

CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 691 846 A5

⑤ Int. Cl.⁷: A 61 M 029/00

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 01514/97

⑳ Date de dépôt: 20.06.1997

㉔ Brevet délivré le: 15.11.2001

④⑤ Fascicule du brevet
publiée le: 15.11.2001

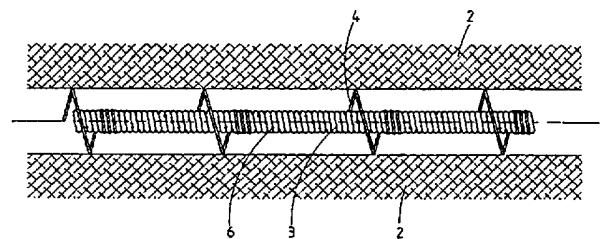
⑦③ Titulaire(s):
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne,
Direction de la Planification et de la Recherche,
Centre Est-Ecublens, 1015 Lausanne (CH)

⑦② Inventeur(s):
Nikolaos Stergiopoulos, chemin de l'Orchetzaz 9,
1025 St-Sulpice VD (CH)

⑦④ Mandataire:
Micheli & Cie, ingénieurs-conseils,
122, rue de Genève, Case postale 61,
1226 Thônex (Genève) (CH)

⑤④ Implant de dilatation intravasculaire à déflecteur.

⑤⑦ Implant de dilatation intravasculaire comportant un corps central (3) agissant comme un déflecteur du flux sanguin et permettant de ce fait d'augmenter la valeur de la contrainte de cisaillement à la paroi de l'artère. Des spires (4) souples soudées au déflecteur (3) sont extensibles radialement depuis un premier diamètre sensiblement égal au diamètre du déflecteur (3) à un second diamètre plus grand supérieur au diamètre de l'artère. Ces spires (4) prennent appui contre la paroi interne (2) de l'artère en position de service.



Description

La présente invention concerne un implant intravasculaire permettant la dilatation radiale des parois artérielles. Ces implants ou dilateurs sont connus sous le nom de «stent» dans le domaine de l'angioplastie transluminale. L'angioplastie transluminale consiste à traiter des zones malades du système artériel par l'introduction d'appareils, notamment des cathéters par les voies naturelles. Ceci permet des interventions localisées sans devoir recourir à des interventions chirurgicales classiques qui présentent, du fait de leur lourdeur, de nombreux inconvénients pour les patients. Cette technique est notamment utilisée lorsque l'on diagnostique un rétrécissement ou sténose des artères. On introduit alors par l'artère fémorale un cathéter muni à son extrémité distale d'un ballonnet d'angioplastie gonflable. Ce cathéter est ensuite poussé et guidé, sous contrôle radioscopique, à travers le réseau artériel jusqu'à la zone malade de l'artère. Une fois cette zone atteinte, on gonfle le ballonnet pour dilater la zone rétrécie de l'artère. Cette opération est répétée jusqu'à ce que l'on constate grâce aux moyens de contrôle radioscopique, que l'artère présente à nouveau un diamètre suffisant pour assurer un débit sanguin acceptable. Ces interventions présentent toutefois certains inconvénients. En effet, les observations cliniques montrent que dans environ un tiers des cas traités, l'artère se rétrécit à nouveau dans un laps de temps compris entre quelques jours et quelques mois. Ce phénomène que l'on dénomme «resténose» nécessite une nouvelle intervention sur l'artère malade soit par la même méthode, soit par le biais de techniques chirurgicales plus lourdes.

