

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Soutenu devant le jury interrégional
le mercredi 20 octobre 2010

par **Sophie TOLLEC**

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 6 mai 1987 tient lieu de :

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

<p>EVALUATION DES HEMOSTATIQUES CHIRURGICAUX AU CHU DE NANTES : DE L'ANALYSE IN VITRO A LA SYNTHÈSE PRATIQUE</p>

Président :

Mr Gaël GRIMANDI – Professeur de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury :

Mr Kamel-Olivier SELLAL – Praticien Hospitalier Pharmacien
CHU de Nantes

Mme Véronique ANNAIX – Maître de Conférences de Biochimie
Générale et Clinique
Faculté de Pharmacie d'Angers

Mr Daniel DUVEAU – Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Faculté de Médecine de Nantes

Mr Marc TROSSAERT – Praticien Hospitalier Médecin Biologiste
CHU de Nantes

Sommaire

Table des illustrations.....	5
Liste des abréviations.....	7
Introduction.....	8
1 Evolution de la consommation des hémostatiques chirurgicaux au CHU de Nantes.....	9
2 Généralités sur l'hémostase.....	14
2.1 La physiologie de l'hémostase.....	15
2.1.1 Définition (1).....	15
2.1.2 Principes généraux (2-4).....	15
2.1.3 Hémostase primaire (2, 4).....	16
2.1.3.1 Adhésion plaquettaire.....	16
2.1.4 Coagulation (2, 4).....	17
2.1.4.1 Voie extrinsèque d'activation.....	18
2.1.4.2 Voie intrinsèque d'activation.....	18
2.1.4.3 Voie commune d'activation du facteur II.....	19
2.1.4.4 Fibrinoformation.....	19
2.1.4.5 Régulation.....	20
2.1.5 Fibrinolyse (2).....	20
2.2 L'hémostase en chirurgie (7).....	21
2.2.1 Physiopathologie de l'hémostase.....	21
2.2.2 Cause directe du saignement chirurgical : la section vasculaire.....	21
2.2.2.1 Saignement artériel.....	21
2.2.2.2 Saignement veineux.....	22
2.2.2.3 Pertes plasmatiques et lymphatiques.....	22
2.2.3 Facteurs influençant le saignement chirurgical.....	22
2.2.4 Chirurgies à risque hémorragique (10).....	23
2.2.5 Conséquences du saignement chirurgical.....	24
2.2.6 Moyens permettant une diminution du saignement chirurgical.....	24
2.2.6.1 Moyens directs.....	24
2.2.6.2 Moyens indirects.....	25
3 Produits hémostatiques à usage chirurgical.....	26
3.1 Introduction.....	27
3.2 Présentation des produits.....	29
3.2.1 A action spécifique sur l'hémostase.....	29
3.2.1.1 Alginate de calcium.....	29
3.2.1.2 Collagène.....	30
3.2.1.3 Gélatine avec thrombine.....	33
3.2.1.4 Colles biologiques.....	34
3.2.1.5 Fibrine autologue.....	36
3.2.2 A action non spécifique sur l'hémostase.....	37
3.2.2.1 Hémostatiques mécaniques.....	37

3.2.2.2	Agents d'étanchéité	44
3.3	Proposition de classification	49
3.4	Conclusion	50
4	Evaluation clinique des hémostatiques chirurgicaux : revue de la littérature.....	53
4.1	Objectifs	54
4.2	Méthodes	54
4.3	Résultats	54
4.3.1	Alginate de calcium	54
4.3.2	Amidon.....	55
4.3.3	Cellulose	55
4.3.4	Cire	56
4.3.5	Collagène.....	56
4.3.6	Gélatine.....	58
4.3.7	Colles de fibrine	62
4.3.8	Fibrine autologue	63
4.4	Discussion.....	68
4.4.1	Mise sur le marché d'un médicament.....	74
4.4.2	Mise sur le marché d'un dispositif médical.....	75
4.5	Conclusion	78
5	Analyse de la performance in vitro de plusieurs hémostatiques chirurgicaux....	79
5.1	Objectifs	80
5.2	Matériel et méthodes.....	80
5.2.1	Matériel	80
5.2.1.1	Produits étudiés.....	80
5.2.1.2	Matériel utilisé pour le prélèvement sanguin	80
5.2.1.3	Instrumentation.....	81
5.2.1.4	Réactifs utilisés pour le test de génération de la thrombine	81
5.2.1.5	Solution utilisée pour le dosage du calcium.....	81
5.2.1.6	Equipement	82
5.2.2	Méthodes	82
5.2.2.1	Prélèvement sanguin.....	82
5.2.2.2	Préparation du plasma riche en plaquettes	82
5.2.2.3	Préparations des échantillons d'hémostatiques chirurgicaux	83
5.2.2.4	Agrégométrie photométrique	83
5.2.2.5	Mesure de la génération de thrombine	85
5.2.2.6	pHmétrie.....	87
5.2.2.7	Dosage du calcium.....	87
5.3	Résultats	88
5.3.1	Agrégométrie photométrique.....	88
5.3.1.1	Témoins.....	88
5.3.1.2	Pouvoir agrégeant plaquettaire	89
5.3.1.3	Cinétique d'agrégation plaquettaire	91
5.3.1.4	Effet dose	91
5.3.2	Mesure de la génération de thrombine.....	92

5.3.2.1	Potentiel endogène de thrombine.....	92
5.3.2.2	Temps de latence.....	93
5.3.2.3	Mesure du potentiel endogène de thrombine du PRP en contact avec un hémostatique en présence ou non du PRP Reagent®.....	94
5.3.3	pHmétrie	95
5.3.4	Dosage du calcium.....	95
5.4	Discussion.....	96
5.4.1	Réglementation	96
5.4.2	Revue de littérature.....	97
5.4.3	Choix des produits à l'étude.....	99
5.4.4	Choix du mode d'échantillonnage.....	99
5.4.5	Agrégométrie photométrique.....	99
5.4.6	Mesure de la génération de thrombine.....	100
5.4.7	Classement par produit.....	102
5.5	Conclusion	103
6	Synthèse, analyse et modélisation	104
6.1	Objectifs	105
6.2	Méthodes	105
6.3	Résultats	106
6.3.1	Algostéril® compresse	106
6.3.2	Surgicel® classique.....	107
6.3.3	Pangen2®.....	108
6.3.4	Tachosil®.....	109
6.3.5	Gélitason®	110
6.3.6	Surgiflo®	111
6.3.7	Floseal®.....	112
6.3.8	Quixil®	113
6.3.9	Tissucol®	114
6.4	Discussion.....	115
6.4.1	Analyse des notes techniques globales attribuées.....	115
6.4.2	Comparaison de la notation des hémostatiques évalués avec leur consommation au CHU de Nantes	116
6.4.3	Pondération des critères proposés.....	117
6.5	Conclusion	117
	Conclusion.....	118
	Annexes.....	119
	Bibliographie.....	135

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Les 3 étapes de l'hémostase (5).....	15
Figure 2 : La cascade de la coagulation (6).....	17
Figure 3 : Voie exogène de la coagulation (6).....	18
Figure 4 : Voie endogène de la coagulation (6).....	18
Figure 5 : Voie commune d'activation du facteur II (6).....	19
Figure 6 : Fibrinof ormation (6).....	19
Figure 7 : Proposition de classification des hémostatiques chirurgicaux.....	52
Figure 8 : Courbes usuelles d'agrégation plaquettaire en présence d'inducteurs ajoutés au PRP.....	88
Figure 9 : Agrégation plaquettaire avec du PRP agité seul.....	88
Figure 10 : Agrégation plaquettaire en présence de compresse témoin.....	89
Figure 11 : Organigramme visant à déterminer si des essais relatifs à l'interaction avec le sang sont nécessaires (86).....	97

Liste des graphiques

Graphique 1 : Evolution de la consommation des hémostatiques chirurgicaux au CHU de Nantes en 5 ans.....	10
Graphique 2 : Prix de marché unitaire TTC des hémostatiques chirurgicaux référencés au CHU de Nantes en 2009.....	11
Graphique 3 : Consommation des hémostatiques chirurgicaux en valeur (euros TTC) au CHU de Nantes en 2009.....	12
Graphique 4 : Consommation des hémostatiques chirurgicaux en quantité (valeur absolue) au CHU de Nantes en 2009.....	13
Graphique 5 : Thrombogramme normal en PRP.....	86
Graphique 6 : Pouvoir agrégeant plaquettaire des hémostatiques testés.....	89
Graphique 7 : Temps de contact minimal entre l'échantillon d'hémostatique et le PRP nécessaire pour obtenir une agrégation plaquettaire.....	91
Graphique 8 : Agrégation plaquettaire maximale en fonction du nombre d'échantillons testés.....	91
Graphique 9 : Mesure de la génération de thrombine en présence ou non de PRP Reagent® au contact du PRP.....	92
Graphique 10 : Pourcentage de potentiel endogène de thrombine de l'hémostatique par rapport au potentiel endogène de thrombine du PRP Reagent® avec un temps de latence inférieur à 16,5 minutes.....	92
Graphique 11 : Temps de latence des hémostatiques testés.....	93
Graphique 12 : Différence entre le pourcentage de potentiel endogène de thrombine de l'hémostatique sans ajout de PRP Reagent® par rapport au potentiel endogène de thrombine du PRP Reagent® seul et le pourcentage de potentiel endogène de thrombine de l'hémostatique avec ajout de PRP Reagent® par rapport au potentiel endogène de thrombine du PRP Reagent® seul.....	94
Graphique 13 : Résultats des mesures de pH en présence ou non d'un produit hémostatique.....	95
Graphique 14 : Notation d'Algostéril® compresse sur 10 critères.....	106
Graphique 15 : Notation de Surgicel® classique sur 10 critères.....	107
Graphique 16 : Notation de Pangen2® sur 10 critères.....	108
Graphique 17 : Notation de Tachosil® sur 10 critères.....	109
Graphique 18 : Notation de Gélitaspon® sur 10 critères.....	110

Graphique 19 : Notation de Surgiflo® sur 10 critères	111
Graphique 20 : Notation de Floseal® sur 10 critères	112
Graphique 21 : Notation de Quixil® sur 9 critères	113
Graphique 22 : Notation de Tissucol® sur 9 critères	114
Graphique 23 : Classement des produits hémostatiques en fonction de la note technique globale obtenue.....	115

Liste des photos

Photo 1 : Préparation des échantillons.....	83
Photo 2 : Thromboagrégomètre Soderel Medical	83
Photo 3 : Thermo Electron Fluorometer®	85
Photo 4 : Microplaque de mesure	86

Liste des tableaux

Tableau 1 : Généralités sur les alginates	29
Tableau 2 : Généralités sur les éponges de collagène	30
Tableau 3 : Généralités sur les éponges de collagène imprégnées d'antibiotique.....	31
Tableau 4 : Généralités sur l'éponge de collagène imprégnée de fibrinogène et de thrombine.....	32
Tableau 5 : Généralités sur la matrice de gélatine imprégnée de thrombine	33
Tableau 6 : Généralités sur les colles biologiques.....	34
Tableau 7 : Généralités sur la fibrine autologue.....	36
Tableau 8 : Généralités sur la poudre d'amidon	37
Tableau 9 : Généralités sur les compresses de cellulose.....	38
Tableau 10 : Généralités sur la cire osseuse	40
Tableau 11 : Généralités sur les produits à base de gélatine	41
Tableau 12 : Généralités sur les dérivés polyvinyliques	43
Tableau 13 : Généralités sur les aldéhydes	44
Tableau 14 : Généralités sur les cyanoacrylates	45
Tableau 15 : Généralités sur les PEG	48
Tableau 16 : Synthèse des essais cliniques randomisés sélectionnés	65
Tableau 17 : Comparaison entre les indications revendiquées par les fabricants des hémostatiques chirurgicaux et les indications ayant fait l'objet d'études cliniques	71
Tableau 18 : Classification simplifiée des dispositifs médicaux (81)	75
Tableau 19 : Dosage du calcium en milieu salin en présence d'Algostéril®.....	95
Tableau 20 : Résultats de la performance in vitro des produits hémostatiques testés.....	102

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénosine diphosphate

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ATP : Adénosine triphosphate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CE : Communauté européenne

CHU : Centre hospitalier universitaire

COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

DM : Dispositif médical

DMIA : Dispositif médical implantable actif

EE : Exigences essentielles

FT : Facteur tissulaire

HAS : Haute autorité de santé

MDS : Médicament dérivé du sang

NA : Non applicable

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

ON : Organisme notifié

ORL : Otorhinolaryngologie

PEG : Polyéthylène glycol

PPP : Plasma pauvre en plaquettes

PRP : Plasma riche en plaquettes

PRPr : Plasma riche en plaquettes Reagent®

TFPA : Tissue factor pathway inhibitor

T-PA : Activateur tissulaire du plasminogène

TGT : Test de génération de thrombine

TTC : Toutes taxes comprises

INTRODUCTION

Le contrôle des saignements per-opératoires est une problématique incontournable pour un chirurgien. En effet, toute intervention chirurgicale implique la section de tissus et de vaisseaux sanguins entraînant un risque hémorragique. Un mauvais contrôle de ce risque peut avoir des conséquences graves en terme de morbi-mortalité. Un certain nombre de techniques permettent d'assurer l'hémostase : mécaniques (agrafes, clips, ligatures, sutures), électriques (électrocoagulation mono et bipolaire), ultrasoniques et radiofréquentielles.

Depuis une cinquantaine d'années, de nombreux agents hémostatiques chirurgicaux sont apparus sur le marché en complément des procédés traditionnels : compresses d'alginate ou de cellulose, suivies des éponges de collagène ou de gélatine. Les colles de synthèse ont été commercialisées dans les années 90, rapidement suivies des colles de fibrine, avec pour conséquence, une explosion de la consommation et donc des dépenses, une multiplication des produits référencés et une superposition des indications.

La classe des hémostatiques est très vaste et hétérogène. En effet, ils peuvent être d'origines diverses : végétale (alginate, cellulose), animale (collagène, gélatine), synthétique (cyanoacrylate, aldéhyde, polyéthylène glycol) et humaine (colles de fibrine, fibrine autologue). Leurs mécanismes d'action sont variables : action directe ou indirecte sur l'hémostase. Par ailleurs, ces produits répondent à des statuts différents : médicaments dérivés du sang ou dispositifs médicaux.

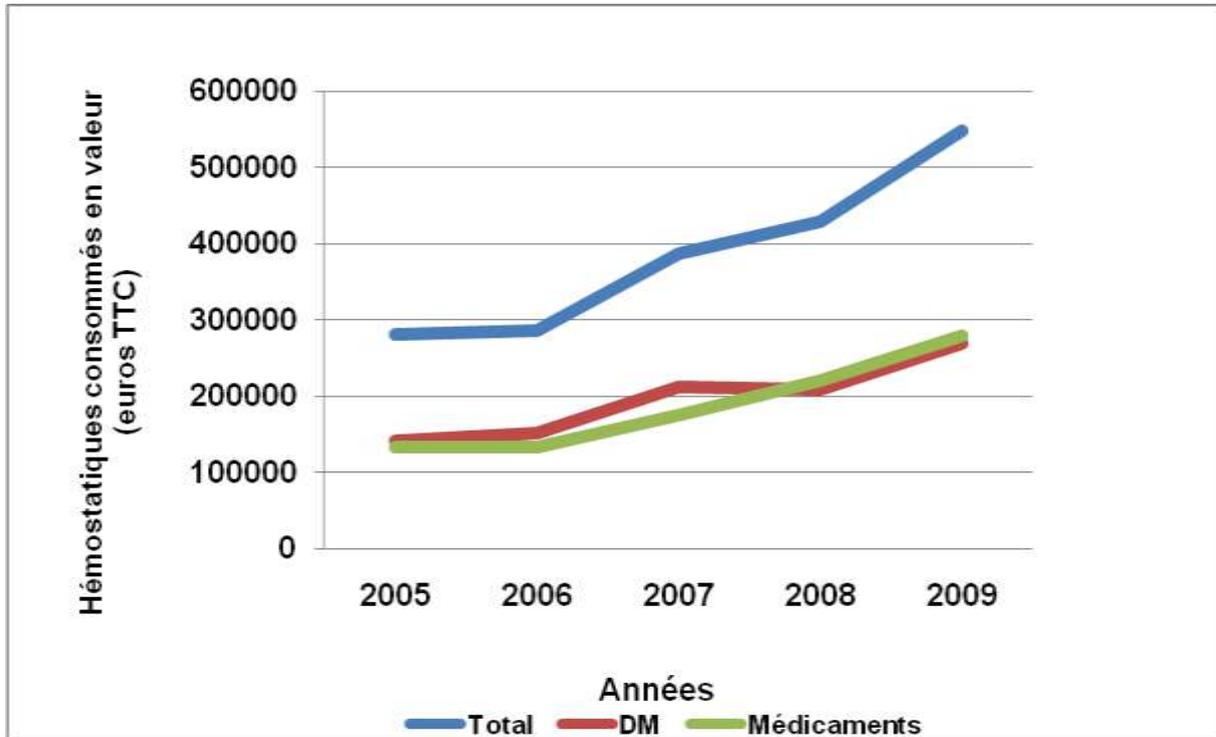
L'évaluation de ces produits est souvent limitée et dépendante de plusieurs facteurs dont l'ancienneté et le statut de l'hémostatique. Actuellement, aucun consensus chirurgical ne détermine quel hémostatique privilégier en fonction de l'indication.

L'objet de ce travail est de proposer une démarche d'évaluation des agents hémostatiques chirurgicaux, point de départ et support à une réflexion, sur leur bon usage.

En premier lieu, l'évolution de la consommation des hémostatiques chirurgicaux au CHU de Nantes sera présentée. Puis, après un rappel sur la physiologie de l'hémostase et la prise en charge des saignements per-opératoires, une présentation des hémostatiques chirurgicaux à l'aide des données fournies par les fabricants sera exposée, suivie d'une évaluation clinique à partir d'une revue de la littérature. La partie principale de ce travail consiste en une analyse in vitro de la performance de certains agents hémostatiques référencés au CHU de Nantes. Enfin, une méthode d'évaluation permettant une comparaison de ces produits sur des critères pratiques sera proposée.

1 EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES HEMOSTATIQUES CHIRURGICAUX AU CHU DE NANTES

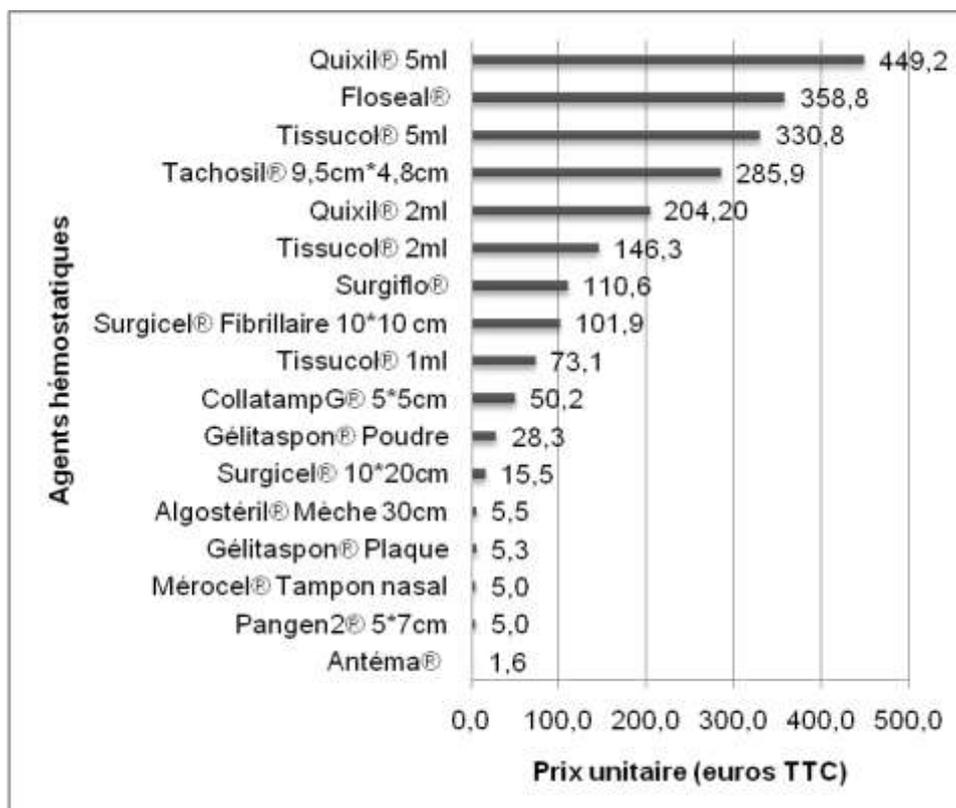
Le graphique 1 montre l'évolution de la consommation des agents hémostatiques chirurgicaux au CHU de Nantes (euros TTC), de l'année 2005 à l'année 2009. Cette valeur a été multipliée par 2 en 5 ans, expliquée par le référencement de nouveaux produits. En effet, en 2006, Floseal® et Quixil® ont été référencés, suivis de Surgiflo® et Tachosil®, puis de CollatampG® en 2009. Parmi les hémostatiques répertoriés en 2009, 3 sont des médicaments (Quixil®, Tachosil® et Tissucol®). Ils représentent à eux seuls 50% des dépenses.



Graphique 1 : Evolution de la consommation des hémostatiques chirurgicaux au CHU de Nantes en 5 ans

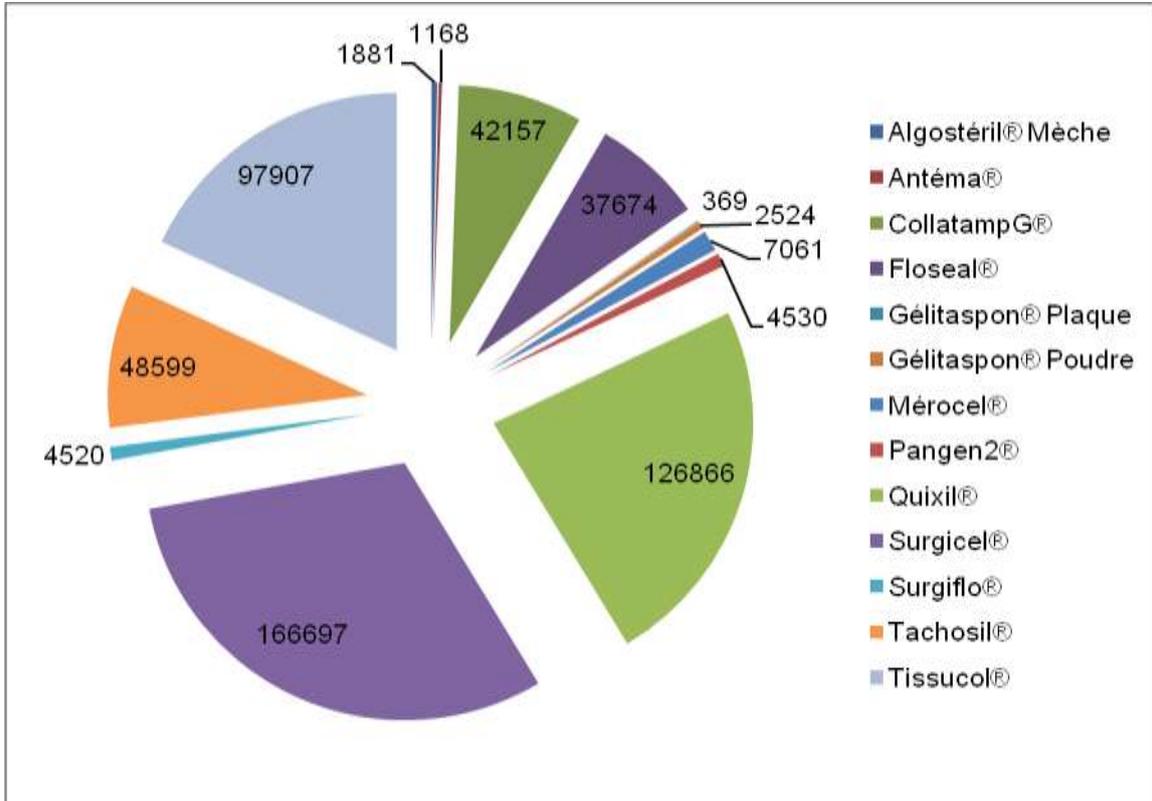
En 2009, 12 hémostatiques aux noms de marque différents étaient répertoriés au CHU de Nantes, ce qui représente 33 références.

Cette gamme de produits est très hétérogène. Les prix unitaires TTC des hémostatiques (Graphique 2) s'échelonnent de 1,6 euro, pour le tampon Antéma® à 449,2 euros, pour un kit de Quixil® 5 ml. Certains produits ont une utilisation limitée à un service, du fait d'une indication très précise : c'est le cas du tampon nasal Mérocel® utilisé en ORL, du tampon Antéma® utilisé en stomatologie, ou de la poudre Gélitaspon® utilisée en neurochirurgie. Inversement, d'autres produits comme Surgicel® ou les colles de fibrine (Quixil® et Tissucol®) sont utilisés dans de nombreux blocs opératoires.



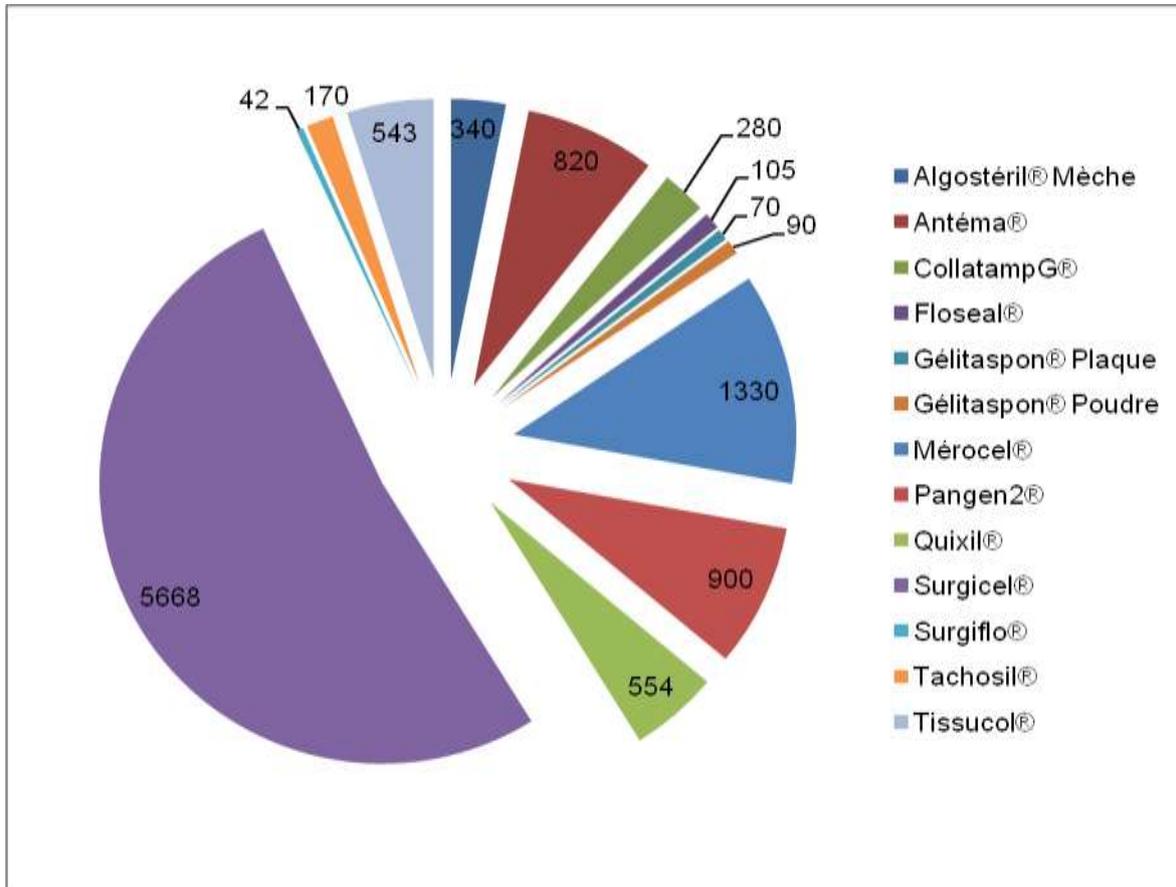
Graphique 2 : Prix de marché unitaire TTC des hémostatiques chirurgicaux référencés au CHU de Nantes en 2009

L'analyse en valeur, de la consommation des hémostatiques en 2009 au CHU de Nantes (Graphique 3), révèle que les 6 derniers produits référencés (CollatampG®, Floseal®, Surgiflo®, Quixil®, Tachosil®, Tissucol®) représentent deux tiers des dépenses.



Graphique 3 : Consommation des hémostatiques chirurgicaux en valeur (euros TTC) au CHU de Nantes en 2009

Sur l'année 2009, le graphique 4 montre que 2 agents hémostatiques historiques (Surgicel® et Pangen2®) restent majoritairement employés ; ainsi que 2 produits à l'utilisation ciblée : Mérocel® et Antéma®.



Graphique 4 : Consommation des hémostatiques chirurgicaux en quantité (valeur absolue) au CHU de Nantes en 2009

Le marché des hémostatiques au CHU de Nantes s'est donc métamorphosé avec l'arrivée successive de nouveaux produits, dont on peut supposer qu'ils répondent chacun à un besoin, mais avec pour conséquence un impact financier non négligeable pour l'hôpital.

A ce stade, il est devenu nécessaire pour le pharmacien de s'interroger : la multiplication des références est-elle réellement justifiée et entraîne-t-elle un bénéfice réel pour le patient ? Quels éléments actuellement à notre disposition permettent de répondre à ces interrogations ?

2 GENERALITES SUR L'HEMOSTASE

2.1 LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

2.1.1 Définition (1)

« HEMOSTASE ou HEMOSTASIE, s.f. (gr. Haïma, sang ; stasis, arrêt)

1°Arrêt d'une hémorragie, spontanée ou thérapeutique.

2°Ensemble des phénomènes biologiques qui font cesser spontanément l'hémorragie. L'hémostase met en jeu, pour le colmatage de la brèche vasculaire, des processus complexes, vasoconstriction, cohésion, puis agrégation des plaquettes qui forment le clou plaquettaire ou thrombus blanc (c'est l'hémostase primaire). Le processus de coagulation (hémostase secondaire) va se poursuivre grâce à des enzymes plasmatiques et tissulaires pour aboutir à la formation de fibrine et d'un caillot ou thrombus rouge. »

2.1.2 Principes généraux (2-4)

A l'état physiologique, les vaisseaux sanguins sont recouverts d'une couche de cellules endothéliales aux propriétés antithrombotiques. Après rupture du vaisseau sanguin, le sang est en contact avec le sous-endothélium et les mécanismes hémostatiques sont activés.

L'hémostase peut être décomposée en 3 étapes, bien que les 3 phénomènes soient intriqués :

- L'*hémostase primaire* avec la vasoconstriction réflexe, suivie de l'ensemble des interactions plaquettes/vaisseau. Il en résulte la formation du clou plaquettaire servant de support à la coagulation.
- La *coagulation* proprement dite regroupant l'ensemble des étapes aboutissant à la formation de la thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble pour former le caillot sanguin.
- La *fibrinolyse* qui rétablit secondairement la fluidité sanguine par dissolution du caillot, parallèlement à la cicatrisation du vaisseau.

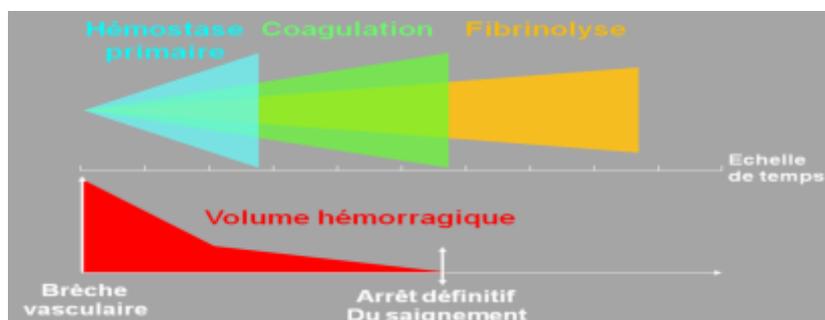


Figure 1 : Les 3 étapes de l'hémostase (5)

2.1.3 Hémostase primaire (2, 4)

Le clou plaquettaire est composé d'agrégats de plaquettes. Les cellules endothéliales qui tapissent le vaisseau sanguin sont en contact à la fois avec le sang circulant et avec le sous-endothélium. L'endothélium est naturellement hémocompatible. En réponse à certains stimuli, cette surface peut devenir thrombogène par synthèse de molécules proagrégantes, procoagulantes, anti fibrinolytiques. Le sous-endothélium est naturellement thrombogène. Il est composé notamment de collagène, élément déclenchant l'activation plaquettaire. Les conditions hémodynamiques du flux sanguin déterminent la répartition des cellules dans le sang circulant. Les plaquettes, éléments figurés du sang de plus petite taille, circulent en périphérie et seront les premières exposées au sous-endothélium, lors d'une brèche vasculaire. Lors de l'hémostase primaire, les fonctions plaquettaires interviennent majoritairement ; mais la présence de fibrinogène et de facteur de Willebrand est essentielle aux étapes d'adhésion et d'agrégation plaquettaire.

2.1.3.1 Adhésion plaquettaire

Lors d'une brèche vasculaire, les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales par l'intermédiaire du facteur de Willebrand. Sa fixation au collagène entraîne une modification de sa conformation permettant son interaction avec la glycoprotéine Ib présente à la surface plaquettaire sous forme du complexe protéique Ib-IX-V. Cette adhésion plaquettaire déclenche l'activation des plaquettes.

2.1.3.1.1 Activation plaquettaire

L'activation de la plaquette se manifeste de 3 façons :

- La *contraction plaquettaire* due à l'activation des protéines contractiles, nécessaires à la centralisation des granules et à la dégranulation.
- La *dégranulation plaquettaire*. La plaquette contient des granules de 2 types : denses (riches en ADP, ATP, calcium et sérotonine) et alpha (riches en protéines de la coagulation, protéines de la fibrinolyse et facteurs de croissance). Lors de la dégranulation, la membrane des granules alpha fusionne avec la membrane plasmique sécrétant ainsi le contenu des granules dans le flux sanguin.
- L'*activation du complexe IIb-IIIa* par des voies métaboliques intra cytoplasmiques. Cette étape est indispensable à l'agrégation des plaquettes. De nombreux récepteurs jouent un rôle dans l'activation des plaquettes ; leurs agonistes sont par exemple le collagène, le thromboxane A₂ (synthétisé par la voie des prostaglandines), l'ADP et la thrombine (activant les plaquettes respectivement par la voie de la phospholipase A₂ et la voie de la phospholipase C).

2.1.3.1.2 Agrégation plaquettaire

L'activation plaquettaire permet au complexe glycoprotéique IIb-IIIa de fixer ses ligands : le facteur de Willebrand et le fibrinogène. Ces deux protéines de haut poids moléculaire en se liant aux plaquettes réalisent l'agrégation plaquettaire. Le complexe GPIIb-IIIa est un hétérodimère calcium dépendant : l'activation intra plaquettaire va permettre à cette poche qui fixe le calcium de s'ouvrir pour laisser entrer les ligands de grande taille.

