



OCTOBRE 2018
16-17-18

06 83 01 11 02 10 11 00 01 11 00 04
www.jnmd.com



Medical Devices: Evidence and Research, Nov 2017

MacDonald MH, Wang AY, Clymer JW, Hutchinson RW, Kocharian R

An *in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models

Fabien NATIVEL

CHU Nantes

Le 17 octobre 2018



EURO-PHARMAT

DECLARATIONS LIENS D'INTERÊTS



▶ Aucun

Objectif



Réfléchir à la biocompatibilité des hémostatiques à partir d'un article « *An in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models ».

Référentiel



► Norme NF EN ISO 10993-4

► Exigences générales pour évaluer les interactions des DM avec le sang

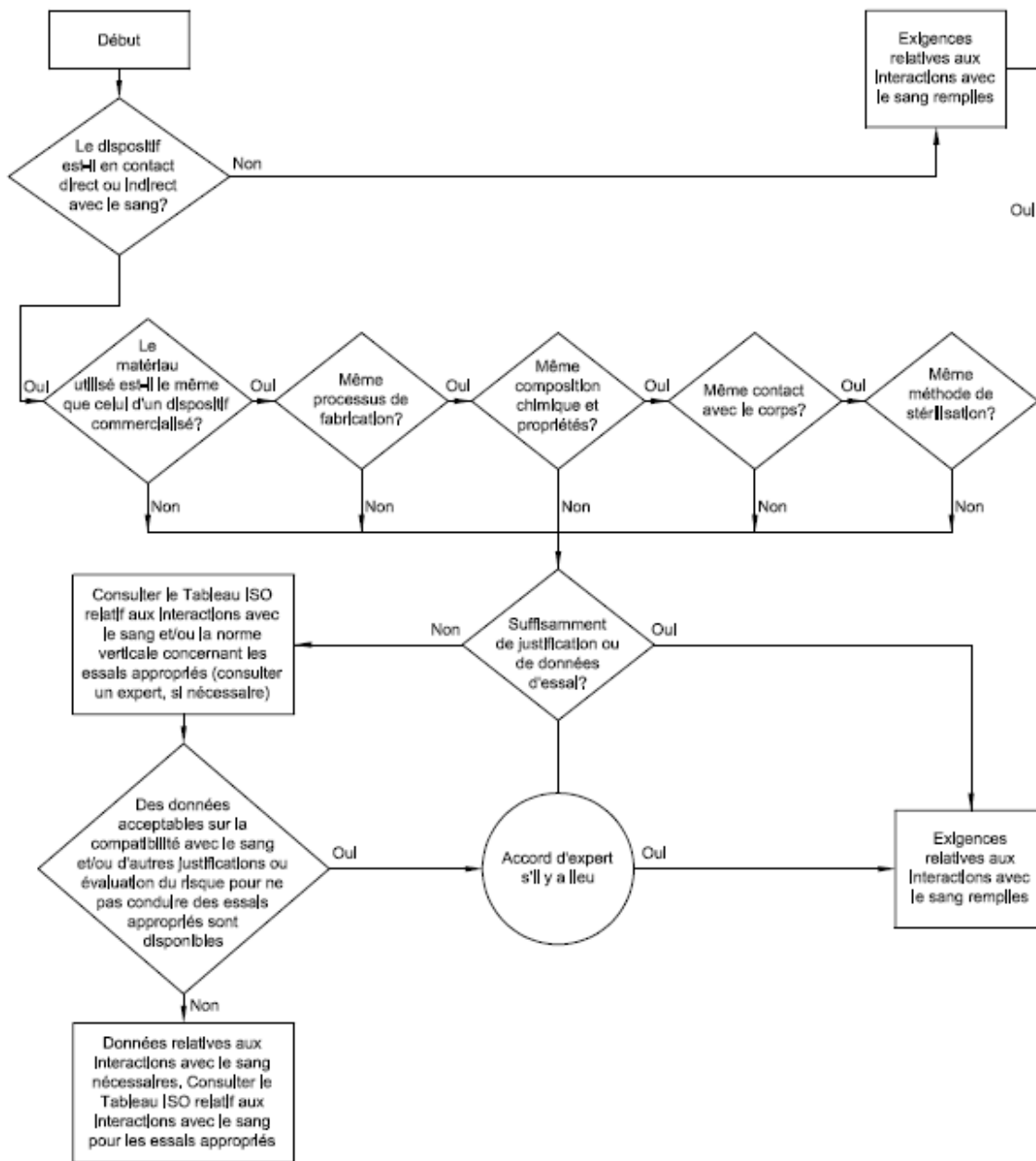


Figure 1 — Organigramme visant à déterminer si des essais relatifs à l'interaction avec le sang sont nécessaires



Tableau 1 — Dispositifs ou composants de dispositifs en contact avec le sang et les catégories d'essais appropriées — Dispositifs communiquant avec l'extérieur

Exemples de dispositifs	Catégorie d'essai				
	Thrombose	Coagulation	Plaquettes	Hématologie	Système du complément
Dispositifs d'athérectomie				x ^a	
Moniteurs sanguins	x			x ^a	
Équipement de stockage et d'administration du sang, dispositifs de recueil du sang, ensembles d'extension		x	x	x ^a	
Système d'oxygénateurs extracorporels à membrane, équipement d'hémodialyse/hémofiltration, dispositifs percutanés d'assistance circulatoire	x	x	x	x	x
Cathéters, sondes, endoscopes intravasculaires, ultrason intravasculaire, systèmes laser, cathéters de perfusion coronariens rétrogrades	x	x			
Dispositifs d'adsorption de substances sanguines spécifiques		x	x	x ^a	
Équipement d'aphérèse donneur et thérapeutique		x	x	x	x

^a Essais d'hémolyse uniquement.

