



## ▶ Du point de vue de la clinique

### ▶ Tissu en contact : artères vasculaires athéromateuses

- ▶ Hématies

- ▶ Plaquettes

- ▶ Plaque d'athérome

- ▶ Artères

  - ▶ Cellules épithéliales artérielles

  - ▶ Cellules musculaires lisses

### ▶ Objectifs de l'endoprothèse

- ▶ Maintenir la lumière de l'artère ouverte après l'angioplastie

- ▶ Eviter la resténose liée à l'acte lui-même et/ou à l'implant



# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires



## ▶ Ce que l'on sait

### ▶ Endoprothèse vasculaire thrombogène

#### ▶ Correctif traitement antiagrégant plaquettaire

### ▶ Provoque la resténose

#### ▶ Par prolifération des cellules musculaires lisses qui migrent vers la lumière endothéliale

##### ▶ Développement des endoprothèses à libération d'agent antiprolifératif

##### ▶ Mais ré-endothélialisation ralentie donc maintien du risque de thrombotique

#### ▶ Il faut différencier l'hyperplasie néo-intimale (NIH) de la néo-athérosclérose (NA)

##### ▶ NA = Tissu constitué de macrophages et de dépôt lipidique avec un cœur nécrotique

# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires

Nancy  
2018



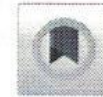
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY  
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION  
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 71, NO. 15, 2018

## THE PRESENT AND FUTURE

### STATE-OF-THE-ART REVIEW

# Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications



## Navigating Between Scylla and Charybdis

Juan Torrado, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Leo Buckley, PHARM D,<sup>a</sup> Ariel Durán, MD,<sup>b</sup> Pedro Trujillo, MD,<sup>b</sup> Stefano Toldo, PhD,<sup>a</sup> Juan Valle Raleigh, MD,<sup>c</sup> Antonio Abbate, MD, PhD,<sup>a,d</sup> Giuseppe Biondi-Zoccai, MD, MSTAT,<sup>e,f</sup> Luis A. Guzmán, MD<sup>a</sup>

# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires



## ▶ Endoprothèse métallique

▶ Thrombose dans l'endoprothèse par interaction directe entre les matériaux métalliques et les plaquettes

▶ Disparition du risque après endothélialisation du stent par prolifération des cellules endothéliales

▶ Le temps de la ré-endothélialisation peut varier et est stratégique pour la durée du tt antiagrégant plaquettaire

## ▶ Resténose intrastent

▶ Inflammation par interactions entre le tissu vasculaire et les matériaux avec une influence de la contrainte mécanique (type de lésion, angioplastie, taille de l'artère, taille du stent)

▶ Migration et prolifération des cellules musculaires lisses, production de collagène

▶ Risque permanent multifactoriel

# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires

Nancy  
2018



- ▶ Endoprothèse libérant un principe actif
  - ▶ Thrombose **tardive dans** l'endoprothèse (LST, VLST)
    - ▶ Retard à l'endothélialisation en lien avec les PA agissant sur la prolifération cellulaire?
    - ▶ Mal apposition ou rupture de la plaque ?
      - ▶ > 30 % de mal apposition serait un prédicteur de LST (selon les auteurs de l'article)
      - ▶ Liée à la calcification des lésions et ou un remodelage de la paroi du vaisseau
    - ▶ Réactions d'hypersensibilité localisées contre le métal, le polymère (résorbable ou non), le PA
      - ▶ Remodelage localisé de la paroi artérielle



# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires

## ▶ Endoprothèse libérant un principe actif

### ▶ Resténose

▶ Réduction du risque à court terme

▶ Mais apparition de resténose tardive à très tardive

▶ Réintervention au niveau de la lésion (TLR)

▶ Rôle du stent

▶ Endoprothèse de 1<sup>ère</sup> génération (acier 316L) aurait un résultat inférieur au 2<sup>ème</sup> génération (Cr-CO)

▶ Pas de différence entre les endoprothèses de 2<sup>ème</sup> génération

▶ Oui mais cela veut dire quoi?

# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires

Nancy  
2018



TABLE 2 Overview of Principal Characteristics of 1G- and 2G-DES With Published Large-Scale Randomized Controlled Trial Data

Stent Name (Manufacturer)	FDA Approval Date	Drug Eluted	Drug Mechanism of Action	Polymer Type	Drug Density	Kinetic of Drug-Elution	Metal Platform	Strut Thickness* ( $\mu\text{m}$ )
CYPHER (Johnson & Johnson)	4/2003	Sirolimus	Binds to and forms a complex with the FKBP12, which in turn inhibits the mTOR. Blocks progression of G1 to S in the cell cycle	PEVA and PBMA	1.4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	80% within 30 days; remainder released by the end of 90 days	SS	140
TAXUS Express <sup>2</sup> (Boston Scientific)	5/2004	Paclitaxel	Binds to $\beta$ -tubulin, which in turn stabilizes microtubules against depolymerization. Blocks cell migration and proliferation with cell cycle arrest in G0/G1 and G2/M	SIBS	1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	<10% at 30 days; ~90% remains sequestered within the polymer formulation without further measurable release	SS	132
TAXUS Liberté (Boston Scientific)	5/2009			SIBS	1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	<10% at 30 days; ~90% remains sequestered within the polymer formulation without further measurable release	SS	97
XIENCE V <sup>†</sup> (Abbott Vascular)	7/2008	Everolimus	Semisynthetic derivative of sirolimus with similar effects. Adds more lipophilic properties	PVDF-HFP and PBMA	1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	80% within 30 days; remainder released by the end of 120 days	CoCr	81
PROMUS Element (Boston Scientific)	11/2011			PVDF-HFP and PBMA	1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	80% within 30 days; remainder released by the end of 120 days	PtCr	81
ENDEAVOR (Medtronic)	2/2008	Zotarolimus	Semisynthetic derivative of sirolimus with similar effects. Adds more potent suppression of the lymphocyte-mediated local inflammatory reaction	PC	1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	95% within 14 days; remainder released by the end of 30 days	CoCr	91
RESOLUTE (Medtronic)	2/2012			C10, C19, and PVP	1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	~70% within 30 days; remainder released by the end of 120 days	CoCr	91

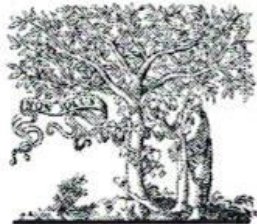
\*Based on a 3-mm stent, without adding the polymer thickness. †XIENCE V (Abbott Vascular) and PROMUS (Boston Scientific) are identical stents sold by the respective companies under different brand names.

1G-DES = first-generation drug-eluting stent(s); 2G-DES = second-generation drug-eluting stent(s); C10 = polybutyl methacrylate; C19 = polyhexyl methacrylate, polyvinyl acetate; CoCr = cobalt chromium alloy; FKBP12 = FK-binding protein 12; mTOR = mammalian target of rapamycin; PBMA = poly n-butyl methacrylate; PC = phosphorylcholine; PEVA = polyethylene-co-vinyl acetate; PtCr = platinum chromium alloy; PVDF-HFP = polyvinylidene fluoride co-hexafluoropropylene; PVP = polyvinyl pyrrolidone; SIBS = poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene); SS = stainless steel.



# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires métalliques

Nancy  
2018



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Alloys and Compounds

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jalcom>



Review

2017

### Study of corrosion in biocompatible metals for implants: A review



CrossMark

N.S. Manam <sup>a</sup>, W.S.W. Harun <sup>b,\*</sup>, D.N.A. Shri <sup>b</sup>, S.A.C. Ghani <sup>b</sup>, T. Kurniawan <sup>c</sup>, M.H. Ismail <sup>d</sup>,  
M.H.I. Ibrahim <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Institute of Postgraduate Studies, Universiti Malaysia Pahang, Lebuhraya Tun Razak, 26300, Gambang, Kuantan, Pahang, Malaysia

<sup>b</sup> Green Research of Advanced Materials Laboratory (Grams Lab), Human Engineering Group, Faculty of Mechanical Engineering, Universiti Malaysia Pahang, 26600, Pekan, Pahang, Malaysia