Pour tenter de résoudre ce problème, on a proposé d'implanter dans l'artère de façon définitive des dilateurs ou «stent» pour éviter qu'elle ne se rétrécisse à nouveau. Ces implants présentent usuellement une structure tubulaire ouverte aux extrémités pour ne pas perturber le flux sanguin. Ces dispositifs, indépendamment de leur structure particulière, présentent généralement les caractéristiques suivantes: ils sont extensibles radialement à partir d'un premier diamètre, permettant leur introduction dans l'artère à l'aide d'un cathéter, à un second diamètre plus grand correspondant sensiblement au diamètre de l'artère. Après dilatation de l'artère, ils sont implantés dans cette dernière et prennent appui contre la paroi interne de l'artère empêchant ainsi, par une action mécanique, que l'artère ne se rétrécisse à nouveau. Une fois implantés, ces stent présentent une certaine résistance à la compression radiale et maintiennent ainsi l'artère ouverte tout en permettant l'écoulement du sang. Dans la pratique on utilise couramment des stent de deux types différents. Les premiers sont déformés par le gonflement d'un ballonnet lors de leur mise en place, les seconds stent sont dit autoextensibles. Les stent auto-extensibles ne nécessitent pas d'action mécanique externe pour passer d'un premier diamètre lors de l'introduction, à un second diamètre plus grand en position de service. Cet effet est obtenu soit par l'utilisation de matériau à mémoire de forme, comme le Nitinol (marque déposée), soit par effet ressort. On a également proposé, par exemple dans le brevet européen EP-433 011 B1, un stent qui comprend un isotope radioactif pour tenter de diminuer le phénomène de resténose par radiothérapie. Dans d'autres réalisations, la surface du stent, en contact avec la paroi interne de l'artère ou du vaisseau, comprend un traitement de surface approprié permettant la distribution locale de substances chimiques anti-thrombogènes.

Ces dispositifs bien qu'ayant contribué à la diminution du taux de resténose, n'ont toutefois pas totalement résolu le problème. On constate en effet, dans environ 22% des cas traités par angioplastie et pose d'un stent, une réaction tissulaire qui conduit à l'augmentation de l'épaisseur de la couche interne de l'artère. Si ce phénomène ne se stabilise pas et continue à croître, l'artère se rebouche.

La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients mentionnés ci-dessus en proposant un implant de dilatation favorisant la diminution du taux de resténose, en particulier par son action sur la paroi interne de l'artère. L'implant de dilatation intravasculaire selon la présente invention se distingue à cet effet par les caractéristiques définies à la revendication 1. D'autres avantages ressortent de la description qui suit et des revendications dépendantes.

L'invention va maintenant être décrite en référence aux dessins annexés qui représentent schématiquement et à titre d'exemple non limitatif une forme d'exécution de l'implant de dilatation intravasculaire selon l'invention.

La fig. 1 est une vue schématique illustrant le profil des vitesses dans une artère sans implant.

La fig. 2 est une vue schématique illustrant le profil des vitesses dans une artère comprenant en son centre un déflecteur de flux.

La fig. 3 est un graphique illustrant le cisaillement intimal relatif en fonction des dimensions du déflecteur par rapport aux dimensions de l'artère.

La fig. 4 est une vue de côté d'un implant de dilatation intravasculaire selon la présente invention.

La fig. 5 est une vue en bout de l'implant de dilatation intravasculaire représenté à la fig. 4.

Des études scientifiques confirmées par des observations cliniques ont démontré que la resténose est attribuée à une prolifération cellulaire du tissu intimal appelé hyperplasie intimale. Les mécanismes de cette réaction ne sont à ce jour pas encore totalement compris. Cependant, il est certain que la prévention ou l'atténuation de l'hyperplasie intimale constitue un élément clé du succès du traitement des sténoses ou des occlusions des artères. On a constaté chez l'animal que l'hyperplasie intimale est ré-

duite lorsque le débit sanguin est important dans le vaisseau concerné. En revanche, lorsque ce débit est faible la couche intimale augmente. La même constatation a été faite par des cardiologues et des radiologues qui ont observé qu'à la suite d'une angioplastie, les stent restent ouverts si le débit est important et qu'ils ont tendance à se boucher en présence d'un faible débit sanguin. Il existe en conséquence une relation certaine entre le débit sanguin et l'hyperplasie intimale. Ce fait est confirmé par plusieurs études médicales qui tendent à montrer que l'hyperplasie intimale n'est pas un processus pathologique, mais plutôt une réponse adaptative de l'artère ou du vaisseau qui se remodèle de manière à maintenir ou à restaurer un niveau optimal de contrainte de cisaillement à la paroi.