Hémostatiques chirurgicaux ??

Liste non exhaustive : peu d'exemples de DM

=> Les hémostatiques ne sont pas clairement notifiés dans la norme !



Tableau 2 — Dispositifs ou composants de dispositifs en contact avec le sang et les catégories d'essais appropriées — Dispositifs implantés

Exemples de dispositifs	Catégorie d'essai				
	Thrombose	Coagulation	Plaquettes	Hématologie	Système du complément
Anneaux d'annuloplastie, valves cardiaques mécaniques	x			x ^a	
Pompes intra-aortiques à ballonnet	x	x	x	x	x
Cœurs totalement artificiels, dispositifs d'assistance ventriculaire	x			x	
Dispositifs d'embolisation				x ^a	
Greffes endovasculaires	x			x ^a	
Défibrillateurs implantables et défibrillateurs cardioverters	x			x ^a	
Dérivations de pacemakers	x			x ^a	
Filtre leucocytaire		x	x	x ^a	
Greffes et plaques vasculaires prothétiques (synthétiques), y compris les shunts artérioveineux	x			x ^a	
Stents	x			x ^a	
Valves cardiaques tissulaires	x			x ^a	
Greffes et plaques vasculaires tissulaires, y compris les shunts artérioveineux	x			x ^a	
Filtres pour la veine cave	x			x ^a	

^a Essais d'hémolyse uniquement.



L'Hémostase

- ▶ Réponse physiologique permettant le maintien de l'intégrité d'un vaisseau lors d'une agression vasculaire
- ▶ 3 aspects essentiels
 - ▶ Hémostase primaire
 - ▶ Vasoconstriction vasculaire / adhésion plaquettaire / agrégation plaquettaire
 - ▶ Aboutit à la formation d'un agrégat plaquettaire (« clou plaquettaire »)
 - ▶ Coagulation
 - ▶ Aboutit à la consolidation de l'agrégat plaquettaire par la formation d'un réseau de fibrine
 - ▶ Fibrinolyse
 - ▶ Après réparation, lyse du caillot fibrino-érythro-plaquettaire et maintien de la perméabilité vasculaire

