



Centre d'Investigation Clinique - Innovations Technologiques



CIC-IT BioDimI 0802

28 novembre 2011

Laurence BORDENAVE

Marlène DURAND,

PTIB/Hôpital X. Arnoz, Pessac



Ministère de la santé, de la jeunesse
des sports et de la vie associative

DIRECTION DE L'HOSPITALISATION
ET DE L'ORGANISATION DES SOINS
Mission de l'observation, de la prospective
et de la recherche clinique



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



www.chu-bordeaux.fr

Principe général de l'ingénierie tissulaire

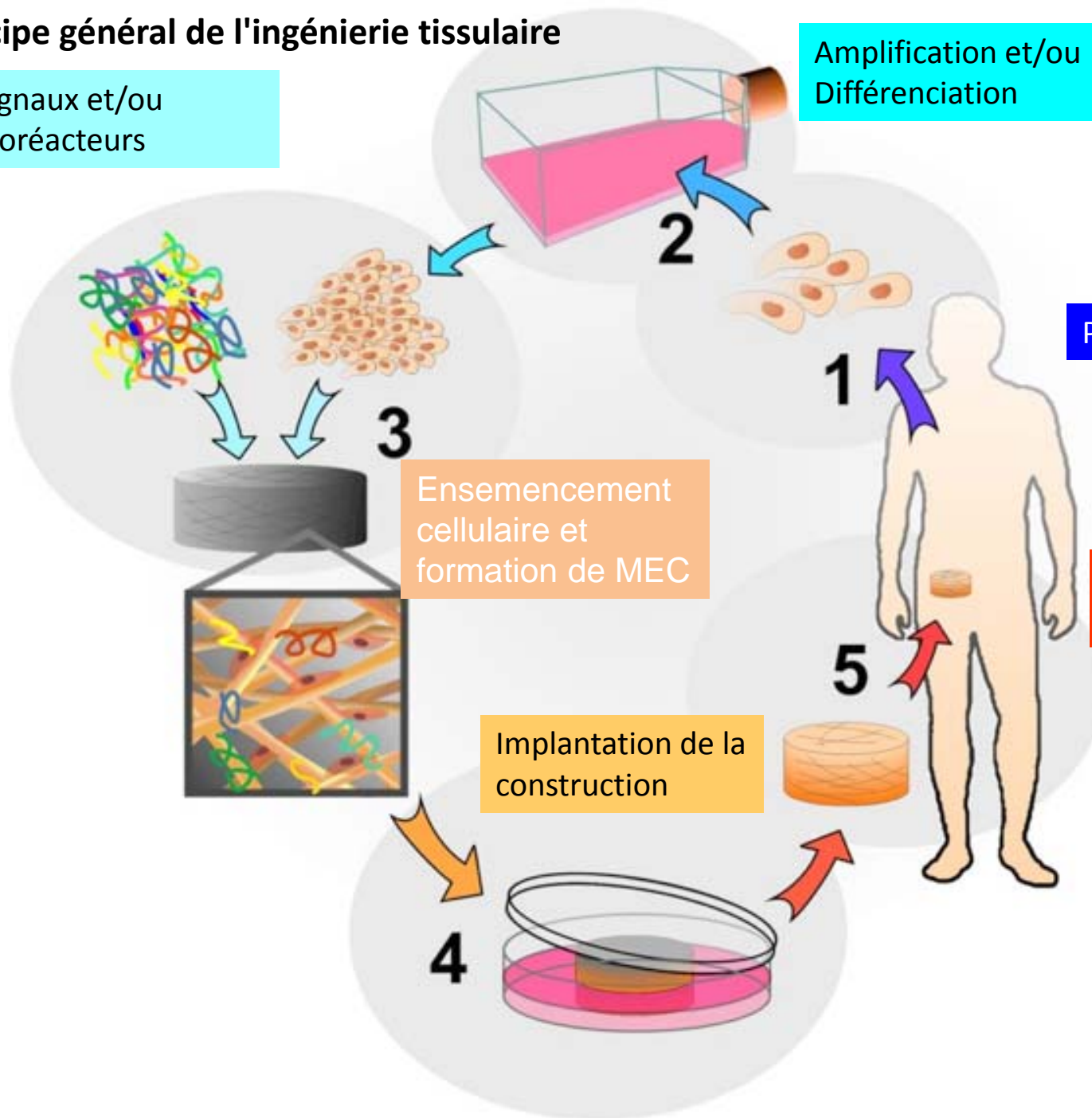
Signaux et/ou bioréacteurs

Amplification et/ou Différenciation

Prélèvement cellulaire

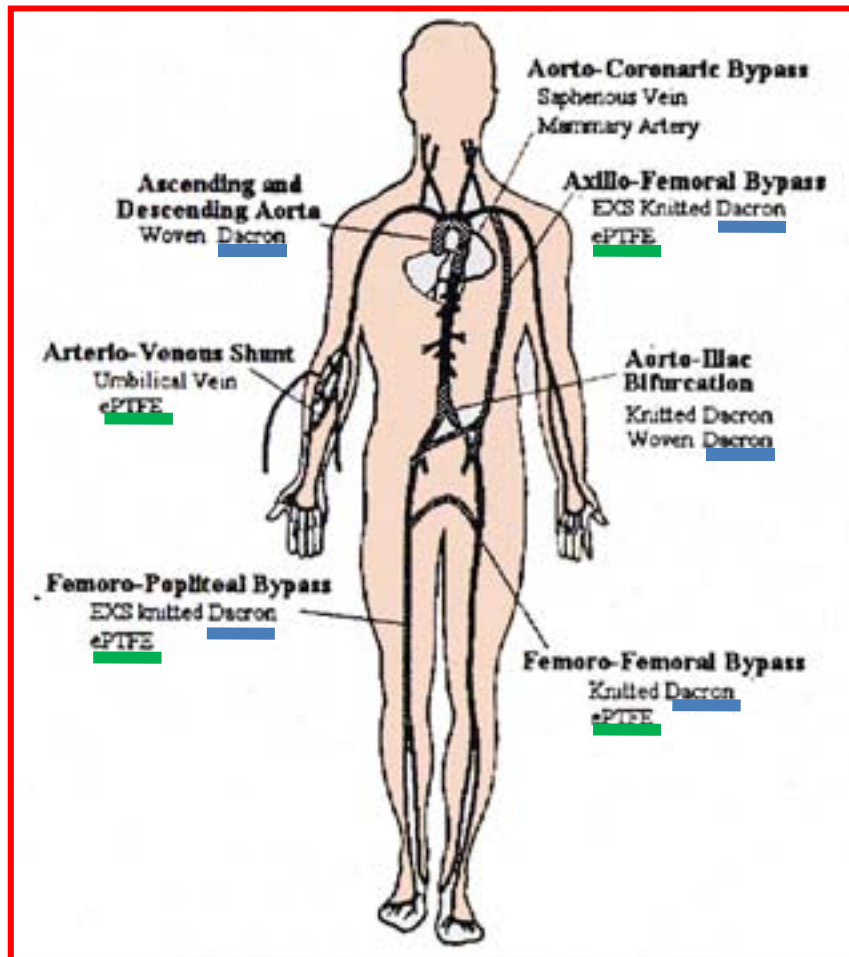