L'activation plaquettaire et la mobilisation du calcium intracellulaire vont provoquer le retournement de la membrane plasmique des plaquettes ; ce qui entraîne l'extériorisation des phospholipides anioniques, support de la coagulation.

2.1.4 **Coagulation (2, 4)**

La coagulation du sang se traduit par son passage de l'état liquide à l'état solide et résulte de la transformation sous l'effet d'une enzyme, la thrombine, d'une protéine plasmatique soluble, le fibrinogène, en fibrine formant ainsi un caillot insoluble.

La cascade de la coagulation est une suite ordonnée de deux ou trois étapes enzymatiques successives, déclenchées par un stimulus initiateur. Le plasma contient tous les éléments nécessaires à ces réactions, à l'exception du facteur déclenchant, le facteur tissulaire. Un certain nombre de facteurs sont des précurseurs d'enzyme. Ils servent de substrat pour une étape enzymatique au cours de laquelle ils acquièrent, par protéolyse limitée, leur propre activité enzymatique.

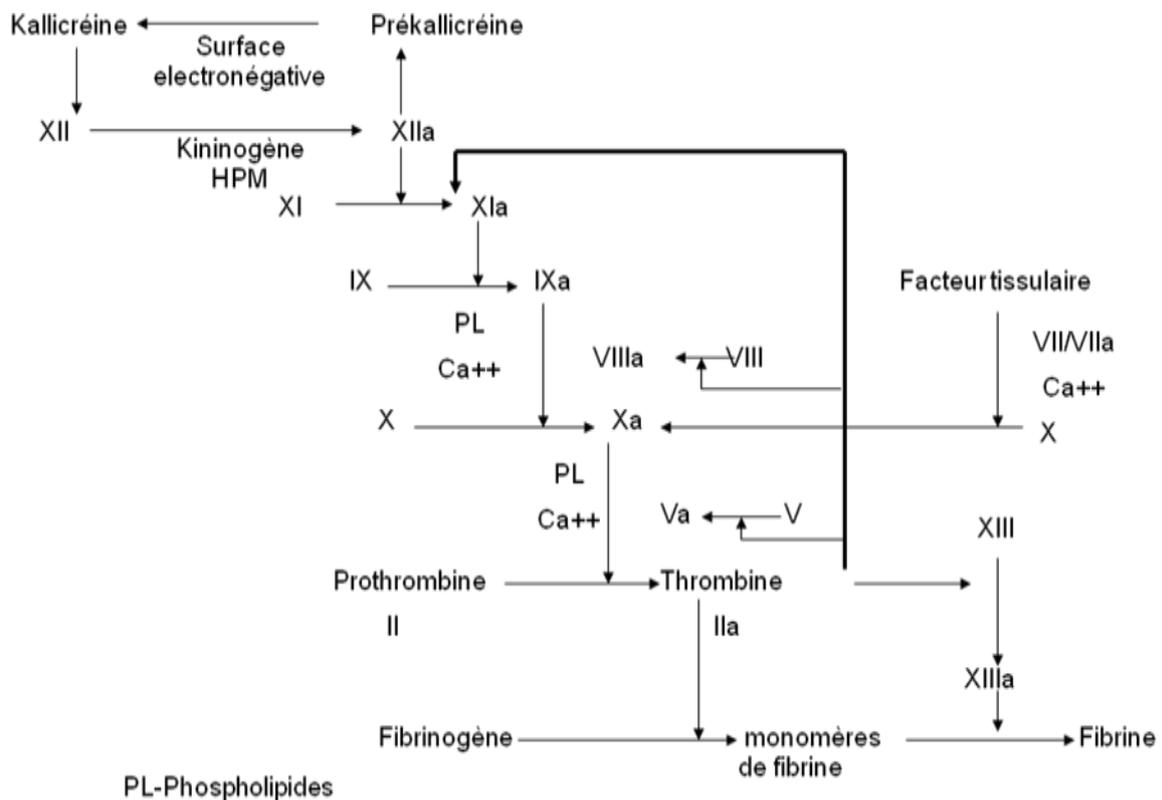


Figure 2 : La cascade de la coagulation (6)

2.1.4.1 Voie extrinsèque d'activation

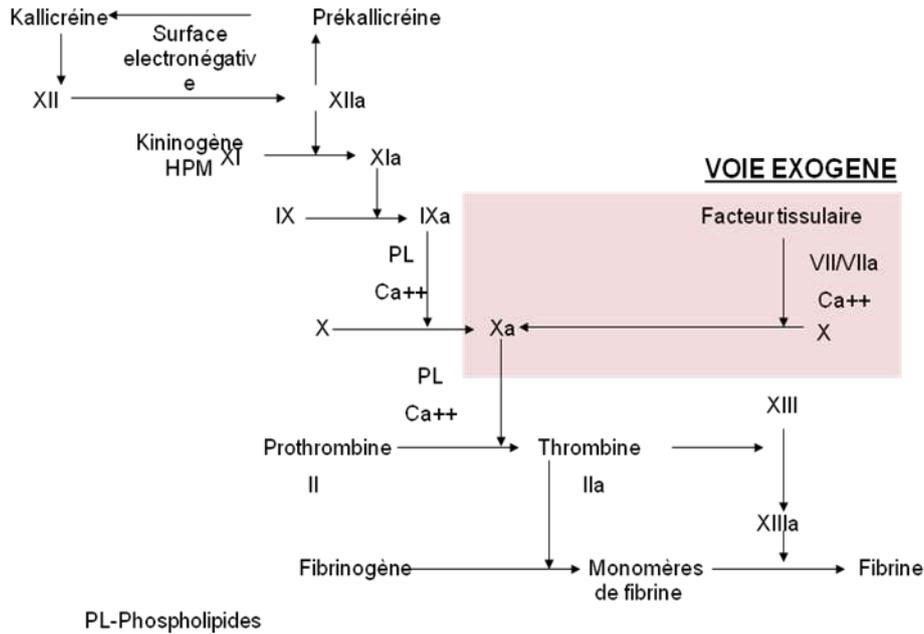


Figure 3 : Voie exogène de la coagulation (6)

Lors d'une brèche vasculaire, le facteur tissulaire, exprimé notamment par les cellules de la peau et les fibroblastes, est mis en contact avec le sang. Celui-ci forme alors un complexe avec le facteur VIIa de la coagulation. Le complexe FT /VIIa active de façon préférentielle le facteur X. Ce complexe active également le facteur IX mais à une vitesse plus lente. Le facteur IXa complexé avec le facteur VIIIa peut comme le complexe FT/VIIa activer le facteur X ; ce qui renforce l'action du complexe FT/VIIa. Le facteur VIIIa joue le rôle d'un cofacteur qui en se fixant à l'enzyme, le facteur IXa, et à son substrat, le facteur X, les rapproche et amplifie la vitesse de la réaction.

2.1.4.2 Voie intrinsèque d'activation

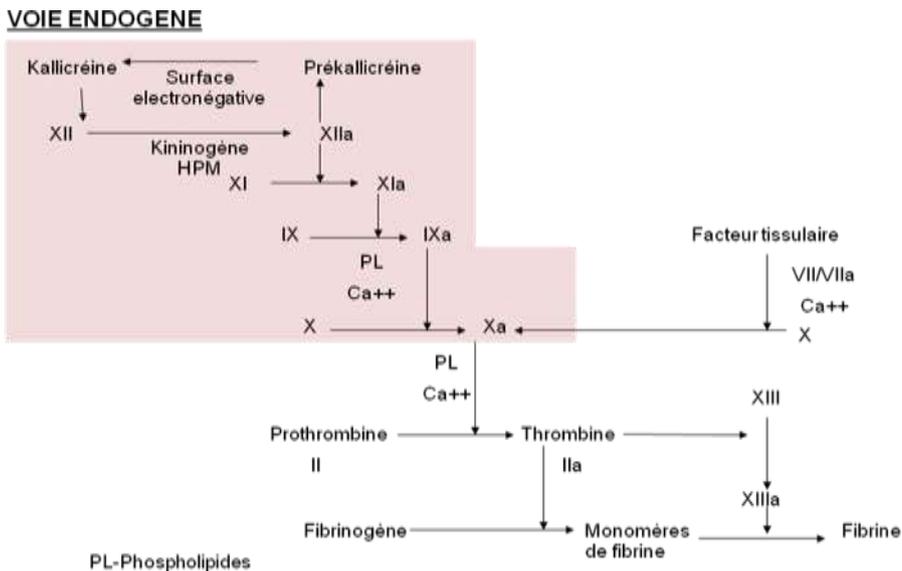


Figure 4 : Voie endogène de la coagulation (6)

En parallèle de la voie extrinsèque d'activation (voie physiologique), il existe une voie d'amplification dite voie intrinsèque d'activation du facteur X qui fait intervenir les facteurs contacts : le facteur XII et le kininogène se fixent sur les surfaces chargées électronégativement. Le facteur XIIa active alors le facteur XI en facteur XIa. Celui-ci en présence de calcium active le facteur IX en facteur IXa qui lui-même active le facteur X en facteur Xa. La prékallibréine transformée en kallibréine par le facteur XIIa induit alors en retour le facteur XIIa : c'est l'amplification de l'activation de la phase contact.

2.1.4.3 Voie commune d'activation du facteur II

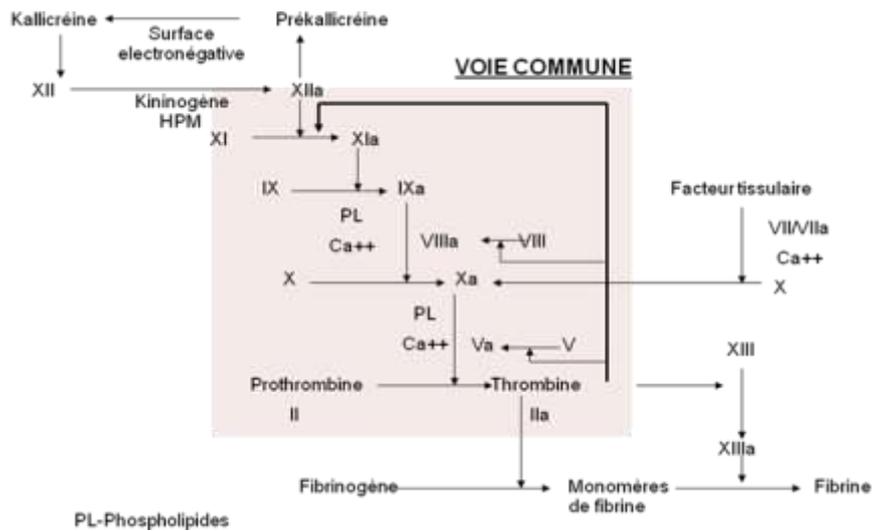


Figure 5 : Voie commune d'activation du facteur II (6)

Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine ou facteur II en thrombine ou facteur IIa. Le facteur IIa néoformé active, par rétroaction, le facteur VIII en facteur VIIIa et le facteur V en facteur Va. C'est le phénomène d'amplification de la génération de thrombine.

2.1.4.4 Fibrinoformation

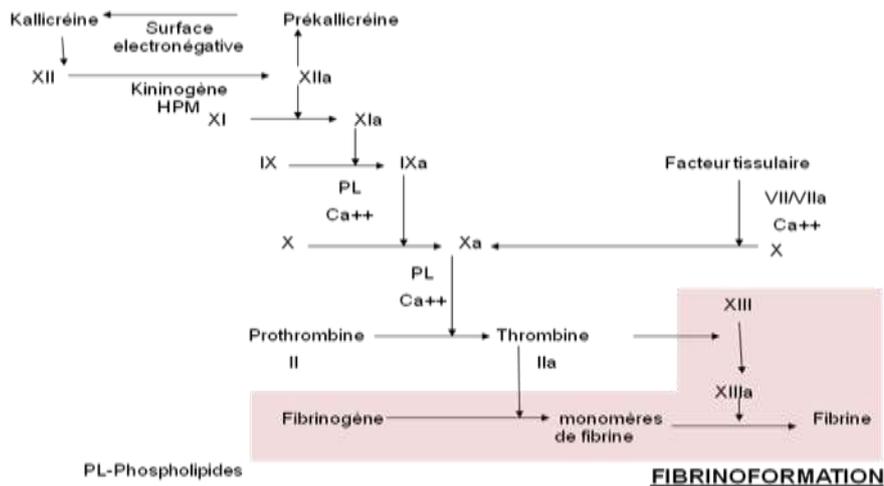


Figure 6 : Fibrinoformation (6)

La formation de la fibrine se fait en trois étapes :

- *Action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène insoluble* : la thrombine détache des extrémités N-terminales des chaînes α et β les fibrinopeptides A et B, ce qui permet la formation de monomères de fibrine.
- *Polymérisation des monomères de fibrine entre eux* : par l'établissement de liaisons hydrogènes entre les chaînes α et β du monomère voisin (fibrine soluble).
- *Stabilisation de la fibrine* : par l'établissement de liaisons covalentes entre les monomères par le facteur XIII activé par la thrombine.

2.1.4.5 Régulation

Différents systèmes inhibiteurs interviennent et servent de régulateur :

- L'*antithrombine*, protéine circulante synthétisée par le foie, va capter la thrombine libérée du caillot sanguin pour former un complexe irréversible et inactif. L'antithrombine peut également piéger d'autres facteurs activés de la coagulation qui s'échappent du caillot sanguin : le facteur XIa, Xa et IXa.
- Le *système de la protéine C* inhibe les cofacteurs Va et VIIIa. A la surface endothéliale, la thrombomoduline capte la thrombine s'échappant du caillot et forme un complexe thrombomoduline-thrombine inactivant les propriétés coagulantes de la thrombine. Ce complexe active alors la protéine C. La protéine Ca en présence de son cofacteur, la protéine S, inhibe par protéolyse les deux coenzymes : le facteur Va et le facteur VIIIa.
- Le *TFPI* synthétisé par les cellules endothéliales, régule la phase initiale d'activation de la voie extrinsèque. Il forme un complexe quaternaire avec le complexe FT/FVIIa et le FXa qui limite la génération de facteur Xa.

2.1.5 Fibrinolyse (2)

La présence du caillot est temporaire. Dès que la cicatrisation tissulaire est faite, le caillot doit disparaître sous l'action de la fibrinolyse. Ainsi, le plasminogène et le t-PA ont une grande affinité pour la fibrine. La plasmine nouvellement formée au contact de la fibrine et du t-PA, protéolyse celle-ci en produits de dégradation de la fibrine. Le réseau de fibrine qui lie les plaquettes à la paroi vasculaire est dégradé. Ce phénomène de dégradation est localisé au caillot de fibrine. Toutefois, la plasmine circulante peut dégrader d'autres protéines de la coagulation comme le fibrinogène, les facteurs V, VIII, XIIIa et le facteur de Willebrand. Le facteur XIIa joue un rôle dans l'activation du système fibrinolytique en activant le t-PA.

En l'absence de caillot, le t-PA et le plasminogène sont naturellement inhibés par l'alpha-2-antiplasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1.

2.2 L'HEMOSTASE EN CHIRURGIE (7)

Toute chirurgie entraîne une agression tissulaire et une section vasculaire à l'origine d'un saignement d'abondance variable. C'est un phénomène constant, attendu et plus ou moins maîtrisé par le chirurgien. Ce saignement influence directement la technique chirurgicale. En effet, le geste d'hémostase fait partie intégrante de l'intervention chirurgicale : il joue à la fois sur la durée de l'intervention, mais également sur la réussite de celle-ci.

Le saignement chirurgical peut être anormal par son volume, par son moment de survenue (période postopératoire immédiate ou retardée), ou par sa localisation.

2.2.1 Physiopathologie de l'hémostase

L'arrêt d'un saignement dépend de trois facteurs interdépendants : l'intégrité vasculaire, l'hémostase primaire et la coagulation sanguine. La chirurgie touche le premier mécanisme : l'intégrité pariétale des vaisseaux.

Une ligature imparfaite sur une grosse artère peut être la cause d'une hémorragie abondante malgré une hémostase primaire et secondaire normale. Inversement, une perturbation de la coagulation peut entraîner un saignement persistant malgré une hémostase mécanique correcte.

2.2.2 Cause directe du saignement chirurgical : la section vasculaire

Le plus souvent, le saignement lié à la section vasculaire provient des artérioles, des capillaires et des veinules. L'ampleur du saignement est liée à l'importance de la surface des vaisseaux et au volume sanguin qu'ils contiennent.

Ainsi, une section totale des capillaires serait 7 à 800 fois plus grande que la section de l'aorte, bien que l'aire d'un capillaire soit très faible (environ $5 \cdot 10^{-5} \text{cm}^2$).

2.2.2.1 Saignement artériel

Le saignement artériel se caractérise par un saignement en jet, pulsatile qui persiste tant que la pression intra-vasculaire est supérieure à la pression au niveau de l'orifice. L'abondance du saignement dépend de 2 types de facteurs : des facteurs anatomiques et des facteurs physiologiques (pression intra-vasculaire, débit sanguin régional, vasomotricité et contrôle par des facteurs nerveux et hormonaux).

L'abondance du saignement artériel dépend de la tension au niveau des berges de la plaie et de la pression hydrostatique intra-vasculaire. Ces deux facteurs sont reliés par la *loi de Laplace* : dans un vaisseau cylindrique, la tension T qui s'exerce sur la paroi est égale à la pression transmurale P multipliée par le rayon R .

La *pression transmurale* est la différence entre la pression intra-vasculaire et la pression extramurale. La *pression hydrostatique intra-vasculaire* dépend du débit cardiaque et des résistances artérielles systémiques, elle peut être abaissée par l'hypotension artérielle contrôlée. La *pression extramurale* est la pression interstitielle des tissus et dépend de plusieurs facteurs physiques tels que la position et la ventilation.

Le *calibre des vaisseaux* peut être diminué par vasoconstriction physiologique (système sympathique) ou pharmacologique (médicaments vasoconstricteurs).

2.2.2.2 Saignement veineux

Le saignement veineux se caractérise par un saignement en nappe fluide mais non pulsatile.

Le système veineux est capacitif : il est capable d'emmagasiner de grandes quantités de sang sous faible pression. Ce système contient environ 75% du sang circulant. L'abondance d'un saignement veineux est corrélée à la valeur de la pression veineuse. Ainsi, une augmentation de la pression de quelques millimètres de mercure peut doubler le volume veineux. La pression veineuse dépend de 4 facteurs : la veinomotricité, la volémie, la pression hydrostatique et la pression intra-thoracique.

2.2.2.3 Pertes plasmatiques et lymphatiques

Certaines chirurgies comportant des dissections ou des curages ganglionnaires étendus s'accompagnent de pertes plasmatiques importantes, assimilables à des pertes sanguines.

2.2.3 Facteurs influençant le saignement chirurgical

Plusieurs facteurs liés au patient, à la chirurgie et à l'anesthésie peuvent favoriser ou aggraver le saignement chirurgical.

Les facteurs liés au patient peuvent être (8) :

- les déficits congénitaux modérés (maladie de Willebrand), graves (hémophilie de type A ou B), ou acquis de la coagulation (déficit par dilution lors des transfusions massives ou déficit par consommation).
- une insuffisance hépatique à l'origine d'un déficit en vitamine K et donc d'une carence en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.
- une insuffisance rénale à risque d'hypoxie tissulaire majorée.
- une fragilité vasculaire ou tissulaire en rapport avec des antécédents de radiothérapie, corticothérapie, carence en vitamine C.
- la prise de médicaments agissant sur l'hémostase avec principalement les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants et les fibrinolytiques.

Les facteurs liés à la chirurgie peuvent être :

- des facteurs techniques : lors de la chirurgie cardiaque (9), la circulation extracorporelle provoque une thrombopénie par adhésion directe et destruction des plaquettes sur les surfaces étrangères. Ce qui active les voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation. L'héparine à forte dose est donc administrée pour s'opposer à cette cascade pro-coagulante.
- des facteurs anatomiques : les chirurgies hépatiques et osseuses sont à très haut risque hémorragique.
- des facteurs biochimiques : certaines chirurgies libèrent une grande quantité d'activateur de la coagulation ou de la fibrinolyse favorisant le saignement intra-opératoire. Par exemple dans la chirurgie du foie (3), il a été démontré que des taux très élevés de t-PA sont présents au cours de la phase anhépatique de la transplantation hépatique du fait d'une libération endothéliale accrue de ce médiateur et d'une diminution de la clairance hépatique. Il en découle une augmentation du saignement, le plus souvent en nappe, avec un caillot absent ou fragile.

Les facteurs liés à l'anesthésie peuvent être (10) :

- le degré de l'hypotension : selon la loi de Laplace, sous anesthésie générale, une diminution de la pression artérielle systolique, par hypotension artérielle contrôlée, réduit l'abondance du saignement artériel.
- le type d'anesthésie : générale, par inhalation, épidurale.
- le type d'anesthésique utilisé : l'effet des anesthésiques sur le saignement est surtout indirect par l'intermédiaire de leurs effets cardiovasculaires.
- les techniques adjuvantes : telles que la ventilation artificielle ou la position du patient sur la table d'opération influencent l'hémorragie chirurgicale.
- l'hypothermie per-opératoire : elle favorise le saignement par son effet direct sur les mécanismes de l'hémostase. En effet, l'hypothermie augmente la viscosité sanguine, favorise la thrombopénie par séquestration périphérique et induit une thrombopathie par diminution de la synthèse de thromboxane.

2.2.4 Chirurgies à risque hémorragique (10)

Certains types de chirurgie sont à haut risque de saignement : chirurgie hépatique, chirurgie orthopédique, chirurgie cardiovasculaire et thoracique, prostatectomie totale, hystérectomie, neurochirurgie (11). Une intervention sur un anévrisme aortique provoque une perte sanguine moyenne de 1 à 3 litres (12). Dans l'arthroplastie primitive du genou, la perte sanguine moyenne est de 1 à 1,5 litre (13), chiffres pouvant être diminués en cas de chirurgie pratiquée sous garrot. Historiquement, il est rapporté qu'une transfusion de culots globulaires est réalisée chez 5 à 10% des patients opérés pour une prostatectomie rétropubienne ouverte

(14), ce taux étant maintenant nettement diminué par technique laparoscopique. 11% des patients ayant subi une chirurgie cardiaque ont présenté des saignements excessifs dont 5 à 7%, ont présenté une perte de sang supérieure à 2 litres dans les 24 heures suivant la chirurgie (15). La transfusion sanguine est indiquée dès lors que la perte de sang est supérieure à 15% du volume total de sang (soit 750 ml pour un patient de 70 kg) (12).

2.2.5 Conséquences du saignement chirurgical

Un saignement chirurgical excessif est à l'origine de complications : locales ou générales, immédiates ou retardées.

Le saignement chirurgical gêne visuellement l'intervention. L'abondance du saignement est corrélée à un allongement de la durée de l'acte chirurgical et à un risque accru de transfusion sanguine.

Une hémorragie localisée peut mettre en jeu le pronostic vital (tamponnade cardiaque, hématome intracrânien, ...), ou le pronostic fonctionnel (ophtalmologie, chirurgie vasculaire, ORL...).

Plusieurs études montrent qu'une réduction des pertes sanguines opératoires et une réduction de la transfusion sanguine sont associées à : une diminution des séjours en réanimation, une réduction de la durée d'hospitalisation, un plus faible risque d'infections per et postopératoires (par exemple, abcès sous phrénique ou pariétal) et à une réduction des complications postopératoires (16).

Dans les cas extrêmes, le saignement chirurgical est à l'origine d'un syndrome hémorragique comprenant deux phases successives (3) :

- la phase sympatho-excitatrice, par activation du système nerveux autonome sympathique et du système rénine-angiotensine, entraîne une redistribution du débit sanguin prioritairement vers le cœur et le cerveau associée à une vasoconstriction musculocutanée, rénale et splanchnique.
- la phase sympatho-inhibitrice lorsque 30 à 50% de la masse sanguine est atteinte. Cette phase se caractérise par une hypotension artérielle associée à une bradycardie par libération du tonus vagal, une sympatholyse centrale, une vasodilatation périphérique.

Les signes cliniques caractéristiques du syndrome hémorragique sont : une bradycardie paradoxale, une acidose lactique, une hypotension et une défaillance multiviscérale.

2.2.6 Moyens permettant une diminution du saignement chirurgical

2.2.6.1 Moyens directs

En premier lieu, l'hémostase chirurgicale est réalisée de manière mécanique : électrocoagulation au bistouri monopolaire ou bipolaire, ligatures par sutures au fil ou

clips ou agrafes vasculaires mécaniques, procédés électriques ou ultrasoniques. L'hémostase peut être réalisée par compression vasculaire par différents moyens mécaniques : tamponnement par mèches (chirurgie sinusale), par compresses (chirurgie du foie), par ballonnets (chirurgie maxillo-faciale).

En second lieu, quand les moyens mécaniques sont insuffisants, des hémostatiques à action locale peuvent être utilisés. Actuellement, aucun consensus chirurgical n'existe concernant l'utilisation de ces produits hémostatiques, au niveau local (COMEDIMS), national (HAS) ou international (sociétés savantes).

En troisième lieu, des médicaments fibrinolytiques par voie générale peuvent être utilisés (17). L'acide tranexamique est administré par voie intraveineuse en bolus à la dose de 10 à 15 mg/kg avant la chirurgie, puis 1 mg/kg toutes les 5 à 8 heures en chirurgie cardiaque. Une récente méta-analyse montre que l'utilisation d'acide tranexamique lors de pontage aorto-coronarien est corrélée à une diminution du saignement périopératoire et une réduction de la transfusion sanguine allogénique (18). Ce produit présente peu d'effets secondaires et un coût modéré. L'aprotinine, autre anti-fibrinolytique, fait l'objet d'une suspension d'AMM depuis le 1^{er} juillet 2008, car elle a présenté une surmortalité comparativement aux autres anti-fibrinolytiques (9).

Enfin, la transfusion de concentrés globulaires, de pools plaquettaires ou de plasma frais congelé fait partie du traitement curatif de l'hémorragie postopératoire (9).

2.2.6.2 Moyens indirects

Le saignement chirurgical peut être prévenu ou anticipé *avant l'intervention* par un interrogatoire systématique du patient sur son historique hémorragique : recherche d'antécédents familiaux et personnels, prise de médicaments actifs sur l'hémostase, recherche d'une pathologie concomitante à risque hémorragique (19). Des mesures sont alors prises comme l'arrêt des anticoagulants dans les heures qui précèdent l'intervention ; ou la prescription de desmopressine ou de facteurs antihémophiliques en cas de déficits congénitaux de l'hémostase. Les tests explorant l'hémostase et la coagulation sont la plupart du temps inutiles et ne doivent pas être réalisés en routine.

Des moyens peuvent être mis en œuvre *pendant l'intervention* pour diminuer l'hémorragie. Ainsi, la vascularisation de la zone opératoire peut être diminuée ou supprimée temporairement, par exemple, par injection avant incision d'un vasoconstricteur. L'anesthésie peut réduire le saignement par d'autres moyens : diminution de la pression veineuse et de la pression artérielle au niveau de la zone opératoire en jouant sur la gravité (surélévation de la zone opératoire), diminution de la pression veineuse par maintien de la ventilation spontanée et par la prévention de toute compression du drainage veineux de la zone opératoire, modification de la vasomotricité artérielle et veineuse, vasodilatation par l'anesthésie locorégionale, anesthésie profonde, hypotension artérielle contrôlée.

3 PRODUITS HEMOSTATIQUES A USAGE CHIRURGICAL

3.1 INTRODUCTION

Les hémostatiques à usage chirurgical sont regroupés en deux types de **produits de santé** : des médicaments dits « dérivés du sang » et des dispositifs médicaux de classe IIb ou III.

Selon le code de la santé publique est considéré comme **médicament** (20) : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »

Les médicaments dérivés du sang sont obtenus par fractionnement du plasma humain et suivent le décret de traçabilité n°95-566 (21) qui stipule que cette catégorie de médicaments comporte « un suivi, dit traçabilité, depuis leur fabrication jusqu'à l'administration aux patient».

Les médicaments dérivés du sang contenant des facteurs de coagulation à visée hémostatique chirurgicale sont : Bériplast®, Evicel®, Quixil®, Tachosil® et Tissucol®.

Selon la directive 2007-47 CE (22) est considéré comme un **dispositif médical** : « Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, ainsi que tout accessoire, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ».

Les hémostatiques chirurgicaux ont plusieurs **origines** :

- Animale pour la cire de Horsley, les dérivés du collagène (Antéma®, CollatampG®, Genta fleece®, Pangen2®, Septocoll®, Surgicoll®, Tissufleece®) et les dérivés de la gélatine (Flo seal®, Gélitaspon®, Spongostan® et Surgiflo®).

- Humaine. Parmi ces produits, il faut distinguer ceux d'origine exogène et ceux d'origine endogène. En effet, les colles biologiques classiques (Bériplast®, Evicel®, Quixil®, Tissucol®) sont préparées à partir d'un pool plasmatique de donneurs. Alors que les systèmes Magellan® ou Vivostat® sont des procédés permettant à partir du sang du patient de préparer extemporanément une colle biologique à base de fibrine autologue.
- Synthétique pour les aldéhydes (GRF®, Bioglue®), les cyanoacrylates (Glubran2®, Histoacryl®, Omnex®), les polyéthylènes glycols (Coseal®, Vascuseal®), le polyvinyl (Mérocel® et Hydropore®).
- Végétale pour les alginates (Algostéril®), les dérivés de l'amidon (HémostaseMPH®), les dérivés de la cellulose (Gélitacel® et Surgicel®).

Différentes **formes galéniques** sont proposées : compresse, éponge, mèche, poudre, stick, tampon, gel, colle.

3.2 PRESENTATION DES PRODUITS

Les informations présentées s'appuient sur les données fournies par les fabricants ou les fournisseurs des hémostatiques actuellement commercialisés en France.

3.2.1 *A action spécifique sur l'hémostase*

3.2.1.1 Alginate de calcium

Bien que plusieurs pansements ou compresses d'alginate de calcium soient commercialisés (Algisite® M, Coalgan®, Curasorb®, Seasorb®, Urgosorb®), Algostéril® est le seul alginate ayant une indication revendiquée dans l'hémostase chirurgicale.

Nom commercial	ALGOSTERIL® (23)
DCI	Alginate de calcium
Fabricant	Brothier
Fournisseur	Brothier
Origine	<i>Laminaria hyperborea</i>
Date de commercialisation	1998 (anciennement médicament)
Statut	DM classe III
Présentation	Compresse Mèche
Conservation	Température ambiante

Tableau 1 : Généralités sur les alginate

3.2.1.1.1 Mécanisme d'action

Le fabricant revendique des propriétés absorbantes, cicatrisantes et hémostatiques. La propriété hémostatique s'explique par la libération des ions calcium de l'alginate en présence des ions sodium du sang et de l'exsudat. Ce phénomène induit l'activation plaquettaire et une accélération de la fibrinoformation.

Les fibres d'alginate forment une matrice qui structure et renforce le réseau du caillot sanguin. Les composants du produit gélifient au contact des exsudats de la plaie. Les fibres gélifiées maintiennent l'environnement humide nécessaire au déroulement du processus cicatriciel.

3.2.1.1.2 Indications

- Hémostase : suintements hémorragiques en nappe per et postopératoires, plaies hémorragiques, hémostase des points de ponction, épistaxis et saignements après chirurgie rhino-sinusienne (mèche uniquement).
- Cicatrisation : lésions infectées et à haut risque infectieux superficielles et profondes, plaies chroniques, pertes de substance chirurgicales et traumatiques.

3.2.1.1.3 Effets indésirables

Non renseigné.

3.2.1.1.4 Contre-indications

Aucune identifiée.

3.2.1.1.5 Résorption

Bien qu'Algostéril® soit résorbable en quelques semaines, le recul clinique et la littérature montrent que ce produit doit être retiré immédiatement après utilisation en raison du risque de réaction de granulation tissulaire.

3.2.1.2 Collagène

3.2.1.2.1 Collagène non imprégné d'antibiotique

Nom commercial	ANTEMA® (24)	PANGEN2® (25)	SURGICOLL® (26)	TISSUFLEECE E® (27)
DCI	Collagène type I	Collagène	Collagène	Collagène type I
Fabricant	Opocrin SpA	Urgo Medical	Medical Biomaterial Products GmbH	Baxter
Fournisseur	Biomet	Urgo Medical	Collin	Baxter
Origine	Equine	Bovine	Porcine	Equine
Date de commercialisation	2002	2004 AMM (1976)	2002	2003
Statut	DM classe III			
Présentation	Eponge			
Conservation	Température ambiante			

Tableau 2 : Généralités sur les éponges de collagène

3.2.1.2.1.1 Mécanisme d'action

Le collagène agit à la fois sur l'hémostase primaire et la coagulation. Les caractéristiques chimiques et structurales du collagène utilisé sont celles d'une glycoprotéine capable d'interagir avec les récepteurs des plaquettes et des fibroblastes pour activer les facteurs XII et VIII. L'hémostase survient entre 2 et 6 minutes après application.

3.2.1.2.1.2 Indications

Les quatre produits sont des adjuvants de l'hémostase dans les opérations chirurgicales, pour le contrôle des hémorragies capillaires et les hémorragies des organes parenchymateux et vasculaires.

3.2.1.2.1.3 Effets indésirables

- Formation d'adhésion.
- Réactions allergiques.
- Risque d'alvéolite si Antéma® est laissé en place dans l'alvéole après extraction dentaire.

3.2.1.2.1.4 Contre-indications

- Ne pas utiliser dans l'hémostase des surfaces osseuses sur lesquelles du matériel prothétique doit être fixé avec du polyméthylméthacrylate.
- Ne pas auto-transfuser en per-opératoire de sang ayant été en contact avec une éponge de collagène.
- Ne pas utiliser chez les patients à terrain allergique au collagène.

3.2.1.2.1.5 Résorption

- Antéma® et Surgicoll® : non connue.
- Pangen2® : moins de 8 semaines. Il est recommandé d'enlever l'excès de Pangen2® pour faciliter sa résorption.
- Tissufleece E® : 3 à 4 semaines.

3.2.1.2.2 Collagène imprégné d'antibiotique

Nom commercial	COLLATAMP G® (28)	GENTAFLEECE® (29)	SEPTOCOLL E® (30)
DCI	Collagène associé à du sulfate de gentamicine	Collagène associé à du sulfate de gentamicine	Collagène associé à du sulfate et du crobéfate de gentamicine
Fabricant	Syntacoll GmbH	Baxter	Biomet
Fournisseur	EUSA Pharma	Baxter	Biomet
Origine	Bovine	Equine	
Date de commercialisation	2001	Non renseigné	2002
Statut	DM classe III		
Présentation	Eponge		
Conservation	Température ambiante		

Tableau 3 : Généralités sur les éponges de collagène imprégnées d'antibiotique

3.2.1.2.2.1 Mécanisme d'action

Dans le cas où l'éponge est imprégnée de gentamicine, la libération de celle-ci se produit en même temps que la dissolution de l'éponge de collagène. Ceci protège l'implant de contaminations externes par des bactéries remontant du système de drainage, ainsi que des bactéries diffusées ou introduites au cours de l'intervention chirurgicale.

3.2.1.2.2.2 Indications communes

Les 3 produits sont indiqués dans l'hémostase locale, dans les saignements capillaires et parenchymateux et dans les suintements hémorragiques au niveau des régions comportant un risque accru d'infection. Les fabricants revendiquent qu'ils contiennent du sulfate de gentamicine à une posologie efficace sur le plan local.