Platelets and Primary Haemostasis, Clemetson, 2012
Haemostasis, *Batty and al.*, Surgery, nov 2010

Les hémostatiques chirurgicaux - Biomatériaux

Nancy
2018



▶ A action spécifique sur l'hémostase

- ▶ Alginate de calcium (échange $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ et activation plaquettaire)

- ▶ Gélatine avec thrombine

 - ▶ Gélatine : action mécanique par gonflement et comblement de plaie

 - ▶ Thrombine : enzyme ayant un rôle important en déclenchant la 1^{ère} phase de la cascade des réactions de coagulation

- ▶ Colle de fibrine

 - ▶ Fibrine : Protéine issue du fibrinogène sous l'action de la thrombine lors de la coagulation sanguine

- ▶ Collagène (interaction avec les récepteurs plaquettaires et activation des facteurs de coagulation (XII et VIII))

 - ▶ +/- imprégné d'antibiotiques

 - ▶ +/- imprégné de fibrinogène et de thrombine

▶ A action non spécifique sur l'hémostase

- ▶ Amidon (action mécanique)

- ▶ Cellulose (action mécanique par compression et support à l'adhésion plaquettaire)

- ▶ Gélatine (action mécanique par gonflement)

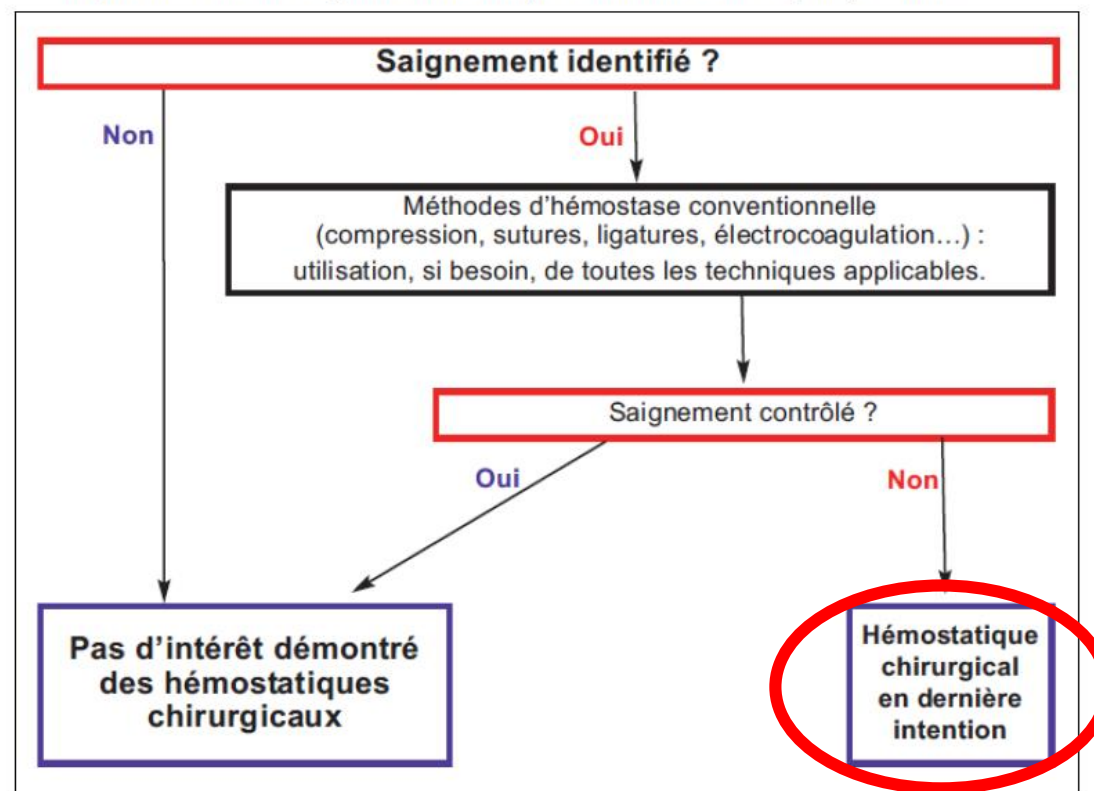
- ▶ Aldéhydes - Colles (agent d'étanchéité par liaison chimique amide)

Rapport HAS – Juin 2011

Nancy
2018



Figure 3 : Place des agents hémostatiques dans l'hémostase peropératoire.