<sup>c</sup> Corrosion & Fracture Focus Group, Faculty of Mechanical Engineering, Universiti Malaysia Pahang, 26600, Pekan, Pahang, Malaysia

<sup>d</sup> Faculty of Mechanical Engineering Universiti Teknologi MARA, Shah Alam, Selangor, Malaysia

<sup>e</sup> Faculty of Mechanical and Manufacturing Engineering, Universiti Tun Hussien Onn Malaysia, 86400, Parit Raja, Batu Pahat, Johor, Malaysia



# Biocompatibilité des endoprothèses coronaires métalliques

Nancy  
2018



## ► Corrosion des implants

### ► Milieu biologique corrosif

- Alliage Chrome-Cobalt ( CoCrMo, CoNiCrMO) plus résistant que les aciers inoxydables
- Acier inoxydable représenté essentiellement par le 316 L

### ► Conséquences

- Phénomène peu étudié pour les endoprothèses coronaires
- Libération de particules
  - Inflammation
  - Réactions immunes spécifiques
- Toxicité inférieure des composants issus de aciers inoxydables/Alliages non ferreux

# Biocompatibilité du PLA et des ses copolymères

Nancy  
2018


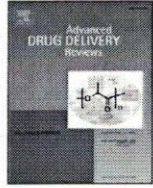


Advanced Drug Delivery Reviews 107 (2016) 153–162

Contents lists available at ScienceDirect

**Advanced Drug Delivery Reviews**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/addr](http://www.elsevier.com/locate/addr)


 

---

## Biocompatibility and safety of PLA and its copolymers☆

Yuval Ramot <sup>a</sup>, Moran Haim-Zada <sup>b</sup>, Abraham J. Domb <sup>b</sup>, Abraham Nyska <sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Hadassah–Hebrew University Medical Center, Jerusalem 9112001, Israel  
<sup>b</sup> Institute for Drug Research, School of Pharmacy, Faculty of Medicine, The Hebrew University of Jerusalem, Ein Kerem, Jerusalem, Israel  
<sup>c</sup> Tel Aviv University, Tel Aviv, and Consultant in Toxicologic Pathology, Timrat, Israel

 CrossMark

---

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Article history:</i> Received 26 December 2015 Received in revised form 24 March 2016 Accepted 26 March 2016 Available online 4 April 2016</p> <p><i>Keywords:</i> PLA Biocompatibility Toxicity PLGL Polymers Degradable materials</p>	<p>PLA and its copolymers are commonly used for a wide variety of applications. While they are considered to be biocompatible, side effects resulting from their implantation have been reported. The implantation of biomaterials always results in a foreign body reaction. Such a reaction has also been reported following PLA and its copolymers. This article reviews the process of inflammatory reaction that is to be expected following implantation of PLA, and it highlights specific cases in which the inflammatory reaction can result in safety concerns. The authors also review selected cases from different medical fields to demonstrate possible clinical side effects resulting from its use.</p> <p>© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.</p>



# Biocompatibilité du PLA et des ses copolymères

- ▶ Le polymère est associé à l'endoprothèse libérant un principe actif
  - ▶ Endoprothèse sans polymère
  - ▶ Endoprothèses avec polymère non résorbable
  - ▶ Endoprothèses avec polymère résorbable
- ▶ Le polymère résorbable permet
  - ▶ De contrôler la libération de PA
  - ▶ De réduire les interactions endoprothèses-tissu vasculaire sur le long terme
    - ▶ En les réduisant à l'interaction métal - tissu

# Biocompatibilité du PLA et des ses copolymères



- ▶ Quasi absence d'études de biocompatibilité sur les polymères non résorbables

TABLE 4. Overview of Principal Characteristics of 1G- and 2G-DES With Published Large-Scale Randomized Controlled Trial Data