Remodelage chez l'hôte

Implantation de la construction



Van Blitterswijk,
2008

Ingénierie tissulaire vasculaire



Prévalence pathol cardiovasculaires ↗



Lésions anévrysmales ou athéromateuses



Techniques curatives endovasculaires



Techniques réparatrices de pontage

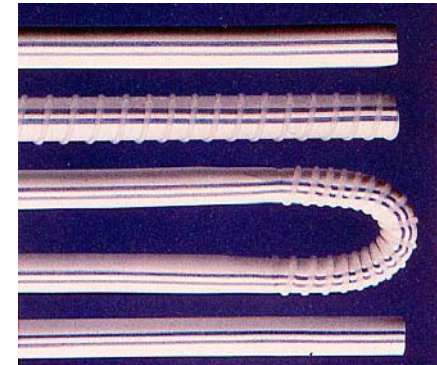
≥ 8 mm

≤ 5 et 7 ≤ mm

Autogreffe veineuse ou artérielle
« le gold standard »

Patency rates for bypasses

	<u>4 y</u>	<u>5 y</u>	<u>10 y</u>
IMArtery			80-90 %
SVein	73 %	65 %	50 %
ePTFE	54 %	12 %	
Dacron	47 %		

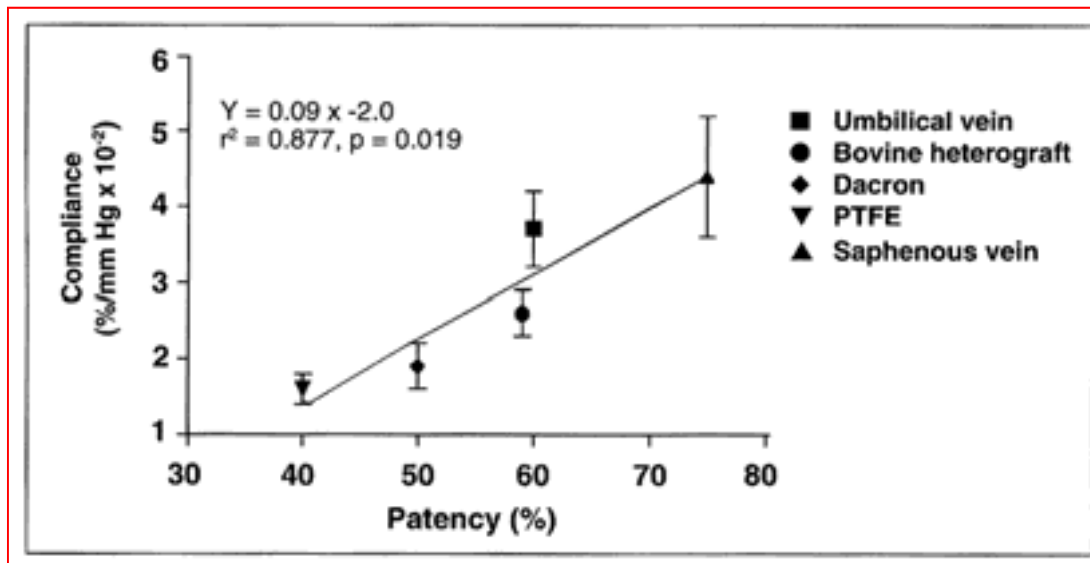
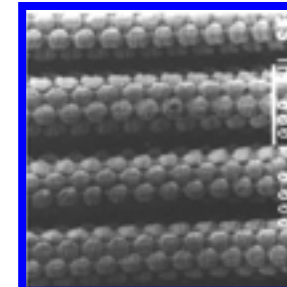
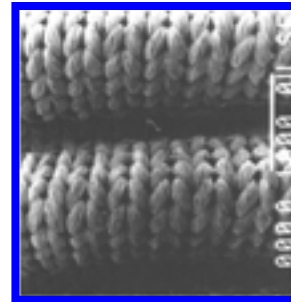
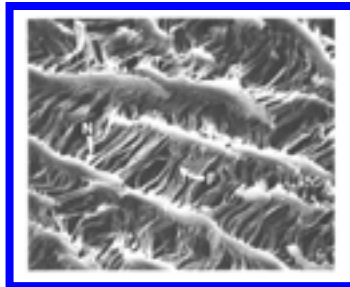