L'utilisation est recommandée:

- en l'absence d'un saignement identifié
- en présence d'un saignement identifié, en alternative aux méthodes conventionnelles d'hémostase chirurgicale.

Hémostatiques chirurgicaux idéaux



- ▶ Pour être hémostatique, le DM doit :
 - ▶ Permettre une adhésion plaquettaire suffisante par sa structure
 - ▶ Absorber du sang par capillarité
 - ▶ Activer la coagulation
 - ▶ Eviter l'étape de fibrinolyse

- ▶ Biodégradable ?
 - ▶ si implantable -> Matériaux étrangers

- ▶ **Biocompatible**
 - ▶ Le matériaux
 - ▶ Les produits de dégradation

An *in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models

Nancy
2018



► Objectifs

- Etude comparative sur l'efficacité de poudres hémostatiques sur modèles *in vivo*.
- Etudier l'efficacité d'un nouvel hémostatique à action mécanique Surgicel® powder en comparaison avec d'autres hémostatiques
 - Hémostatique développé pour les chirurgies ouvertes et laparoscopiques.
- Surgicel® Powder (Ethicon) => Cellulose oxydée régénérée
- Arista® AH Absorbable Hemostatic Particles (Medafor) => Amidon purifié
- PerClot® Polysaccharide Hemostatic System (Cryolife) => Amidon purifié
- Traumastem P® Sterile Resorbable Haemostatic Powder (Bioster) => Cellulose oxydée non régénérée
- Instantaneous® Compound Microporous Polysaccharide Haemostatic Powder (Shandong Success Pharmaceutical Technology Co.) => Polysaccharide chinois ?



Surgicel® powder
(Ethicon)

An *in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models

Nancy
2018



▶ Matériels et méthodes

- ▶ Modèle de biopsie de foie porcin (6mm x 3mm)

- ▶ Saignements mineurs et modérés (?)

- ▶ Tamponnades hémostatique (pression successive de 30s)

- ▶ Hémostatiques testés

- ▶ Arista®

- ▶ PerClot®

- ▶ Surgicel®

- ▶ Contrôle négatif Telfa® (Covidien) (pansement non adhérent)

- ▶ Tests effectués : Hémostase obtenue dans les 10 minutes et Temps d'hémostase (TTH) (N = 5)

An *in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models



► Matériels et méthodes

► Modèle d'abrasion du foie porcin (3cm x 3cm)

► Saignements doux et diffus (?)

► Tamponnades hémostatique (pression successive de 30s)

► Hémostatiques testés

- Arista®
- PerClot®
- Surgicel®
- Traumastem P®
- Instantaneous®
- Contrôle négatif Telfa® (Covidien) (pansement non adhérent)

► Tests effectués : Hémostase obtenue dans les 10 minutes et Temps d'hémostase (TTH) (N=5)

An *in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models



Raisonnement non en surface mais en quantité de matériaux ?
Quantité nécessaire pour recouvrir la plaie ?

Table 1 Punch biopsy model effective hemostasis (hemostasis within 10 minutes)

Treatment	75 mg application	125 mg application	Combined data	p-value* (vs SP)
Negative control	-	-	0/10 (0%)	<0.001
AR	10/10	10/10	20/20 (100%)	1.000
PC	7/10	8/10	15/20 (75%)	0.047
SP	10/10	10/10	20/20 (100%)	-

Note: *For combined (75 and 125 mg) data.