3.2.1.2.2.3 Effets secondaires

Non précisé.

3.2.1.2.2.4 Contre-indications

- Hypersensibilité connue au collagène et/ou à la gentamicine ou à d'autres antibiotiques aminosides.
- Hémorragies artérielles et/ou veineuses importantes nécessitant des ligatures.
- Insuffisance rénale sévère.
- Humidification des éponges avant leur implantation (risque de diminuer l'efficacité hémostatique).

3.2.1.2.2.5 Résorption

Les trois produits sont résorbables.

3.2.1.2.3 Collagène imprégné de fibrinogène et de thrombine

Nom commercial	TACHOSIL® (31)
DCI	Collagène associé à du fibrinogène et de la thrombine
Fabricant	Nycomed
Fournisseur	Nycomed
Origine	Collagène équin Fibrinogène et thrombine humaines
Date de commercialisation	2004
Statut	MDS
Présentation	Eponge
Conservation	Température ambiante

Tableau 4 : Généralités sur l'éponge de collagène imprégnée de fibrinogène et de thrombine

3.2.1.2.3.1 Mécanisme d'action

Dans le cas où l'éponge de collagène est imprégnée de fibrinogène et de thrombine, la libération de ces deux substances favorise la fibrinoformation et confère à l'éponge une propriété hémostatique plus importante et une propriété adhésive.

3.2.1.2.3.2 Indications

Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire.

3.2.1.2.3.3 Effets secondaires

- Hypersensibilité ou réactions allergiques.
- Complications thromboemboliques si administration intra-vasculaire.

3.2.1.2.3.4 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

3.2.1.2.3.5 Résorption

Tachosil® est résorbable en 24 semaines.

3.2.1.3 Gélatine avec thrombine

Nom commercial	FLOSEAL® (32)
DCI	Gélatine associée à de la thrombine
Fabricant	Baxter
Fournisseur	Baxter
Origine	Gélatine bovine Thrombine humaine
Date de commercialisation	1999
Statut	DM classe III
Présentation	Gel
Conservation	Température ambiante

Tableau 5 : Généralités sur la matrice de gélatine imprégnée de thrombine

3.2.1.3.1 Mécanisme d'action

L'adhésivité tissulaire est réalisée grâce aux particules réticulées de gélatine hydratée, qui au contact du sang augmentent de volume d'environ 20%. Ce phénomène permet le comblement de la plaie et le blocage mécanique du flux sanguin (3).

L'apport de thrombine accélère la fibrinoformation. Le caillot de fibrine est renforcé par l'incorporation des granules de gélatine dans le réseau de fibrine. L'hémostase est réalisée en 10 minutes.

3.2.1.3.2 Indications

Adjuvant de l'hémostase lorsque la maîtrise de l'hémorragie par ligature ou tout autre méthode conventionnelle s'avère inefficace ou peu pratique.

3.2.1.3.3 Effets secondaires

- Réponse inflammatoire.
- Fibrose.
- Réactions allergiques chez les malades hypersensibles aux produits d'origine bovine.

3.2.1.3.4 Contre-indications

- Fermeture des incisions cutanées parce que le gel pourrait interférer avec la cicatrisation des rebords de la peau.
- Injection intra-vasculaire à cause du risque d'embolisation.
- Infection active.

3.2.1.3.5 Résorption

Résorbable en 30 jours.

3.2.1.4 Colles biologiques

Nom commercial	BERIPLAST® (3)	EVICEL® (33)	QUIXIL® (34)	TISSUCOL® (35)
DCI	Colle de fibrine			
Fabricant	Nycomed	Ethicon (Johnson&Johnson)	Ethicon (Johnson&Johnson)	Baxter
Fournisseur	Nycomed	Ethicon (Johnson&Johnson)	Ethicon (Johnson&Johnson)	Baxter
Origine	Facteurs humains Aprotinine bovine	Facteurs humains	Facteurs humains Acide tranexamique synthétique	Facteurs humains Aprotinine bovine
Date de commercialisation	1998	2008	2004	1999
Statut	MDS			
Présentation	Colle liquide/pulvérisation			
Composition	<p><u>Antifibrinolytique</u> Poudre et solution de reconstitution I : Fibrinogène humain : 90 mg/ml. Facteur XIII humain : 60 UI/ml. Quantité totale de substance sèche : 174 mg/ml. Aprotinine bovine : 1000 UIK/ml.</p> <p>Poudre et solution de reconstitution II : Thrombine humaine : 500 UI/ml. Quantité totale de substance sèche : 7,6 mg/ml.</p> <p><u>Excipients</u> Poudre et solution de reconstitution I : Isoleucine Arginine Glutamate de sodium Albumine humaine Citrate de sodium Chlorure de sodium. Solution de reconstitution : eau pour préparation injectable, chlorure de sodium.</p> <p>Poudre et solution de reconstitution II : Citrate de sodium Chlorure de sodium Solution de reconstitution : eau pour préparation injectable.</p>	<p><u>Antifibrinolytique</u> Solution de reconstitution I : Protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine : 50-90 mg/ml.</p> <p>Solution de reconstitution II : Thrombine humaine : 800-1200 UI/ml. Chlorure de calcium : 5,6-6,2 mg/ml.</p> <p><u>Excipients</u> Solution de reconstitution I : Glycine Arginine Citrate de sodium Chlorure de sodium Chlorure de calcium Eau pour préparation injectable.</p> <p>Poudre et solution de reconstitution II : Albumine humaine Mannitol Acétate de sodium Eau pour préparation injectable.</p>	<p><u>Antifibrinolytique</u> Solution de reconstitution I : Fibrinogène humain Fibronectine : 40-60 mg/ml. Acide tranexamique : 85-105 mg/ml.</p> <p>Solution de reconstitution II : Thrombine humaine : 800-1200 UI/ml Chlorure de calcium : 5,6-6,2 mg/ml.</p> <p><u>Excipients</u> Solution de reconstitution I : Glycine Arginine Citrate de sodium Chlorure de sodium Chlorure de calcium Eau pour préparation injectable.</p> <p>Poudre et solution de reconstitution II : Albumine humaine Mannitol Acétate de sodium Eau pour préparation injectable.</p>	<p><u>Antifibrinolytique</u> Poudre et solution de reconstitution I : Fibrinogène humain : 90 mg/ml. Facteur XIII humain : 10 UI/ml. Fibronectine humaine : 5,5 mg/ml. Plasminogène humain : 0,08 mg/ml. Quantité totale de protéine : 115 mg/ml (dont 95 mg/ml protéines coagulantes). Aprotinine bovine : 3000 UIK/ml.</p> <p>Poudre et solution de reconstitution II : Thrombine humaine : 500 UI/ml.</p> <p><u>Excipients</u> Poudre et solution de reconstitution I : Glycine Albumine humaine Citrate de sodium Tyloxapol Solution de reconstitution : eau pour préparation injectable.</p> <p>Poudre et solution de reconstitution II : Glycine Chlorure de sodium Solution de reconstitution : eau pour préparation injectable, chlorure de calcium.</p>
Conservation	Réfrigérateur (+2°C à +8°C)	Congélateur (-18°C)	Congélateur (-18°C)	Réfrigérateur (+2°C à +8°C)

Tableau 6 : Généralités sur les colles biologiques

3.2.1.4.1 Mécanisme d'action

La colle biologique contient tous les éléments (fibrinogène, fibronectine, thrombine, calcium, facteur XIII) indispensables pour reproduire la dernière phase de la coagulation : la fibrinoformation.

L'aprotinine ou l'acide tranexamique ajouté à la colle de fibrine inhibe la fibrinolyse induite par les protéases plasmatiques et tissulaires pendant une quinzaine de jours selon la localisation (3).

3.2.1.4.2 Indications

Ces 4 produits sont indiqués en tant que traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

Bériplast® est également indiqué afin de favoriser l'adhérence/collage tissulaire ou le renforcement des sutures.

Evicel® est également indiqué en renforcement de suture pour l'hémostase en chirurgie vasculaire.

L'efficacité du Quixil® n'a été démontrée qu'en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique.

3.2.1.4.3 Effets secondaires

- Apparition d'anticorps antithrombine.
- Coagulation intra-vasculaire disséminée ou complications thromboemboliques si administration intra-veineuse.
- Hypersensibilité ou choc anaphylactique, pour ceux qui contiennent de l'aprotinine d'origine bovine.
- Neurotoxicité, pour ceux qui contiennent de l'acide tranexamique.

3.2.1.4.4 Contre-indications

- Hypersensibilité.
- Voie intra-vasculaire.
- Neurochirurgie et ORL, pour ceux qui contiennent de l'acide tranexamique.

3.2.1.4.5 Résorption

La résorption est identique à celle de la fibrine endogène par dégradation protéolytique et phagocytose en 15 jours.

3.2.1.5 Fibrine autologue

Nom commercial	MAGELLAN® AUTOLOGUS PLATELET SEPARATOR-PRP	VIVOSTAT® FIBRINE (36)
DCI	Fibrine autologue	
Fabricant	Artériocyte	JBMC Medical
Fournisseur	Artériocyte	JBMC Medical
Origine	Humaine	
Date de commercialisation	Non renseigné	2001
Statut	DM classe III	
Présentation	Colle	
Conservation	8 heures à température ambiante	

Tableau 7 : Généralités sur la fibrine autologue

Aucune information n'a pu être obtenue concernant le système Magellan®.

3.2.1.5.1 Mécanisme d'action

Le système Vivosat® est un procédé automatisé qui permet l'obtention de fibrine autologue à partir du sang du patient en une vingtaine de minutes. A partir de 120 ml de sang, il est possible d'obtenir 4 à 6 ml de fibrine.

La colle obtenue est une solution de fibrine autologue associée à de l'acide tranexamique tamponnée à pH=4, qui polymérise en présence d'une solution tampon à pH=10.

3.2.1.5.2 Indications

- Hémostase en chirurgie cardiaque, vasculaire, thoracique, hépatique, orthopédique, abdominale, générale.
- Aérostase en chirurgie thoracique.
- Fixation de matériel prothétique notamment en chirurgie herniaire.

3.2.1.5.3 Effets secondaires

Non renseigné.

3.2.1.5.4 Contre-indications

Non renseigné.

3.2.1.5.5 Résorption

Non renseigné.

3.2.2 A action non spécifique sur l'hémostase

3.2.2.1 Hémostatiques mécaniques

3.2.2.1.1 Amidon

Nom commercial	HEMOSTASE MPH® (37)
DCI	Microporous polysaccharide hémospère
Fabricant	Médafor
Fournisseur	Gamida
Origine	Amidon de pomme de terre
Date de commercialisation	2008 (anciennement Arista®, commercialisée en 2002)
Statut	DM classe III
Présentation	Poudre
Conservation	Température ambiante

Tableau 8 : Généralités sur la poudre d'amidon

3.2.2.1.1.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action hémostatique est mécanique. La poudre hémostatique n'exerce pas d'action directe sur l'hémostase. Lors de la mise en contact avec le sang, les particules de polysaccharide hydrophiles agissent comme un tamis moléculaire absorbant les fluides et concentrant les plaquettes, globules rouges et protéines permettant de réaliser l'hémostase. Il en résulte la formation d'un gel permettant le comblement de la plaie. La concentration des facteurs de la coagulation, ainsi que des plaquettes, induit l'activation de ces dernières et aboutit à la formation d'un caillot de fibrine insoluble (3).

3.2.2.1.1.2 Indications

Dans les procédures chirurgicales (sauf neurologiques et ophtalmiques) en tant que dispositif hémostatique complémentaire, lorsque le contrôle de saignement artériolaire, veineux et capillaire par pression, ligature ou autres procédures est inefficace ou difficile.

3.2.2.1.1.3 Effets indésirables

Aucun n'est connu à ce jour.

3.2.2.1.1.4 Contre-indications

- Administration intraveineuse.
- Antécédents d'allergie à l'amidon.
- Interventions chirurgicales neurologiques, ophtalmiques ou urologiques (risque de compression des organes par gonflement de la poudre, jusqu'à cinq fois son volume d'origine).
- En application sur du tissu osseux, sur lequel du matériel prothétique doit être fixé avec un ciment.

- Ne pas utiliser plus de 50g d'Hémostase MPH® chez un patient diabétique.
- Saignements post-partum ou ménorragies.
- Suspicion d'infection.

3.2.2.1.1.5 Résorption

Le caillot formé par l'application d'Hémostase MPH® est résorbé en 48 heures par voie enzymatique.

3.2.2.1.2 Cellulose

Nom commercial	GELITACEL® (38)	SURGICEL® (39)
DCI	Cellulose oxydée	
Fabricant	Gelita Medical	Ethicon (Johnson&Johnson)
Fournisseur	Caps Recherche via Chirurgie Ouest	Ethicon (Johnson&Johnson)
Origine	Coton	Bois
Date de commercialisation	2004	1994, AMM (1959)
Statut	DM classe III	
Présentation	Compresse	Compresse <i>Surgicel® classique :</i> Ce dispositif a un grammage de 100g /m ² et une épaisseur de 0,30 mm. <i>Surgicel®2 Nu-Knit :</i> Ce dispositif a un grammage de 300g /m ² . <i>Surgicel® fibrillaire :</i> Ce dispositif a un grammage de 200g /m ² et une épaisseur de 0,45 mm.
Conservation	Température ambiante	

Tableau 9 : Généralités sur les compresses de cellulose

3.2.2.1.2.1 Mécanisme d'action

La compresse de cellulose agit mécaniquement, indépendamment de la cascade de la coagulation. Elle sert en premier lieu de support à l'adhésion des plaquettes. Sa structure permet une compression, une absorption du sang par capillarité, un échange avec l'oxygène de l'air. Puis le pH acide, créé par la présence de l'acide glucuronique, permet de favoriser la vasoconstriction, de créer un gel d'hématine, d'intervenir dans l'oxydation de l'hémoglobine et d'aider à la formation d'un caillot. Le pH acide est également à l'origine d'une activité bactéricide.

3.2.2.1.2.2 Indications

Procédures chirurgicales comme adjuvant pour contrôler les hémorragies des capillaires, des veines ou des petites artères, lorsque la ligature ou d'autres méthodes conventionnelles sont impossible à appliquer ou inefficaces.

3.2.2.1.2.3 Effets indésirables

- Encapsulation de liquide et réactions de rejet.
- Sténose lors d'application autour d'anastomose en chirurgie vasculaire.
- Paralysie et lésions nerveuses en cas d'utilisation à proximité d'un canal osseux, de zones de confinement osseux, de la moelle épinière et /ou du nerf et du chiasma optique.
- Prolongation du drainage dans les cholécystectomies.
- Passage difficile de l'urine par l'urètre après prostatectomie.
- Sensations de brûlures et de picotements attribuables au faible pH lors de l'utilisation comme tamponnement dans l'épistaxis.

3.2.2.1.2.4 Contre-indications

- Méchage serré.
- Ne doit pas être implanté dans les défauts osseux.
- Hémostase des grosses artères.
- Ne doit pas être appliqué sur des surfaces suintantes non hémorragiques.
- Ne doit pas être utilisé en prévention des adhérences.

3.2.2.1.2.5 Résorption

Bien que les compresses de cellulose soient résorbables (en 3 à 7 jours pour Gélitacel®), le recul clinique et la littérature montrent qu'il n'est pas conseillé de laisser la compresse en place.

3.2.2.1.3 Cire d'abeille

Nom commercial	CIRE DE HORSLEY® (40)
DCI	Cire osseuse
Fabricant	Aesculap AG
Fournisseur	BBraun
Origine	Animale
Date de commercialisation	1999
Statut	DM classe IIb
Présentation	Bâtonnet cylindrique
Conservation	Température ambiante

Tableau 10 : Généralités sur la cire osseuse

Le fournisseur n'est pas en mesure de fournir des informations détaillées sur ce produit.

3.2.2.1.3.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action hémostatique est mécanique. La cire permet l'hémostase des brèches osseuses par obturation mécanique des canalicules osseux contenant des capillaires sanguins.

3.2.2.1.3.2 Indications

Hémostase osseuse en neurochirurgie, orthopédie, traumatologie, chirurgie thoracique, chirurgie dentaire et chirurgie maxillo-faciale.

3.2.2.1.3.3 Effets indésirables

Non renseigné.

3.2.2.1.3.4 Contre-indications

Non renseigné.

3.2.2.1.3.5 Résorption

La cire de Horsley® est non résorbable.

3.2.2.1.4 Gélatine

Nom commercial	GELITASPON® (41)	SPONGOSTAN® (42)	SURGIFLO® (43)
DCI	Gélatine		
Fabricant	Gelita Medical	Ethicon (Johnson&Johnson)	
Fournisseur	Caps recherche via Chirurgie Ouest, Collin	Ethicon (Johnson&Johnson)	
Origine	Bovine	Porcine	
Date de commercialisation	2006	1996	2006
Statut	DM Classe III		
Présentation	Eponge, Plaque, Film, Cylindre, Cube, Poudre	Gel	Poudre formant une pâte

Conservation	Température ambiante
---------------------	----------------------

Tableau 11 : Généralités sur les produits à base de gélatine

3.2.2.1.4.1 Mécanisme d'action

L'adhésivité tissulaire est réalisée grâce aux particules réticulées de gélatine hydratée, qui au contact du sang augmentent de volume d'environ 20%. Ce phénomène permet le comblement de la plaie et le blocage mécanique du flux sanguin (3).

3.2.2.1.4.2 Indications

Géltaspon® est indiqué au cours ou en fin de procédures chirurgicales pour réaliser une hémostase locale, par effet de tamponnement.

Spongostan® et Surgiflo® sont indiqués pour l'hémostase lors des procédures chirurgicales (hormis les procédures urologiques et ophtalmiques), lorsque le contrôle d'un saignement capillaire, suintant, veineux et artériolaire par pression, ligature et par d'autres procédures conventionnelles est inefficace ou impraticable.

3.2.2.1.4.3 Effets indésirables

- Réactions allergiques.
- Risque d'embolie en cas d'administration intra-vasculaire.
- Potentialisation de la croissance bactérienne.
- Risque de gonflement pour Surgiflo® et Spongostan®.

3.2.2.1.4.4 Contre-indications

- Fermeture des incisions cutanées parce que la gélatine pourrait interférer avec la cicatrisation des rebords de la peau.
- Injection intra-vasculaire.
- Allergie à la gélatine bovine ou porcine.
- Infection active.
- Hémorragies artérielles.
- Hémorragies intra-utérines post-partum ou ménorragies.
- Interventions chirurgicales en urologie et ophtalmologie pour Surgiflo® et Spongostan®.

3.2.2.1.4.5 Résorption

- Géltaspon® : 2 à 4 semaines. Bien que ce produit soit résorbable, il est recommandé dans certaines indications de ne pas le laisser en place après utilisation, en raison du fort risque de gonflement.
- Spongostan® : résorbable en 3 à 5 semaines.
- Surgiflo® : résorbable en 4 à 6 semaines.

Tout excès de produit (Spongostan® et Surgiflo®) doit être retiré pour limiter le phénomène de gonflement et donc de compression.

3.2.2.1.5 Dérivés polyvinyliques

Les fournisseurs ne sont pas en mesure de fournir des informations détaillées sur ce produit.

Nom commercial	HYDROPORE® (44)	MEROCEL® (45)
DCI	Polyvinyl alcool	Polyvinyl acétal
Fabricant	Inhealth	Aesculap
Fournisseur	Pouret Medical	Medtronic Xomed
Origine	Synthétique	
Date de commercialisation	2002	1995
Statut	DM classe IIb	
Présentation	Tampon	
Conservation	Température ambiante	

Tableau 12 : Généralités sur les dérivés polyvinyliques

3.2.2.1.5.1 Mécanisme d'action

Expansion au contact d'un liquide.

3.2.2.1.5.2 Indications

Chirurgie des sinus.

3.2.2.1.5.3 Effets indésirables

Non renseigné.

3.2.2.1.5.4 Contre-indications

Non renseigné.

3.2.2.1.5.5 Résorption

Non renseigné.

3.2.2.2 Agents d'étanchéité

3.2.2.2.1 Aldéhydes

Nom commercial	BIOFOAM® (46)	BIOGLUE® (47)	GRF® (3)
DCI	Albumine et glutaraldéhyde	Albumine et glutaraldéhyde	Gélatine résorcinol formaldéhyde glutaraldéhyde
Fabricant	CryoLife USA		C.R. Bard
Fournisseur	Gamida		C.R. Bard
Origine	Aldéhyde synthétique Albumine bovine		Aldéhyde synthétique Résorcinol synthétique Gélatine porcine
Date de commercialisation	2009	1997	1998
Statut	DM Classe III		
Présentation	Colle liquide/spray		Colle liquide
Conservation	Température ambiante		

Tableau 13 : Généralités sur les aldéhydes

3.2.2.2.1.1 Mécanismes d'action

L'adhésivité tissulaire se fait par la formation d'une liaison amide stable entre les fonctions amines présentes sur les acides aminés des protéines tissulaires et les molécules d'albumine bovine. L'action est totalement indépendante de l'hémostase du malade (3).

3.2.2.2.1.2 Indications

Biofoam® est indiqué comme adhésif lorsque l'interruption du saignement par la ligature ou les méthodes conventionnelles s'avèrent inefficaces ou impraticables sur les tissus parenchymateux abdominaux (foie et rate).

Bioglue® possède 3 indications :

- Complément aux méthodes standards de réparation chirurgicale (telles que sutures, agrafes, électro cautérisation, et/ou patch) pour coller, sceller, et/ou renforcer les tissus mous.
- Application seule pour sceller et/ou renforcer un parenchyme endommagé lorsque les procédures conventionnelles sont inefficaces ou difficilement réalisables.
- Fixation de treillis chirurgicaux pour la réparation des hernies.

La colle GRF® est indiquée dans le collage des couches de vaisseaux disséquées et le renforcement des sutures, principalement en chirurgie cardiaque et vasculaire, notamment dans les dissections aortiques aiguës.

3.2.2.2.1.3 Effets secondaires

- Réaction inflammatoire et nécrose tissulaire.
- Hypersensibilité ou choc anaphylactique.
- Coagulation intra-vasculaire disséminée ou complications thromboemboliques si administration intra-vasculaire.
- Neurotoxicité pour Bioglue®.

3.2.2.2.1.4 Contre-indications

- Hypersensibilité.
- Voie intra-vasculaire.
- Tissu intracérébral pour Bioglue®.

3.2.2.2.1.5 Résorption

La dégradation protéolytique est très variable d'un produit à l'autre et se fait en 3 à 6 mois pour Biofoam®, 24 mois pour Bioglue®.

3.2.2.2.2 Cyanoacrylates

Nom commercial	GLUBRAN2® (48)	OMNEX® (49)
DCI	2-Butylcyanoacrylate Métachryloxysulfolane	2-Octylcyanoacrylate Butyle lactoyl cyanoacrylate
Fabricant	Gem S.r.l.	Ethicon (Johnson&Johnson)
Fournisseur	Queryo Medical	Ethicon (Johnson&Johnson)
Origine	Synthétique	
Date de commercialisation	1997	2005
Statut	DM classe III	
Présentation	Colle liquide	
Conservation	Réfrigérateur (+2°C à +8°C)	Température ambiante

Tableau 14 : Généralités sur les cyanoacrylates

3.2.2.2.2.1 Mécanisme d'action

« Les cyanoacrylates sont des adhésifs de la famille des alkyl-2-cyanoacrylates qui polymérisent en milieu humide. Le groupe alkyle est responsable du pouvoir adhésif, le groupe cyano de la liaison aux protéines de l'organisme et le groupe acrylate de la polymérisation. L'adhésivité tissulaire fait intervenir la polymérisation et le durcissement, qui résultent d'un mécanisme ionique catalysé par l'eau ou par les liquides tissulaires. Ces deux phénomènes s'accompagnent d'une réaction exothermique et sont accélérés, en milieu basique et par une température élevée, ou retardés en milieu acide. Selon le cyanoacrylate utilisé, le temps de polymérisation varie de 10 à 30 secondes. La longueur de la chaîne alkyl conditionne aussi la rapidité de la polymérisation : les cyanoacrylates à quatre carbones polymérisent le plus rapidement. Mais cette rapidité d'action s'accompagne d'une toxicité cellulaire importante par la libération de formol. Il est apparu que la tolérance locale des

cyanoacrylates est meilleure avec les dérivés possédant une chaîne radicaire de plus de quatre carbones (3). »

3.2.2.2.2 Indications

Glubran2® exerce une action adhésive et hémostatique sur les tissus. Il est utilisé en chirurgie traditionnelle, laparoscopique et au cours des traitements d'endoscopie digestive, radiologie interventionnelle et neuroradiologie vasculaire. Il peut être appliqué seul ou en association avec des points de suture, chez des malades héparinés ou en hypothermie.

Omnex® doit être utilisé uniquement en complément des sutures dans les reconstructions vasculaires périphériques. Il est notamment utilisé dans les interventions chirurgicales permettant de réaliser une déviation des vaisseaux sanguins sous occlusion ou de créer un shunt artério-veineux pour abord de dialyse.

3.2.2.2.3 Effets indésirables

- Coagulation intra-vasculaire disséminée ou complications thromboemboliques si administration intra-vasculaire.
- Neurotoxicité pour Glubran2®.

3.2.2.2.4 Contre-indications

- Voie intra-vasculaire.
- Tissu intracérébral pour Glubran2®.

3.2.2.2.5 Résorption

La dégradation hydrolytique est très variable d'un produit à l'autre et se fait en 5 à 6 mois pour Glubran2®, 24 mois pour Omnex®.

3.2.2.2.3 *Polyéthylène glycol*

Nom commercial	COSEAL® (50)	VASCUSEAL® (51)
DCI	Polyéthylène glycol	
Fabricant	Baxter	Covidien
Fournisseur	Baxter	Covidien
Origine	Synthétique	
Date de commercialisation	2003	2008
Statut	DM Classe III	
Présentation	Colle liquide/spray	Colle liquide
Conservation	Température ambiante	

Tableau 15 : Généralités sur les PEG

3.2.2.2.3.1 **Mécanisme d'action**

L'adhésivité tissulaire se fait par ancrage des particules de PEG aux protéines tissulaires par liaison covalente. Cette réaction a pour conséquence de créer une barrière synthétique, résistante, fortement adhésive et élastique permettant de réaliser l'hémostase. L'action est totalement indépendante de la cascade de la coagulation (3).

3.2.2.2.3.2 **Indications**

Coseal® est indiqué pour assurer l'occlusion des lignes de suture le long des reconstructions artérielles et veineuses ou pour éviter ou réduire la fréquence, la gravité et l'étendue de la formation d'adhérences post-chirurgicales chez les patients subissant une opération cardiaque.

Vascuseal® est utilisé lors des reconstructions artérielles et veineuses afin de sceller les lignes de sutures.

3.2.2.2.3.3 **Effets secondaires**

- Coagulation intra-vasculaire disséminée ou complications thromboemboliques si administration intra-vasculaire.

3.2.2.2.3.4 **Contre-indications**

- Voie intra-vasculaire.

3.2.2.2.3.5 **Résorption**

La dégradation par phagocytose est très variable d'un produit à l'autre et se fait en 30 jours pour Coseal®, 7 jours pour Vascuseal®.

3.3 PROPOSITION DE CLASSIFICATION

Il peut être intéressant de classer les hémostatiques chirurgicaux en fonction de leur **mécanisme d'action** (Figure 7) à partir des revendications des fabricants. En effet, le mécanisme d'action d'un hémostatique est très variable et détermine son délai d'action (de 2 à 3 minutes à une vingtaine de minutes) et ses indications.

Deux grandes catégories d'agents hémostatiques se profilent : ceux qui ont une action spécifique et ceux qui ont une action non spécifique sur l'hémostase.

Parmi les produits ayant une **action spécifique sur l'hémostase**, certains agissent directement sur l'hémostase **du patient**. L'**alginate de calcium**, en relarguant du calcium au contact du sang, participe à l'activation de l'hémostase primaire et à l'accélération de la fibrinogenèse. Le **collagène**, naturellement thrombogène, active l'hémostase du patient. Tachosil®, éponge de collagène, contient, en plus, de la **thrombine** et du **fibrinogène** humains exogènes, qui au contact du sang réagissent entre eux pour initier la fibrinogenèse. Les monomères de fibrine formés se lient ensuite, au facteur XIII endogène, ce qui assure la polymérisation de la fibrine. Enfin, Floseal®, est une matrice de **gélatine** (composé sans action spécifique sur l'hémostase), imprégnée de **thrombine humaine**, interagissant directement avec les facteurs de la coagulation du patient, accélérant la dernière étape de la coagulation.

Parmi les produits ayant une **action spécifique sur l'hémostase**, certains agissent **de façon autonome** en reproduisant la dernière phase de la coagulation, et forment un **caillot de fibrine exogène**, exerçant un blocage mécanique du flux sanguin. C'est le cas des **colles biologiques** qui contiennent des facteurs de la coagulation d'origine humaine issus d'un pool plasmatique de donneurs. Les systèmes Magellan® ou Vivostat® ne sont pas, à proprement parlé, des hémostatiques. Ce sont des appareils qui produisent une fibrine à partir du propre sang du patient. Au contact d'une solution alcaline, la **fibrine autologue** polymérise pour former un caillot stable de fibrine.

Parmi les produits ayant une **action non spécifique** sur l'hémostase, certains agissent sur l'hémostase active **de façon mécanique**. L'**amidon**, d'origine végétale, la **gélatine**, d'origine animale et les **dérivés polyvinyliques**, d'origine synthétique, ont un mécanisme d'action relativement similaire : par gonflement au contact du sang, ils comblent la plaie et bloquent le flux sanguin. La **cellulose** sert de support à l'adhésion plaquettaire, puis par compression et absorption du sang par capillarité, bloque le flux sanguin. La **cire** permet l'hémostase des brèches osseuses par obturation mécanique des canalicules osseux.

D'autres produits n'ont **aucune action sur l'hémostase** et sont utilisés en **prévention d'une éventuelle hémorragie**, ce sont les **agents d'étanchéité**, autrement appelés **colles synthétiques** ou **colles tissulaires**. Ces produits sont

regroupés en 3 familles : les **aldéhydes**, les **cyanoacrylates** et les **polyéthylènes glycol**.

3.4 CONCLUSION

La revue des hémostatiques chirurgicaux actuellement commercialisés montre la difficulté à obtenir des informations fiables sur ces produits.

En effet, pour la cire de Horsley®, le Mérocel®, l'Hydropore® ou le système Magellan®, nous n'avons pu obtenir d'informations détaillées.

Pour certains produits, les informations fournies sont insuffisantes (par exemple, le recul clinique et la littérature montre qu'Algostéril® ne peut être laissé en place en raison d'un risque de granulation tissulaire, ce qui n'est pas clairement explicité dans la notice d'utilisation), ou incohérentes (aucune éponge de collagène ne présente un temps de résorption similaire).

Enfin, il est possible de s'interroger sur le statut de certains hémostatiques. Par exemple, Floseal®, matrice de gélatine, exerce une action pharmacologique par la présence de thrombine humaine, et agit directement sur l'hémostase du patient. L'action directe de la thrombine sur l'hémostase est considérée comme secondaire, en comparaison de l'action mécanique de la gélatine ; ce qui explique son statut de DM de classe III. Si l'action de la thrombine était considérée comme principale, ce produit aurait le statut de médicament.

La vue d'ensemble du marché actuel montre toute la complexité de la classe des hémostatiques chirurgicaux, que ce soit par la diversité des mécanismes d'action, des formes galéniques, des statuts ou des origines des produits. La classification proposée par mécanisme d'action contribue à simplifier la lisibilité de ces produits.

Produits hémostatiques à usage chirurgical

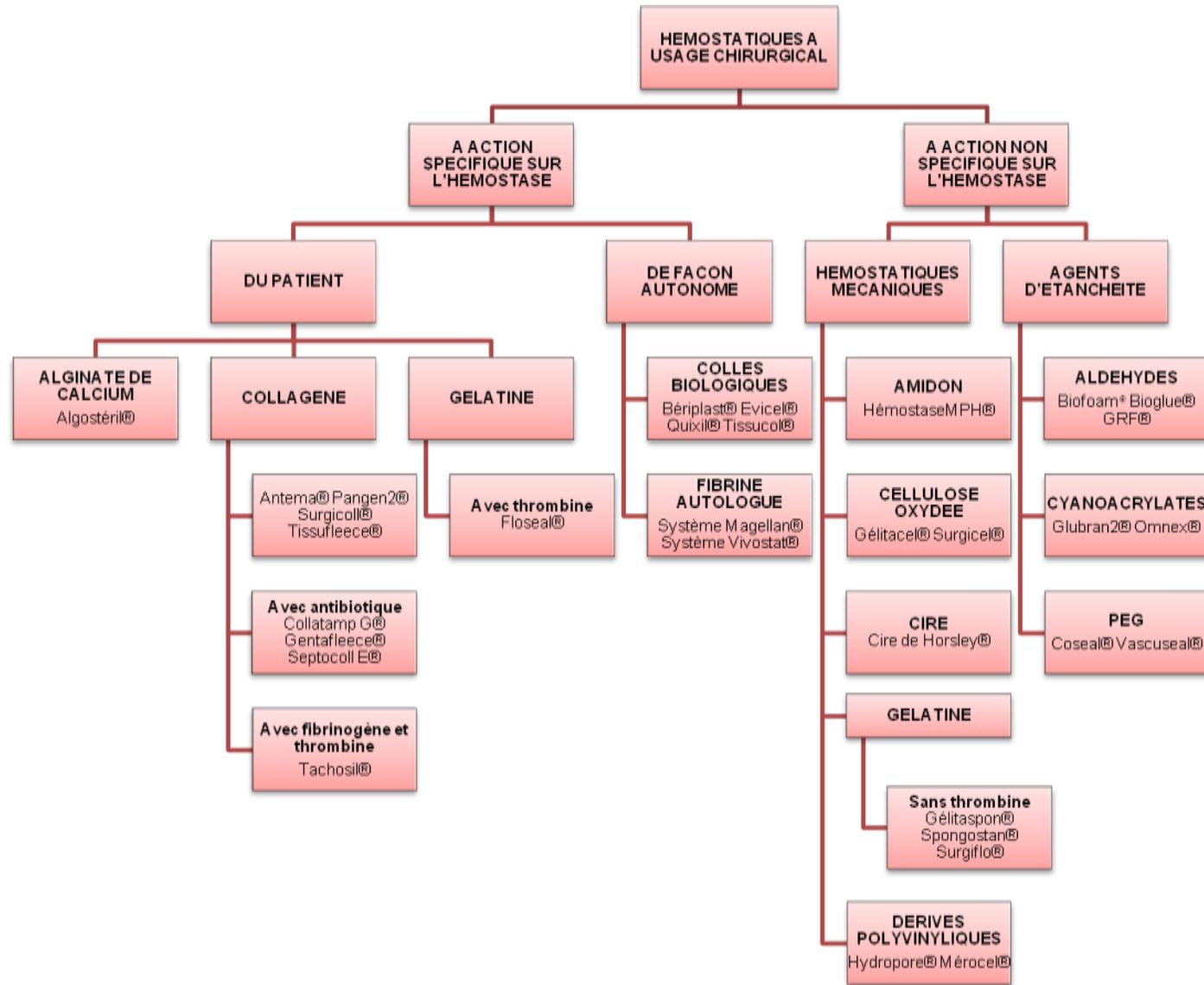


Figure 7 : Proposition de classification des hémostatiques chirurgicaux

**4 EVALUATION CLINIQUE DES
HEMOSTATIQUES CHIRURGICAUX : REVUE
DE LA LITTERATURE**

4.1 OBJECTIFS

L'objectif principal de cette revue de littérature est de recenser les différentes indications dans lesquelles chaque hémostatique chirurgical est étudié.