Le passage du sang dans une artère crée par frottement des forces sur la paroi interne de l'artère. Lorsque le débit est important, les forces de cisaillement sont élevées sur les cellules endothéliales de la paroi de l'artère. Ces forces sont au contraire faibles en présence d'un débit insuffisant. On sait par ailleurs que la contrainte de cisaillement à la paroi interne est directement proportionnelle au débit (Q) et inversement proportionnelle au cube du diamètre artériel. Il en découle que lorsque le débit de perfusion est faible, l'hyperplasie intimale réduit le diamètre de l'artère afin de restaurer la valeur normale de la contrainte. Si un faible débit persiste ou s'il diminue progressivement, la contrainte normale de cisaillement ne peut pas être rétablie et l'hyperplasie intimale continue, conduisant finalement à la resté-nose. Au contraire, si le débit est suffisant pour rétablir un niveau de contrainte égal, voire supérieur, à la contrainte normale, l'hyperplasie intimale s'arrête et l'artère reste ouverte durablement.

Il ressort des constatations énoncées ci-dessus que pour stopper et enrayer l'hyperplasie intimale, il est nécessaire d'augmenter localement la contrainte de cisaillement à la paroi, particulièrement lorsque le débit est faible. L'objet de l'invention est précisément de permettre une augmentation locale significative de la contrainte de cisaillement à la paroi.

Sachant que le débit sanguin ne peut être augmenté localement, puisqu'il est réglé automatiquement par l'organisme au travers des résistances que constituent les vaisseaux périphériques, il convient en conséquence de diminuer localement la section ouverte de l'artère de telle façon que la valeur de la contrainte de cisaillement sur la paroi de l'artère augmente. A cet effet il est proposé de placer et de maintenir en position, de préférence au centre de l'artère, au moins un corps qui va agir comme un déflecteur du flux sanguin sur la paroi artérielle. Ce déflecteur de flux va ainsi permettre d'augmenter localement de façon significative les contraintes de cisaillement sur les cellules endothéliales. La fig. 1 illustre schématiquement le profil des vitesses dans une artère de rayon r_0 . La fig. 2 illustre le même profil des vitesses lorsqu'un déflecteur de flux 1 de forme cylindrique est disposé au centre de l'artère. Le déflecteur 1 dévie les lignes de courant dans la direction radiale en direction des parois artérielles 2 et conduit à un gradient radial de vitesse plus important au voisinage des parois 2 de l'artère. De ce fait, la contrainte de cisaillement à l'interface sang/paroi est augmentée. En référence à la fig. 2, et en faisant l'hypothèse que l'écoulement est développé, l'équation de Navier-Stokes selon l'axe de symétrie longitudinal donne:

$$\frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \cdot \left(r \frac{\partial u}{\partial r} \right) = - \frac{1}{\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \quad \text{où} \quad (1)$$

u est la vitesse axiale,
P la pression et
 μ la viscosité du sang.

Par une double intégration, on obtient

$$u(r) = \frac{1}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial x} r^2 + c_1 \ln(r) + c_2 \quad (2)$$

En appliquant les conditions de bord $u(r = r_i) = u(r = r_o) = 0$ puis en dérivant, on obtient l'expression finale pour la distribution des vitesses

$$u(r) = \frac{1}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \left[r^2 - r_o^2 + \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \ln\left(\frac{r}{r_i}\right) \right] \quad (3)$$

Le débit Q peut ensuite être calculé par simple intégration

$$Q = \int_{r_i}^{r_o} u(r) (2\pi r) dr = -\frac{\pi}{8\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \left[r_o^4 - r_i^4 - \frac{(r_o^2 - r_i^2)^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (4)$$

Les contraintes de cisaillement agissant sur la paroi artérielle τ sont données par

$$\tau = -\mu \frac{\partial u}{\partial r} \Big|_{r=r_o} \quad \text{qui en utilisant l'équation 3 pour } u(r) \text{ devient} \quad (5)$$

$$\tau = -\frac{1}{4} \frac{\partial P}{\partial x} \left[2r_o + \frac{1}{r_o} \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (6)$$