Abbreviations: AR, Arista™ AH Absorbable Hemostatic Particles; PC, PerClot® Polysaccharide Hemostatic System; SP, Surgicel® Powder – Absorbable Hemostatic Powder.

Table 3 Abrasion model effective hemostasis (hemostasis within 10 minutes)

Treatment	300 mg application	p-value (vs SP)
Negative control	0/10 (0.0%)	<0.001
AR	4/15 (27%)	<0.001
IP	4/15 (27%)	<0.001
PC	7/15 (47%)	0.002
TP	3/15 (20%)	<0.001
SP	15/15 (100%)	-

Abbreviations: AR, Arista™ AH Absorbable Hemostatic Particles; IP, Instantaneous® Compound Microporous Polysaccharide Haemostatic Powder; PC, PerClot® Polysaccharide Hemostatic System; SP, Surgicel® Powder – Absorbable Hemostatic Powder; TP, Traumastem P Sterile Resorbable Haemostatic Powder.

Hémostase obtenue dans les 10 minutes : Non définie dans les tests de biocompatibilité de la Norme 10993-4

An *in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models

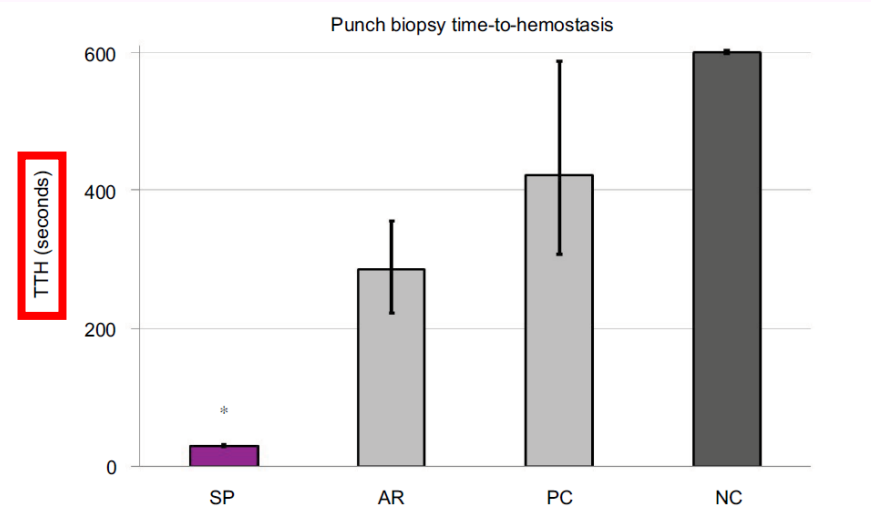


Figure 1 Punch biopsy median time-to-hemostasis for the test products and negative control. Error bars represent the 95% confidence interval of the median. *SP promoted hemostasis significantly faster than AR and PC ($p < 0.001$).

Abbreviations: SP, Surgicel® Powder – Absorbable Hemostatic Powder; AR, Arista™ AH Absorbable Hemostatic Particles; PC, PerClot® Polysaccharide Hemostatic System; NC, negative control (tamponade alone); TTH, time-to-hemostasis.

TTH : Moment où la dernière tamponnade à stopper le saignement
Temps de saignement : Aucune notion de tamponnade