L'objectif secondaire est de comparer les indications retrouvées dans la littérature avec celles revendiquées par les fabricants.

4.2 METHODES

La méthode a consisté en une interrogation de la base de données Medline® avec une sélection des essais cliniques comparatifs randomisés et une analyse des articles pertinents reliés à ceux retenus précédemment.

La revue de littérature s'est centrée sur les principaux hémostatiques chirurgicaux actuellement commercialisés en France : Algostéiril®, HémostaseMPH®, Gélitacel®, Surgicel®, Cire de Horsley®, Antéma®, Pangen2®, Surgicoll®, Tissufleece®, Surgiflo®, Floseal®, Bériplast®, Quixil®, Tachosil®, Tissucol®, Vivostat®.

Seuls les articles en français ou en anglais ont été retenus. Les études sélectionnées ont été celles dont l'objectif était d'étudier l'effet des produits hémostatiques sur ***l'hémostase active per ou post-opératoire***. Les études concernant les colles de synthèse, dont les indications ne sont pas l'hémostase active mais la prophylaxie hémorragique, ou concernant les compresses imprégnées d'antibiotique dont l'indication principale est de limiter le risque infectieux n'ont donc pas été analysées. La sélection des études cliniques prospectives comparatives randomisées de grande ampleur a été privilégiée. Pour les produits très étudiés, seule la revue de littérature la plus pertinente a été retenue.

4.3 RESULTATS

4.3.1 *Alginate de calcium*

Algostéiril® est le seul alginate clairement étudié dans l'hémostase active en chirurgie. Une seule étude est indexée dans Medline® et concerne l'utilisation d'Algostéiril® dans la turbinectomie partielle inférieure bilatérale endoscopique.

Chevillard et al. (52) présentent une étude prospective, randomisée, contrôlée, ouverte, multicentrique, chez 67 enfants, comparant l'efficacité et la tolérance d'Algostéiril® versus Mérocel® dans le contrôle des saignements nasaux postopératoires, évaluant secondairement le saignement et la douleur au retrait. Aucune différence significative n'est observée entre les 2 groupes en terme d'incidence de saignement quand la mèche est en place : 12 cavités nasales dans le groupe Algostéiril® versus 13 cavités nasales dans le groupe Mérocel®. Une

différence significative ($p=0,016$) est observée lors du retrait de la mèche, avec un saignement moins fréquent avec Algostérial® par rapport au Mérocel®. La douleur lors du retrait est statistiquement ($p=0,0001$) moins élevée avec Algostérial® (score=2,53) en comparaison du Mérocel® (score=5,6). Les auteurs concluent qu'Algostérial® est aussi efficace que Mérocel® sur la prévention du saignement postopératoire après turbinectomie. Algostérial® est moins traumatique et moins douloureux au retrait que Mérocel®. La méthodologie de l'étude est bonne, l'objectif principal est l'hémostase et le produit de contrôle est un produit hémostatique facilement comparable. Enfin, l'étude n'est pas financée par le fabricant.

4.3.2 Amidon

Une étude clinique est recensée étudiant HémostaseMPH® (anciennement Arista®).

Tan et al. (53) présentent une étude clinique, prospective, randomisée, contrôlée, comparant l'utilisation d'un patch imprégné de particules d'HémostaseMPH® versus l'électrocautérisation, technique de référence, dans la chirurgie micrographique selon la technique de Moh pour des carcinomes cutanés. 24 patients ayant subi au total 48 interventions ont été randomisés (Bras HémostaseMPH®, $n=18$ et Bras Electro cautérisation, $n=22$). L'incidence du saignement à travers le patch est statistiquement plus élevée avec HémostaseMPH® versus l'électro cautérisation ($p>0,05$). La seule étude publiée chez l'homme présente des résultats négatifs; mais la cohorte de patients est faible, HémostaseMPH® n'est pas utilisé sous forme de patch en France, enfin la comparaison de 2 méthodes différentes d'hémostase peut être discutable.

4.3.3 Cellulose

Le fournisseur n'est pas en mesure de proposer des références bibliographiques concernant Gélitacel®. Aucune étude étudiant spécifiquement ce produit n'est indexée dans Medline®.

Deux études concernant Surgicel® correspondent à nos critères de sélection (indication dans l'hémostase active) et sont répertoriées sur Medline®.

Sirlak et al. (54) présentent une étude clinique, randomisée, ouverte, monocentrique comparant l'efficacité du collagène microfibrillaire (Colgel®) versus cellulose oxydée (Surgicel® classique) sur les hémorragies et les transfusions allogéniques dans les interventions cardiaques à haut risque d'hémorragies. 71 patients sont inclus dans l'étude. Le drainage thoracique après les 3 premières heures est plus important ($p<0,001$) dans le groupe Surgicel® ($V=228\text{ml}$) versus le groupe Colgel® ($V=132\text{ml}$). Le drainage thoracique dans les 3 heures suivantes est plus important ($p<0,001$) dans le groupe Surgicel® ($V=121\text{ml}$) versus le groupe Colgel® ($V=67\text{ml}$). Le drainage thoracique à 24 heures est plus important ($p=0,01$) dans le groupe Surgicel® ($V=571\text{ml}$) versus le groupe Colgel® ($V=373\text{ml}$). Le drainage thoracique total est plus important ($p=0,01$) dans le groupe Surgicel® ($V=677\text{ml}$) versus le groupe Colgel® ($V=423\text{ml}$). Colgel® est plus efficace que Surgicel® et moins

onéreux que ce dernier. Surgicel® est comparé à un produit qui n'est pas commercialisé en France. De plus, Colgel® n'est pas composé de cellulose comme Surgicel®, mais est composé de collagène, autre famille d'hémostatique.

Shinkwin et al. (55) dans une étude clinique comparative, randomisée, ouverte, monocentrique, comparent l'avis de 60 patients sur trois types de packs nasaux (Surgicel® Nu-Knit, Mérocel®, Vasolène®) dont deux sont utilisés en routine (Mérocel®, tampon de polyvinyl acétal et Vasolène®, mèche de gaze) dans la chirurgie sinusale. Une diminution significative de la douleur en position et au retrait est observée pour Surgicel® Nu-Knit versus Vasolène® ($p < 0.01$). Une diminution significative de la douleur au retrait est observée pour Surgicel® Nu-Knit versus Mérocel® ($p < 0.01$). Le saignement au retrait est statistiquement plus faible avec Surgicel® versus Mérocel® ou Vasolène® ($p < 0.01$). Aucune complication n'est notée à 6 semaines dans les 2 groupes. 12 des 60 packs nasaux de Surgicel® Nu-Knit étaient fragmentés au retrait. C'est une étude monocentrique de faible cohorte dont l'objectif principal n'est pas le contrôle de l'hémostase (objectif secondaire) mais l'évaluation de la douleur.

4.3.4 Cire

Le fournisseur n'est pas en mesure de proposer des références bibliographiques concernant la cire de Horsley®. Aucune étude étudiant spécifiquement ce produit n'est indexée dans Medline®.

4.3.5 Collagène

Bien que plusieurs études soient présentées par les fournisseurs, aucun essai clinique randomisé contrôlé étudiant l'un des hémostatiques dérivés du collagène (Antéma®, Pangen2®, Surgicoll®, Tissufleece®) n'est retrouvé sur Medline®.

Plusieurs études cliniques randomisées sont retrouvées concernant Tachosil®, éponge de collagène imprégnée de thrombine et fibrinogène.

Frilling et al. (56) présentent une étude clinique, prospective, randomisée, ouverte, multicentrique, qui compare l'efficacité et la sécurité hémostatique de Tachosil® par rapport au laser Argon chez 140 malades devant subir une résection hépatique partielle. Une diminution significative ($p = 0,00007$) du temps d'hémostase est observée dans le bras Tachosil® (temps moyen=3,9min) en comparaison du bras laser Argon (temps moyen=6,3min). Le volume de drainage moyen à 24 heures n'est pas statistiquement différent ($p = 0,32$) : $V = 525\text{ml}$ dans le bras Tachosil®, versus $V = 496\text{ml}$ dans le bras laser Argon. La concentration en hémoglobine dans le drainage à 24 heures n'est pas statistiquement différente ($p = 0,32$) : $C = 2\text{mmol/l}$ dans le bras Tachosil® versus $C = 2,2\text{mmol/l}$ dans le bras laser Argon. La durée de drainage n'est pas statistiquement différente ($p = 0,005$) : $t = 8,2\text{jours}$ dans le bras Tachosil® versus $t = 5,7\text{jours}$ dans le bras laser Argon. Il n'a pas été observé de différence entre les 2 bras sur les effets indésirables. Les auteurs concluent à la supériorité de Tachosil® par rapport au laser Argon dans l'obtention rapide et

efficace d'une bonne hémostase. Bien que l'effectif soit important, les résultats sont à pondérer du fait que la comparaison n'est pas réalisée avec une colle de fibrine. Le critère de jugement principal, le temps d'hémostase, semble difficile à mesurer avec précision. De plus, bien que celui-ci soit positif, aucun des critères de jugement secondaires ne donne de résultat statistiquement significatif en faveur de Tachosil®.

Siemer et al. (57) présentent une étude clinique, prospective, randomisée, ouverte, multicentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de Tachosil® versus un traitement chirurgical standard (sutures) chez 185 malades avec résection de tumeur rénale superficielle. Une diminution significative ($p < 0,0001$) du temps d'hémostase est observée dans le bras Tachosil® (temps moyen=5,3min) en comparaison du bras contrôle (temps moyen=9,5min). Une diminution significative ($p < 0,001$) du temps d'hémostase inférieur ou égale à 10 minutes est observée dans le bras Tachosil® ($p=92\%$) en comparaison du bras laser Argon ($p=67\%$). Un hématome à 48 heures a été rapporté pour $p=22,5\%$ dans le bras Tachosil® versus $p=25\%$ dans le bras contrôle (pas de différence significative). Les deux groupes sont considérés comme bien tolérés. Les auteurs concluent à la supériorité de Tachosil® par rapport au traitement standard dans le contrôle de l'hémostase intra-opératoire. Les points forts de l'étude sont que : la cohorte de patients est importante, l'étude est multicentrique. Le groupe contrôle est le traitement hémostatique standard. Il aurait pu être intéressant de choisir un comparateur, de type colle de fibrine.

Maisano et al. (58) présentent une étude clinique, prospective, randomisée, ouverte, multicentrique, comparant l'efficacité et la tolérance de Tachosil® versus un traitement hémostatique standard (compresse) chez 120 malades dans la chirurgie cardiovasculaire (gros tronc aortique, ventricule ou oreillette droite). Une diminution significative ($p=0,0006$) du taux d'hémostase à 6 minutes est observée dans le bras Tachosil® ($p=95\%$) en comparaison du bras contrôle ($p=72\%$). Les deux groupes sont considérés comme bien tolérés. Les auteurs concluent à la supériorité de Tachosil® par rapport aux compresses hémostatiques habituellement utilisées à obtenir une hémostase rapide et efficace en chirurgie cardiovasculaire. Les points forts de l'étude sont que : la cohorte de patients est importante, l'étude est multicentrique. Le groupe contrôle est le traitement hémostatique standard. Il aurait pu être intéressant de choisir un comparateur, de type colle de fibrine.

Bajardi et al. (59) présentent une étude clinique, prospective, randomisée, ouverte, monocentrique, comparant le contrôle du saignement chez 20 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-bifémoral pour anévrisme sous-rénal et mise en place d'une prothèse de dacron. Dans le bras Tachosil®, une éponge est appliquée pour réaliser l'hémostase et renforcer l'anastomose. Dans le bras contrôle, un simple tamponnement par des compresses est effectué pour obtenir l'hémostase. Une diminution significative ($p=0,026$) du temps d'hémostase est observée dans le bras Tachosil® ($t=264s$) en comparaison du bras contrôle ($t=408s$). Une diminution significative ($p < 0,001$) de la perte sanguine per-opératoire est observée dans le bras Tachosil® ($V=503ml$) en comparaison du bras contrôle ($V=615ml$). Une diminution significative ($p=0,034$) du volume de drainage est observée dans le bras Tachosil®.

(V=116ml) en comparaison du bras contrôle (V=134ml). En revanche, aucune différence significative n'est retrouvée concernant la durée de l'intervention, le pourcentage de patients transfusés, le pourcentage de succès opératoire. Les auteurs concluent que Tachosil® est efficace et sûr dans le contrôle du saignement per-opératoire. Les résultats sont à confirmer par une étude multicentrique, ayant une plus grande cohorte de patients, et comparant Tachosil® à une colle de fibrine, produit à l'action hémostatique la plus proche.

4.3.6 Gélatine

Une seule étude concernant Surgiflo® est recensée. Woodworth et al. (60) présentent une étude clinique, prospective, non comparative, ouverte, multicentrique, qui évalue le taux de patients présentant une hémostase complète dans les 10 minutes suivant l'application d'une association Surgiflo® et thrombine après une chirurgie sinusale endoscopique. 29 patients présentent une hémostase dans les 10 minutes soit 96,7%. Le temps moyen d'hémostase est de 61 secondes. Le temps moyen de compression manuelle est de 66,9 secondes. La perte moyenne sanguine est de 38,1 ml. Aucun effet indésirable grave n'est notifié. Cette étude présente un certain nombre de biais : étude non comparative, sur une faible cohorte de patients, financée par le fabricant, en association avec la thrombine non commercialisée en France. Il est impossible d'imputer l'efficacité du produit uniquement au Surgiflo®.

De nombreuses études concernant Floseal® sont recensées. Au vue du nombre d'études retrouvées, seules les études cliniques comparatives randomisées de grande ampleur sont retenues.

Testini et al. (61) présentent une étude clinique, randomisée, ouverte, monocentrique, qui compare l'efficacité du Floseal® sur l'hémostase dans la chirurgie thyroïdienne versus les procédures chirurgicales conventionnelles sans agent hémostatique et versus Tabotamp® fibrillar (éponge de collagène et de cellulose oxydée) chez 155 patients. La durée moyenne opératoire est statistiquement différente entre les 3 groupes : Bras A (procédures habituelles) t=133min, Bras B (procédures habituelles associées au Tabotamp®) t=122min, Bras C (procédures habituelles et Floseal®) t=103min. Le temps de retrait du drain plus court avec Floseal® : Bras A (t=37,7heures), Bras B (t=37,7heures), Bras C (t=32,4heures). La durée d'hospitalisation postopératoire est significativement plus courte avec Floseal® : Bras A (t=47,5heures), Bras B (t=49,8heures), Bras C (t=42,2heures). La morbidité postopératoire n'est pas statistiquement différente entre les 3 bras : Bras A (p=34,7%), Bras B (p=25%), Bras C (p=29,6%). Il est intéressant que Floseal® soit comparé à la fois versus les procédures conventionnelles d'hémostase utilisées en première intention et versus un agent hémostatique local. De plus, l'effectif de patients est important. Il faut souligner que l'hémostatique comparé, le Tabotamp®, n'est pas commercialisé en France. Un seul chirurgien a participé à l'étude.

Raga et al. (62) présentent une étude clinique, randomisée, ouverte, monocentrique chez 50 patients, évaluant l'efficacité hémostatique et le maniement du Floseal® dans la myomectomie abdominale versus un groupe contrôle (sérum physiologique). Une diminution significative ($p < 0,005$) de la perte moyenne de sang intra-opératoire est observée : Bras A ($V=625\text{ml}$) versus Bras B ($V=80\text{ml}$). Une diminution significative ($p=0,0001$) de l'incidence de la transfusion sanguine postopératoire est observée : Bras A ($p=20\%$) versus Bras B ($p=0\%$). Une diminution significative ($p < 0,005$) de la perte moyenne de sang postopératoire est observée : Bras A ($V=250\text{ml}$) versus Bras B ($V=25\text{ml}$). Aucune différence significative n'est observée sur la durée moyenne de l'intervention : Bras A ($V=60\text{min}$) versus Bras B ($V=65\text{min}$). Une diminution significative ($p < 0,05$) de la durée moyenne de l'hospitalisation est observée entre le bras A ($t=4,5\text{jours}$) et le bras B ($t=2,5\text{jours}$). Enfin, aucune complication majeure immédiate ou retardée n'est notifiée. C'est une étude monocentrique sur une faible cohorte de patients, pour lequel Floseal® n'est pas comparé avec un autre hémostatique chirurgical, ni aucune technique chirurgicale.

Oz et al. (63) proposent une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, multicentrique, chez 93 patients qui évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi de Floseal® versus Gelfoam® (éponge de gélatine enduite de thrombine) dans la survenue de saignements péri-opératoires en chirurgie cardiaque (remplacement de valves cardiaques, pontage cardiovasculaire, greffe de cœur) après échec des méthodes conventionnelles d'hémostase. L'arrêt du saignement en 10 minutes sur le site de saignement principal est significativement atteint plus rapidement dans le groupe Floseal® : 94% versus 60% ($p=0,001$). L'arrêt du saignement en 10 minutes sur les autres sites de saignement est significativement atteint plus rapidement dans le groupe Floseal® : 88% versus 57% ($p < 0,001$). La durée d'obtention de l'hémostase est significativement plus courte dans le groupe Floseal®. 66% des malades avaient atteint l'hémostase en moins de 3 minutes dans le groupe Floseal®, versus 29% pour un saignement diffus et 77% versus 0% pour un saignement intense ($p=0,0001$). 94% des malades avaient atteint l'hémostase En moins de 10 minutes dans le groupe Floseal®, versus 66% pour un saignement diffus et 92% versus 40% pour un saignement intense ($p=0,0001$). Tous les malades sont héparinés au cours des interventions et certains malades reçoivent de la protamine pendant l'intervention. Il apparaît que chez les malades sous héparine, l'hémostase est atteinte plus rapidement dans le groupe Floseal® de manière plus significative (89% versus 36%); mais qu'il n'existe aucune différence significative chez les patients sous protamine (96% versus 75%). Concernant l'ergonomie du produit, aucune différence significative n'est observée pour la facilité d'application. La facilité de conformation de l'hémostatique par rapport aux tissus et la facilité de pose dans les zones difficiles d'accès sont significativement plus aisées pour le groupe Floseal® ($p=0,004$ et $0,002$ respectivement). Aucun décès n'est lié à l'utilisation du produit. Aucune différence significative n'est relevée concernant les effets indésirables.

Weaver et al. (64) proposent une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, multicentrique chez 89 patients qui évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi de Floseal® versus Gelfoam® (remplacement de valves cardiaques, pontage cardiovasculaire, greffe de cœur) dans la survenue de saignements péri opératoires en chirurgie vasculaire après échec des méthodes conventionnelles d'hémostase. L'arrêt du saignement en 10 minutes sur le site de saignement principal est significativement atteint plus rapidement dans le groupe Floseal® : 93% versus 76% ($p=0,036$). L'arrêt du saignement en 10 minutes sur les autres sites de saignement est significativement atteint plus rapidement dans le groupe Floseal® : 92% versus 79% ($p<0,01$). La durée d'obtention de l'hémostase est significativement plus courte dans le groupe Floseal® que ce soit pour les saignements diffus ($p=0,0098$) ou intenses ($p=0,0013$). Ainsi à 3 minutes, l'hémostase est atteinte dans 84% dans le groupe Floseal® contre 37% dans le groupe Gelfoam®. Tous les malades étaient héparinés au cours des interventions. Certains malades ont reçu, en plus, de la protamine pendant l'intervention. Chez les malades sous héparine, l'hémostase est atteinte plus rapidement dans le groupe Floseal® de manière plus significative (89% versus 36%), mais il n'existe aucune différence significative chez les patients sous protamine (96% versus 75%). Concernant l'ergonomie du produit, aucune différence significative n'est observée pour la facilité d'application. La facilité de conformation de l'hémostatique par rapport aux tissus et la facilité de pose dans les zones difficiles d'accès sont significativement plus aisées pour le groupe Floseal® ($p=0,0028$ et $p=0,003$ respectivement). Aucun décès n'est lié à l'utilisation du produit. Aucune différence significative n'est relevée concernant les effets indésirables.

Renkens et al. (65) proposent une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, multicentrique sur 127 patients qui évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi de Floseal® versus Gelfoam® dans la survenue de saignements péri opératoires en chirurgie du rachis (au niveau cervical, discectomie antérieure, décompression postérieure avec foraminotomie ; au niveau lombaire, discectomie, ablation de tumeur ou de kystes) après échec des méthodes conventionnelles d'hémostase. L'arrêt du saignement en 10 minutes sur le site de saignement principal est significativement atteint plus rapidement dans le groupe Floseal® : 98% versus 90% ($p=0,042$). L'arrêt du saignement en 10 minutes sur les autres sites de saignement est significativement atteint plus rapidement dans le groupe Floseal® : 99% versus 93% ($p=0,001$). La durée moyenne d'obtention de l'hémostase dans le groupe Floseal® était de 1,5 minute contre 3 minutes dans le groupe Gelfoam®. Aucune différence significative n'est observée concernant les volumes des pertes sanguines. Seule une tendance de perte sanguine plus faible dans le groupe Floseal® est observée. Aucune différence significative n'est observée concernant le temps d'intervention. Seule une tendance de durée d'intervention plus courte dans le groupe Floseal® est observée. Concernant l'ergonomie du produit, aucune différence significative n'est observée pour la facilité d'application. La facilité de conformation de l'hémostatique par rapport aux tissus et la facilité de pose dans les zones difficiles d'accès sont significativement plus aisées pour le groupe Floseal® ($p<0,001$,

$p < 0,001$ et $p < 0,001$ respectivement). Aucun décès n'est lié à l'utilisation du produit. Aucune différence significative n'est relevée concernant les effets indésirables.

Les 3 études précédentes ont la même méthodologie. Elles montrent que Floseal® est plus efficace sur l'hémostase que Gelfoam® et que Floseal® est bien toléré. Ces études sont réalisées sur des cohortes importantes de patients. Il faut, toutefois souligner, que la comparaison est faite avec un hémostatique non commercialisé en France et de forme galénique non équivalente. De plus, le volume de pertes sanguines et le temps d'intervention ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes.

Jameson et al. (66) proposent une étude clinique, randomisée, en double aveugle, monocentrique, sur 45 patients, évaluant l'effet du Floseal® sur l'hémostase postopératoire, la douleur et la cicatrisation versus un groupe contrôle (sérum physiologique) dans la chirurgie sinusale endoscopique. Une différence significative ($p = 0,028$) du temps moyen d'arrêt de saignement postopératoire : Bras A ($t = 16,4$ min) versus Bras B ($t = 30,8$ min) est observée. Il n'y a pas de différence significative concernant le temps moyen d'arrêt complet du saignement entre les 2 bras ($t = 2,9$ jours dans les 2 groupes). Une différence significative ($p = 0,027$) concernant la douleur à 1 semaine postopératoire : la douleur intense dans le bras A ($p = 20,8\%$) versus la douleur intense dans le bras B ($p = 34,8\%$). Une différence significative ($p = 0,015$) concernant « l'intensité de l'encroutement » : Bras A ($p = 2,4\%$) versus Bras B ($p = 18,6\%$) est observée. Cette étude présente plusieurs points faibles : c'est une étude monocentrique et non multicentrique, le contrôle n'est pas un produit hémostatique mais du sérum physiologique, le fabricant apporte un support financier, une mauvaise compliance des patients pour le suivi de l'étude (remplissage des questionnaires) est relatée.

Nasso et al. (67) proposent une étude clinique, randomisée, en double aveugle, multicentrique qui évalue l'efficacité du Floseal® versus un hémostatique chirurgical de contrôle (selon la préférence du chirurgien, soit Gelfoam®, soit Surgicel® NuKnit), à obtenir une hémostase chez 415 patients subissant une procédure opératoire cardiothoracique. Le taux d'arrêt du saignement per-opératoire est statistiquement plus élevé ($p < 0,001$) avec Floseal® : Bras A ($p = 91,8\%$) versus Bras B ($p = 61\%$). Le temps d'obtention de l'hémostase est statistiquement plus court ($p < 0,001$) avec Floseal® : Bras A ($t = 3,8$ min) versus Bras B ($t = 6,8$ min). Le saignement postopératoire est statistiquement ($p < 0,001$) plus faible dans le bras Floseal® : Bras A ($V = 375$ ml/m²) versus Bras B ($V = 529$ ml/m²). Le taux de transfusion sanguine est statistiquement ($p < 0,001$) plus faible dans le bras Floseal® : Bras A ($p = 29,2\%$) versus Bras B ($p = 47,1\%$). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 bras en terme de réintervention chirurgicale pour hémorragie postopératoire : Bras A ($p = 4,3\%$) versus Bras B ($p = 7,8\%$) ou de complications majeures : Bras A ($p = 13,4\%$) versus Bras B ($p = 14,1\%$). Les points forts de l'étude sont que la cohorte de patients est grande, qu'il n'y pas de soutien financier par le fabricant, que les produits « contrôle » sont des hémostatiques utilisés habituellement par les chirurgiens

(conditions réelles). Le point faible de l'étude est que les résultats ne sont pas détaillés par sous-groupe en fonction du type d'intervention.

Mathiasen et al. (68) proposent une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, monocentrique comparant l'efficacité du Floseal® (Bras A) versus l'électrocautérisation (Bras B) sur l'hémostase chez 70 enfants opérés pour une adénoïdectomie. Une diminution significative ($p < 0,001$) du temps d'hémostase est observée dans le bras A ($t=0,6\text{min}$), versus le bras B ($t=9,5\text{min}$). Une diminution significative de la perte de sang moyenne per-opératoire ($p < 0,001$) est observée dans le bras A ($V=2,5\text{ml}$) versus le bras B ($V=29,4\text{ml}$). Aucune complication n'a été recensée. L'étude est monocentrique et Floseal® n'est pas comparé à un autre hémostatique adjuvant de l'hémostase.

4.3.7 Colles de fibrine

La composition de Bériplast® est très proche de celle du Tissucol®, les données cliniques présentées par le fournisseur se calquent sur celles du Tissucol®. Il n'existe pas d'étude clinique comparant l'efficacité de Bériplast® à d'autres hémostatiques locaux.

Codispoti et al. (69) dans une étude clinique, randomisée, ouverte, monocentrique, comparent l'efficacité de Bériplast® chez des enfants devant subir une intervention cardiaque, en terme de réduction du temps d'intervention, du taux de saignement et du recours aux produits de transfusion sanguine, versus pas d'utilisation d'agents hémostatiques chez 52 patients. Une diminution significative ($p < 0,01$) des saignements périopératoires est observée dans le bras A ($V=26\text{ml/kg}$) versus le bras B ($V=65\text{ml/kg}$). Une diminution significative ($p < 0,05$) des saignements à 24 heures est observée dans le bras A ($V=23\text{ml/kg}$) versus le bras B ($V=31\text{ml/kg}$). 23 patients ont reçu une transfusion de culots globulaires rouges ($p < 0,05$) dans le bras A ($V=11,6\text{ml/kg}$) versus 24 patients dans le bras B ($V=24,8\text{ml/kg}$). 15 patients reçoivent une transfusion de plasma frais congelé ($p < 0,05$) dans le bras A ($V=8,8\text{ml/kg}$) versus 23 patients dans le bras B ($V=18,1\text{ml/kg}$). Le recours à la transfusion de plaquettes ($p < 0,05$) est de 10 patients dans le bras A ($V=5,3\text{ml/kg}$) versus 16 patients dans le bras B ($V=11,3\text{ml/kg}$). Les auteurs concluent que l'utilisation de Bériplast® a permis de diminuer les saignements à la fois en périopératoire et après 24 heures, ainsi que le recours à la transfusion de produits sanguins. Toutefois, les résultats de cette étude sont à pondérer car le bras contrôle est sans traitement. De plus, un seul opérateur a participé à l'étude.

Tissucol® est la première colle de fibrine commercialisée, elle est étudiée dans de nombreuses études cliniques incluant plus de 5000 patients et démontrant ses propriétés de collage, d'adhésion, d'étanchéité et d'hémostase locale. La majorité des études cliniques compare ce produit versus les méthodes traditionnelles d'hémostase, rarement versus une autre colle de fibrine.

Quixil® a d'abord été évalué en chirurgie hépatique, puis en chirurgie orthopédique (pose de prothèse de hanche ou genou). Cette colle a depuis été étudiée dans d'autres types de chirurgie.

De très nombreuses revues de la littérature ou méta-analyses sont retrouvées au sujet des colles de fibrine. Albala et al. (70) proposent une revue de littérature des articles publiés (essais cliniques, cas cliniques, études animales) sur Medline®, de janvier 2000 à août 2005, étudiant les dernières indications des colles de fibrine et fibrine autologue dans la chirurgie générale, la chirurgie cardiovasculaire, la neurochirurgie, la chirurgie thoracique, la chirurgie urologique, la chirurgie hépatique et la chirurgie reconstructrice. Cette revue de la littérature conclut que les colles de fibrine montrent des résultats particulièrement intéressants dans la chirurgie laparoscopique, notamment en urologie (71), et en chirurgie bariatrique (72). Toutefois, la comparaison entre études peut s'avérer difficile du fait de la variabilité des modèles cliniques et animaux, de la variabilité inter-opérateur et de la variabilité des méthodes de mesure (73).

4.3.8 Fibrine autologue

De nombreuses études sont fournies par le distributeur du système Vivostat®. 5 études portant sur le système sont retrouvées sur Medline®.

Hanks et al. (74) dans une étude clinique, randomisée, ouverte, multicentrique, comparent l'efficacité du système Vivostat® dans l'hémostase par rapport au Surgicel® dans différents types de chirurgie (cardiothoracique, générale, gynéco obstétrique, vasculaire) chez 73 patients. Une diminution statistiquement ($p < 0,0001$) significative du temps d'hémostase est observée dans le bras A ($t=1,6\text{min}$), versus le bras B ($t=3,3\text{min}$). Le succès du traitement défini comme un temps d'hémostase inférieure à 5 minutes ($p=0,003$) est supérieur dans le bras A ($p=94\%$) versus le bras B ($p=65\%$). Aucun effet indésirable n'est rapporté. Les auteurs concluent que Vivostat® est un hémostatique chirurgical qui agit plus vite et plus intensément que Surgicel®. Cette étude est multicentrique et n'est pas soutenue par le fabricant. Toutefois, les résultats positifs de l'étude sont à pondérer car, le critère de jugement semble difficile à mesurer précisément, le comparateur n'est pas une colle de fibrine, mais une compresse de cellulose. De plus, les résultats ne sont pas détaillés par type de chirurgie.

Kjaergard et al. (75) en 1998 dans une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, monocentrique, évaluent l'utilisation du système Vivostat® comme adjuvant de l'hémostase versus les méthodes traditionnelles hémostatiques utilisées seules dans les pontages coronariens chez 24 patients. Dans le groupe Vivostat®, 1 patient sur 11 a dû être transfusé versus 3 patients sur 12 dans le groupe contrôle. Le drainage thoracique est plus faible dans le groupe Vivostat® en comparaison du groupe contrôle. Les auteurs concluent que Vivostat® n'a pas d'effet secondaire connu et peut être utile en adjuvant de l'hémostase en chirurgie cardiothoracique. C'est une étude préliminaire dont les résultats nécessitent d'être confirmés par une

étude sur une plus grande cohorte de patients et comprenant un groupe témoin traité par un hémostatique comparable. Un soutien financier par le fabricant est revendiqué.

Kjaergard et al. (76) en 2000 dans une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, monocentrique, évaluent l'efficacité du Vivostat® à arrêter le saignement de la paroi sternale après une sternotomie médiane chez 30 patients. La randomisation détermine le côté de la sternotomie où est appliqué Vivostat®, versus le côté contrôle où il n'y a pas d'application d'hémostatique en complément des méthodes traditionnelles d'hémostase. Le temps moyen d'hémostase est de 43 secondes dans le groupe Vivostat® versus 180 secondes dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). L'hémostase est complète à la fin de l'intervention pour 24 sur 30 côtés dans le groupe Vivostat® versus 4 sur 30 côtés dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). C'est une étude préliminaire qui nécessite une étude sur une plus grande cohorte pour confirmer les résultats, avec comme comparateur un hémostatique chirurgical. Un soutien financier par le fabricant est revendiqué.

Drake et al. (77) dans une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, monocentrique, comparent l'utilisation du Vivostat® à une solution de thrombine pour réduire le saignement au niveau d'un site donneur de greffe de peau chez 46 patients. La randomisation détermine le côté de la plaie où est appliqué le Vivostat®, versus le côté contrôle où une solution de thrombine est appliquée. Une diminution significative du temps d'hémostase ($p = 0,0012$) est notée dans le groupe Vivostat® ($t = 31s$) versus le groupe Thrombine ($t = 58s$). 2 patients dans le groupe Thrombine présentent un temps d'hémostase supérieur à 10 minutes (échec du traitement). Aucun effet indésirable corrélé au traitement n'est notifié. Les auteurs concluent que Vivostat® est plus rapidement efficace qu'un agent hémostatique topique, tel que la thrombine, sur l'hémostase des sites donneurs de greffe de peau. Cette étude, non soutenue par le fabricant, est réalisée sur une faible cohorte de patient. De plus, le groupe contrôle est un hémostatique non commercialisé en France.