L'équation 6 peut également être exprimée en fonction du débit Q en utilisant l'équation 4 pour le gradient de pression

$$\tau = \frac{2\mu}{\pi} \frac{Q}{r_o^4 - r_i^4 - \frac{(r_o^2 - r_i^2)^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)}} \left[2r_o + \frac{1}{r_o} \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (7)$$

Pour mieux apprécier l'effet du déflecteur 1 sur la grandeur des cisaillements, on normalise cette dernière par les contraintes de cisaillement sous un écoulement laminaire de type Poiseuille de même débit que dans une artère ouverte. Pour un écoulement de type Poiseuille, on sait que:

$$\tau_{Pois} = \frac{4\mu}{\pi r_o^3} Q \quad (8)$$

On obtient alors l'expression suivante:

$$\frac{\tau}{\tau_{Pois}} = \frac{1}{2} \frac{r_o^3}{r_o^4 - r_i^4 - \frac{(r_o^2 - r_i^2)^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)}} \left[2r_o + \frac{1}{r_o} \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (9)$$

Il est ainsi possible de définir le rapport des rayons déflecteur/artère comme un paramètre $\gamma = \frac{r_i}{r_o}$,

pour re-formuler l'équation 9 sous une forme non dimensionnelle:

5

$$\frac{\tau}{\tau_{Pois}} = \frac{1 + \frac{\gamma^2 - 1}{2 \ln\left(\frac{1}{\gamma}\right)}}{1 - \gamma^4 - \frac{(1 - \gamma^2)^2}{\ln\left(\frac{1}{\gamma}\right)}} \quad (10)$$

15

La dépendance des cisaillements par rapport au paramètre γ est représentée à la fig. 3 sur laquelle on exprime en ordonnée le cisaillement intimal relatif et en abscisse, le rapport entre le rayon du déflecteur et le rayon de l'artère. En prenant par exemple un déflecteur cylindrique dont le rayon correspond environ au tiers du rayon de l'artère, on augmente le cisaillement intimal à la paroi d'un facteur 2. Si comme dans l'exemple mentionné ci-dessus le rapport entre le rayon du déflecteur et celui de l'artère est d'un tiers, la surface occupée par le déflecteur ne représente qu'environ 11% de la section de l'artère et ne constitue de ce fait qu'une résistance négligeable à l'écoulement sanguin selon la mécanique des fluides.

20

25

Grâce à la présence d'un corps cylindrique au centre de l'artère provoquant une déviation du flux sanguin, on augmente localement de façon significative la contrainte de cisaillement à la paroi. Ce corps, en raison de ses dimensions, ne diminue pas de façon importante le débit sanguin.