- > 600,000 annually in USA
- > 300,000 annually in Europe
- > 35,000 annually in France

The reasons for long term graft failure

Mechanical properties

	60 mmHg	80 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
Femoral artery	6,5	4,7	4,1	3,8
ePTFE	0,9	0,85	0,78	0,8

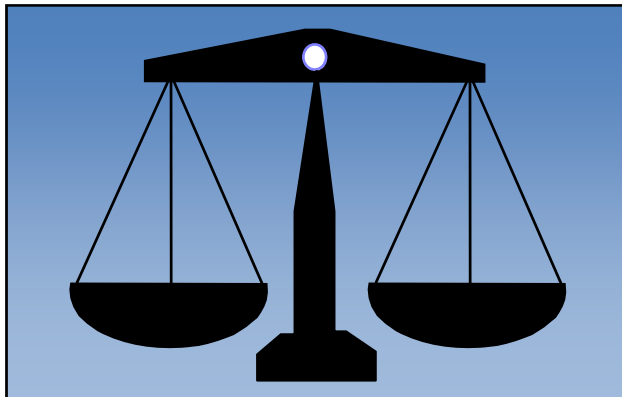


The reasons for long term graft failure

Absence of endothelium

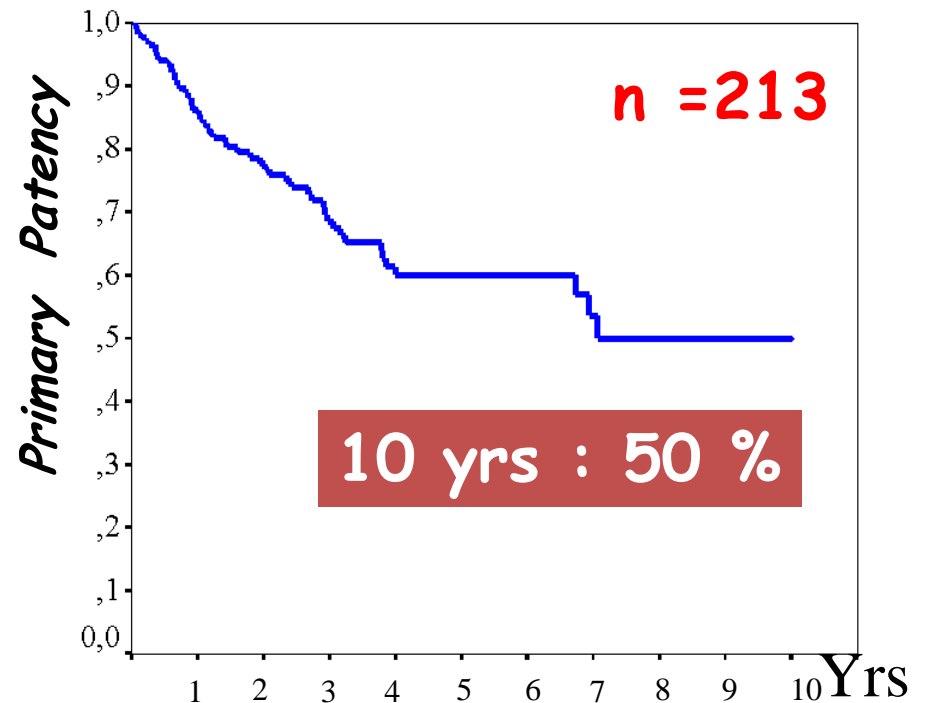
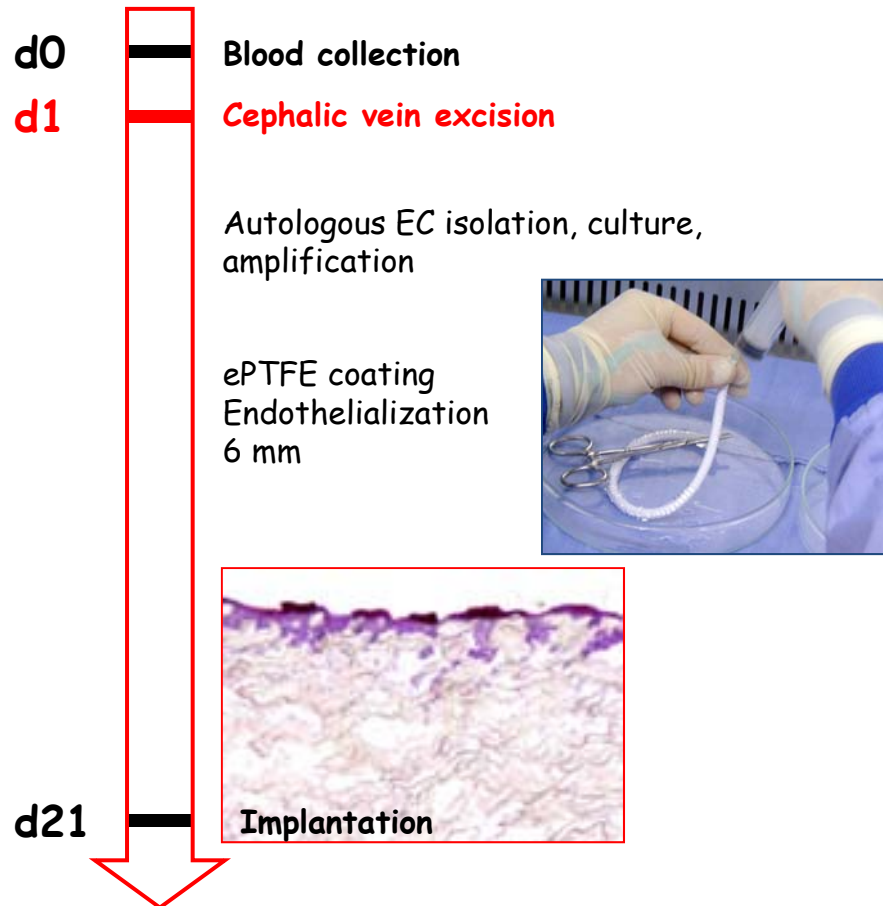


