

**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE
PREPAREE A L'INSTITUT DE CHIMIE MOLECULAIRE DE L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

Ecole doctorale n°37

Sciences Physiques pour l'Ingénieur et Microtechniques

Doctorat d'Instrumentation et Informatique de l'Image

Par

Mr GUILLEN Kévin

Etude de l'influence d'agents additifs spécifiques sur le comportement rhéologique des agents emboliques liquides en radiologie interventionnelle particulièrement des résines à base de cyanoacrylates

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 29 novembre 2024

Composition du Jury :

Civilité, Nom, prénom

Professeur, VIDAL, Vincent

Professeur, TACHER, Vania

Docteur, SALSAC, Anne-Virginie

Professeur, LOFFROY, Romaric

Docteur, CHEVALLIER, Olivier

Fonction et établissement d'exercice

Professeur des Universités/Praticien Hospitalier- Hôpital de la Timone

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier -CHU Henri-Mondor

Directrice de Recherche – UTC Compiègne Examinatrice

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier-CHU de Dijon

Praticien Hospitalier CHU de Dijon

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Directeur

Codirecteur

Titre : Etude de l'influence d'agents additifs spécifiques sur le comportement rhéologique des agents emboliques liquides en radiologie interventionnelle particulièrement des résines à base de cyanoacrylates

Mots clés : Cyanoacrylate, Lipiodol, Embolisation, Radiologie interventionnelle, Polymérisation, Produit de contraste Iodé

Les résines à base de cyanoacrylates sont des polymères dont les vertus médicales ont été exploitées dès la seconde guerre mondiale pour suturer de façon hermétique et rapide les plaies des blessés de guerre. Leur utilisation s'est développée dans différents champs et notamment en radiologie interventionnelle pour occlure des vaisseaux ou des malformations vasculaires par voie trans-artérielle. Cette intervention est appelée « embolisation ». Leur première utilisation à visée occlusive par voie endovasculaire date de 1975. Les indications cliniques ont depuis proliféré mais les références commerciales ne se sont que peu multipliées car si la polymérisation rapide et irréversible est leur principal avantage, c'est également leur principale limite. En effet, leur emploi nécessite une courbe d'apprentissage lente pendant laquelle le risque de complication (principalement d'embolisation non-cible) est maximal. Même si les résultats d'études expérimentales et cliniques sont encourageants, l'enjeu de maîtriser cet agent d'embolisation de type colle acrylique apparaît être aujourd'hui incontournable et la clef semble résider dans notre capacité à contrôler les caractéristiques de polymérisation notamment à l'interface entre le polymère et le sang lors de l'injection. Le principe de l'«Evidence Based Medicine » et l'empirisme nous ont conduit en pratique clinique à moduler la polymérisation du mélange en diluant la colle de façon relative avec du Lipiodol Ultra Fluide ® (LUF),

un agent de contraste liposoluble visqueux avec des propriétés emboliques intrinsèques rendant la résine radio opaque et donc visible en radioscopie. Le problème du LUF est sa toxicité envers le matériel de préparation (seringue et mélangeur), en plus de son prix élevé. D'autres composés de substitution potentielle semblent aujourd'hui intéressants à documenter pour moduler les propriétés intrinsèques des cyanoacrylates notamment les agents de contraste non ioniques tels que le Iopamidol (agent de contraste iodé non ionique de faible osmolalité de 6ème génération) et le Iodixanol (agent de contraste iodé non ionique isoosmolaire de 7ème génération) mais les données bibliographiques restent insuffisantes et peu exhaustives concernant leur utilisation. Par ailleurs, d'autres composés comme certains acides (acétique, urogranoïque), la nitrocellulose, l'éthanol ou le tantale semblent prometteurs pour agir sur les propriétés physico-chimiques des cyanoacrylates et leur polymérisation, mais le nombre d'études comparatives, notamment expérimentales, reste très limité. Notre travail consistera donc à la mise en place de modèles in vivo et in vitro de vaisseaux non modifiés afin d'étudier le comportement de différentes mixtures à base de cyanoacrylates et de produits additifs spécifiques en embolisation sur un plan vasculaire, rhéologique et histologique.

Title : Influence of specific additive components on rheological behavior of cyanoacrylate-based glues in interventional radiology field

Keywords : Cyanoacrylate, Lipiodol, Embolization, Interventional Radiology, Polymerization, Iodine contrast media

Abstract : Cyanoacrylates based resins are polymers which medical strength that have been used since the World War Two to hermetically and quickly suture the war wounded. Their applications developed in different fields notably in interventional radiology to occlude vessels or vascular malformations via the transarterial approach. The name of these procedures is "embolization". Their first uses for occlusion by the endovascular way dates back to 1975. Clinical indications have since proliferated but the commercial references still remain limited because their chief advantage, which is rapid and irreversible polymerization, can also be their inconvenient. Indeed their uses require a slow learning curve during which the risk of complications (mainly non-target embolization) is at its highest level. Even if results of experimental and clinical studies are hopeful the challenge of mastering acrylic glues which are liquid embolic agents, appears today to be unavoidable. The keypoint seems to be our ability to control the polymerization characteristics particularly at the interface between the polymer and blood fluid during injection. The principle of 'Evidence Based Medicine' and empiricism has led us to modulate the polymerization by diluting the glue mixing it in a relative way with Lipiodol Ultra Fluid® (LUF),

a viscous liposoluble contrast agent with intrinsic embolic properties making the resin radio-opaque. By this way fluoroscopic guidance can be used to control the endovascular behavior of the mixture. The problem of the LUF stays its toxicity with the mixing equipment (syringe and mixer). Other components seem interesting to be analysed, particularly Iopamidol (6th generation low osmolality non-ionic iodinated contrast agent) and Iodixanol (7th generation iso-osmolar non-ionic iodinated contrast agent) but the bibliographic data remain insufficient and not exhaustive about practices. In addition other components such as acids (acetic, urogranoic), nitrocellulose, ethanol, or tantalum powder seem to be promising to modulate acrylic glues polymerization characteristics but the number of comparative experimental studies remains limited. Our work will therefore consist in setting up in vivo and in vitro models of non-modified vessels to study the behavior of different mixtures based on cyanoacrylate with specific additives in order to better document their influence on rheologic, vascular and histologic parameters after injection.