30

35

40

45

50

55

60

65

La fig. 4 représente une forme d'exécution possible parmi de nombreuses variantes d'un implant de dilatation intravasculaire selon la présente invention. Cet implant est en place dans une artère ou un vaisseau dont on a représenté schématiquement les parois 2. Il comporte une partie centrale 3 qui remplit la fonction de déflecteur de flux. Ce déflecteur 3 est réalisé à l'aide d'un ressort roulé spire à spire, dans lequel chaque spire est reliée à la spire adjacente par exemple à l'aide d'une soudure au laser. Les points de soudure 6 sont répartis sur une spirale courant sur toute la longueur du ressort. De cette façon, le déflecteur ne peut se déformer selon l'axe longitudinal mais garde néanmoins une certaine souplesse ce qui facilite son acheminement vers la zone à traiter. Aux deux extrémités du déflecteur 3, ainsi qu'à un ou plusieurs emplacements répartis sur sa longueur, de petites spires 4 sont soudées au déflecteur central 3. Ces spires 4 sont extensibles radialement depuis un premier diamètre correspondant approximativement au diamètre du déflecteur 3 vers un second diamètre plus grand correspondant au diamètre de l'artère. Les spires 4 viennent prendre appui, en position de service, sur les parois internes 2 de l'artère et ont la même action mécanique sur la paroi que les stent autoextensibles conventionnels. Ces spires 4, une fois en contact avec la paroi artérielle, maintiennent le déflecteur 3 en position au centre de l'artère et évitent que ce dernier n'entre en contact avec la paroi annulaire de l'artère. En référence à la fig. 5, on voit un passage 5 au centre du déflecteur 3. Ce passage longitudinal 5, qui s'étend sur toute la longueur du déflecteur 3, permet de monter l'implant de dilatation intravasculaire à l'extrémité d'un cathéter d'angioplastie sur un guide à fil pour faciliter sa mise en place dans le vaisseau traité. Pour la réalisation des spires 4, on utilisera de préférence un matériau qui peut être précontraint à une certaine température et qui retrouve sa forme originale à une température plus élevée. Des alliages à base de nickel et de titane tels que le Nitinol (marque déposée) sont parfaitement adaptés pour la réalisation des spires 4. Ainsi, lors de la fabrication de l'implant, les spires 4 sont refroidies et deviennent donc très malléables. Elles sont alors enroulées autour du déflecteur 3. L'implant de dilatation intravasculaire est ensuite conditionné dans un cathéter. Lors de la mise en place de l'implant, après désolidarisation du cathéter et de l'implant, les spires 4 se réchauffent au contact du sang et se déploient radialement pour venir en contact avec la paroi du vaisseau sanguin. Il va de soi que d'autres techniques connues dans le domaine des stent auto-extensibles peuvent être utilisées. Le déflecteur central 3 peut aussi se présenter sous la forme d'un corps cylindrique plein muni d'un alésage longitudinal central, ou être constitué d'un corps cylindrique creux qui peut le cas échéant servir de réservoir pour une substance à administrer in situ. D'autres variantes de réalisation du déflecteur 3 sont possible, en particulier l'utilisation de plusieurs éléments assemblés comme un double ressort par exemple. Il est également possible de prévoir plusieurs déflecteurs de flux 3 de plus petit diamètre et reliés entre eux, par exemple trois déflecteurs agencés sur les sommets d'un triangle isocèle. Pour ne pas perturber le débit sanguin dans le vaisseau ou l'artère, on choisira un rapport entre le rayon du déflecteur 3 et celui de l'artère se situant entre 0,1 et 0,8, de préférence 0,3. Pour réaliser l'implant de dilatation intravasculaire selon la présente invention, on utilisera de préférence des matériaux biologiquement compatibles tel

que le Nitinol (marque déposée) ou l'acier inoxydable. On notera que certains alliages de cuivre peuvent également être envisagés moyennant un traitement de surface adapté, par exemple un revêtement en polyester ou en TEFLON (marque déposée).

5 Pour minimiser le phénomène de l'hyperplasie intimale, comme cela a été mentionné dans la partie introductive de la description, on a envisagé une action thérapeutique locale soit par un traitement de surface permettant la distribution locale d'une substance anti-resténose, soit par radiothérapie. Ces techniques peuvent facilement être appliquées à l'implant de dilatation intravasculaire objet de la présente invention. Il suffit en effet de prévoir un traitement de surface adapté des spires 4 en contact avec la paroi artérielle. L'effet cumulatif d'une augmentation des contraintes de cisaillement au niveau 10 de la paroi est ainsi combiné avec une action radio thérapeutique ou chimique. On notera que non seulement les parties directement en contact avec la paroi artérielle peuvent présenter un traitement de surface adapté, mais également le déflecteur 3.

15 Il est évident que l'implant de dilatation intravasculaire selon la présente invention peut prendre d'autres formes, la caractéristique essentielle résidant dans la présence d'un déflecteur de flux augmentant la contrainte de cisaillement sur la paroi interne de l'artère et maintenu en position dans l'artère, de préférence au centre de cette dernière. En particulier l'implant pourra se présenter sous la forme d'un corps tubulaire ouvert à ses deux extrémités et comportant en son centre un corps cylindrique relié de manière souple au corps tubulaire externe.

20 Dans certains cas, on ne désire pas laisser l'implant de dilatation intravasculaire de façon définitive dans l'artère. A cet effet certains implants sont réalisés en des matériaux bio-dégradables. Ces matériaux peuvent bien entendu être utilisés pour réaliser un implant de dilatation intravasculaire selon la présente invention.