- Regulation of hemostasis
- Modulation of vascular tone
- Control of cell growth : signals
- Regulation of inflammatory response



Ideal replacement « artery » :
Adequate mechanical properties
Biocompatible
Thromboresistant
Easy to handle

Il y a 15 ans, en Autriche..... ePTFE ensemençé par CE autologues



Ann Thorac Surg. 2001 May;71(5 Suppl):S327-31.

Clinical autologous in vitro endothelialization of 153 infrainguinal ePTFE grafts.

Meinhart JG, Deutsch M, Fischlein T, Howanietz N, Fröschl A, Zilla P.

First Department of Surgery and Ludwig Boltzman Institute for Applied Cardiovascular Biology, Lainz Hospital, Vienna, Austria.

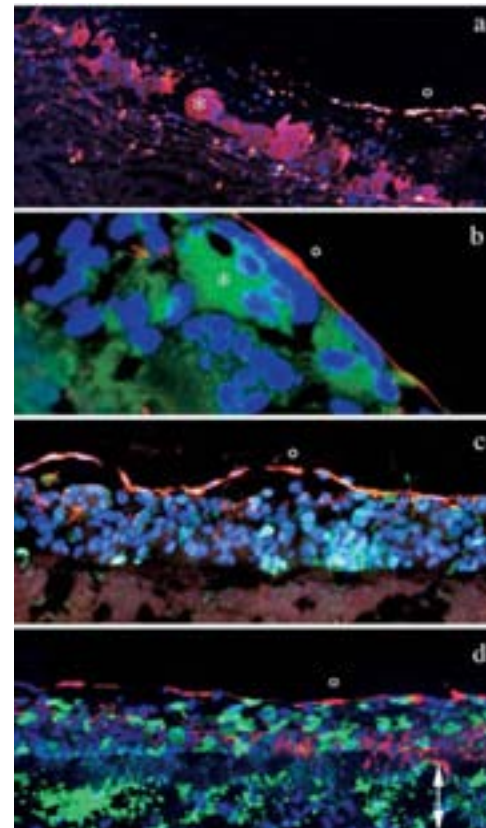
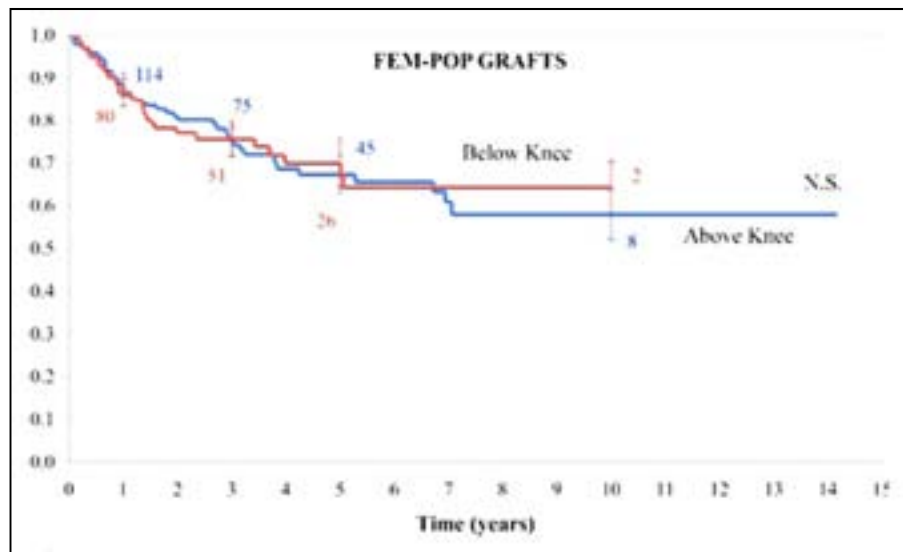
J Vasc Surg. 2009 Feb;49(2):352-62; discussion 362. Epub 2008 Dec 25.

Long-term experience in autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts.

Deutsch M, Meinhart J, Zilla P, Howanietz N, Gorlitzer M, Froeschl A, Stuempflen A, Bezuidenhout D, Grabenwoeger M.

Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Hospital Hietzing, Vienna, Austria.

n = 318



1 an
2 ans
2,5 ans et 5 ans

1 an

APPEL D'OFFRES REGIONAL 2001 DRC d'AQUITAINE

Il est rappelé (cf. annexe 2 p. 2) qu'un projet déposé dans le cadre de l'appel à projet national ne peut être déposé dans le cadre des appels à projets régionaux.

RESUME DU PROJET DE RECHERCHE

NB : La forme du dossier complet détaillant le projet est libre mais ce formulaire type doit être **obligatoirement** renseigné.

INVESTIGATEUR PRINCIPAL : Pr. D. MIDY

ETABLISSEMENT HOSPITALIER :

CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin-
Tripede

Téléphone : 05 56 79 55 26

Télécopie : 05 56 79 61 05

E.mail : dominique.midy@chu-bordeaux.fr

SERVI
Chirur

Chef de
(si diff)
Signat

INVESTIGATEURS ASSOCIES :
(ne citer que les 5 principaux)

SERVICE :

ETABL

Pr. L. BORDENAVE _____

Médecine Nucléaire
INSERM U. 443

Hôpital

Dr. Ph. FERNANDEZ _____

Médecine Nucléaire
INSERM U. 443

Hôpital

Dr. F. VILLARS _____

Médecine Nucléaire
INSERM U. 443

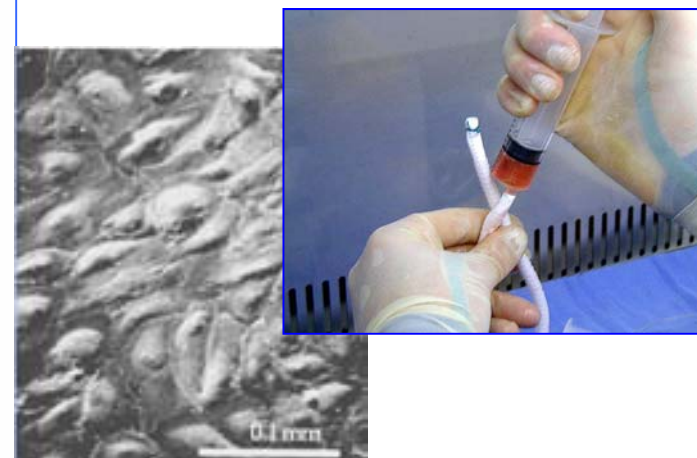
Hôpital

TITRE du projet de recherche :

APPORT DE L'ENDOTHELIALISATION DES PROTHESES VASCULAIRES DANS LA PERMEABILITE DES REVASCULARISATIONS SOUS-ARTICULAIRES DES MEMBRES INFERIEURS : ETUDE CLINIQUE RANDOMISEE COMPARATIVE AU MATERIEL VEINEUX

Durée du projet : 3 ans d'inclusion ; 5 à 8 ans de suivi

Montant demandé en KF : TOTAL /627 KF/



"Apport de l'endothélialisation des prothèses vasculaires dans la perméabilité des revascularisations sous articulaires des membres inférieurs : étude clinique randomisée comparative au matériel veineux"

dont l'investigateur principal est M. le Pr. D. MIDY (CHU de Bordeaux) assisté de Mme le Pr. L. BORDENAVE (CHU de Bordeaux et INSERM U. 577), conduite au CHU de Bordeaux (Service de Chirurgie Vasculaire, Pr. D. MIDY) :

Pr. P. ZILLA (Cape Town, Afrique du Sud)

Pr. M. DEUTSCH, Dr. J. MEINHART (Vienne, Autriche)

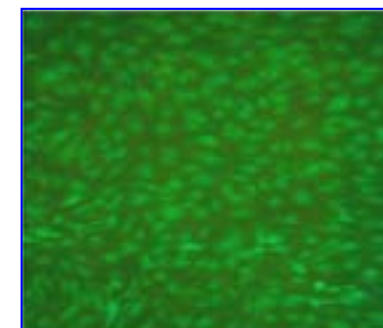
Pr. A. KLINGLER (Innsbruck, Autriche)

Pr. B. RISBERG (Goteborg, Suède)