Stent Name (Manufacturer)	FDA Approval Date	Drug Eluted	Drug Mechanism of Action	Polymer Type	Drug Density	Kinetic of Drug-Elution	Metal Platform	Strut Thickness* (µm)
CYPHER (Johnson & Johnson)	4/2003	Sirolimus	Binds to and forms a complex with the FKBP12, which in turn inhibits the mTOR. Blocks progression of G1 to S in the cell cycle	PEVA and PBMA	1.4 µg/mm <sup>2</sup>	80% within 30 days; remainder released by the end of 90 days	SS	140
TAXUS Express <sup>2</sup> (Boston Scientific)	5/2004	Paclitaxel	Binds to β-tubulin, which in turn stabilizes microtubules against depolymerization. Blocks cell migration and proliferation with cell cycle arrest in G0/G1 and G2/M	SIBS	1 µg/mm <sup>2</sup>	<10% at 30 days; ~90% remains sequestered within the polymer formulation without further measurable release	SS	132
TAXUS Liberté (Boston Scientific)	5/2009			SIBS	1 µg/mm <sup>2</sup>	<10% at 30 days; ~90% remains sequestered within the polymer formulation without further measurable release	SS	97
XIENCE V† (Abbott Vascular)	7/2008	Everolimus	Semisynthetic derivative of sirolimus with similar effects. Adds more lipophilic properties	PVDF-HFP and PBMA	1 µg/mm <sup>2</sup>	80% within 30 days; remainder released by the end of 120 days	CoCr	81
PROMUS Element (Boston Scientific)	11/2011			PVDF-HFP and PBMA	1 µg/mm <sup>2</sup>	80% within 30 days; remainder released by the end of 120 days	PtCr	81
ENDEAVOR (Medtronic)	2/2008	Zotarolimus	Semisynthetic derivative of sirolimus with similar effects. Adds more potent suppression of the lymphocyte-mediated local inflammatory reaction	PC	1 µg/mm <sup>2</sup>	95% within 14 days; remainder released by the end of 30 days	CoCr	91
RESOLUTE (Medtronic)	2/2012			C10, C19, and PVP	1 µg/mm <sup>2</sup>	~70% within 30 days; remainder released by the end of 120 days	CoCr	91

\*Based on a 3-mm stent, without adding the polymer thickness. †XIENCE V (Abbott Vascular) and PROMUS (Boston Scientific) are identical stents sold by the respective companies under different brand names.

1G-DES = first-generation drug-eluting stent(s); 2G-DES = second-generation drug-eluting stent(s); C10 = polybutyl methacrylate; C19 = polyhexyl methacrylate, polyvinyl acetate; CoCr = cobalt chromium alloy; FKBP12 = FK-binding protein 12; mTOR = mammalian target of rapamycin; PBMA = poly n-butyl methacrylate; PC = phosphorylcholine; PEVA = polyethylene-co-vinyl acetate; PtCr = platinum chromium alloy; PVDF-HFP = polyvinylidene fluoride co-hexafluoropropylene; PVP = polyvinyl pyrrolidone; SIBS = poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene); SS = stainless steel.





# Biocompatibilité du PLA et des ses copolymères



- ▶ Quels sont les polymères résorbables utilisés ?
  - ▶ Acide Polylactique (PLA)
  - ▶ Acide PolyL Lactique (PLLA)
  - ▶ Acide Polylactide-coglycolide (PLGA)
  - ▶ Acide polylactide co coprolactone (PLC)

**TABLE 3 Overview of Most Extensively Studied Biodegradable Polymer-Based-DES With Published Large-Scale Registries or Randomized Controlled Trial Data**

Stent Name (Manufacturer)	Drug Eluted	Drug Mechanism of Action	FDA Approved	Polymer Type
BioMatrix Flex (Biosensors)	Biolimus A-9	Semisynthetic sirolimus derivate with 10× higher lipophilicity	No	PLA
Nobori+ (Terumo)	Biolimus A-9		No	PLA
Ultimaster (Terumo)	Sirolimus	See Table 2	No	PDLLA and PCL
Yukon Choice PC (Translumina)	Sirolimus		No	PLA and shellac
ORSIRO (Biotronik)	Sirolimus		No	PLLA
MiStent (Micell Technologies)	Crystalline sirolimus	Crystalline form of sirolimus provides additional control over drug delivery and allows the drug to remain in the tissue and to be eluted for longer periods	No	PLGA
DESyne BD (Elixir Medical)	Novolimus	Semisynthetic sirolimus derivate produce by removal of methyl-group of C16	No	PLA
SYNERGY (Boston Scientific)	Everolimus	See Table 2	Yes	PLGA
Combo DTS (OrbusNeich Medical)	EPC (anti-CD34 antibodies) + sirolimus	Anti-CD34 antibodies are immobilized on the surface of the stent and capture circulating endothelial progenitor cells promoting differentiation and re-endothelialization	No	PLA, PLGA and CAP