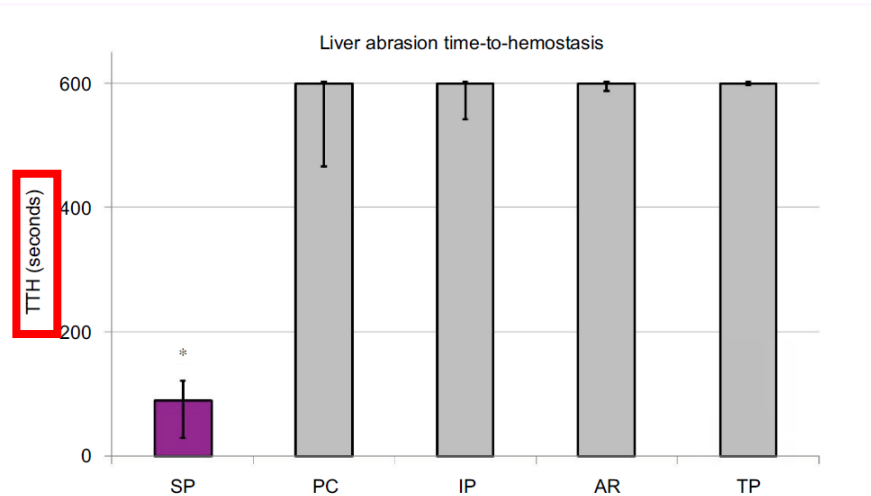


Figure 2 Liver abrasion median time-to-hemostasis for the test products and negative control. Times greater than 10 minutes were recorded as 10 minutes. Error bars represent the 95% confidence interval of the median. *SP promoted hemostasis significantly faster than PC, IP, AR and TP ($p < 0.001$).

Abbreviations: SP, Surgicel® Powder – Absorbable Hemostatic Powder; AR, Arista™ AH Absorbable Hemostatic Particles; PC, PerClot® Polysaccharide Hemostatic System; IP, Instantaneous® Compound Microporous Polysaccharide Haemostatic Powder, TP, Traumastem P Sterile Resorbable Haemostatic Powder; TTH, time-to-hemostasis.

TTH : -> pourrait s'apparenter à un Temps de saignement standard selon la Norme 10993-4

An *in vivo* comparison of the efficacy of hemostatic powders, using two porcine bleeding models

Nancy
2018



► Conclusion

In conclusion, in these two models of mild to moderate bleeding using adequate coverage of the bleeding sites, Surgicel® Powder demonstrated faster and more effective hemostasis than comparator products, and this was independent of the amount of powder used.

► Discussion et limites

- Pas d'études sur les saignements sévères
- Aucun test de cytotoxicité
- Seul un test d'hémocompatibilité dans l'article
 - TTH = Temps de saignement standard



Quelles études de biocompatibilité sont à effectuer sur les hémostatiques chirurgicaux de contact ?

Tableau A.1 — Essais d'évaluation à prendre en considération

Classification de dispositif médical par			Effet biologique								
Catégorie	Nature du contact avec le corps humain (voir 5.2) Contact	Durée de contact (voir 5.3) A — limitée (≤ 24 h) B — prolongée (> 24 h à 30 jours) C — permanente (> 30 jours)	Cytotoxicité	Sensibilisation	Irritation ou réaction intradermique	Toxicité systémique (aiguë)	Toxicité subaiguë (toxicité subaiguë)	Génotoxicité	Implantation	Hémocompatibilité	
Dispositifs au contact d'une surface	Peau	A	X ^a	X	X						
		B	X	X	X						
		C	X	X	X						
	Muqueuse	A	X	X	X						
		B	X	X	X						
		C	X	X	X		X	X			
	Surface lésée ou endommagée	A	X	X	X						
		B	X	X	X						
		C	X	X	X		X	X			
Dispositifs communiquant avec l'extérieur	De façon indirecte avec le circuit sanguin	A	X	X	X	X				X	
		B	X	X	X	X				X	
		C	X	X		X	X	X		X	
	Tissus, os, dentine	A	X	X	X						
		B	X	X	X	X	X	X	X		
		C	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Circulation sanguine	A	X	X	X	X					X
		B	X	X	X	X	X	X	X	X	X
		C	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispositifs implantables	Os, tissus	A	X	X	X						
		B	X	X	X	X	X	X	X		
		C	X	X	X	X	X	X	X		
	Sang	A	X	X	X	X	X		X	X	
		B	X	X	X	X	X	X	X	X	
		C	X	X	X	X	X	X	X	X	