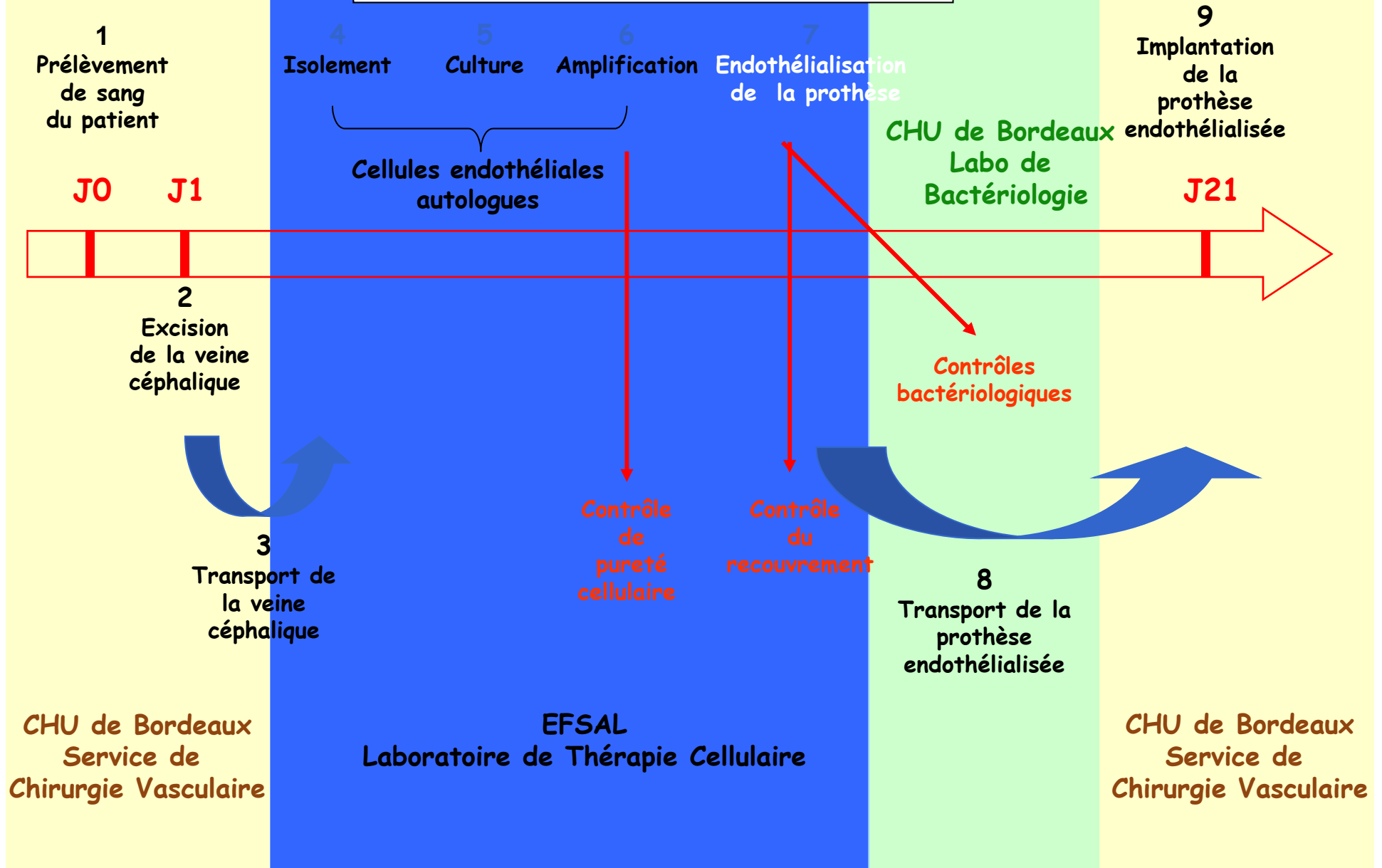
Dr. T. PFEIFFER (Dusseldorf, Allemagne)

Pr. G. HAMILTON, Pr. A. SEIFALIAN (Londres, Angleterre)

Pr. M. WALKER, Dr. M. BAGUNEID, Dr. D. MURRAY, Dr. J. GHOSH (Manchester, Angleterre)



SCHEMA DU PROCEDE DE PRODUCTION



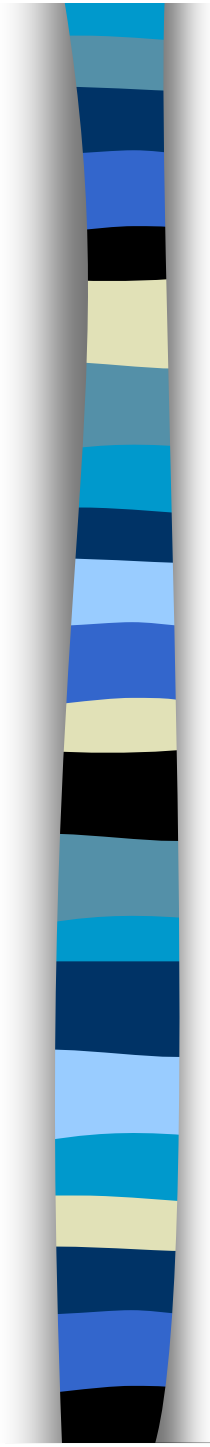
- Fin 2001 : accord CCPPRB
- 2002 fév à déc : démarches AFSSAPS
- 2003 : recrutement ingénieur 1/2 temps + installation et équipement du labo thérapie cellulaire EFSAL
- Juillet-août-sept 2003 : phases de test sur 5 prothèses
- Nov-déc 2003 : travaux à l'EFSAL, puis contrôles
- 2004 : congé maternité ingénieur
- Fin 2004 : inclusion 1er patient



AFSSAPS : 1st submission in feb 2002 → answer in june 2002

- **Points to be clarified about cell production :**
 - Vein length to remove
 - Transfer of vein to cell culture department
 - Certificates and traceability (origin, production process and controls) for : bFGF, collagenase, trypsin, medium
 - Controls : cell number and viability at each step, standards for cell number coverage, retained criteria for « delivering » endothelialized prosthesis, cell phenotype, reproducibility

2002 Dec 16th

- 
- **Points to be clarified about clinical protocol :**
 - rationale : internodal distance
 - cost-benefit study and criteria of quality of life
 - recruitment modalities : mellitus diabetes, hypolipemiant treatment...