25 On remarquera encore que l'implant de dilatation intravasculaire à déflecteur objet de la présente invention est facile à fabriquer et peut être conditionné dans un cathéter, de sorte qu'il est directement utilisable par le praticien.

Revendications

30 1. Implant de dilatation intravasculaire destiné à être introduit dans un vaisseau sanguin, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un déflecteur de flux (3) muni de moyens de maintien (4) prenant appui en position de service contre la surface interne du vaisseau (2), lesdits moyens (4) empêchant le déflecteur (3) de venir en contact avec la paroi interne du vaisseau (2) et ayant une action mécanique de maintien de la paroi dudit vaisseau.

35 2. Implant de dilatation intravasculaire selon la revendication 1, caractérisé en ce que le déflecteur (3) présente un axe central et dans une direction radiale un rayon prédéterminé et en ce que le rapport entre ledit rayon et la distance comprise entre l'axe central du déflecteur et l'extension maximale des moyens de maintien (4) en position de service est compris entre 0,1 et 0,8, de préférence 0,3.

40 3. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le ou les déflecteurs de flux (3) présentent une forme généralement cylindrique.

45 4. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le déflecteur (3) est constitué d'un ressort roulé spire à spire où chaque spire est liée à la suivante par un point de soudure (6) et en ce que les moyens de maintien sont constitués d'au moins deux spires (4) souples extensibles radialement et reliées au déflecteur (3) par l'une de leurs extrémités.

50 5. Implant de dilatation intravasculaire selon la revendication 4, caractérisé en ce que les points de soudures (6) sont agencés selon une spirale courant sur toute la longueur du déflecteur (3).

6. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les moyens de maintien sont constitués d'une pluralité de spires (4) extensibles radialement, lesdites spires étant reliées au déflecteur (3) et réparties à intervalle régulier sur l'axe longitudinal du déflecteur (3).

55 7. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est réalisé en un matériau à mémoire de forme.

8. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend un isotope radioactif efficace pour réduire l'hyperplasie intimale de la paroi du vaisseau.

9. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que les moyens de maintien (4) extensibles radialement et/ou le déflecteur (3) présentent un traitement de surface ou sont constitués d'un bio-matériau permettant la diffusion d'une substance ayant une action sur la paroi du vaisseau.

60 10. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le déflecteur (3) comporte un passage (5) central s'étendant sur toute sa longueur.

11. Implant de dilatation intravasculaire selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est réalisé en un matériau bio-dégradable.