Enfin, Lassen et al. (78) dans une étude clinique, randomisée, en simple aveugle, monocentrique, évaluent l'efficacité du Vivostat® sur la réduction des pertes sanguines chez 80 patients opérés pour une arthroplastie primaire de la hanche versus aucune utilisation d'un hémostatique topique. Aucune différence significative concernant la perte de sang per-opératoire ($p = 0,30$) : Bras A ($V = 541ml$) versus Bras B ($V = 609ml$), et le volume des drains ($p = 0,29$) : Bras A ($V = 219ml$) versus Bras B ($V = 203ml$), n'est observée entre les 2 groupes. Le volume moyen de sang transfusé ($V = 270ml$) et la durée moyenne d'hospitalisation ($t = 7$ jours) sont identiques dans les 2 groupes. Aucun effet indésirable majeur n'a été notifié dans le groupe Vivostat®. Les auteurs concluent que l'utilisation du Vivostat® dans l'arthroplastie primaire de la hanche n'est pas associée à une réduction des pertes sanguines per-opératoires. D'autres études avec une plus grande cohorte de patients et un groupe contrôle utilisant un hémostatique chirurgical seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

Tableau 16 : Synthèse des essais cliniques randomisés sélectionnés

FAMILLES	PRODUITS	ETUDES	TYPE D'ETUDES	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS	COMPARATEURS	INDICATIONS ETUDIEES
ALGINATE	Algostérial®	Chevillard (52) France 2006	Etude clinique comparative randomisée ouverte multicentrique	67	Mérocél®	Saignement postopératoire dans la turbinectomie partielle inférieure bilatérale endoscopique
AMIDON	HémostaseMPH®	Tan (53) Etats-Unis 2004	Etude clinique comparative randomisée ouverte monocentrique	19	Electro-cautérisation	Chirurgie micrographique dans la technique de Moh
CELLULOSE	Gélitacel®	Aucune	NA	NA	NA	NA
	Surgicel®	Sirlak (54) Turquie 2003	Etude clinique comparative randomisée ouverte monocentrique	71	Colgel®	Intervention cardiaque à haut risque hémorragique
		Shinkwin (55) Royaume-Uni 1996	Etude clinique comparative randomisée ouverte monocentrique	60	Mérocél® Vasolène®	Saignement postopératoire dans la chirurgie sinusal endoscopique
CIRE	Cire de Horsley®	Aucune	NA	NA	NA	NA
COLLAGENE	Antéma®	Aucune	NA	NA	NA	NA
	Pangen2®	Aucune	NA	NA	NA	NA
	Surgicoll®	Aucune	NA	NA	NA	NA
	Tissufleece®	Aucune	NA	NA	NA	NA
	Tachosil®	Frilling (56) Autriche 2005	Etude clinique comparative randomisée ouverte multicentrique	140	Laser Argon	Résection hépatique partielle
		Siemer (57) Allemagne 2007	Etude clinique comparative randomisée ouverte multicentrique	185	Sutures	Résection de tumeur rénale superficielle
Maisano (58) Italie 2009		Etude clinique comparative randomisée ouverte multicentrique	120	Compresse hémostatique habituelle	Chirurgie cardiovasculaire	
Bajardi (59) Italie 2009		Etude clinique comparative randomisée ouverte monocentrique	20	Compresse hémostatique habituelle	Pose de prothèse suite à un pontage aorto-bifémoral	

Evaluation clinique des hémostatiques chirurgicaux : revue de la littérature

FAMILLES	PRODUITS	ETUDES	TYPE D'ETUDES	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS	COMPARATEURS	INDICATIONS ETUDIEES
GELATINE	Surgiflo®	Woodworth (60) Etats-Unis 2009	Etude clinique non comparative ouverte multicentrique	30	Non comparative	Saignement postopératoire dans la chirurgie sinusale endoscopique
	Floseal®	Testini (61) Italie 2009	Etude clinique comparative randomisée ouverte monocentrique	155	Tabotamp®	Thyroïdectomie totale
		Raga (62) Espagne 2009	Etude clinique comparative randomisée ouverte monocentrique	50	Sérum physiologique	Myomectomie abdominale
		Oz (63) Etats-Unis 2000	Etude clinique comparative randomisée en simple aveugle multicentrique	93	Gelfoam®	Chirurgie cardiaque
		Weaver (64) Etats-Unis 2002	Etude clinique comparative randomisée en simple aveugle multicentrique	89	Gelfoam®	Chirurgie vasculaire
		Renkens (65) Etats-Unis 2000	Etude clinique comparative randomisée en simple aveugle multicentrique	127	Gelfoam®	Chirurgie du rachis
		Jameson (66) Etats-Unis 2006	Etude clinique comparative randomisée en double aveugle monocentrique	45	Sérum physiologique	Chirurgie sinusale endoscopique
		Nasso (67) Italie 2009	Etude clinique comparative randomisée en double aveugle multicentrique	415	Gelfoam® Surgicel Nu-Knit®	Chirurgie cardiothoracique
		Mathiasen (68) Etats-Unis 2004	Etude clinique comparative randomisée en simple aveugle monocentrique	70	Electrocautérisation	Adénoïdectomie
COLLE DE FIBRINE	Bériplast®	Codispoti (69) Royaume-Uni 2002	Etude clinique comparative randomisée ouverte monocentrique	52	Aucun traitement	Chirurgie cardiaque

Evaluation clinique des hémostatiques chirurgicaux : revue de la littérature

FAMILLES	PRODUITS	ETUDES	TYPE D'ETUDES	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS	COMPARATEURS	INDICATIONS ETUDIEES
	Bériplast® Quixil® Tissucol®	Albala (70) Etats-Unis 2006	Revue de la littérature	NA	NA	Chirurgie générale Chirurgie cardiovasculaire Neurochirurgie Chirurgie thoracique Chirurgie urologique Chirurgie hépatique Chirurgie reconstructrice
FIBRINE AUTOLOGUE	Vivostat®	Hanks (74) Etats-Unis 2003	Etude clinique comparative ouverte multicentrique	73	Surgicel®	Différents types de chirurgie (cardiothoracique, générale, gynéco obstétrique, vasculaire)
		Kjaergard (75) Danemark 1998	Etude clinique comparative randomisée simple aveugle monocentrique	24	Méthodes traditionnelles	Adjuvant de l'hémostase dans les pontages coronariens
		Kjaergard (76) Danemark 2000	Etude clinique comparative randomisée simple aveugle monocentrique	30	Méthodes traditionnelles	Saignements après sternotomie médiane
		Drake (77) Etats-Unis 2003	Etude clinique comparative randomisée simple aveugle monocentrique	46	Solution de thrombine	Saignements sur un site donneur de greffe de peau
		Lassen (78) Danemark 2006	Etude clinique comparative randomisée simple aveugle monocentrique	80	Aucun traitement	Saignements dans les arthroplasties primaires de la hanche

4.4 DISCUSSION

La classe des produits hémostatiques chirurgicaux est extrêmement hétérogène en terme d'évaluation clinique. Par exemple, Kraus et al. (79) en 2004, comptent plus de 2300 publications au sujet de l'utilisation de ces produits en chirurgie hépatique, mais ont sélectionné, dans une méta-analyse, les études les plus robustes méthodologiquement, soit seulement 12 essais contrôlés randomisés étudiant spécifiquement les colles (Bériplast®, Quixil®, Tissucol®) et éponge (Tachosil®) de fibrine.

Notre revue de littérature, à partir de la base de données Medline®, retrouve :

- 1 essai (52) étudiant Algostéril®
- 1 essai (53) étudiant HémostaseMPH®
- 2 essais (54, 55) étudiant Surgicel®
- 4 essais (56-59) étudiant Tachosil®
- 1 essai (60) étudiant Surgiflo®
- 8 essais (61-68) étudiant Floseal®
- 1 essai (69) étudiant Bériplast®
- 5 essais (74-78) étudiant Vivostat®.

Aucun essai pertinent n'est retrouvé concernant Gélitacel®, la cire de Horsley®, les produits hémostatiques à base de collagène seul. Néanmoins, la cire de Horsley®, hémostatique historique, n'a jamais été réellement remise en cause malgré les produits nouveaux. Le recul clinique peut nous permettre de penser que ce produit est efficace.

Enfin, de très nombreux essais cliniques sont retrouvés pour les colles de fibrine : une revue de la littérature récente a été sélectionnée (70).

Le principal biais de cette revue de littérature est que seule la base de données Medline® a été consultée. Medline® est la principale base de données médicales et contient plus de 12 millions d'entrées et 4600 journaux. Elle présente comme inconvénient d'indexer prioritairement des revues nord-américaines. Or, certains hémostatiques chirurgicaux commercialisés en Europe, ne sont pas systématiquement proposés aux Etats-Unis. Leur évaluation clinique est publiée principalement dans des revues européennes non indexées dans Medline®.

Les essais cliniques, que nous avons sélectionnés, présentent en grande majorité un niveau de preuve scientifique limité.

Le produit contrôle est très variable d'un essai à un autre : le produit à l'étude peut être comparé à une méthode d'hémostase traditionnelle comme

l'électrocautérisation, à un agent hémostatique chirurgical de la même famille, à un agent hémostatique chirurgical d'une autre famille, ou à un produit qui n'est pas commercialisé en France (Colgel®, Tabotamp®, solution de thrombine). Les résultats des essais étudiant un même produit peuvent donc difficilement être comparés entre eux. Ceci confirme la problématique du positionnement des agents hémostatiques en chirurgie. Le choix du bon comparateur dans le cadre d'un essai clinique s'avère difficile. Sachant que dans la pratique courante, les agents hémostatiques sont utilisés en deuxième intention quand les méthodes conventionnelles d'hémostase sont insuffisantes ; faut-il mieux comparer un produit hémostatique à une méthode d'hémostase traditionnelle ou à un autre produit hémostatique chirurgical? Il peut être intéressant, pour un produit nouveau ou peu étudié, de faire un premier essai en comparaison avec les méthodes conventionnelles d'hémostase, puis si les résultats sont en faveur de l'hémostatique, de faire un second essai en comparaison avec un autre hémostatique, si possible de la même famille.

Les critères de jugement principaux proposés peuvent être discutés. En effet, il semble difficile de mesurer avec précision le temps d'hémostase. La réduction des pertes sanguines opératoires et la réduction de la transfusion sanguine sont associées à une diminution des séjours en réanimation, une réduction de la durée d'hospitalisation (7). Il serait donc plus pertinent d'utiliser la réduction des pertes sanguines opératoires ou la réduction de la transfusion sanguine comme critère de jugement principal, et la durée d'hospitalisation ou la morbi-mortalité comme critère de jugement secondaire.

Presque tous les essais sont ouverts ou en simple aveugle. En effet, du fait de la forme galénique des produits (colle, gel, éponge, compresse, cire...), l'anonymisation des produits utilisés est difficilement réalisable voire impossible.

Les cohortes de patients sont de petite taille, les essais cliniques manquent donc de puissance.

Les essais cliniques répertoriés sont très souvent monocentriques, or il est reconnu que les études multicentriques ont notamment pour intérêt de limiter le biais lié à l'opérateur.

Peu d'études sont réalisées de façon indépendante, c'est à dire sans soutien du fabricant, ce qui constitue un autre biais par risque de conflit d'intérêt.

L'objectif de la revue de littérature était de recenser les indications étudiées et de les comparer aux indications revendiquées par le fabricant. Les hémostatiques étudiés ont une indication dans le contrôle des saignements lorsque les méthodes traditionnelles sont insuffisantes pour tous types de chirurgie (pour la plupart des produits).

Le tableau 17 montre que les colles de fibrine (Bériplast®, Quixil®, Tissucol®), l'éponge de collagène imprégnée de fibrine et thrombine, Tachosil®, le système Vivostat® et le gel Floseal®, sont étudiés dans de très nombreuses chirurgies.

Algostéril® est étudié dans une seule indication : la turbinectomie partielle inférieure bilatérale endoscopique.

Hémostase MPH® est étudié dans la chirurgie micrographique.

Surgicel® est étudié dans la chirurgie du sinus et la chirurgie cardiaque. Surgiflo® est étudié dans la chirurgie du sinus.

Pour les autres produits hémostatiques, aucun essai clinique randomisé n'est retrouvé pour étayer cette affirmation.

Quelles raisons peuvent expliquer un telle différence en terme d'évaluation clinique entre les différents agents hémostatiques?

La classe des hémostatiques chirurgicaux est très vaste et regroupe plus de 30 produits ayant différents statuts. Un hémostatique chirurgical peut être soit un médicament dérivé du sang (Bériplast®, Quixil®, Tachosil®, Tissucol®), soit un dispositif médical. De plus, parmi les dispositifs médicaux, certains ont été commercialisés avec le statut de médicament (Algostéril®, Pangen2®, Surgicel®) avant la création du statut de dispositif médical et son marquage CE en 1998. D'autres sont des dispositifs médicaux mis sur le marché dans la continuité d'un dispositif déjà existant (Surgiflo®), ou sont génériques d'un produit commercialisé (Gélitacel®). Enfin, certains sont des dispositifs médicaux particulièrement innovants (Vivostat®).

Un rappel concernant la mise sur le marché de ces produits et la mise en parallèle de ces différents statuts va permettre de mieux comprendre leur degré d'évaluation clinique.

Tableau 17 : Comparaison entre les indications revendiquées par les fabricants des hémostatiques chirurgicaux et les indications ayant fait l'objet d'études cliniques

FAMILLE	PRODUITS	INDICATIONS REVENDIQUEES	INDICATIONS ETUDIEES
ALGINATE	Algostéril®	Suintements hémorragiques en nappe per et postopératoires, plaies hémorragiques, hémostase des points de ponction, épistaxis et saignements après chirurgie rhino-sinusienne (mèche uniquement).	Saignement postopératoire dans la turbinectomie partielle inférieure bilatérale endoscopique (52).
AMIDON	HémostaseMPH®	Dans les procédures chirurgicales (sauf neurologiques et ophtalmiques) en tant que dispositif hémostatique complémentaire afin d'aider lorsque le contrôle de saignements artériolaire, veineux et capillaire par pression, ligature ou autres procédures est inefficace ou difficile.	Chirurgie micrographique dans la technique de Moh(53).
CELLULOSE	Gélitacel®	En complément des procédures chirurgicales pour aider au contrôle des saignements capillaires, veineux et de petites artères.	Aucune étude.
	Surgicel®	Procédures chirurgicales comme adjuvant pour contrôler les hémorragies des capillaires, des veines ou des petites artères, lorsque la ligature ou d'autres méthodes conventionnelles sont impossible à appliquer ou inefficaces.	Intervention cardiaque à haut risque hémorragique (54). Saignement postopératoire dans la chirurgie sinusale endoscopique (55).
CIRE	Cire de Horsley®	Hémostase osseuse en neurochirurgie, orthopédie, traumatologie, chirurgie thoracique, chirurgie dentaire et chirurgie maxillo-faciale.	Aucune étude.
COLLAGENE	Antema®	Adjuvant de l'hémostase dans les opérations chirurgicales, pour le contrôle des hémorragies capillaires et les hémorragies des organes parenchymateux et vasculaires.	Aucune étude.
	Pangen2®	Hémostatique local utilisé quand le contrôle du saignement est inefficace et impraticable par ligature ou par d'autres moyens conventionnels. Il peut être utilisé pour arrêter les hémorragies capillaires, veineuses ou artériolaires.	Aucune étude.
	Surgicoll®	Hémostatique local utilisé quand le contrôle du saignement est inefficace et impraticable par ligature ou par d'autres moyens conventionnels. Surgicoll® est particulièrement utilisé en chirurgie générale, vasculaire, cardiothoracique, orthopédique, maxillo-faciale, ORL, urologique, gynécologique, neurochirurgie, prise en charge des brûlés et hémodialyse.	Aucune étude.

Evaluation clinique des hémostatiques chirurgicaux : revue de la littérature

FAMILLE	PRODUITS	INDICATIONS REVENDIQUEES	INDICATIONS ETUDIEES
	Tissufleece®	Tissufleece® est indiqué dans le traitement des plaies et pour l'hémostase en cas de saignements diffus et importants, veineux ou capillaires, issus d'organes parenchymateux, tels que le poumon, le foie, la rate, le rein et la prostate ; en association avec les colles chirurgicales pour l'étanchéité et la stabilisation des sutures présentant un risque inhérent de rupture (par exemple en chirurgie cardiovasculaire) ; dans l'hémostase suite à une extraction dentaire ; comme substitut cutané transitoire pour une protection indolore (par exemple en cas d'ulcère de jambe) ; pour la couverture des sites donneurs après prélèvement de greffe cutanée ; pour la couverture transitoire de brûlures des 2ème et 3è degrés ; pour le comblement et l'hémostase après la résection d'os spongieux ou autres interventions orthopédiques.	Aucune étude.
	Tachosil®	Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire.	Résection hépatique partielle (56). Résection de tumeur rénale superficielle (57). Chirurgie cardiovasculaire (57-59).
GELATINE	Floseal®	Adjuvant de l'hémostase lorsque la maîtrise de l'hémorragie par ligature ou tout autre méthode conventionnelle s'avère inefficace ou peu pratique.	Thyroïdectomie totale (61). Myomectomie abdominale (62). Chirurgie cardiaque (63). Chirurgie vasculaire (64). Chirurgie du rachis (65). Chirurgie sinusale endoscopique (66). Chirurgie cardiopulmonaire (67). Adénoïdectomie (68).
	Surgiflo®	Hémostatique par application sur une zone de saignement pour assurer l'hémostase des capillaires, des veines et artères lorsque la compression, la ligature ou les autres méthodes habituelles s'avèrent difficiles à réaliser ou inefficaces. Surgiflo® peut être utilisé avec ou sans thrombine. Il est indiqué dans toutes les chirurgies à l'exception de l'ophtalmologie et de l'urologie.	Saignement postopératoire dans la chirurgie sinusale endoscopique (60).
COLLE DE FIBRINE	Bériplast®	Traitement à usage local, dans toutes les interventions chirurgicales où les procédures habituelles ne permettent pas : d'améliorer l'hémostase (y compris le traitement endoscopique d'ulcère gastro-duodéal hémorragique), de favoriser l'adhérence/collage tissulaire ou le renforcement des sutures.	Très peu étudié : Chirurgie cardiaque pédiatrique(69).

Evaluation clinique des hémostatiques chirurgicaux : revue de la littérature

FAMILLE	PRODUITS	INDICATIONS REVENDIQUEES	INDICATIONS ETUDIEES
	Quixil®	Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique.	Chirurgie hépatique. Chirurgie orthopédique.
	Tissucol®	Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire.	Très étudié notamment (70) : Chirurgie générale Chirurgie cardiovasculaire Neurochirurgie Chirurgie thoracique Chirurgie urologique Chirurgie hépatique Chirurgie reconstructrice.
FIBRINE AUTOLOGUE	Système Vivostat®	Hémostase en chirurgie cardiaque, vasculaire, thoracique, hépatique, orthopédique, abdominale, générale. Aérostase en chirurgie thoracique. Fixation de matériel prothétique notamment en chirurgie herniaire.	Différents types de chirurgie (cardiothoracique, générale, gynéco obstétrique, vasculaire) (74). Adjuvant de l'hémostase dans les pontages coronariens (75). Saignements après sternotomie médiane (76). Saignements sur un site donneur de greffe de peau(77). Saignements dans les arthroplasties primaires de la hanche (78).

4.4.1 Mise sur le marché d'un médicament

Le processus de mise au point d'un médicament (80) peut être divisé en quatre stades de recherche et développement.

Le stade I (minimum une année) consiste en la recherche d'un nouveau principe actif : après avoir identifié les mécanismes de la maladie puis la cible thérapeutique, de nouvelles molécules seront obtenues par extraction de produits naturels, synthèse ou biotechnologie. A l'issue de cette phase, seules les molécules présentant le meilleur bénéfice/risque seront retenues et brevetées.

Le stade II, autrement appelé phase préclinique, regroupe les études de toxicologie, de pharmacologie et de pharmacocinétique réalisées sur l'animal.

Le stade III associe la mise en forme galénique et la mise au point des méthodes analytiques. Les stades II et III durent au minimum 2 années. Lorsque les pré-requis sont favorables et que le produit semble présenter un intérêt thérapeutique, le développement clinique ou stade IV peut commencer.

Le développement clinique consiste en l'essai du médicament chez l'homme (volontaire ou malade) afin d'en vérifier l'efficacité et la sécurité d'emploi, d'identifier les effets indésirables. Ce stade est le plus long (entre cinq et dix années) et comporte 4 phases. Les essais cliniques de phase I (conduits sur une dizaine de personnes) ont pour objectifs : d'évaluer la tolérance en fonction de la dose administrée, de déterminer la dose maximale tolérable, de comprendre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la molécule chez l'homme. Les essais cliniques de phase II (conduits sur une centaine de personnes) ont pour objectifs de démontrer l'activité du produit en terme d'efficacité et de sécurité, de déterminer la relation dose/effet et de confirmer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la molécule. Les essais cliniques de phase III ont pour but de vérifier l'action thérapeutique, chez un nombre important de patients, représentatifs de la population à laquelle est destiné le produit, en comparaison d'un placebo ou d'un médicament de référence et en double aveugle. Il faut compter une douzaine d'années pour arriver à la fin des essais de phase III. Leur réussite donne lieu à la demande d'une autorisation de mise sur le marché auprès de l'agence européenne du médicament ou de l'AFSSAPS. 1 molécule, sur 10000 au départ, donne lieu à l'obtention d'une AMM. Si une nouvelle indication ou une nouvelle posologie est pressentie, des essais doivent être refaits à partir de la phase II.

Les essais de phase IV correspondent à la pharmacovigilance, commencent à partir de la commercialisation et sont obligatoires tout au long de la commercialisation du médicament. Elle consiste en la surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation du médicament.

4.4.2 Mise sur le marché d'un dispositif médical

Le marquage CE autorise la mise sur le marché et la libre circulation des produits dans les états membres de l'Union Européenne (81). Cette mise sur le marché se fait sous la seule responsabilité du fabricant et nécessite de faire la démonstration de la conformité du dispositif aux « exigences essentielles » de santé, sécurité et de performance déterminées par les directives européennes (93/42/CE (82) pour les DM et 90/385/CE (83) pour les DMIA, modifiées toutes deux en 2007 par la Directive 2007/47/CE (22) et entrée en application depuis mars 2010). La démonstration de la conformité aux EE applicable aux DM doit être étayée par la rédaction d'un dossier technique. Pour ce faire, le fabricant pourra se conformer, soit aux normes harmonisées existantes, soit à un autre référentiel ou dans le cas d'un DM totalement innovant, il devra décrire les modalités choisies pour la démonstration de la conformité aux exigences.

Les façons d'obtenir le marquage CE diffèrent selon la classe des DM. Ces derniers sont organisés en 4 classes, allant de I à III (Tableau 18), qui correspondent à des niveaux de risque croissants liés à leur utilisation. Cette classification définie dans la directive, est basée sur des critères liés à la durée d'utilisation, au caractère invasif, implantable et/ou actif (échange d'énergie avec le corps humain), ainsi que la finalité diagnostique ou thérapeutique et la localisation anatomique concernée.

Classe I	Risque potentiel faible (instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs médicaux non invasifs, certains dispositifs médicaux invasifs à usage temporaire).
Classe IIa	Risque potentiel modéré (dispositifs médicaux invasifs à court terme, dispositifs médicaux invasifs de type chirurgical à usage unique).
Classe IIb	Risque potentiel élevé (dispositifs médicaux implantables à long terme).
Classe III	Risque potentiel critique (dispositifs médicaux implantables à long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs implantables résorbables, implants mammaires, implants articulaires de hanche, de genou et d'épaule).

Tableau 18 : Classification simplifiée des dispositifs médicaux (81)

En fonction de la classification du DM, le fabricant devra se soumettre à l'une des procédures d'établissement de la conformité aux EE « modes de preuve », telles que définies dans la directive. Concernant les dispositifs de classe IIb et III, ces procédures prévoient le recours à des tierces personnes indépendantes appelées organismes notifiés. Ceci correspondra le plus souvent à un audit initial du système qualité selon les référentiels internationaux et à un examen du dossier de conception systématique pour chaque DM de classe III. Pour les DM de classe IIb, cet examen se fait par échantillonnage, selon les critères explicités dans la directive 2007/47/CE (22). Une fois le certificat délivré par l'ON, le fabricant pourra déclarer la conformité et apposer le marquage CE. Le certificat a une durée de validité maximale de cinq

ans. Durant cette période de commercialisation, le fabricant doit mettre en place un système de surveillance du DM. Le but étant de recueillir des informations permettant l'amélioration du dispositif. En cas d'incident ou risque d'incident grave, le fabricant est tenu d'en informer les autorités compétentes. En France, il s'agit de l'AFSSAPS. Enfin l'ON effectuera régulièrement des audits du système qualité mis en place et le respect de la procédure de la surveillance post commerciale mise en place par le fabricant.

Pour l'obtention du marquage CE de son DM, le fabricant sera confronté à des démarches plus ou moins longues avant la commercialisation, variable selon le degré de dangerosité mais aussi selon le degré d'innovation du DM.

Dans le cas d'un dispositif peu innovant, c'est à dire commercialisé dans la continuité d'un dispositif déjà sur le marché (par exemple Surgiflo® dans la continuité du Spongostan®), le fabricant minimise au maximum les risques en reprenant les éléments déjà validés et certifiés de sa gamme de produits. Ainsi, à la différence du médicament, le fabricant n'a pas à reprendre tous les points de validation du produit. Il peut tenir compte des acquis des dossiers précédents. Cela lui permet d'obtenir le marquage CE beaucoup plus rapidement. Dans le cas d'un dispositif très innovant (comme le système de fibrine autologue Vivostat®), où aucun dispositif équivalent n'existe sur le marché, le fabricant est dans l'obligation de justifier point par point que la conception de son produit est conforme aux EE ; ce qui peut prendre plusieurs mois. Dans ce contexte, l'évaluation des données cliniques s'appuie en grande partie sur le résumé des données techniques et cliniques des DM déjà commercialisés. Pour un DM peu innovant, l'évaluation clinique se limite souvent à une simple revue de littérature des dispositifs équivalents existants. Pour un DM réellement innovant, aucune étude clinique ne pouvant être retrouvée dans la littérature, le fabricant devra en présenter une. De plus, il s'engagera à réaliser un suivi clinique post-marché du DM par la création d'un registre de patients.

Avant l'application de la nouvelle directive, l'évaluation clinique des dispositifs de classe III et les DMIA de classe IIb pouvait être fondée uniquement sur des données cliniques. Ainsi le fabricant n'était pas tenu de mener systématiquement une investigation dès lors que des études citées dans la littérature scientifique concernant un DM similaire pouvaient prouver l'équivalence du DM concerné. De ce fait, il existe un nombre restreint d'investigations cliniques relatifs aux DM qui peut s'expliquer de plusieurs façons (84).

Les dispositifs médicaux ont, par opposition aux médicaments, une durée de vie beaucoup plus courte, en moyenne entre deux et cinq ans. L'évaluation clinique d'un produit, s'étalant sur plusieurs mois à quelques années, est peu compatible avec la durée de commercialisation d'un DM. La contrainte de la durée d'une étude clinique contrôlée est donc, indirectement, un frein à l'innovation.

Les essais cliniques randomisés nécessitent une cohorte de patients de grande ampleur. Or, très souvent les dispositifs ciblent de petites populations de patients. Il

est, dans ce cas, quasiment impossible de réaliser un essai avec un délai de recrutement raisonnable.

Enfin, les DM sont dits « opérateur-dépendant », c'est à dire qu'ils sont directement, pour certains, corrélés à leur utilisateur, particulièrement dans le domaine de la chirurgie. La notion de courbe d'apprentissage est importante pour maîtriser la technique. Les études multicentriques sont donc idéales pour lisser au maximum ce phénomène en augmentant le nombre d'opérateurs. Ce type d'étude est peu réalisé car plus compliqué à mettre en œuvre et à gérer.

Un tel contraste entre les exigences d'évaluation clinique des médicaments et des DM permet d'expliquer pourquoi certains agents hémostatiques chirurgicaux (les médicaments dérivés du sang) sont très étudiés, d'autres peu, voire pas du tout.

La nouvelle directive 2007/47/CE (22) a été adoptée par le parlement européen dans le but d'améliorer la sécurité et la qualité des DM. Le renforcement des règles d'évaluation clinique est l'une des modifications majeures de la nouvelle directive.

Tout d'abord, il devient nécessaire de disposer de données cliniques pour l'ensemble des classes des DM, alors qu'auparavant seuls les DMIA et les DM de classe III étaient concernés. L'origine de ces données cliniques est redéfinie et celles-ci peuvent provenir :

- Des investigations cliniques du dispositif médical concerné.
- Des données de la littérature scientifique (investigations cliniques ou autres études) d'un dispositif similaire pour lequel la preuve de l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.
- Des données de l'expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.

Ensuite, une évaluation de ces données cliniques aura pour but de vérifier la sécurité clinique du dit DM lorsqu'il est utilisé selon les instructions du fabricant. Cette évaluation peut alors revêtir différentes formes :

- L'analyse des données de la littérature pertinente portant sur un ou plusieurs DM équivalents. L'objectif étant de démontrer le respect des EE, d'évaluer les effets indésirables et de les comparer aux bénéfices apportés par le DM afin de conclure sur le ratio bénéfices/risques.
- Une évaluation critique des données issues des investigations cliniques réalisées.
- Une combinaison des deux approches citées ci-dessus.

Concernant les DM de classe III et les DMIA, répertoriés comme ayant un potentiel très sérieux de risques, la nouvelle directive exige que le fabricant mette en œuvre des investigations cliniques, sauf s'il peut justifier de l'existence de données cliniques

déjà disponibles et qu'il peut les utiliser pour appuyer la mise sur le marché de son DM.

Ainsi les hémostatiques chirurgicaux mis sur le marché dans les années à venir feront l'objet d'investigations cliniques, sauf s'il existe une littérature uniquement dans le cas de DM équivalent.

4.5 CONCLUSION

Notre revue de littérature montre que l'évaluation clinique des agents hémostatiques chirurgicaux est très variable d'un produit à l'autre. Cette hétérogénéité peut, en grande partie, être expliquée par la différence de statuts entre hémostatiques : les médicaments devant faire l'objet d'études cliniques plus rigoureuses que pour les dispositifs médicaux. La mise en application de la directive 2007/47/CE (22) risque de rééquilibrer la donne, puisque la commercialisation de nouveaux dispositifs médicaux est soumise à une évaluation plus approfondie des données cliniques disponibles.

**5 ANALYSE DE LA PERFORMANCE IN VITRO
DE PLUSIEURS HEMOSTATIQUES
CHIRURGICAUX**

5.1 OBJECTIFS

L'objectif principal est de proposer une méthode d'évaluation globale in vitro de la performance sur l'hémostase des pansements hémostatiques chirurgicaux.

L'objectif secondaire est de comparer les hémostatiques à l'aide de ces tests in vitro.

5.2 MATERIEL ET METHODES

5.2.1 *Matériel*

5.2.1.1 Produits étudiés

- Algostéril®, référence 24900 (Brothier, Nanterre, France), compresse d'alginate.
- Surgicel® classique, référence 1902F (Ethicon, Somerville, Etats-Unis), compresse de cellulose.
- Gélitacel®, référence GC-535 (Gelita Medical, Eberbach, Allemagne), compresse de cellulose.
- Tachosil® 4,8*9cm (Nycomed, Glattpark-Opfikon, Suisse), éponge de collagène imprégnée de thrombine et de fibrinogène.
- Pangen2®, référence 502261 (Urgo Medical, Chenôve, France), éponge de collagène.
- Gélitaspon®, référence ORHEGS010 (Gelita Medical, Eberbach, Allemagne), éponge de gélatine.
- Surgiflo®, référence MS0009 (Ethicon, Somerville, Etats-Unis), gel de gélatine.
- Floseal®, référence 1501510 (Baxter, Deerfield, Etats-Unis), gel de gélatine associé à de la thrombine.
- Tissucol® 1 ml (Baxter, Deerfield, Etats-Unis), colle de fibrine.
- Quixil® 2 ml (Ethicon, Somerville, Etats-Unis), colle de fibrine.
- Compresse non tissée, référence 22104KL1 (TetraMedical, Annonay, France).

5.2.1.2 Matériel utilisé pour le prélèvement sanguin

- Aiguille épicroânienne, BD Vacutainer®, Safety lock 21G, référence 367338 (Becton Dickinson, Franklin Lake, NJ, Etats-Unis).
- Tubes citratés Vacuette®, référence 454332 (Greiner Bioone, Courtaboeuf, France).

Analyse de la performance in vitro de plusieurs hémostatiques chirurgicaux

- Tubes EDTA Vacuette®, référence 454021 (Greiner Bioone, Courtaboeuf, France).

5.2.1.3 Instrumentation

5.2.1.3.1 Instrumentation commune aux manipulations

- Emporte-pièce jumelable de 6 millimètres (SAM outillage, Saint-Etienne, France).
- Set de suture Tetra basics®, référence 13404 (TetraMedical, Annonay, France).
- Tubes plastiques, référence 212-1834 (VWR, Fontenay sous Bois, France).
- Pipettes Proline de 200 à 1000 µL (Biohit, Bonnelles, France).
- Propipettes Ultratip (Greiner Bioone, Courtaboeuf, France).
- Pipettes Pasteur 1 ml, référence 612-1684 (VWR, Fontenay sous Bois, France).
- Pot droit à vis 60 ml, référence 215-1326 (VWR, Fontenay sous Bois, France).

5.2.1.3.2 Instrumentation spécifique à l'agrégométrie

- Tubes en verre Soderel Medical (Sd Medical, Frouard, France).
- Agitateurs pour thromboagrégomètre (Sd Medical, Frouard, France).

5.2.1.3.3 Instrumentation spécifique au test de génération de thrombine

- Microplaque de 96 puits Immulon 2HB® (Thermo Electron, Illkirch, France).

5.2.1.4 Réactifs utilisés pour le test de génération de la thrombine

- FluCa-kit® (Thrombinoscope, Maastricht, Pays-Bas).
- PRP Reagent® (Thrombinoscope, Maastricht, Pays-Bas).
- Thrombin Calibrator® (Thrombinoscope, Maastricht, Pays-Bas).
- Solution HBS (mélange d'hépès C=4,766 g/l, de NaCl C=8,192 g/l et d'albumine C=10 g/l tamponné à pH=7,35 par du NaOH C=10N).

5.2.1.5 Solution utilisée pour le dosage du calcium

- Chlorure de sodium PROAMP® 0,9% 10 ml (Aguettant, Lyon, France).

5.2.1.6 Equipement

- Centrifugeuse Sorvall Heraeus® Multifuge S-R (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, Etats-Unis).
- Automate de cytologie Sysmex X-Series® (Sysmex, Mississauga, ON, Etats-Unis).
- Thromboagrégomètre Soderel Medical (Sd Medical, Frouard, France).
- Thermo Electron Fluorometer ® (Thrombinoscope, Maastricht, Pays-Bas).
- ACL Top® (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, Etats-Unis).
- pHmètre Delta 320-S pHMeter® (Mettler Toledo, Viroflay, France).
- Analyseur enzymatique séquentiel Hitachi® 917 (Boehringer Mannheim, Meylan, France).

5.2.2 Méthodes

5.2.2.1 Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au centre de prélèvement du CHU de Nantes. Ils ont été réalisés sur des volontaires sains n'ayant pas pris de médicaments modifiant l'hémostase (par exemple, l'aspirine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien) dans les 10 jours précédents. Un tube EDTA a été systématiquement prélevé en premier, suivi de tubes citratés.

5.2.2.2 Préparation du plasma riche en plaquettes

Un prélèvement sur tube EDTA a été réalisé pour vérifier l'hématocrite et la numération plaquettaire du volontaire. Les tubes citratés ont été laissés reposer pendant 15 minutes avant d'être centrifugés. Si l'hématocrite a été supérieur à 35% et le taux plaquettaire supérieur à 200000 éléments/ml, une centrifugation a été réalisée à 900 tour/min pendant 10 minutes. Si l'hématocrite a été inférieur à 35% et/ou le taux plaquettaire était inférieur à 200000 éléments/ml, le temps et la vitesse de centrifugation ont été adaptés. Le PRP obtenu dans chaque tube a été récupéré. Les culots restants ont été centrifugés pendant 15 minutes à 3500 tour/min pour obtenir du PPP. Après numération du PRP à l'aide d'un automate de cytologie, celui-ci a été ajusté en le diluant dans le PPP à 250000 éléments/ml pour l'agrégométrie et 150000 éléments/ml pour le test de génération de la thrombine.

5.2.2.3 Préparations des échantillons d'hémostatiques chirurgicaux



Photo 1 : Préparation des échantillons

Les hémostatiques ont tous été testés avec des échantillons de même surface. Les hémostatiques sous forme de compresses ou d'éponges ont été préparés en utilisant un emporte-pièce de 6 mm de diamètre permettant de standardiser la taille. Cette méthode d'échantillonnage est reproductible avec une variation inter-produit à 10% du poids.