Nancy
2018



Cytotoxicité

-> **NF EN ISO 10993-5**

Sensibilisation et Irritation

-> **NF EN ISO 10993-10**

Toxicité systémique

-> **NF EN ISO 10993-11**

Génotoxicité (si durée de contact prolongée)

-> **NF EN ISO 10993-3**

Implantation (si durée de contact prolongée)

-> **NF EN ISO 10993-6**

Hémocompatibilité

-> **NF EN ISO 10993-4**

Identification et quantification de produits de
dégradation de DM à base de polymères

-> **NF EN ISO 10993-13**

Tableau 3 — Dispositifs communiquant avec l'extérieur

Catégorie d'essai	Méthode d'évaluation	Commentaires
Thrombose	Pourcentage d'occlusion	
	Diminution du débit	
	Analyse gravimétrique (poids du thrombus)	
	Microscopie optique (plaquettes adhérentes, leucocytes, agrégats, érythrocytes, fibrine, etc.)	
	Chute de pression à travers le dispositif	
	Anticorps marqués	
Coagulation	Microscope électronique à balayage (adhésion plaquettaire et agrégation; morphologie des plaquettes et leucocytes, fibrine)	
	PTT (non activé)	
Plaquettes	Génération de thrombine: dosage des facteurs spécifiques de coagulation FPA, Dimère-D, F ₁₊₂ , TAT	
	Numération / adhésion plaquettaire	
	Agrégation plaquettaire	
	Temps de saignement standard	
	Analyse de la fonction plaquettaire	
	PF-4, β-TG; thromboxane B2	
	Marqueurs de l'activation plaquettaire	
	Microparticules plaquettaires	
	Imagerie gamma de plaquettes radiomarquées à ¹¹¹ In	Le marquage à l'In est recommandé pour les dispositifs à usage prolongé ou répété (> 24 h à 30 jours) et contact permanent (> 30 jours)
	Hématologie	Numération leucocytaire absolue ou non
Activation leucocytaire		
Hémolyse		
Système du complément	Numération des réticulocytes; produits de relargage spécifiques de l'activation des cellules sanguines périphériques (c.-à-d. granulocytes)	
	C3a, C5a, TCC, Bb, iC3b, C4d, SC5b-9, CH 50, C3 convertase, C5 convertase	

NF EN ISO 10993-4



Tableau 4 — Dispositifs implantés

Catégorie d'essai	Méthode	Commentaires
Thrombose	Microscopie électronique à balayage (adhésion et agrégation plaquettaire); morphologie des plaquettes et leucocytes, fibrine	
	Pourcentage d'occlusion	
	Diminution du débit	
	Anticorps marqués	
Coagulation	Autopsie des dispositifs (macroscopique et microscopique); histopathologie	
	Autopsie des organes distaux (macroscopique et microscopique); histopathologie	
	Dosage de facteurs spécifiques de coagulation FPA, Dimère-D, F ₁₊₂ , PAC-1, S-12, TAT	
Plaquettes	PTT (non activé), PT, TT; fibrinogène plasmatique; FDP	
	PF-4, β-TG; thromboxane B2	
Hématologie	Marqueurs de l'activation plaquettaire	
	Microparticules plaquettaires	
	Imagerie par gamma de plaquettes radiomarquées. Marquage à ¹¹¹ In de survie plaquettaire	
	Analyse de la fonction plaquettaire	
	Numération / adhésion plaquettaire	
Système du complément	Agrégation plaquettaire	
	Numération leucocytaire absolue ou non	
	Activation leucocytaire	
	Hémolyse	
Système du complément	Numération des réticulocytes; produits de relargage spécifiques de l'activation des cellules sanguines périphériques (c.-à-d. granulocytes)	
	C3a, C5a, TCC, Bb, iC3b, C4d, SC5b-9, CH 50, C3 convertase, C5 convertase	



Tests potentiels à faire ?