# Biocompatibilité du PLA et des ses copolymères

## ▶ Dans des modèles de cultures cellulaires

- ▶ PLA induirait la transformation des Macrophages M1 (pro-inflammatoire) en Macrophages M2 (anti-inflammatoire)
  - ▶ Réduction de la production de  $TNF\alpha$  (marqueur de l'activation des macrophages M1)
  - ▶ Augmentation de la sécrétion de stabilin-1 (marqueur de l'activation des macrophages M2)

## ▶ Dans des modèles d'implantation sous-cutanée

- ▶ Il n'a pas été observé d'augmentation des réactions inflammatoires au cours de la résorption
- ▶ Mais après 100 semaines d'implantation, une augmentation de l'activité cellulaire autour de l'implant est observée suggérant une réaction à l'étape finale de résorption du matériau
  - ▶ Causes mécaniques (débris du matériau)
  - ▶ Causes chimiques (modification de l'homéostasie de l'environnement)



# Biocompatibilité du PLA et des ses copolymères

- ▶ Dans des modèles d'implantation musculaire chez le rat
  - ▶ Observation de cas de fibrosarcomes après plus de 100 semaines de suivi
  - ▶ Phénomène fréquent avec les rongeurs
  - ▶ Observé avec de nombreux matériaux sans propriété tumorigène (polymériques ou autres)
  - ▶ Mécanisme inconnu
- ▶ Dans des modèles in vitro
  - ▶ Absence d'action sur les érythrocytes (morphologie, hémolyse)
  - ▶ Activation de la coagulation mais dans des faibles proportions
    - ▶ Quel effet dose?



# Biocompatibilité du PLA et des ses copolymères



## ► Toxicité des produits de dégradation

- Le produit de dégradation final est de l'acide lactique

- Le risque lié à l'acidité dépend de la taille de l'implant, de sa vitesse de dégradation

- Le pH de la solution d'acide lactique obtenu est compris entre 4 et 5

- Généralement rapidement neutralisé par les fluides biologiques

# Conclusions

## ▶ Que penser de l'article?

### ▶ Intellectuellement intéressant

- ▶ Propose une nouvelle méthode de traitement de l'**acier inoxydable**
- ▶ Pour réduire le risque de thrombose
- ▶ Pour fixer des principes actifs

### ▶ Ne répond pas à la question posée dans le titre

- ▶ Augmentation de la biocompatibilité des endoprothèses coronaires
- ▶ Ne répond pas totalement à la capacité à fixer des PA
- ▶ Ne justifie pas l'intérêt de fixer un PA si le matériau est biocompatible

### ▶ Méthodologiquement discutable

- ▶ Peut-on réfléchir aujourd'hui à des endoprothèses en acier inoxydable (à partir de plaques) ?
- ▶ Que se passe-t-il lorsque le polymère est résorbé si l'endoprothèse n'est pas endothélialisée ?
- ▶ La toxicité des produits de synthèse n'a pas été envisagée



# Conclusions sur la biocompatibilité



- ▶ Il faut avoir une réflexion pragmatique
  - ▶ Beaucoup d'endoprothèses ont été mises sur le marché sur la base de ce type de publications
  - ▶ Les causes des resténoses ont été (?) mises en évidence à coup de méta-analyses qui évoquent parfois des problèmes de biocompatibilité sans pouvoir les prouver.
  - ▶ Les méthodes de caractérisation proposées dans la nouvelle version de la norme EN ISO 10 993 seront difficilement applicables
    - ▶ Quelles seront les interventions des ON?
  - ▶ Les méthodes de validation de la biocompatibilité seront également difficilement applicables
    - ▶ Quelles seront les interventions de l'ON?
- ▶ Il est impératif que le pharmacien hospitalier exige dans les dossiers les études de biocompatibilité
  - ▶ Qu'il se les approprie et en fasse une étude critique



► Merci pour votre attention