5.2.2.4 Agrégométrie photométrique

5.2.2.4.1 Principe de l'agrégométrie photométrique (2)



Photo 2 : Thromboagrégomètre Soderel Medical

L'agrégométrie mesure par technique photométrique l'agrégation (fixation du fibrinogène sur le complexe IIb-IIIa) d'un plasma riche en plaquettes sous l'effet de différents inducteurs. Le plasma riche en plaquettes est placé dans les cuves en agitation constante à 37°C. Les modifications de transmission lumineuse, induites par l'agrégation des plaquettes au contact de l'inducteur, sont enregistrées en continu et différents paramètres sont analysés (temps de latence, pourcentage d'agrégation, vitesses initiales et maximales d'agrégation et pourcentage de désagrégation). L'agrégation correspond à une augmentation de la transmission optique. Le 100% d'agrégation correspond à la transmission optique du plasma pauvre en plaquettes du patient.

5.2.2.4.2 Choix des échantillons testés par agrégométrie photométrique

Le test d'agrégométrie nécessite une quantité importante de PRP qui ne se conserve pas plus de 4 heures pour la validation du modèle. Un nombre restreint d'hémostatiques à tester a donc été retenu. Par ailleurs, seules les compresses ou

éponges ont pu être étudiées. Algostéril®, Surgicel®, Pangen2®, Tachosil® et Gélitaspon®, représentant chacun une famille d'hémostatiques, ont été sélectionnés.

5.2.2.4.3 Mise au point de la méthode de mesure

Les échantillons ne peuvent techniquement (du fait de la présence de l'agitateur) être introduits, comme en hémostase classique, directement dans les cuves de mesure placées dans l'agrégomètre. Le PRP (volume constant) a été préalablement mis en contact et agité manuellement avec l'échantillon d'hémostatique (surface constante). Après un temps de contact défini, le plasma a été prélevé et déposé dans une cuve d'agrégométrie pour mesure de la densité optique.

La mise au point de la méthode de mesure a été réalisée à partir du plasma d'un unique volontaire sain pour s'affranchir des variations interindividuelles. Le PRP seul fait office de calibrateur.

Pangen2®, éponge de collagène, a été choisi comme hémostatique de référence pour mettre au point la méthode de mesure. En effet, selon la littérature (2), le collagène est naturellement inducteur de l'hémostase primaire. Après différentes mesures préliminaires, la quantité d'échantillons d'hémostatiques testés par tube a été fixée à 3. Le volume de PRP utilisé par mesure a été de 1 ml. Enfin, pour un hémostatique testé, 7 temps de contact avec le PRP ont été testés : 30 secondes, 1 minute, 2 minutes, 3 minutes, 4 minutes, 5 minutes et 10 minutes. Après mise en contact, le volume de PRP prélevé et introduit dans la cuve d'agrégométrie de 300 µl.

Une gamme de PRP seul a été testée (prélèvements aux 7 temps définis) pour contrôler l'absence d'agrégation spontanée du PRP. Une gamme de compresses non tissées (mises en contact pendant les 7 temps définis) a également été testée comme témoin négatif pour contrôler l'absence d'agrégation plaquettaire au contact d'un support inerte.

5.2.2.4.4 Planification de la mesure d'agrégation plaquettaire

Les 5 hémostatiques sélectionnés ont été testés sur le plasma d'un premier volontaire. Si les résultats étaient positifs pour un hémostatique, c'est-à-dire que pour au moins un des temps de contact, le pourcentage d'agrégation plaquettaire observé était supérieur à 30% ; deux autres gammes d'hémostatiques ont été réalisées avec 1 échantillon puis 2 échantillons par tube. L'objectif étant de déterminer un effet-dose.

Les 5 hémostatiques sélectionnés ont été ensuite testés sur le plasma de deux autres volontaires pour confirmer les résultats.

5.2.2.4.5 Analyse des résultats

Les résultats ont été exprimés, pour un hémostatique au contact du PRP pendant une durée définie, sous forme de pourcentage d'agrégation en fonction du temps. La

valeur minimale, pour laquelle il était possible de conclure à un phénomène d'agrégation plaquettaire, a été fixée à 30%.

5.2.2.5 Mesure de la génération de thrombine

5.2.2.5.1 Principe de la mesure de la génération de thrombine (85)



Photo 3 : Thermo Electron Fluorometer®

Le test de génération de thrombine estime la quantité de thrombine générée à partir de la prothrombine, dans le temps, en réponse à un stimulus calibré. Ce test explore la coagulation. La concentration en thrombine est mesurée en continu par mesure fluorogénique. Les paramètres analysés sont la durée de la phase d'initiation autrement dénommée temps de latence, la concentration maximale en thrombine produite, le temps pour atteindre la concentration en thrombine maximale et le potentiel endogène de thrombine (quantité totale de thrombine ou aire sous la courbe).

5.2.2.5.2 Choix des échantillons testés par la mesure de génération de thrombine

La méthode utilisée permet de tester des hémostatiques chirurgicaux sous forme de compresses et d'éponges, mais également sous forme de gels ou de colles. Les compresses ou éponges ont été découpées à l'aide de l'emporte-pièce de façon à être déposées au fond du puit de la microplaque. Les gels ou colles ont été directement étalés au fond du puit. Au total, 10 hémostatiques ont été analysés : 3 compresses (Algostéril®, Surgicel®, Gélitacel®), 3 éponges (Pangen2®, Gélitaspon®, Tachosil®), 2 gels (Surgiflo®, Floseal®) et 2 colles (Quixil®, Tissucol®).

5.2.2.5.3 Mise au point de la méthode de mesure

La mesure de génération de thrombine se fait en routine par mélange dans un puit de 20 µl d'un inducteur de l'hémostase, constitué de facteur tissulaire, avec 80 µl du PRP à analyser. La calibration se fait en remplaçant l'inducteur par un calibrateur, le Thrombin Calibrator®. Le PRP est également testé avec une solution tampon d'HBS, en remplacement de l'inducteur pour vérifier l'absence de coagulation spontanée du PRP. La mesure démarre après ajout du substrat fluorogénique contenant du calcium qui active l'hémostase.

Après différentes mesures préliminaires sur le plasma d'un volontaire sain et en utilisant Algostéril®, Surgicel®, Pangen2®, Gélitaspon®, la surface d'échantillon de l'hémostatique testé a été définie comme correspondante à la surface du fond du puit d'une microplaque.

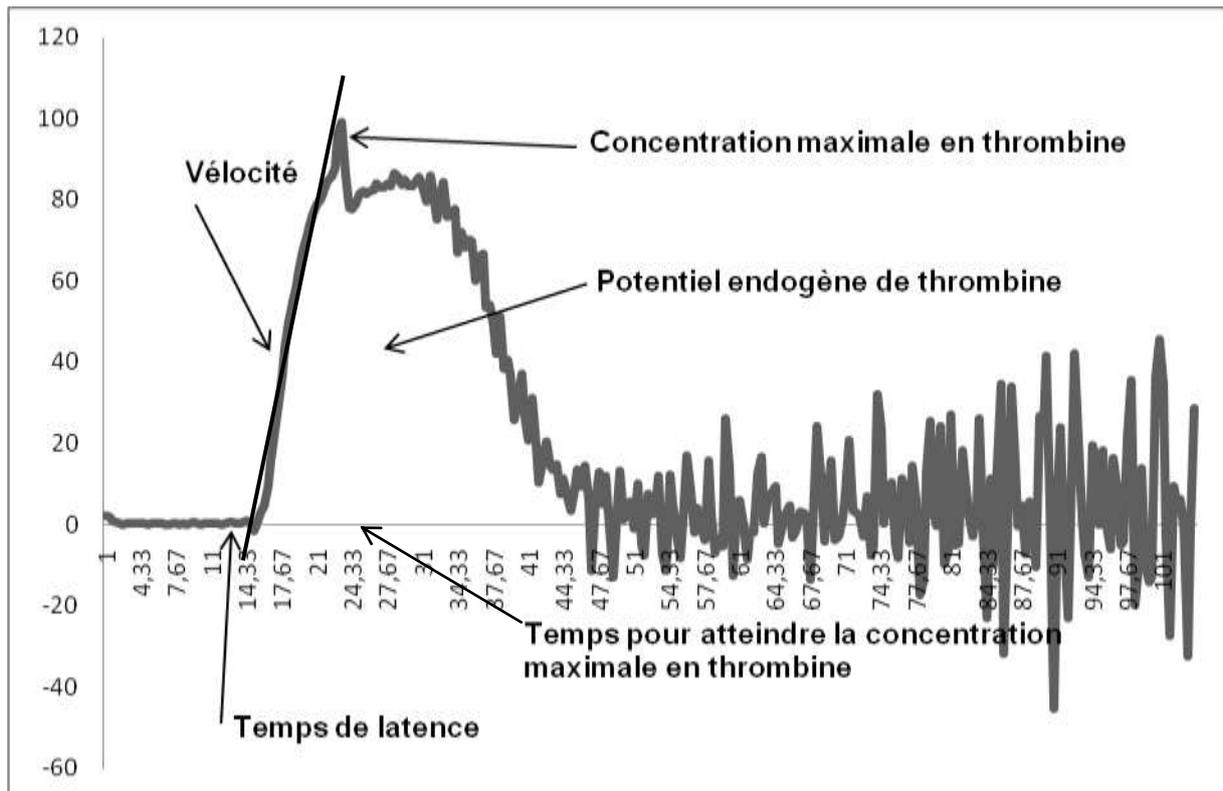
5.2.2.5.4 Planification de la mesure de génération de thrombine



Photo 4 : Microplaque de mesure

Toutes les mesures ont été systématiquement réalisées en triplicate. Une compresse non tissée a été testée comme témoin négatif. Les hémostatiques ont été testés soit seuls, soit en addition d'un inducteur de l'hémostase. Les mesures ont été réalisées sur le PRP d'un unique témoin.

5.2.2.5.5 Analyse des résultats



Graphique 5 : Thrombogramme normal en PRP

Les résultats se présentent sous la forme d'un thrombogramme avec en abscisse le temps, exprimé en minute, et en ordonnée la concentration en thrombine mesurée dans le milieu, exprimée en nanomolaire.

Le thrombogramme permet de calculer le temps de latence de la réaction (minute), le temps pour atteindre la concentration maximale en thrombine (minute), la concentration maximale en thrombine (nM), le potentiel endogène de thrombine (nMxmin) et la vélocité (nM/min).

5.2.2.6 pHmétrie

5.2.2.6.1 Choix des échantillons testés par pHmétrie

Les produits suivants ont été testés : 3 compresses (Algostéiril®, Surgicel®, Gélitacel®) et 3 éponges (Pangen2®, Gélitaspon®, Tachosil®).

5.2.2.6.2 Planification de la pHmétrie

Une compresse non tissée a été testée comme témoin négatif pour s'assurer qu'un support inerte ne modifiait pas le pH plasmatique.

Plusieurs plasmas citratés de volontaires différents ont été mélangés, puis centrifugés pour récupérer du PPP. Le pH a d'abord été mesuré sur du PPP seul pour connaître le pH du PPP testé. Puis 15 échantillons du produit hémostatique à tester ont été mis en contact avec 5 ml de PPP. Après 5 minutes, le pH a été directement mesuré dans chaque tube.

5.2.2.6.3 Analyse des résultats

Le pH est directement exprimé en unité pH.

5.2.2.7 Dosage du calcium

5.2.2.7.1 Principe de la mesure

Le dosage du calcium se fait par méthode colorimétrique sur automate. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium et est mesurée par photométrie.

5.2.2.7.2 Choix des échantillons testés

Algostéiril® a été testé du fait de sa composition.

5.2.2.7.3 Planification du dosage de calcium

Une solution de chlorure de sodium à 0,9% a été dosée comme témoin négatif pour s'assurer qu'elle ne contenait pas de calcium.

Trois échantillons d'Algostéiril® ont été mis en contact avec 1 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9% à quatre temps de contact : 1 minute, 3 minutes, 5 minutes et 10 minutes. Pour chaque temps de contact, 200 µl de solution a été prélevée pour le dosage.

5.2.2.7.4 Analyse des résultats

La concentration calcique est exprimée en mmol/l.

5.3 RESULTATS

5.3.1 Agrégométrie photométrique

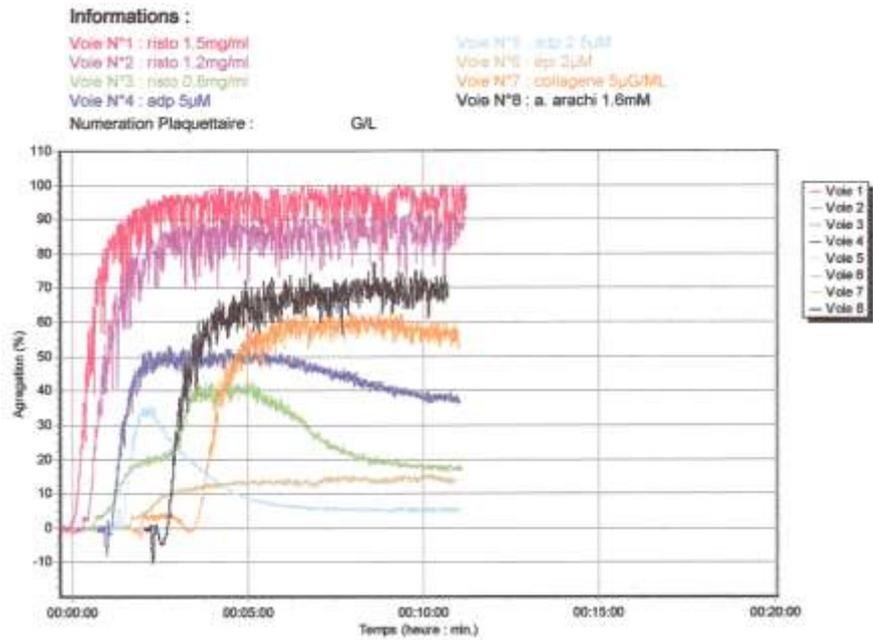


Figure 8 : Courbes usuelles d'agrégation plaquettaire en présence d'inducteurs ajoutés au PRP

5.3.1.1 Témoins

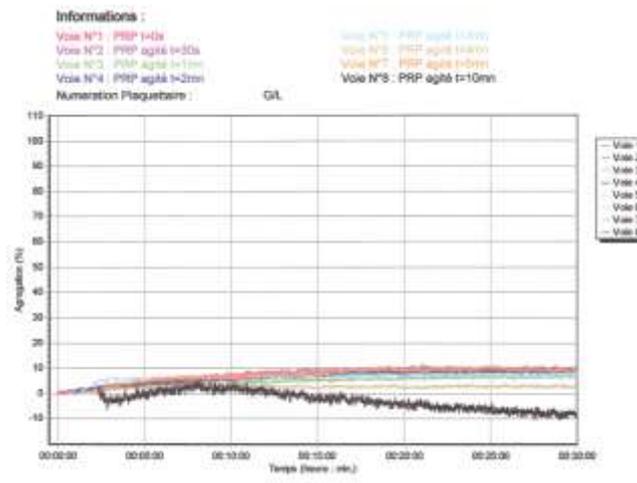


Figure 9 : Agrégation plaquettaire avec du PRP agité seul

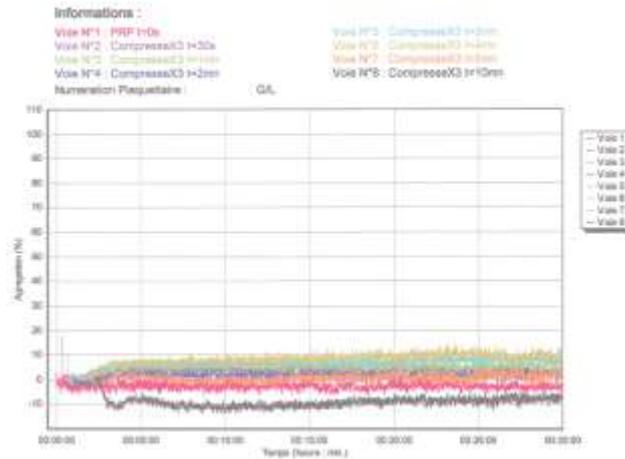
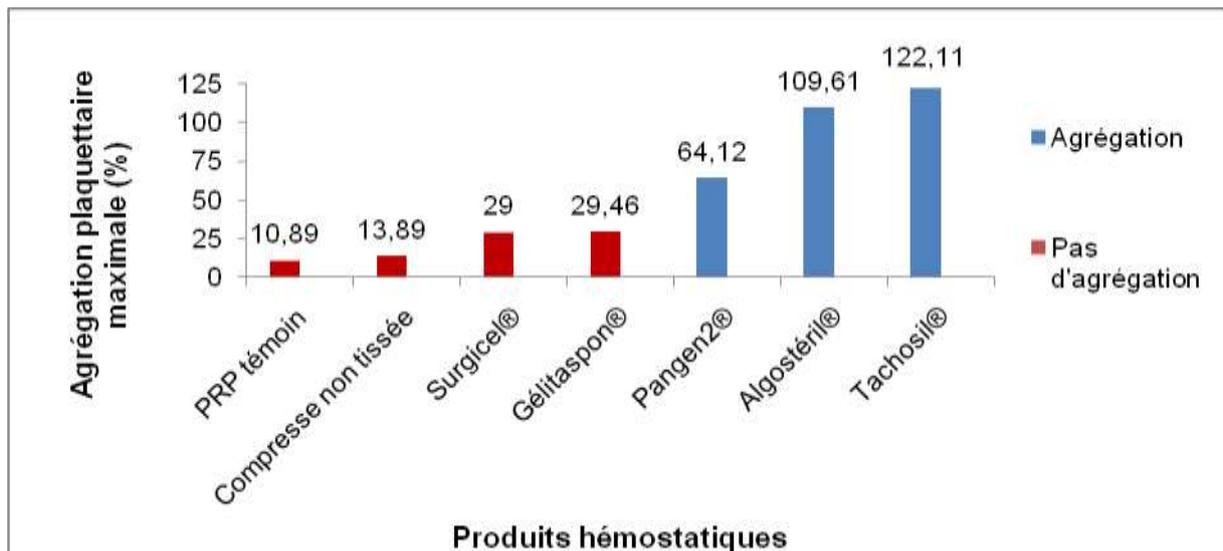


Figure 10 : Agrégation plaquettaire en présence de compresse témoin

Quel que soit le temps de contact de la compresse non tissée avec le PRP ou le temps d'agitation du PRP seul, avant la mesure d'agrégométrie plaquettaire, aucune agrégation n'est observée. Le pourcentage d'agrégation est systématiquement inférieur à 10%.

5.3.1.2 Pouvoir agrégeant plaquettaire



Graphique 6 : Pouvoir agrégeant plaquettaire des hémostatiques testés

Le graphique 6 présente l'agrégation plaquettaire maximale par produit.

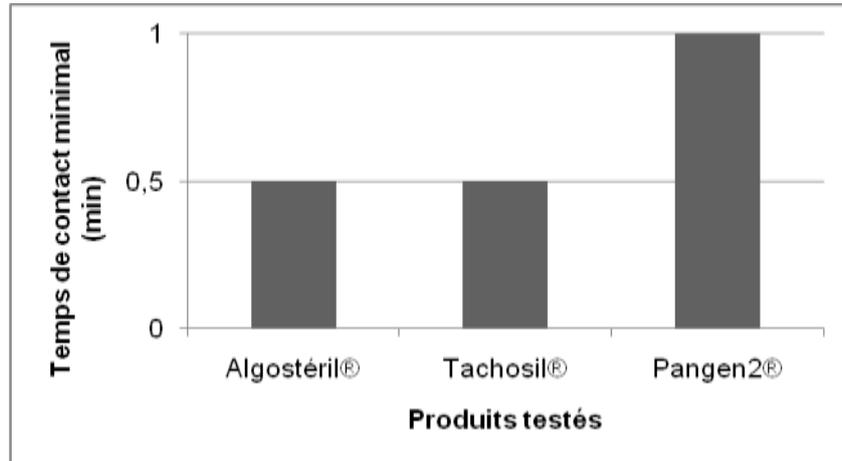
Deux produits étudiés sont fortement agrégeants : Algostéril® et Tachosil®.

Pangen2® provoque une agrégation plaquettaire plus modérée, qui n'a été retrouvée que sur deux témoins sur trois.

Géltaspon® et Surgicel® n'entraînent pas d'agrégation plaquettaire.

Bien que les tests réalisés sur le PRP de trois sujets aient montré une variation interindividuelle sur l'intensité d'agrégation ou le temps de latence, le profil des courbes par produit étudié est reproductible (Annexe 1). Ainsi, en présence de 3 échantillons d'Algostérial®, un temps de latence est suivi d'un pic d'agrégation plaquettaire, puis d'une phase de stabilisation de l'agrégation. En présence de 3 échantillons de Pangen2®, à un temps de contact variable en fonction du témoin, l'agrégation plaquettaire se réalise. Pour les temps de contact suivants, les courbes d'agrégation plaquettaire présentent des valeurs négatives. En présence de 3 échantillons de Gélitaspon®, le profil de courbe est proche de celui du Pangen2®.

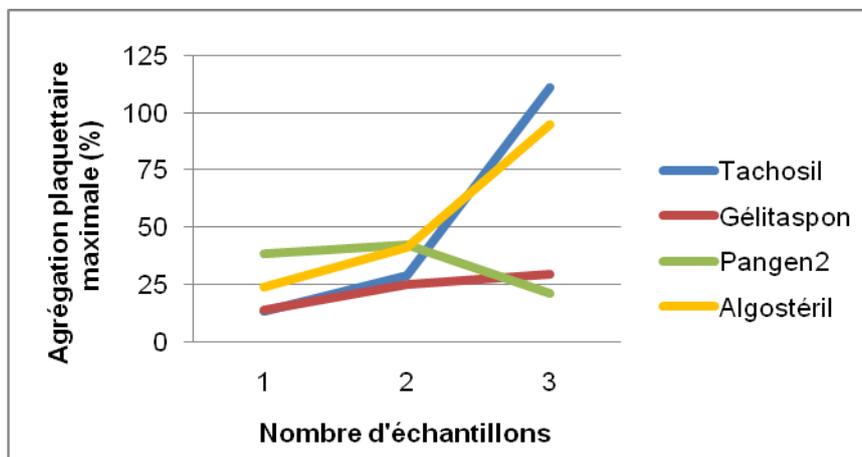
5.3.1.3 Cinétique d'agrégation plaquettaire



Graphique 7 : Temps de contact minimal entre l'échantillon d'hémostatique et le PRP nécessaire pour obtenir une agrégation plaquettaire

Le graphique 7 présente la cinétique d'agrégation plaquettaire au contact des échantillons testés lors du test d'agrégométrie. Un temps de contact minimal de 30 secondes entre les échantillons d'Algostéril® ou de Tachosil® et le PRP est nécessaire pour observer un phénomène d'agrégation plaquettaire. Un temps de contact minimal de 1 minute est requis pour Pangen2®.

5.3.1.4 Effet dose



Graphique 8 : Agrégation plaquettaire maximale en fonction du nombre d'échantillons testés

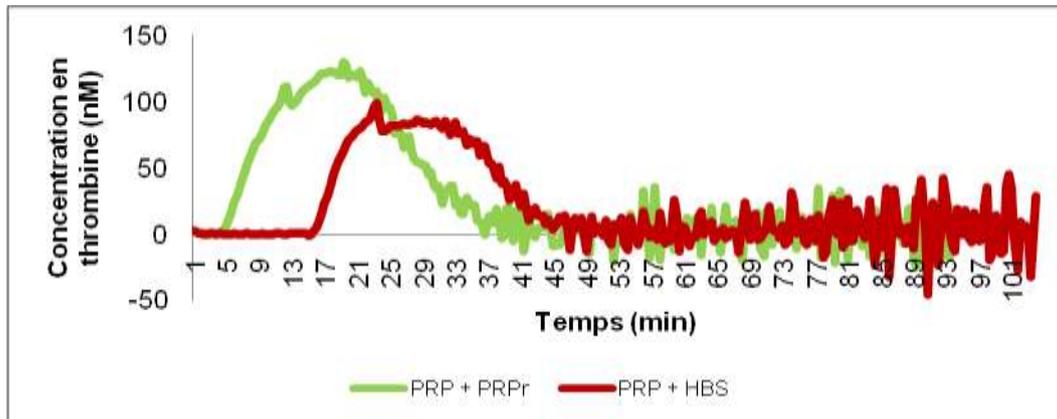
Le graphique 8 illustre les résultats obtenus dans l'étude de l'effet dose pour 4 hémostatiques.

Plus le nombre d'échantillons d'Algostéril® et de Tachosil® en contact avec le PRP est important et plus intense est le phénomène d'agrégation plaquettaire.

Inversement, il n'a pas été observé d'effet dose avec Pangen2® et Gélitaspon®.

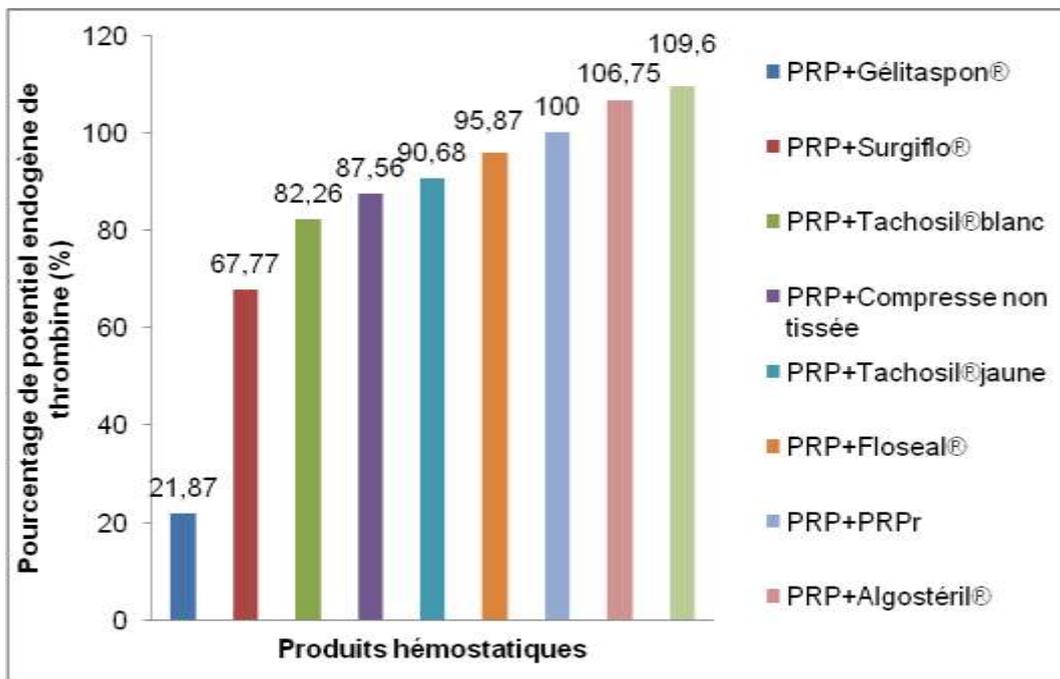
5.3.2 Mesure de la génération de thrombine

5.3.2.1 Potentiel endogène de thrombine



Graphique 9 : Mesure de la génération de thrombine en présence ou non de PRP Reagent® au contact du PRP

Le graphique 9 montre que la génération de thrombine en présence uniquement de PRP ne commence qu'à partir de 17,5 minutes. En présence d'un inducteur de la coagulation, tel que le PRP Reagent®, le temps de latence n'est plus que de 5,5 minutes.

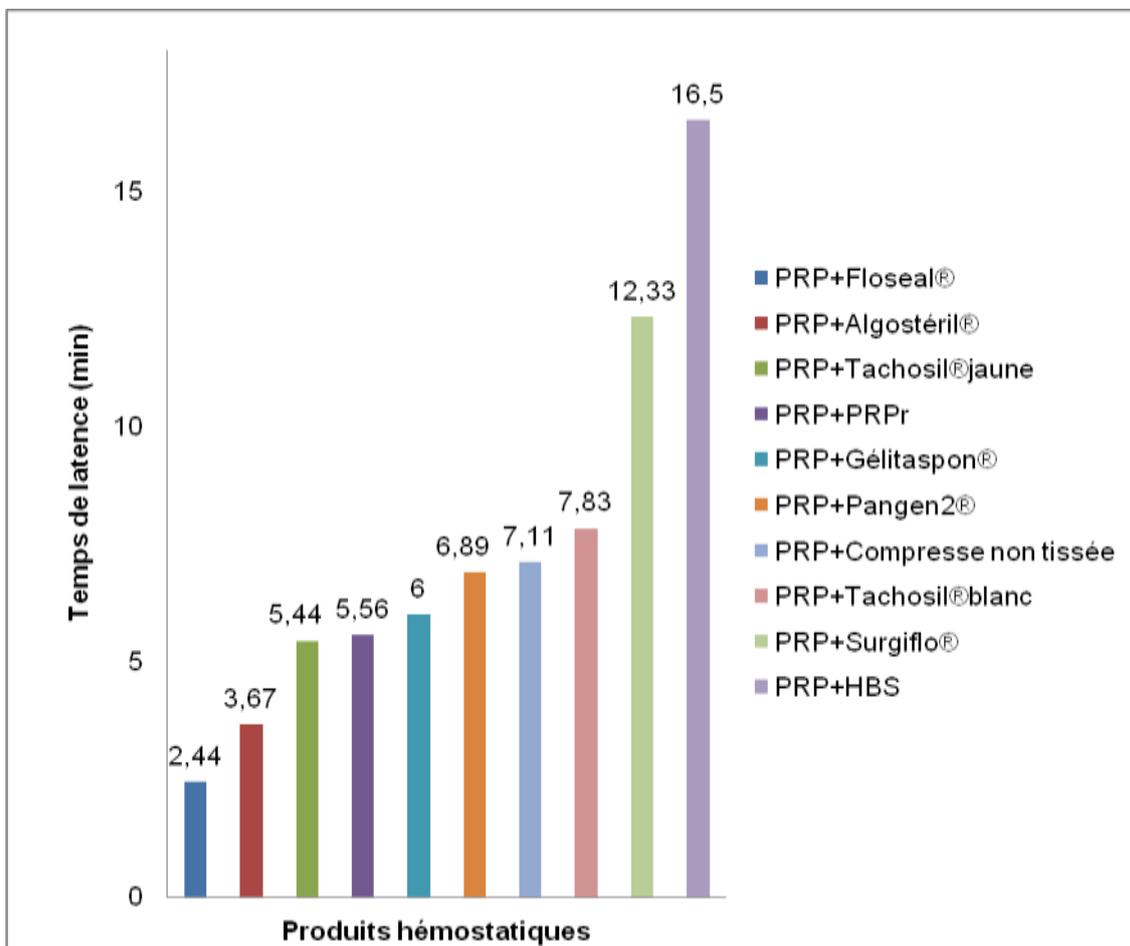


Graphique 10 : Pourcentage de potentiel endogène de thrombine de l'hémostatique par rapport au potentiel endogène de thrombine du PRP Reagent® avec un temps de latence inférieur à 16,5 minutes

Les résultats permettent de distinguer quatre catégories de produits:

- Les produits présentant un pourcentage de potentiel endogène de thrombine nettement inférieur au témoin positif (PRP+PRPr) : Gélitaspon® et Surgiflo®. Gélitaspon® présentant un pourcentage très inférieur à celui du Surgiflo®.
- Les produits présentant un pourcentage de potentiel endogène de thrombine proche au témoin positif (PRP+PRPr) : la compresse non tissée, Floseal® et Tachosil®, quelle que soit la face au contact du PRP.
- Les produits présentant un pourcentage de potentiel endogène de thrombine supérieur au témoin positif (PRP+PRPr) : Algostérial® et Pangen2®.
- Les produits pour lesquels aucune thrombine n'a été détectée par le marqueur (non représenté sur le graphique 9) : Surgicel®, Gélitacel®, Quixil® et Tissucol®.

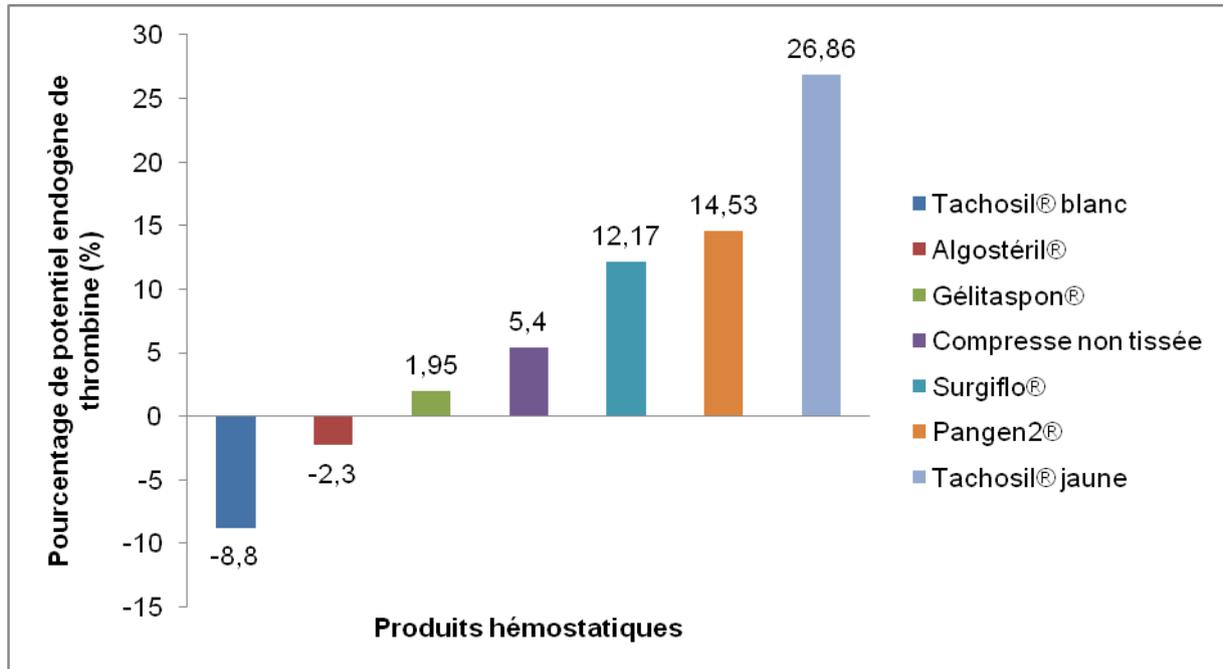
5.3.2.2 Temps de latence



Graphique 11 : Temps de latence des hémostatiques testés

En présence d'une compresse non tissée ou d'hémostatique susceptible de générer de la thrombine, le temps de latence est plus court que le temps de latence du PRP témoin (PRP+HBS).