FIG. 1

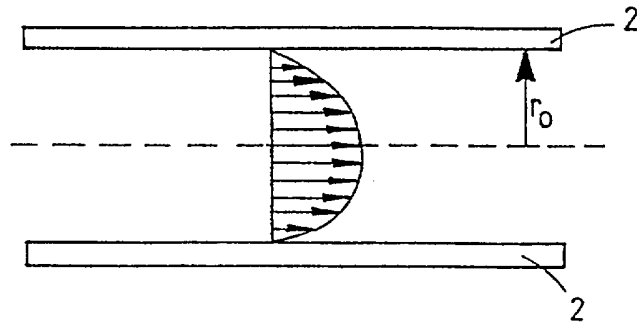


FIG. 2

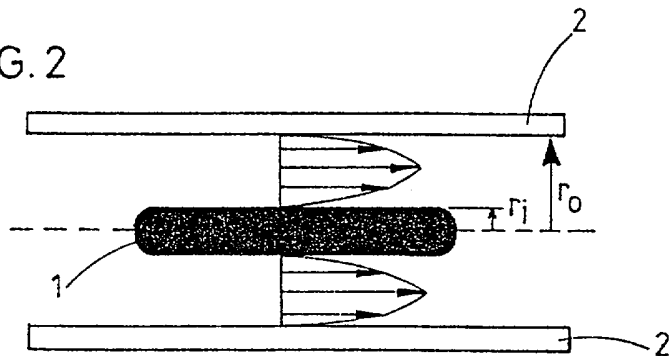


FIG. 3

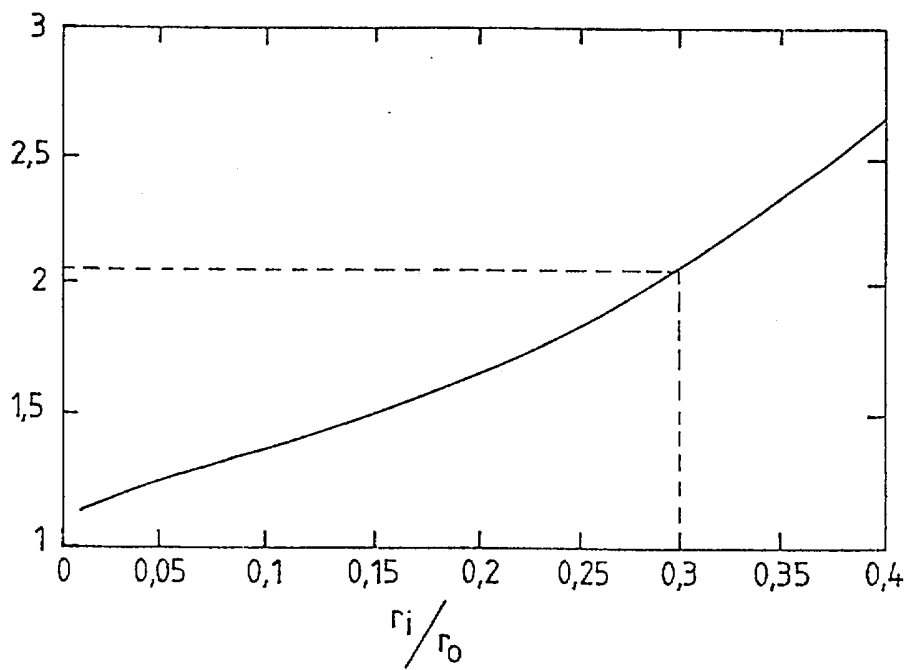


FIG. 4

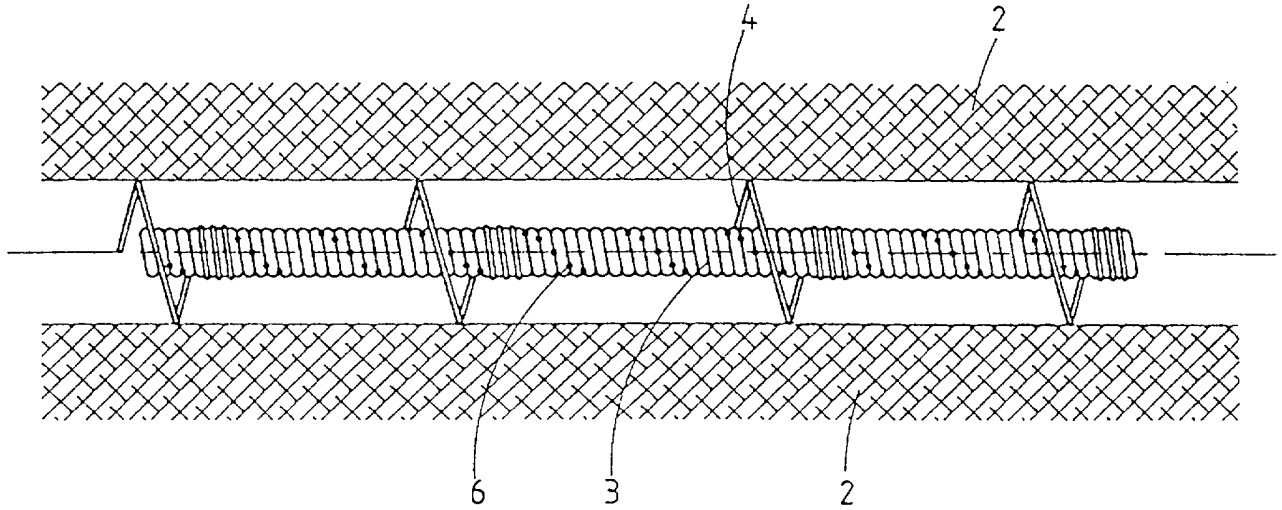


FIG. 5