AFSSAPS : 2nd submission in

july 2002 → answer in oct 2002 : more informations are needed

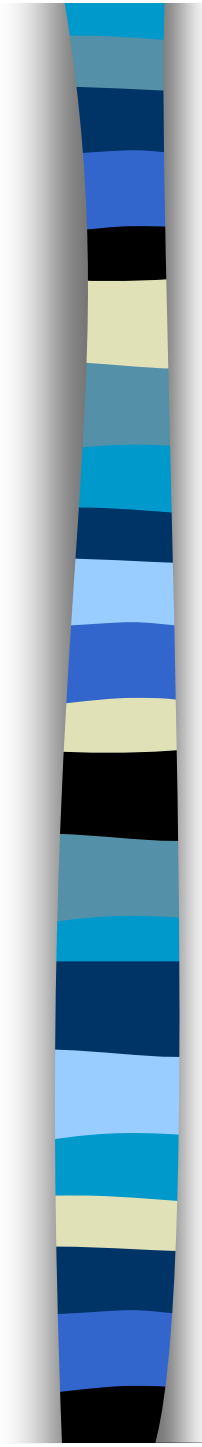
■ Criteria of evaluation :

- Centralized interpretation of arteriographies should be done by independent investigators not participating in the trial

■ Production process :

- Traceability document for sampling of cephalic vein (date, time, place and a second part for receiving sample)
- Add antibiotics to Hank's solution
- Cell characterization with CD31 and UEA1
- Data on quality of interaction EC/glue/prosthesis

2002 Dec 16th

- 
- Precise criteria of release : minimum cell number required for coverage, lower limit of viability for final product
 - M199 medium : stipulate whether products of biological origin are involved in fermentation ; cholesterol used is obtained from sheep's wool : are animals healthy and destined for human consumption ?
 - Irradiation certificate of trypsin
 - Process for obtaining collagenase about pharmatone, peptone

■ **Clinical protocol :**

- Need to search for virological markers (HIV, HCV, HBC) before including patients



AFSSAPS : 3rd submission in
nov 2002 → good hopes of being the last ?

2002 Dec 16th



ClinicalTrials.gov provides regularly updated information about federally and privately supported clinical research in human volunteers. ClinicalTrials.gov gives you information about a trial's purpose, who may participate, locations, and phone numbers for more details. The information provided on ClinicalTrials.gov should be used in conjunction with advice from health care professionals. Before searching, you may want to [learn more](#) about clinical trials.

Comparison of Two Under Knee Lower Limb Bypass Types: Endothelialised Prosthesis Versus Autologous Vein Graft

This study is currently recruiting patients.

Verified by University Hospital, Bordeaux September 2005

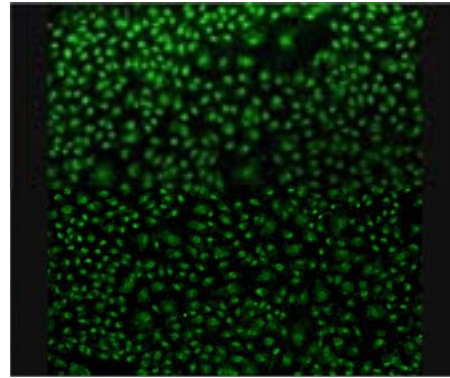
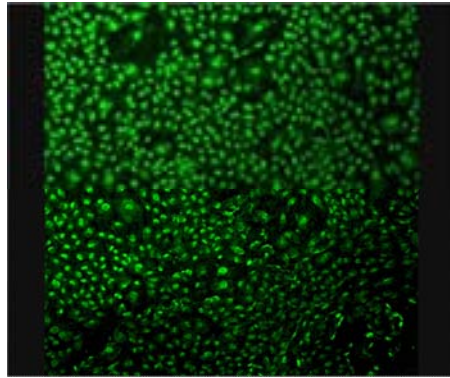
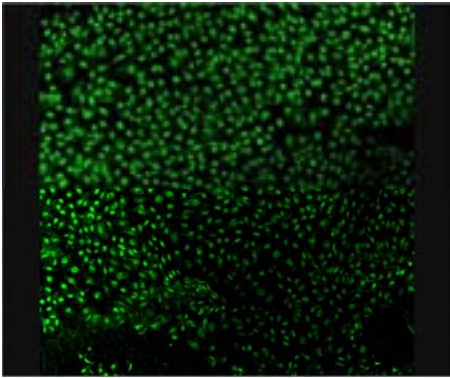
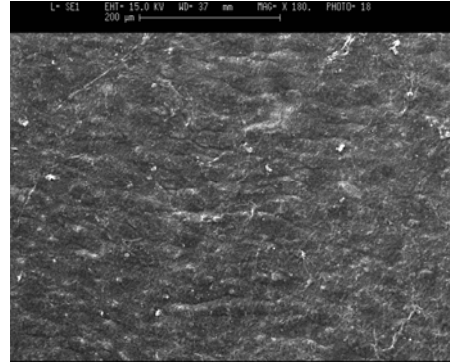
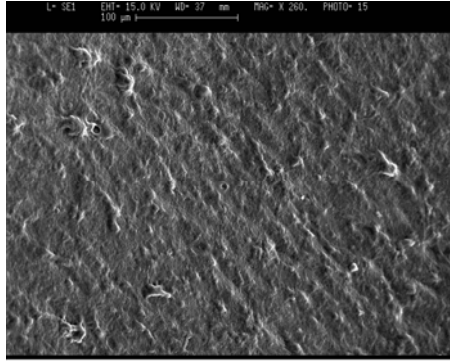
Sponsors and Collaborators:	University Hospital, Bordeaux PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique) W.L.Gore & Associates
Information provided by:	University Hospital, Bordeaux
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00221806