▶ Hémostase primaire : Plaquettes et fonctions plaquettaires

- ▶ Agrégométrie photométrique
 - ▶ Temps de latence
 - ▶ Pourcentage d'agrégation
 - ▶ Vitesses initiales et maximales d'agrégation
 - ▶ Pourcentage de désagrégation

▶ Coagulation

- ▶ Mesure de la génération de thrombine par mesure fluorogénique (Thermo Electron Fluorometer®) -> Thrombogramme
 - ▶ Temps de latence
 - ▶ Concentration maximale en thrombine produite
 - ▶ Temps pour atteindre la concentration en thrombine maximale
 - ▶ Potentiel endogène de thrombine

Dans la littérature...

Nancy
2018



Journal of Investigative Surgery

Février 2018

ISSN: 0894-1939 (Print) 1521-0553 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iivs20>

Hemostatic Comparison of a Polysaccharide Powder and a Gelatin Powder

Rahul K. Singh, Bernhard Baumgartner, Jason R. Mantei, Rhea N. Parreno, Paul J. Sanders, Kevin M. Lewis & John J. Barry

Tests identiques effectués :
-Hémostase dans les 10 minutes

Dans la littérature...

Nancy
2018




ELSEVIER

Journal of Surgical Research
Volume 66, Issue 2, December 1996, Pages 100-108



Regular Article

Comparative *in Vitro* Analysis of Topical Hemostatic Agents ☆

William R. Wagner Ph.D. ^{a, b}, James M. Pachence Ph.D. ^c, Julianne Ristich B.S. ^a, Peter C. Johnson M.D. ^a

Tests effectués :

- Agrégation plaquettaire : contact PRP avec hémostatique pendant 5 minutes et comptage par Electronic cell counter
- Activation plaquettaire sécrétion d'ATP par PRP
- Temps de coagulation (Lee-White clotting)

PRP : Plasma riche en plaquettes

Dans la littérature...



Carbohydrate Polymers 200 (2018) 624–632



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Carbohydrate Polymers

journal homepage: www.elsevier.com/locate/carbpol



Oxidized regenerated cellulose cross-linked gelatin microparticles for rapid and biocompatible hemostasis: A versatile cross-linking agent



Umran Aydemir Sezer^{a,b}, Zeynep Kocer^c, İsa Sahin^c, Basak Aru^d, Gulderen Yanikkaya Demirel^d, Serdar Sezer^{a,b,*}

^a Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Medicine, Medical Device and Dermocosmetic Research and Application Laboratory-IDAL, 32260, Isparta, Turkey

^b YETEM, Innovative Technologies Research and Application Center, Suleyman Demirel University, 32260 Isparta, Turkey

^c Institute of Chemical Technology, TUBITAK Marmara Research Center, 41470 Kocaeli, Turkey

^d Yeditepe University, School of Medicine, Department of Immunology, 34755 Istanbul, Turkey

Tests effectués d'après Norme biocompatibilité

Cytotoxicité : MTT + Live/Dead

Evaluation coagulation sanguine : activation plaquettaire (par cytométrie en flux) et temps de coagulation

Conclusions

Nancy
2018



- ▶ Article non satisfaisant, ne répondant pas totalement aux notions de biocompatibilité, ni d'efficacité
- ▶ Norme NF EN ISO 10993-4 : Hémocompatibilité
 - ▶ Méthodes d'évaluation des DM
 - ▶ Oriente vers le fonctionnement et le mécanisme des DM en contact avec le sang
- ▶ Pas de références sur les hémostatiques chirurgicaux
 - ▶ Produits qui suscitent une forte attente pour les chirurgiens
- ▶ Libre choix des tests à effectuer pour évaluer la hémocytotoxicité d'un hémostatique chirurgical
- ▶ Si on devait définir la cytocompatibilité : Est-ce la capacité d'un hémostatique à favoriser la réparation tissulaire après lésion -> non envisagé à ce jour dans aucune étude !



Merci pour votre attention