5.3.2.3 Mesure du potentiel endogène de thrombine du PRP en contact avec un hémostatique en présence ou non du PRP Reagent®

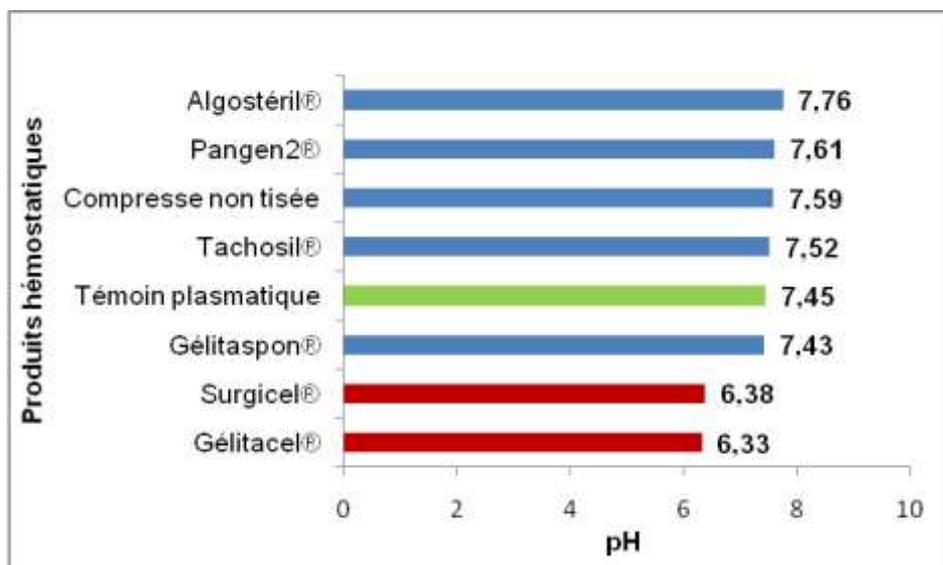


Graphique 12 : Différence entre le pourcentage de potentiel endogène de thrombine de l'hémostatique sans ajout de PRP Reagent® par rapport au potentiel endogène de thrombine du PRP Reagent® seul et le pourcentage de potentiel endogène de thrombine de l'hémostatique avec ajout de PRP Reagent® par rapport au potentiel endogène de thrombine du PRP Reagent® seul

L'ajout d'un inducteur dans le milieu entraîne une augmentation du potentiel endogène de thrombine, à l'exception d'Algostérial® et de Tachosil® blanc.

Il y a eu un échec de la manipulation pour la mesure de la génération de thrombine en présence de Floseal® ajouté au PRP Reagent®. Ce test devra être refait.

5.3.3 pHmétrie



Graphique 13 : Résultats des mesures de pH en présence ou non d'un produit hémostatique

L'introduction d'échantillons de pansements hémostatiques n'entraîne pas de variation majeure du pH plasmatique (variation inférieure à 4%) à l'exception de Surgicel® et Gélitacel®, composés de cellulose, qui acidifient le milieu (variation de 15%).

5.3.4 Dosage du calcium

Algostéiril® 3 échantillons	Concentration en calcium (mmol/l)
Témoin négatif	0,02
t=1min	2,43
t=3min	4,27
t=5min	4,71
t=10min	4,73

Tableau 19 : Dosage du calcium en milieu salin en présence d'Algostéiril®

L'Algostéiril® libère du calcium au cours du temps lorsqu'il est placé au contact d'une solution de chlorure de sodium isotonique. Ce phénomène se stabilise après 5 minutes de contact.

5.4 DISCUSSION

5.4.1 *Réglementation*

Bien que les fabricants de dispositifs médicaux n'aient pas d'obligation à rendre public leurs résultats, ils doivent toutefois répondre à certaines normes pour obtenir le marquage CE. La norme NF EN ISO 10993, relative à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux, expose dans sa partie 4 (86), le choix des essais à mettre en œuvre concernant les interactions avec le sang. L'organigramme suivant vise à déterminer si des essais relatifs à l'interaction avec le sang sont nécessaires. Un DM, générique d'un produit déjà commercialisé, ne doit pas être soumis à autant de tests que le produit de référence. De plus, la norme ISO 10993-4 précise pour plusieurs catégories de DM (par exemple, dispositif d'athérectomie, moniteurs sanguins, économiseurs sanguins...), quelles catégories d'essais doivent être réalisées. Dans le cas des agents hémostatiques chirurgicaux, où aucune précision relative aux essais à réaliser n'est écrite, le choix des essais est à la libre appréciation du fabricant.

Nous avons décidé de réaliser un test comparatif explorant l'hémostase primaire : l'agrégométrie photométrique et un test comparatif explorant la coagulation : le test de génération de thrombine.

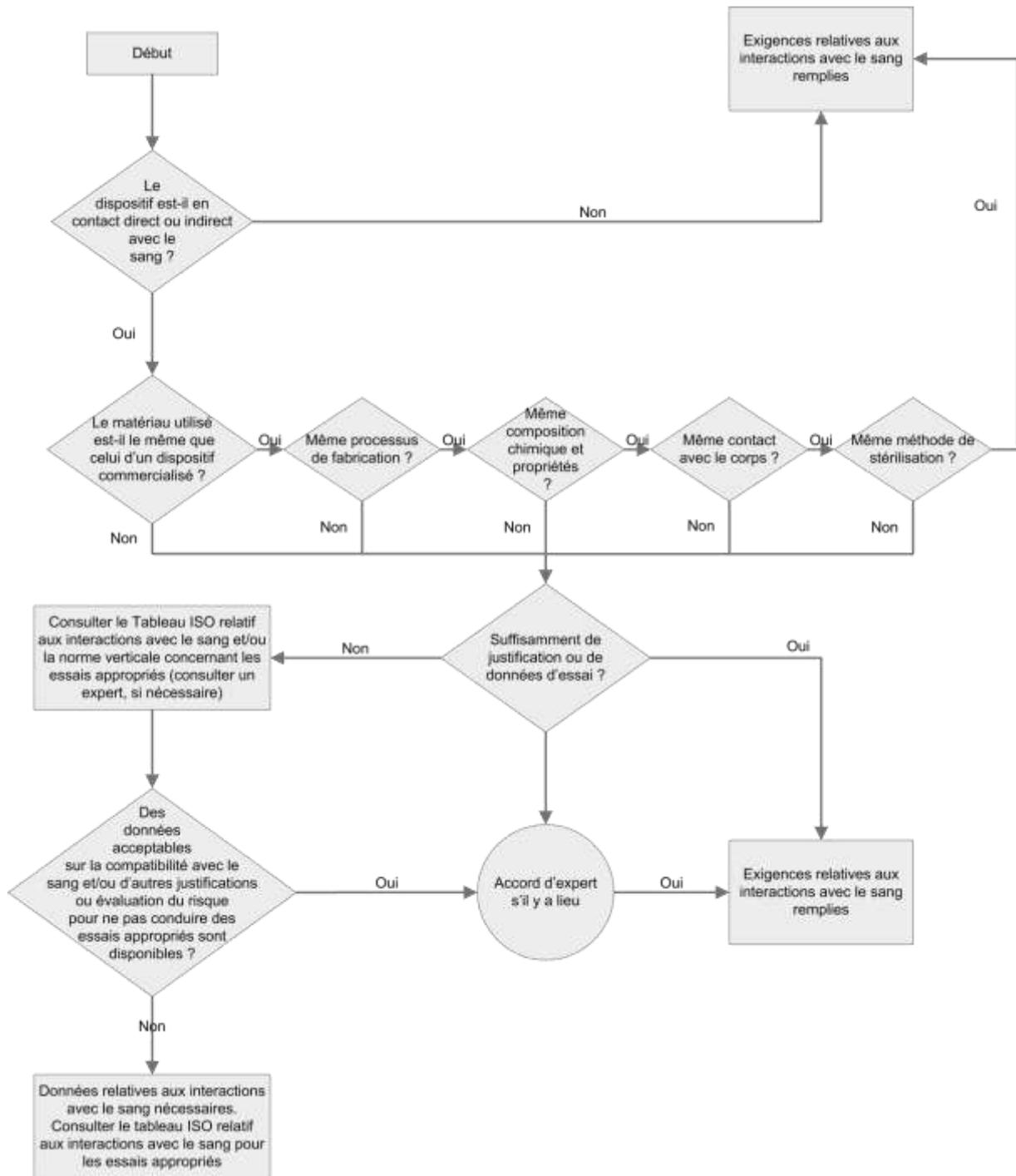


Figure 11 : Organigramme visant à déterminer si des essais relatifs à l'interaction avec le sang sont nécessaires (86)

5.4.2 Revue de littérature

Très peu de travaux visant à évaluer les performances in vitro des hémostatiques chirurgicaux sont retrouvées dans la littérature. Ils présentent quasiment tous des résultats d'agrégation plaquettaire (87-89). Les produits varient d'une étude à l'autre. Ainsi, sur les 6 produits testés par Wagner et al. (87), seul Surgicel® est toujours commercialisé en France. Solheim et al. (88) n'étudient que des agents

hémostatiques qui ne sont pas commercialisés en France. Seul Elalamy et al. (89) comparent deux dispositifs commercialisés en France : Algostérial® et Urgosorb®.

Les méthodologies sont hétérogènes, les résultats également et il est difficile de comparer ces études entre elles.

Solheim et al. (88) présentent les résultats d'un test d'agrégation plaquettaire étudiant 5 hémostatiques. Les hémostatiques ont été testés sous forme de solution d'extraction. 50 µl d'extrait, ont été directement ajoutés dans une cuve de mesure contenant 200 µl de PRP. Un tube contenant 200 µl de PRP additionnés de 50 µl de chlorure de sodium fait office de témoin. Enfin, les mesures ont été réalisées en présence ou non d'un inducteur d'agrégation plaquettaire, soit de l'adrénaline (0,5-2,0µM), soit de l'ADP (0,5-2,0µM). Aucun hémostatique n'a induit d'agrégation plaquettaire. L'éponge de collagène a agrégé en présence d'un inducteur. La gélatine et la cellulose n'ont pas agrégé, même en présence d'un inducteur. Aucun résultat chiffré n'est présenté. De plus, il est difficile d'extrapoler les résultats de cette étude car les échantillons ont été standardisés par leur poids et non par leur surface.

Wagner et al. (87) étudient 6 hémostatiques (3 éponges de collagène, 1 collagène microfibrillaire, 1 éponge de gélatine et 1 compresse de cellulose) à l'aide de 4 méthodes (agrégation plaquettaire, déposition plaquettaire, activation plaquettaire et temps de formation du caillot). Pour la mesure d'agrégation plaquettaire, 3,5 mg d'échantillon d'hémostatique ont été mis en contact avec 1 ml de PRP, additionnés de 100 µl d'une solution tampon de phosphate, agités pendant 5 minutes. 100 µl d'aliquot ont été prélevés toutes les minutes pendant 5 minutes. L'agrégation a été évaluée par mesure de la numération plaquettaire, à l'aide d'un compteur plaquettaire. Les résultats sont positifs quel que soit le produit. Mais il est encore une fois, difficile de comparer les résultats de cette étude car la mesure d'agrégation plaquettaire est réalisée par variation de la numération plaquettaire et non par variation de la densité optique. Dans ce cas également, les échantillons ont été standardisés par leur poids et non par leur surface.

Elalamy et al. (89) comparent l'agrégation plaquettaire de 2 compresses d'alginate de calcium, Algostérial® et Urgosorb®. Des solutions d'échantillons à 10 mg/ml ont été préparées. 3 mg de produit à étudier ont été directement mis en contact dans la cuve de mesure avec 300 µl de PRP additionnés d'hirudine pour inhiber toute coagulation éventuelle du milieu. Le témoin a été constitué de 300 µl de PRP seul additionné d'hirudine. Les profils d'agrégation ont été observés sur une période de 25 minutes. Pour les 2 produits testés, l'agrégation plaquettaire maximale a été d'environ 30%, ce qui correspond au seuil minimal d'agrégation. Les résultats sont peu comparables à notre méthode, car les échantillons ont été standardisés par leur poids, la mesure ayant été faite directement sur le PRP en contact avec l'hémostatique. Dans notre cas, un aliquot de 300 µl est prélevé, sur lequel est faite la mesure d'agrégation plaquettaire.

5.4.3 Choix des produits à l'étude

Les produits à l'étude sont les hémostatiques chirurgicaux pour lesquels nous souhaitons connaître leurs performances lors de tests d'hémostase. Du fait du nombre important des produits commercialisés et de la variabilité des formes galéniques, tous les hémostatiques n'ont pu être testés. Les critères de sélection des produits testés ont donc été :

- Prioritairement, les produits actuellement en cours de marché au CHU de Nantes.
- Des formes galéniques pouvant être testées. Les poudres, les cires et Surgicel® fibrillaire ont été exclus de l'étude, car ils sont soit non échantillonnables, soit non mesurables. Les formes galéniques retenues ont été les colles, gels, compresses, éponges.
- Des produits dont les propriétés hémostatiques sont principalement revendiquées par les fabricants. Les colles de synthèse ont donc été exclues.

Au total, 10 produits ont été retenus à partir de travaux préalables de faisabilité.

5.4.4 Choix du mode d'échantillonnage

Le choix du mode d'échantillonnage s'est porté sur une standardisation de la surface des échantillons, au lieu d'une standardisation du poids ou du volume des hémostatiques, pour pouvoir plus aisément comparer toutes ces formes galéniques entre elles par la mesure de génération de la thrombine. De plus, lorsque le chirurgien utilise ces produits en conditions réelles, il raisonne en « surface » de produit à appliquer et non en quantité de produit à appliquer, car il travaille par rapport à une zone vasculaire lésée.

Néanmoins, ce choix peut être critiquable puisqu'il ne tient pas compte de la variabilité de densité de produit (par exemple, Pangen® est plus dense que Tachosil®). De plus, notre méthode d'échantillonnage ne tient pas compte de l'épaisseur des produits : une éponge a une surface de contact plus grande qu'une compresse, lors de la mesure de l'agrégation plaquettaire.

Le choix du mode d'échantillonnage a consisté en un compromis, pour détecter au mieux l'activité in vitro de tous les produits actifs, de celui ayant l'effet le plus important à celui ayant le plus petit effet, à la dose fixée pour l'expérimentation.

5.4.5 Agrégométrie photométrique

Le test d'agrégation plaquettaire révèle que lors du contact plaquettes/agent hémostatique, Tachosil®, Algosténil® ou Pangen2® se comportent comme des inducteurs de l'agrégation plaquettaire, aboutissant à la formation d'agrégats plaquettaires. Les pouvoirs agrégeants de Pangen2® et Tachosil® sont plus

importants que celui d'Algostérial®. En présence de Surgicel®, aucune agrégation plaquettaire n'est observée. Enfin, la quantité maximale (3 échantillons) est sub-agrégeante pour obtenir une hémostase dans les conditions opératoires en présence de Gélitaspon.

Ces résultats peuvent être reliés à la composition des agents hémostatiques testés. Pangen2® et Tachosil® sont des éponges de collagène. Ce dernier est naturellement inducteur de l'activation plaquettaire (2). De plus, Tachosil® contient de la thrombine, également inducteur de l'activation plaquettaire par la voie de la phospholipase, et du fibrinogène, ligand de l'agrégation plaquettaire. Algostérial® contient du calcium, ion activant le complexe glycoprotéique IIb-IIIa responsable de l'agrégation plaquettaire. Les résultats confirment l'activité de ces dispositifs. Gélitaspon® est une éponge de gélatine, dérivé du collagène. Son activité est inférieure à celles des autres hémostatiques, composés de collagène. Surgicel® est un dérivé de la cellulose, composé sans aucune activité naturelle sur l'hémostase.

Il est intéressant de noter la variabilité interindividuelle des réponses plaquettaires observées. D'un témoin à un autre, le profil des courbes est similaire mais le temps nécessaire pour observer un phénomène de coagulation est variable.

Chaque hémostatique, possédant un effet inducteur sur l'agrégation plaquettaire, présente un profil de courbe (Annexe 1) qui lui est propre. Tachosil®, au fort pouvoir agrégeant, à un profil de courbe qui se rapproche de celui de la ristocétine, inducteur utilisé en routine pour mesurer le potentiel d'agrégation plaquettaire. Algostérial® présente un temps de latence, suivi d'un pic d'agrégation plaquettaire, puis d'une phase de stabilisation de l'agrégation. Elalamy explique la forme particulière de cette courbe (89), qu'il a également observé, par l'apparition d'un phénomène de coagulation, du à la présence de calcium libéré par l'alginate, dans le milieu. En présence de Pangen2®, à un temps de contact variable en fonction du témoin, l'agrégation plaquettaire se réalise. Pour les temps de contact suivants, les courbes d'agrégation plaquettaire présentent des valeurs négatives. Les résultats sont donc exploitables, dans notre modèle, jusqu'à l'observation de l'agrégation plaquettaire.

5.4.6 Mesure de la génération de thrombine

La mesure de la génération de thrombine révèle qu'en l'absence de PRP Reagent® (solution inductrice de la coagulation à base de facteur tissulaire), Pangen2®, Algostérial®, Floseal®, Tachosil®, mais également le témoin négatif, la compresse non tissée, se comportent comme le facteur tissulaire, inducteur de la coagulation qui aboutit à la formation de thrombine. Cette action est moins marquée en présence de Gélitaspon® ou de Surgiflo®.

Aucune mesure de thrombine n'est détectée dans les milieux contenant : Surgicel® et Gélitacel®. Cette inhibition peut être expliquée par l'acidité de ces produits (pH=6,35), qui est responsable, in vitro, de l'inhibition de la coagulation. Cela ne préjuge pas de l'activité in vivo. C'est la limite actuelle de ce test.

Aucune mesure de thrombine n'est détectée dans les milieux contenant les colles de fibrine. La formation du caillot de fibrine se fait, dès la préparation de ces produits. Le plasma ne contenant plus de fibrinogène lorsque les mesures sont effectuées, le plasma devient alors incoagulable.

Le temps de latence est fortement diminué en présence des hémostatiques suivants : Floseal®, Tachosil® et Algostérial®.

Floseal® et Tachosil®, comme nous l'avons déjà évoqué pour l'agrégation plaquettaire, sont deux hémostatiques contenant de la thrombine. Cet apport exogène est sans doute détecté au tout début de la mesure de la thrombine, avant la génération de thrombine endogène. Il faut noter que les résultats ne semblent pas dépendre de la « face » de Tachosil® mise en contact direct du PRP, la « face jaune » étant imprégnée de thrombine, alors que la « face blanche » est imprégnée de collagène.

Les prélèvements sanguins sont réalisés sur des tubes citratés, inhibant la coagulation par chélation du calcium plasmatique. Les dosages de calcium permettent de montrer qu'après un contact de 5 minutes d'Algostérial® avec un milieu salin isotonique, la concentration de calcium du milieu est deux fois supérieure aux valeurs normales de la calcémie. L'apport de calcium, libéré par Algostérial®, dès son introduction dans le milieu, explique que la génération de thrombine débute avant la mesure.

Enfin, l'association du PRP Reagent® avec l'hémostatique n'a pas d'effet synergique sur la génération de thrombine.

Ces mesures sont réalisées en triplicate, mais sur un seul témoin. Il serait donc nécessaire de refaire ces mêmes mesures sur deux autres témoins pour confirmer les résultats.

5.4.7 Classement par produit

HEMOSTATIQUES	COMPOSITION	AGREGATION PLAQUETTAIRE	TEMPS DE GENERATION DE LA THROMBINE
Algostéril®	Alginate de calcium	Oui	Oui
Surgicel® classique	Cellulose	Non	Non
Gélitacel®	Cellulose	Non fait	Non
Pangen2®	Collagène	Oui	Oui
Tachosil®	Collagène+thrombine +fibrinogène	Oui	Oui
Gélitaspone®	Gélatine	Non	Non
Surgiflo®	Gélatine	Non fait	Non
Floseal®	Gélatine+thrombine	Non fait	Oui
Quixil®	Colle de fibrine	Non fait	Non mesurable
Tissucol®	Colle de fibrine	Non fait	Non mesurable

Tableau 20 : Résultats de la performance in vitro des produits hémostatiques testés

Les résultats des deux tests d'analyse de la performance in vitro peuvent être interprétés au regard de la famille des hémostatiques.

La compresse d'alginate de calcium, **Algostéril®**, donne des résultats positifs à la fois au test d'agrégation plaquettaire et au test de coagulation. Ce qui s'explique par le fait que ce produit contient du calcium, ion activant le complexe glycoprotéique IIb-IIIa, responsable de l'agrégation plaquettaire, mais également les facteurs X et II de la coagulation. Le relargage du calcium en milieu salin est confirmé par les résultats positifs des dosages calciques réalisés en milieu salin.

Les compresses de cellulose, **Surgicel® classique** et **Gélitacel®**, acidifient le milieu, n'induisent pas d'agrégation plaquettaire et semblent inhiber la coagulation. Ces résultats négatifs ne sont toutefois pas suffisants pour préjuger de l'absence d'activité hémostatique de ces produits in vitro.

Les éponges de collagène, **Pangen2®** et **Tachosil®**, donnent des résultats positifs aux deux tests. Le collagène est naturellement inducteur de l'hémostase primaire et secondaire. Tachosil® contenant en plus, du fibrinogène et de la thrombine, induit plus fortement l'agrégation plaquettaire que Pangen2®. Il faut noter également que

Tachosil® est constitué de collagène équin, a priori, naturellement plus hémostatique que le collagène bovin constituant de Pangen2®.

Les produits composés de gélatine, **Gélitaspone**® et **Surgiflo**®, ne donnent pas, in vitro, de résultats positifs. La gélatine, dérivé du collagène, n'a pas d'action naturelle sur l'hémostase. C'est un produit qui a un pouvoir absorbant extrêmement important et vraisemblablement, son gonflement au contact du sang est responsable d'une action mécanique, par compression, sur le saignement. Seul **Floseal**®, matrice de gélatine contenant de la thrombine, donne logiquement un résultat positif lors de la mesure de la génération de thrombine.

Enfin, les colles de fibrine, **Quixil**® et **Tissucol**®, ne peuvent être testées in vitro. En effet, ces colles reproduisent la dernière phase de la coagulation : la fibrinoformation. Dès préparation de ces colles avec mises en contact des 2 solutions reconstituées, un caillot de fibrine se forme. Le plasma est incoagulable, lors des mesures.

5.5 CONCLUSION

L'objectif de notre travail était de proposer un modèle d'évaluation de la performance in vitro des propriétés hémostatiques de plusieurs agents hémostatiques. Les mesures réalisées donnent des résultats préliminaires prometteurs à confirmer en optimisant le protocole.

Bien que la modélisation in vitro soit partielle, les manipulations étant réalisées avec du PRP, en l'absence d'éléments figurés et de protéines plasmatiques, interagissant habituellement lors de l'hémostase ; les résultats positifs pour plusieurs hémostatiques testés, préjugent fortement d'une activité hémostatique de ces produits in vivo.

L'application de ce type de test comparatif de la performance in vitro pourrait être intéressante lors du développement de nouveaux agents hémostatiques.

6 SYNTHÈSE, ANALYSE ET MODÉLISATION

6.1 OBJECTIFS

L'objectif de cette dernière partie est de proposer à partir de l'analyse du dossier du produit, de l'analyse de la littérature et de l'analyse de la performance in vitro, des critères objectifs, afin d'aider les praticiens à sélectionner l'hémostatique le plus adapté à leurs besoins exprimés.

6.2 METHODES

Les critères proposés sont au nombre de 10 et peuvent être classés en 4 catégories :

- *Critères propres au produit* : performance in vitro, évaluation clinique, performance in vivo, effets secondaires, contre-indications, résorption, gonflement.
- *Critère propre au patient* : indications validées dans le cadre de leur marquage CE ou de leur AMM.
- *Critère propre au praticien utilisateur* : maniabilité.
- *Critère propre à l'institution* : prix.

Pour chaque critère, un score a été attribué, compris entre 0 (note minimale) et 5 (note maximale). La note technique globale d'un produit représente la moyenne des notes attribuées pour chacun des 10 critères. Les agents hémostatiques notés sont au nombre de 9 : Algostéril® compresse, Surgicel® classique, Pangen2®, Tachosil®, Gélitaspon®, Surgiflo®, Floseal®, Quixil®, Tissucol®. Ils sont actuellement référencés en marché au CHU de Nantes et font partie des hémostatiques étudiés lors de l'analyse bibliographique des données cliniques et lors de l'analyse de la performance in vitro.

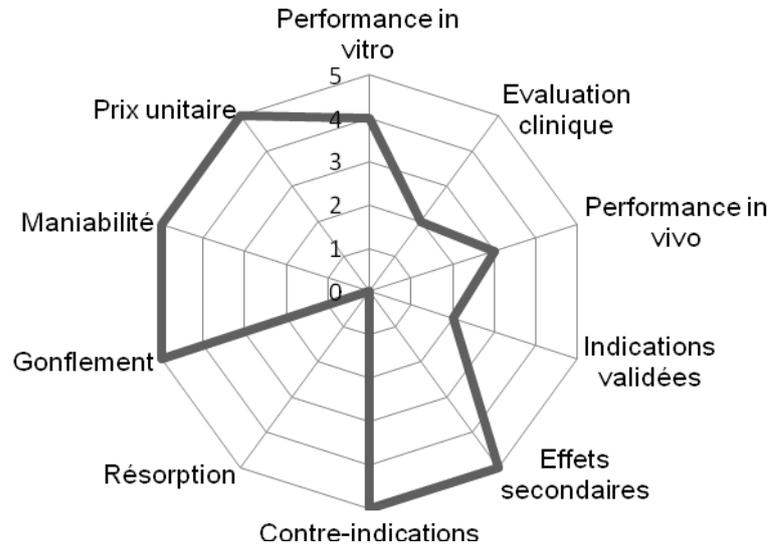
Quixil® et Tissucol® n'ont pas reçu de score sur la performance in vitro, la mesure in vitro pour ces produits ayant échoué. Ils ont été notés sur les 9 autres critères.

Après avis auprès de chirurgiens, le critère « gonflement » a été retenu, puisque le gonflement de l'hémostatique peut être source d'effet indésirable grave par compression des organes.

Le critère « maniabilité » prend à la fois en compte la facilité d'application du produit mais également, ses conditions de conservation, de reconstitution et de préparation.

6.3 RESULTATS

6.3.1 *Algostéril® compresse*

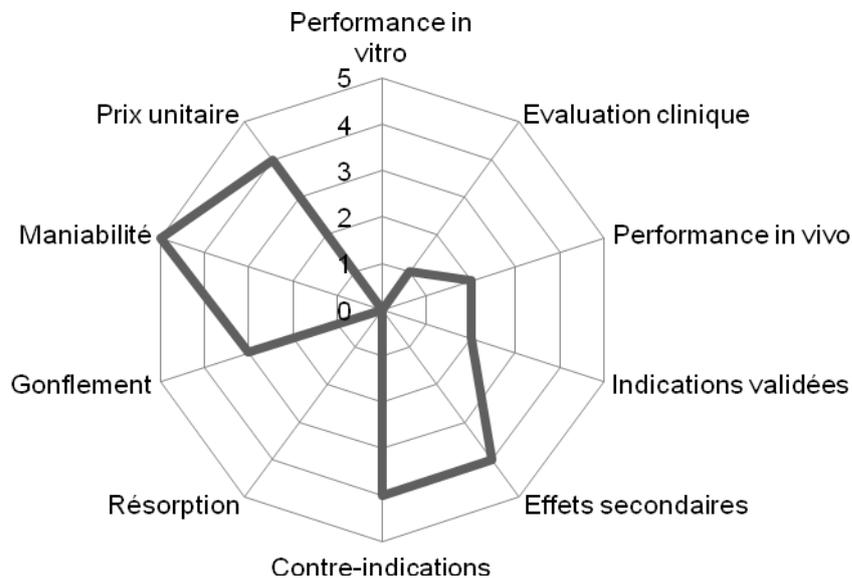


Graphique 14 : Notation d'Algostéril® compresse sur 10 critères

Note technique globale = 3,6/5

Algostéril® réalise une bonne performance in vitro avec un excellent résultat au test d'agrégation plaquettaire et un bon résultat au test de coagulation. Peu d'études cliniques étudiant Algostéril® et correspondant à nos critères de sélection sont retrouvées dans la littérature. Sa performance in vivo est moyenne, comparativement aux autres hémostatiques. Algostéril® est indiqué, dans les suintements hémorragiques en nappe per et postopératoires. Aucun effet secondaire, aucune contre-indication n'est renseignée. Bien qu'Algostéril® soit résorbable, il est déconseillé de le laisser en place. Cet hémostatique est prêt à l'emploi et facile à utiliser. Son prix unitaire est très peu élevé comparativement aux autres hémostatiques.

6.3.2 Surgicel® classique



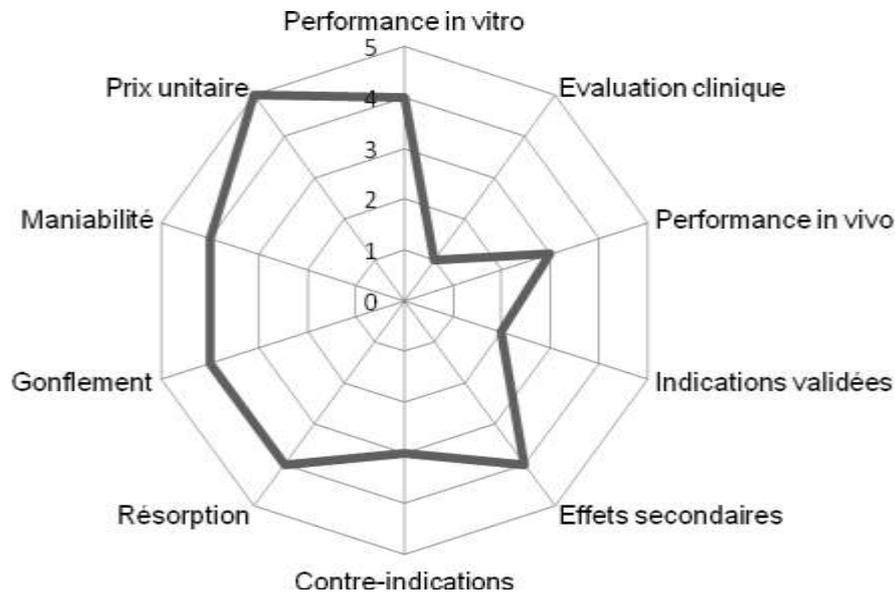
Graphique 15 : Notation de Surgicel® classique sur 10 critères

Note technique globale = 2,5/5

Surgicel® classique réalise une performance in vitro médiocre, avec des résultats négatifs, au test d'agrégation plaquettaire et au test de coagulation. Très peu d'études cliniques, de haut niveau de preuve, étudiant Surgicel® sont retrouvées dans la littérature. Sa performance in vivo est très moyenne, comparativement aux autres hémostatiques. Surgicel® est indiqué dans les procédures chirurgicales, comme adjuvant, pour contrôler les hémorragies des capillaires, des veines ou des petites artères, lorsque la ligature ou d'autres méthodes conventionnelles sont impossibles à appliquer ou inefficaces. L'acidification du milieu au contact du Surgicel®, observée in vitro, peut provoquer une réaction inflammatoire, discutée par le fabricant. En cas d'utilisation à proximité d'un canal osseux, il peut être à l'origine de lésions nerveuses. Bien que Surgicel® soit résorbable, il est déconseillé de le laisser en place. La compresse peut modérément augmenter de volume. Cet hémostatique est prêt à l'emploi et est facile à utiliser. Son prix unitaire est peu élevé comparativement aux autres hémostatiques.

Ces résultats ne sont pas extrapolables aux autres formes de Surgicel®, non testées lors ce travail.

6.3.3 Pangen2®

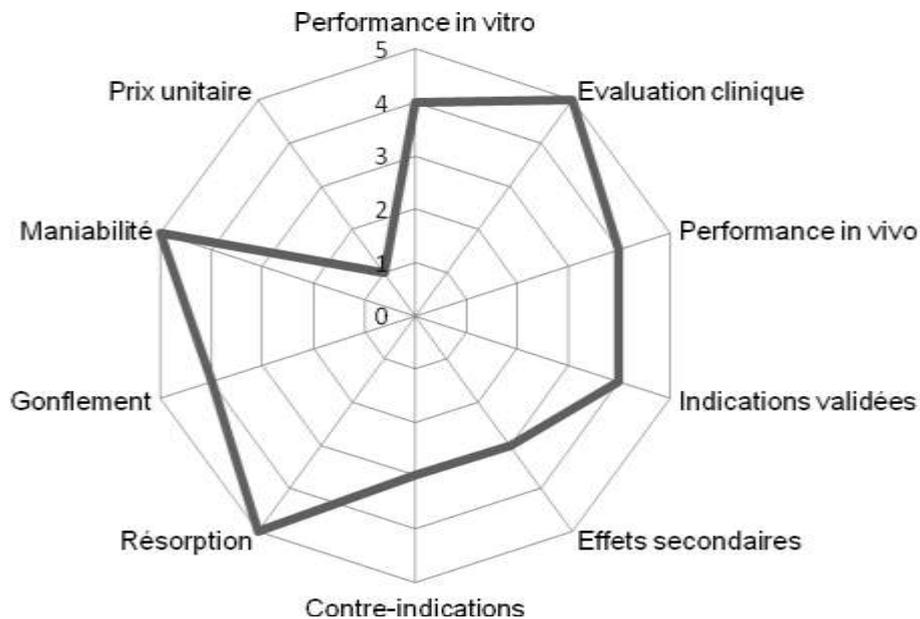


Graphique 16 : Notation de Pangen2® sur 10 critères

Note technique globale = 3,4/5

Pangen2® réalise une très bonne performance in vitro, tant au test d'agrégation plaquettaire, qu'au test de coagulation. Très peu d'études cliniques, de haut niveau de preuve, étudiant Pangen2® sont publiées dans la littérature. Sa performance in vivo est moyenne, comparativement aux autres hémostatiques. Pangen2® est indiqué, quand le contrôle du saignement est inefficace et impraticable, par ligature ou par d'autres moyens conventionnels. Pangen2®, d'origine animale, peut être à l'origine de phénomène allergique. Il présente peu de contre-indications. Pangen2® est résorbable en moins de 8 semaines, mais il est conseillé de retirer l'excès de Pangen2® une fois que l'hémostase est réalisée. Pangen2® ne gonfle pas de façon significative. Il peut être utilisé pour arrêter les hémorragies capillaires, veineuse ou artériolaires. Cet hémostatique est prêt à l'emploi. Bien qu'il puisse coller aux instruments chirurgicaux, il est facile à utiliser. Son prix unitaire est peu élevé, comparativement aux autres hémostatiques.