► Purpose

The aim of this project is to improve the hemocompatibility of vascular prosthesis with a complete covering of its endoluminal surface with autologous endothelial cells. The objective is to obtain a better bypass permeability with arterial prosthesis replacing low diameter vessels in lower limbs

Condition	Intervention	Phase
Arteritis	Device: endothelialised prosthesis	Phase II

P
r
o
s
t
3

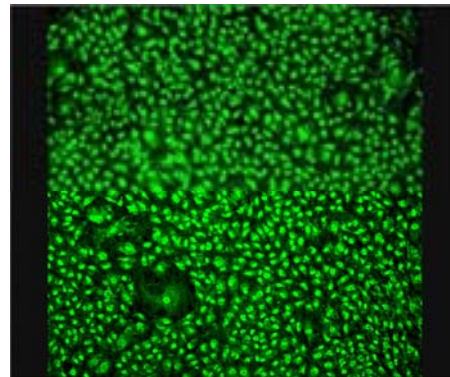
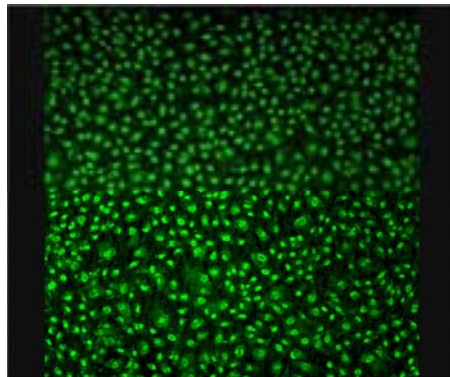
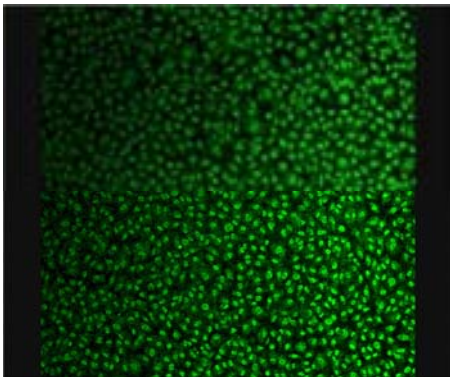


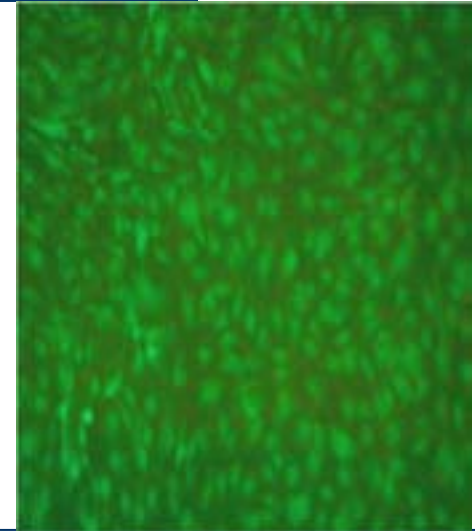
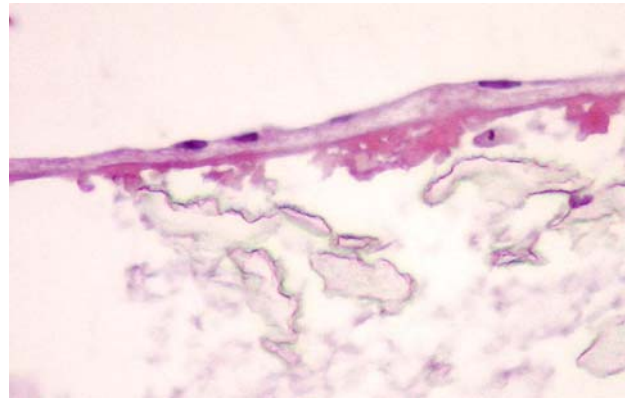
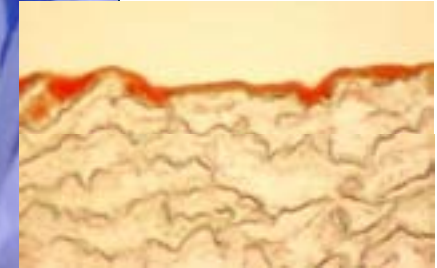
Prox

Med

Dist

P
r
o
s
t
4





BILAN, CONCLUSIONS

- Pt 1 : randomisé dans groupe veine
- Pt 2 : ePTFE avec CE autologues amplifiées, RAS à 1 an
- Pts 3 et 4 : randomisés dans groupe prothèse mais échec culture cellulaire, ayant conduit au pontage veineux (hypertriglycéridémie du sérum des pts ayant servi à la culture de leurs cellules ?)

Ecart entre les objectifs attendus et les données réelles

peu de patients inclus en raison de l'exigence des critères d'inclusion
(40 prévisionnelles /4 réelles)

Projet arrêté fin 2006 en raison de l'épuisement de l'enveloppe financière (96 k€) et du faible nombre de patients inclus

Un des premiers essais cliniques d'ingénierie tissulaire en France
Démonstration de faisabilité - Adéquation d'une telle approche avec les aspects réglementaires : laboratoire de thérapie cellulaire agréé GMP- nécessité de mise au point de substituts synthétiques de sérum