6.3.4 Tachosil®

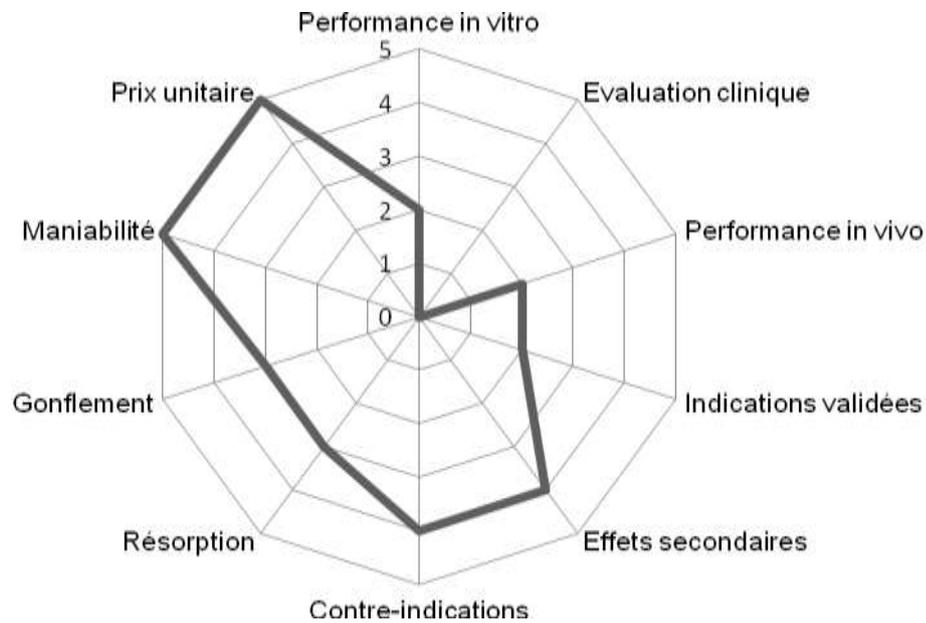


Graphique 17 : Notation de Tachosil® sur 10 critères

Note technique globale = 3,8/5

Tachosil® réalise une très bonne performance, avec d'excellents résultats au test d'agrégation plaquettaire et de bons résultats au test de coagulation. De nombreuses études cliniques, évaluant l'efficacité du Tachosil®, sont retrouvées dans la littérature. Sa performance in vivo est bonne, comparativement aux autres hémostatiques. Tachosil® est indiqué comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire. Tachosil®, d'origine humaine, fait l'objet d'une traçabilité stricte et peut être à l'origine de phénomène allergique. Il présente quelques contre-indications. Tachosil® est résorbable. Tachosil® ne gonfle pas de manière significative. Cet hémostatique est prêt à l'emploi. Il est facile à manier. Son prix unitaire est très élevé, comparativement aux autres hémostatiques.

6.3.5 Gélitaspon®

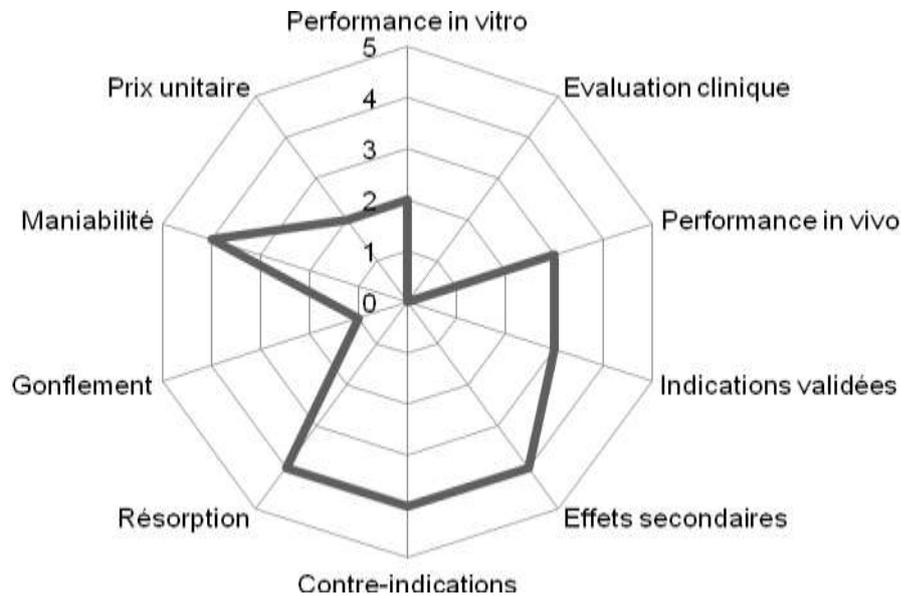


Graphique 18 : Notation de Gélitaspon® sur 10 critères

Note technique globale = 3/5

Gélitaspon® réalise une performance in vitro moyenne, tant au test d'agrégation plaquettaire qu'au test de coagulation. Aucune étude clinique de haut niveau de preuve étudiant Gélitaspon® n'est publiée dans la littérature. Sa performance in vivo est moyenne comparativement aux autres hémostatiques. Gélitaspon® est indiqué dans les hémorragies non contrôlables par les techniques traditionnelles, qu'elles soient cutanées ou internes. Gélitaspon®, d'origine animale, peut être à l'origine de phénomènes allergiques. Il présente peu de contre-indications. Gélitaspon® est résorbable en 21 jours, mais dans certaines indications, il est conseillé de le retirer. Gélitaspon® peut gonfler en reprenant sa forme initiale. Cet hémostatique est prêt à l'emploi et facile à utiliser. Son prix unitaire est peu élevé, comparativement aux autres hémostatiques.

6.3.6 Surgiflo®

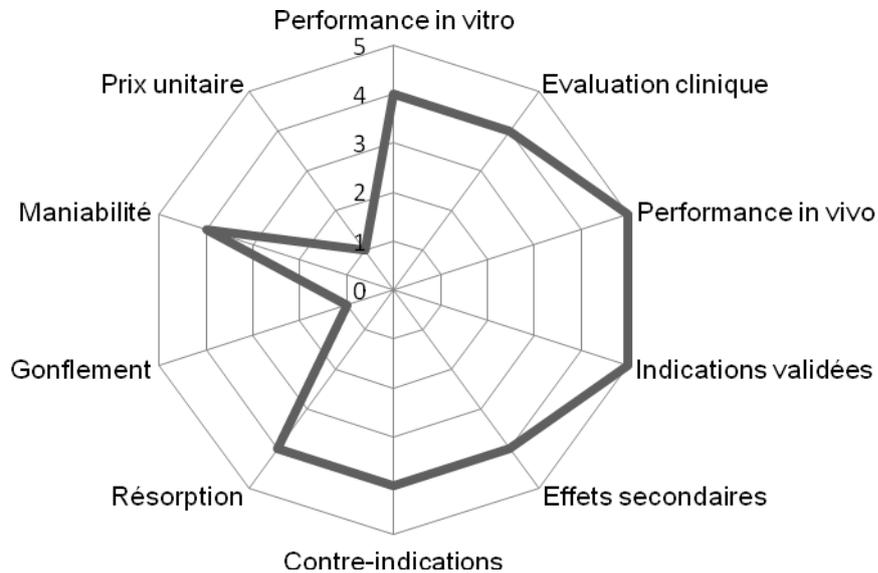


Graphique 19 : Notation de Surgiflo® sur 10 critères

Note technique globale = 2,7/5

Surgiflo® réalise une performance in vitro moyenne, avec des résultats corrects au test de coagulation. Aucune étude clinique, de haut niveau de preuve, étudiant Surgiflo® n'est publiée dans la littérature. Sa performance in vivo est moyenne, comparativement aux autres hémostatiques. Surgiflo® est indiqué pour assurer l'hémostase des capillaires, des veines et artères lorsque la compression, la ligature ou les autres méthodes habituelles s'avèrent difficiles à réaliser ou inefficaces. Surgiflo®, d'origine animale, peut être à l'origine de phénomène allergique. Il présente peu de contre-indications. Surgiflo® est résorbable en 4 à 6 semaines, mais il est conseillé de retirer l'excès de Surgiflo® une fois que l'hémostase est réalisée. Surgiflo® peut gonfler par reprise de sa forme initiale. Cet hémostatique se présente sous forme de gel à reconstituer. Il est ensuite facile à manier. Son prix unitaire est élevé, comparativement aux autres hémostatiques.

6.3.7 Floseal®

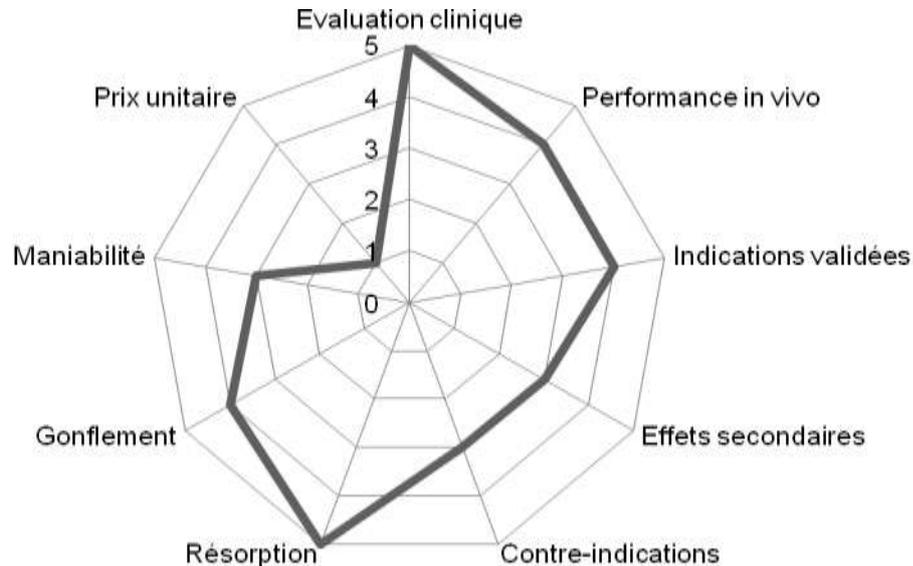


Graphique 20 : Notation de Floseal® sur 10 critères

Note technique globale = 3,6/5

Floseal® réalise une bonne performance in vitro, avec de bons résultats au test de coagulation. Plusieurs études cliniques, évaluant l'efficacité du Floseal®, sont retrouvées dans la littérature. Sa performance in vivo est très bonne, comparativement aux autres hémostatiques. Floseal® est un adjuvant de l'hémostase, lorsque la maîtrise de l'hémorragie par ligature ou tout autre méthode conventionnelle s'avère inefficace ou peu pratique. Floseal®, d'origine animale, peut être à l'origine de phénomène allergique. Il présente peu de contre-indications. Floseal® est résorbable en moins d'un mois, mais il est conseillé de retirer l'excès de Floseal® une fois que l'hémostase est réalisée. Floseal® peut gonfler jusqu'à 20% de son volume initial dans les 20 minutes suivant son application. Cet hémostatique se présente sous forme de gel à reconstituer. Il est ensuite facile à manier. Son prix unitaire est très élevé, comparativement aux autres hémostatiques.

6.3.8 Quixil®

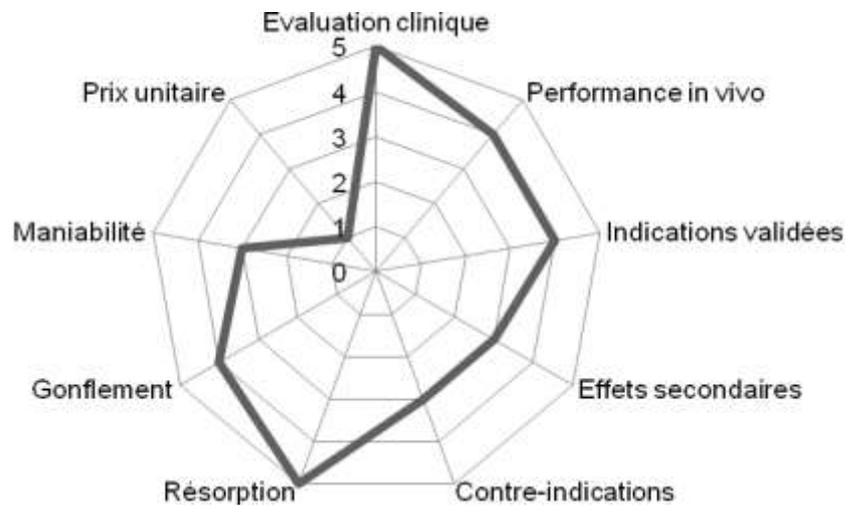


Graphique 21 : Notation de Quixil® sur 9 critères

Note technique globale = 3,5/5

De nombreuses études cliniques, évaluant l'efficacité du Quixil®, sont retrouvées dans la littérature. Sa performance in vivo est bonne, comparativement aux autres hémostatiques. Quixil® est indiqué, comme adjuvant en chirurgie, pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. Quixil®, d'origine humaine, doit faire l'objet d'une traçabilité stricte et peut être à l'origine de phénomène allergique. Il présente quelques contre-indications. Notamment, il ne doit pas être utilisé en neurochirurgie car ce produit contient de l'acide tranexamique, neurotoxique. Quixil® est résorbable. Quixil® ne gonfle pas de manière significative. L'efficacité a été démontrée en chirurgie hépatique et en chirurgie orthopédique. Cet hémostatique est à conserver à -18°C. Une fois décongelé, il est facile à utiliser. Son prix unitaire est très élevé, comparativement aux autres hémostatiques.

6.3.9 Tissucol®



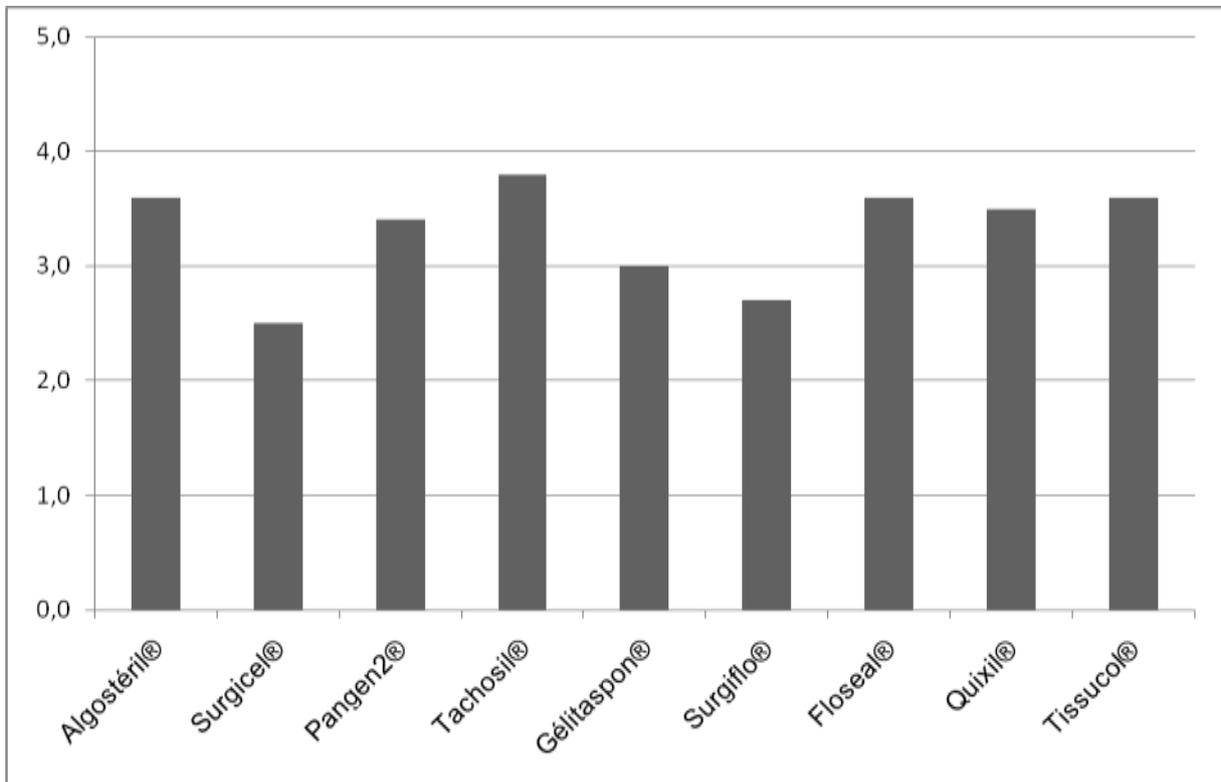
Graphique 22 : Notation de Tissucol® sur 9 critères

Note technique globale = 3,6/5

De nombreuses études cliniques, évaluant l'efficacité du Tissucol®, sont retrouvées dans la littérature. Sa performance in vivo est bonne, comparativement aux autres hémostatiques. Tissucol® est indiqué comme adjuvant en chirurgie, destiné à favoriser l'hémostase locale, la consolidation de sutures, l'adhésion et le collage tissulaire dans toutes les disciplines chirurgicales. Tissucol®, d'origine humaine, fait l'objet d'une traçabilité stricte et peut être à l'origine de phénomène allergique. Il contient de l'aprotinine bovine particulièrement allergisante. Il présente quelques contre-indications. Tissucol® est résorbable en 15 jours. Tissucol® ne gonfle pas de manière significative. Cet hémostatique est à conserver entre +2 et +8°C. Une fois reconstitué, il est facile à utiliser. Son prix unitaire est très élevé, comparativement aux autres hémostatiques.

6.4 DISCUSSION

6.4.1 *Analyse des notes techniques globales attribuées*



Graphique 23 : Classement des produits hémostatiques en fonction de la note technique globale obtenue

Le graphique 23 montre les notes techniques globales attribuées pour chaque agent hémostatique évalué. L'étendue des notes est limitée, puisqu'elle est comprise entre 2,5 et 3,8 sur 5.

Deux catégories de produits peuvent être différenciées, l'une pour ceux dont les notes sont inférieures ou égales à 3 sur 5 et l'autre pour ceux dont les notes sont supérieures à 3 sur 5.

Parmi les hémostatiques ayant obtenus une note supérieure à 3 sur 5, Algostéril® et Pangen2®, deux produits d'origine naturelle, se distinguent de Tachosil®, Floseal®, Quixil® et Tissucol®, quatre produits contenant chacun un ou plusieurs facteurs de la coagulation d'origine humaine.

Surgicel® classique obtient une note moyenne. Les résultats, lors des tests in vitro, étaient négatifs. De plus, il est déconseillé de laisser ce produit en place après l'intervention : ce produit n'est pas considéré comme étant résorbable. Le choix d'évaluer Surgicel® classique au lieu de Surgicel® fibrillaire, référence plus utilisée

au sein de notre hôpital est critiquable, mais Surgicel® fibrillaire n'est pas évaluable par notre méthode d'analyse de la performance in vitro.

Géltaspon® et **Surgiflo®** sont des hémostatiques pour lesquels quasiment aucune étude clinique n'a été retrouvée selon nos critères. Ils présentent comme inconvénient majeur de gonfler au contact du sang (jusqu'à 20% du volume initial) pour Surgiflo® ou de reprendre sa forme initiale pour Géltaspon®.

Algostéril® compresse et **Pangen2®** se démarquent par leur performance, lors de l'analyse in vitro. Ces hémostatiques sont faciles à utiliser, puisqu'ils ne nécessitent pas de préparation, présentent peu d'effets secondaires, pour un prix unitaire très modeste.

Les produits contenant un ou plusieurs facteurs humains de la coagulation sont très bien notés.

Tachosil®, obtenant la meilleure note, est très performant, à la fois in vitro et in vivo. C'est un hémostatique prêt à l'emploi, facile à utiliser et résorbable. Son inconvénient majeur est son prix.

Floseal® est également très performant, à la fois in vitro et in vivo. Bien qu'il nécessite une préparation, il est simple d'utilisation et résorbable. Il présente deux inconvénients : un gonflement au contact du sang et un prix très important.

Enfin, **Quixil®** et **Tissucol®**, sont également bien notés. Ce sont deux produits très étudiés et performants in vivo. Leurs principaux inconvénients sont : leur maniabilité, ils doivent être conservés au froid ou au congélateur et ne sont pas prêts à l'emploi, le risque d'entraîner une sensibilité et enfin, leur prix unitaire très important.

6.4.2 Comparaison de la notation des hémostatiques évalués avec leur consommation au CHU de Nantes

Il est intéressant de comparer la note obtenue pour chacun des 9 hémostatiques évalués, à leur consommation en 2009 au CHU de Nantes.

Les résultats sont très discordants.

Ainsi Surgicel® classique, ayant obtenu la note la plus basse, reste l'un des hémostatiques les plus utilisés au CHU de Nantes ; bien qu'il soit de plus en plus remplacé par Surgicel® fibrillaire. Algostéril®, sous forme de compresse, ayant reçu une très bonne note, a une utilisation très limitée en chirurgie. Enfin, Tachosil®, éponge de fibrine, à l'indication proche des colles biologiques mais mieux noté, est beaucoup moins consommé que celles-ci.

Un tel écart peut, en partie, être expliqué par le fait que, l'usage et le choix d'un agent hémostatique reste très subjectif et dépendant de l'utilisateur.

6.4.3 Pondération des critères proposés

La méthode d'évaluation proposée présente des limites. L'évaluation est réalisée par une seule personne se plaçant du point de vue du pharmacien « évaluateur ». Les scores proposés ne sont pas pondérés. Par exemple, le critère « performance in vitro » vaut autant que le critère « maniabilité » ou « évaluation clinique ».

Il serait donc intéressant d'intégrer à cette évaluation le point de vue du chirurgien « utilisateur », mais également le point de vue du directeur « financeur ». En effet, l'utilisateur attache beaucoup plus d'importance aux critères « gonflement, résorption, maniabilité » qu'aux autres critères. Alors que le financeur s'attardera sur le critère « prix unitaire ». Ainsi, si l'on prend Tachosil®, agent hémostatique ayant obtenu la meilleure note, il serait possible de proposer une autre notation :

- Point de vue du **pharmacien « évaluateur »** : pas de pondération des critères.

Note probable obtenue = 3,9/5.

- Point de vue du **chirurgien « utilisateur »** : critères « gonflement, résorption, maniabilité » multipliés par trois par rapport aux autres critères.

Note probable obtenue = 4,3/5.

- Point de vue du **directeur « financeur »** : critère « prix unitaire » multiplié par trois par rapport aux autres critères.

Note probable obtenue = 3,4/5.

Suivant le point de vue de la personne jugeant les produits, la notation ne sera pas la même et le classement des hémostatiques sera différent.

6.5 CONCLUSION

Cette dernière partie propose un modèle d'évaluation des hémostatiques chirurgicaux permettant de souligner leurs points forts et leurs points faibles, l'objectif étant d'aider les praticiens à sélectionner l'hémostatique le plus adapté à leurs besoins exprimés.

Ce modèle est intéressant puisqu'il peut aider à choisir l'hémostatique à utiliser, à partir de plusieurs critères. Chaque utilisateur peut se l'approprier, le modifier en fonction de son point de vue et s'en servir de base de réflexion.

Au vue des discordances entre la notation des hémostatiques et leur consommation, cette évaluation pourrait servir de support à une discussion sur leur utilisation au CHU de Nantes.

CONCLUSION

Ce travail met en lumière toute la difficulté à évaluer la classe des hémostatiques chirurgicaux. La vue d'ensemble du marché actuel montre la multitude de familles et de formes galéniques à disposition des utilisateurs. Les indications validées dans le cadre du marquage CE ou d'une AMM sont très peu confirmées par des évaluations cliniques de haut niveau de preuve scientifique. Les indications revendiquées sont souvent étendues, au regard de l'évaluation clinique réalisée.

L'analyse de la performance in vitro de certains hémostatiques chirurgicaux référencés au CHU de Nantes, associée à une proposition de comparaison de ces mêmes produits sur plusieurs critères, montre une discordance entre les résultats de la notation des hémostatiques et leurs consommations respectives au CHU de Nantes.

Ce constat confirme que l'usage courant des agents hémostatiques chirurgicaux reste très subjectif au regard des performances.

Ce travail préliminaire regroupe un ensemble d'arguments permettant d'amorcer une discussion, au sein de la COMEDIMS, sur le bon usage de ces produits au CHU de Nantes. Le but étant de sélectionner des critères de choix objectifs et rationnels, afin de proposer le bon hémostatique au bon moment. Il sera intéressant d'affiner les besoins pour chaque type de chirurgie. En effet, le geste opératoire, le type de saignement, le temps d'hémostase (pendant ou en fin d'intervention) sont très variables d'une chirurgie à une autre.

Le bon usage des hémostatiques chirurgicaux n'est pas uniquement une problématique locale. En effet, l'HAS souhaite proposer, après plusieurs mois d'analyse, un consensus national sur cette thématique.

L'ajout de tout nouvel hémostatique à l'arsenal thérapeutique déjà existant devrait correspondre à une réelle innovation en réponse à un besoin particulier et à un coût raisonnable, confirmée par des études médico-économiques (réduction de l'incidence de la transfusion sanguine et de la durée de séjour).

L'analyse des fiches techniques, de la littérature et les tests in vitro que nous proposons montrent qu'une réduction des produits proposés au CHU serait une démarche également à envisager.

ANNEXES

Liste des annexes

Figure 1 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algostéiril®X1 Premier témoin	120
Figure 2 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algostéiril®X2 Premier témoin	120
Figure 3 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algostéiril®X3 Premier témoin	120
Figure 4 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algostéiril®X3 Deuxième témoin	121
Figure 5 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algostéiril®X3 Troisième témoin	121
Figure 6 : Agrégation plaquettaire en présence de Surgicel®X3 Premier témoin	121
Figure 7 : Agrégation plaquettaire en présence de Surgicel®X3 Deuxième témoin	122
Figure 8 : Agrégation plaquettaire en présence de Surgicel®X3 Troisième témoin	122
Figure 9 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2®X1 Premier témoin	122
Figure 10 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2®X2 Premier témoin	123
Figure 11 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2®X3 Premier témoin	123
Figure 12 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2®X3 Deuxième témoin	123
Figure 13 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2®X3 Troisième témoin	124
Figure 14 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X1 Premier témoin	124
Figure 15 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X2 Premier témoin	124
Figure 16 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X3 Premier témoin	125
Figure 17 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X3 Deuxième témoin	125
Figure 18 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X3 Troisième témoin	125
Figure 19 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X1 Premier témoin	126
Figure 20 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X2 Premier témoin	126
Figure 21 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X3 Premier témoin	126
Figure 22 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X3 Deuxième témoin	127
Figure 23 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X3 Troisième témoin	127
Tableau 1 : Résultats de la mesure de la génération de thrombine en présence d'un hémostatique au contact du plasma riche en plaquettes	128
Graphique 1 : Mesure de la génération de thrombine en présence de compresse non tissée au contact du PRP	130
Graphique 2 : Mesure de la génération de thrombine en présence d'Algostéiril® au contact du PRP	130
Graphique 3 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Surgicel® au contact du PRP	130
Graphique 4 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Gélitacel® au contact du PRP	131
Graphique 5 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Pangen2® au contact du PRP	131
Graphique 6 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Gélitaspon® au contact du PRP	131
Graphique 7 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Tachosil® Face jaune au contact du PRP	132
Graphique 8 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Tachosil® Face blanche au contact du PRP	132
Graphique 9 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Surgiflo® au contact du PRP	132
Graphique 10 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Floseal® au contact du PRP	133
Graphique 11 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Tissucol® au contact du PRP	133
Graphique 12 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Quixil® au contact du PRP	133
Figure 24 : Scores attribués pour chacun des hémostatiques	134

Annexe 1 : Courbes de résultats de l'agrégométrie photométrique

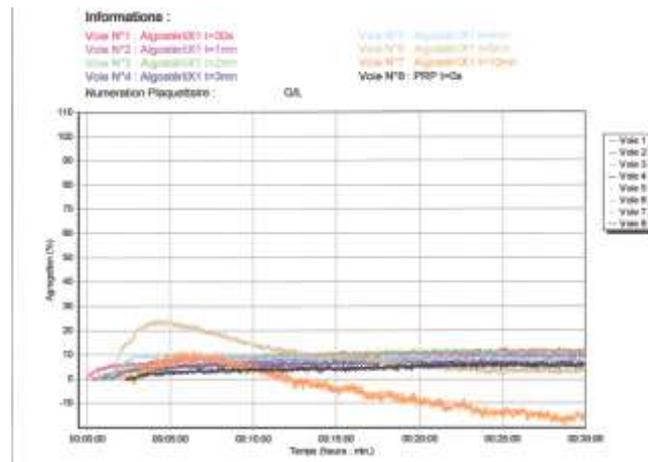


Figure 1 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algotéiril@X1 Premier témoin

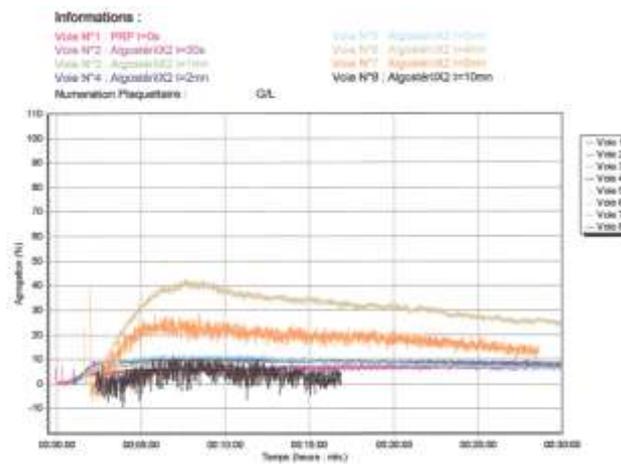


Figure 2 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algotéiril@X2 Premier témoin

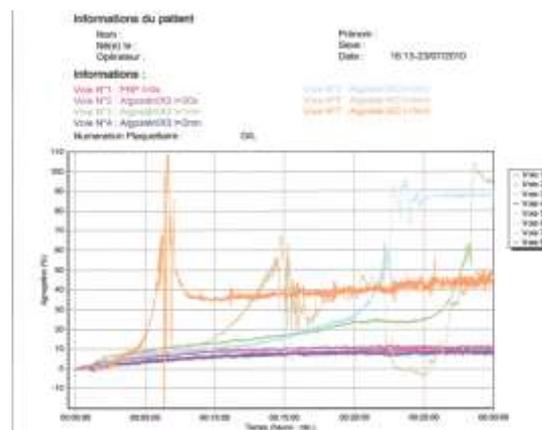


Figure 3 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algotéiril@X3 Premier témoin

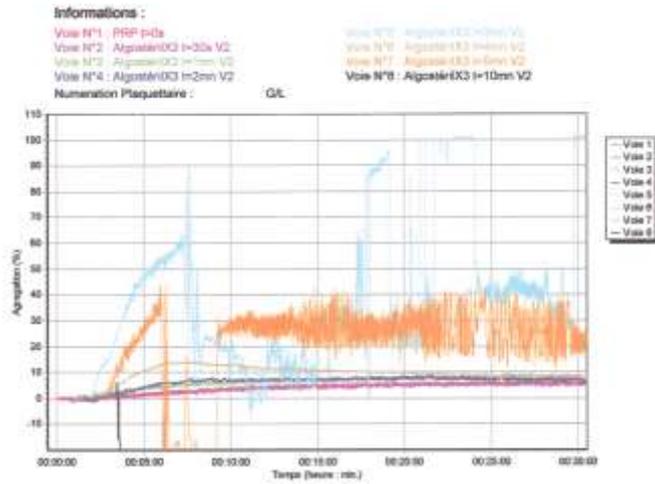


Figure 4 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algostéril®X3 Deuxième témoin

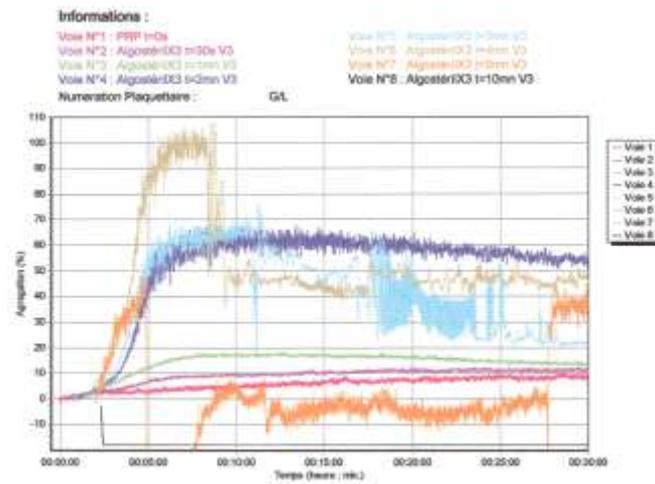


Figure 5 : Agrégation plaquettaire en présence d'Algostéril®X3 Troisième témoin

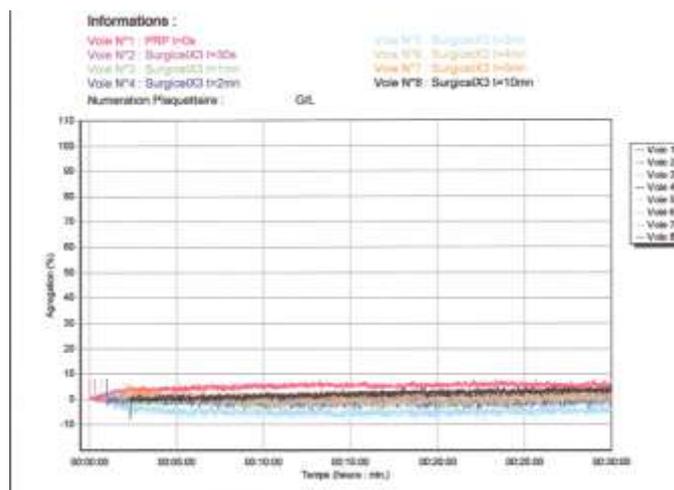


Figure 6 : Agrégation plaquettaire en présence de Surgical®X3 Premier témoin

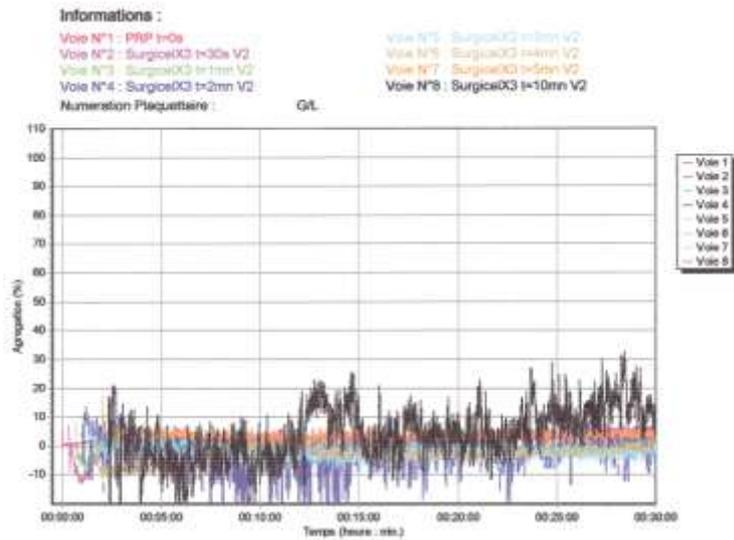


Figure 7 : Agrégation plaquettaire en présence de Surgicel®X3 Deuxième témoin

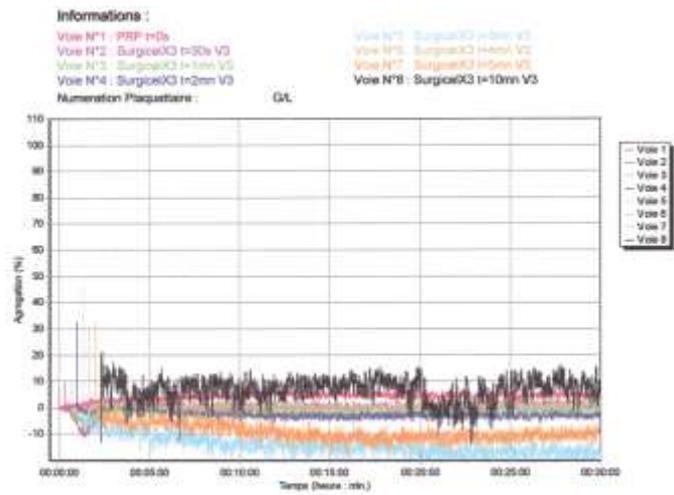


Figure 8 : Agrégation plaquettaire en présence de Surgicel®X3 Troisième témoin

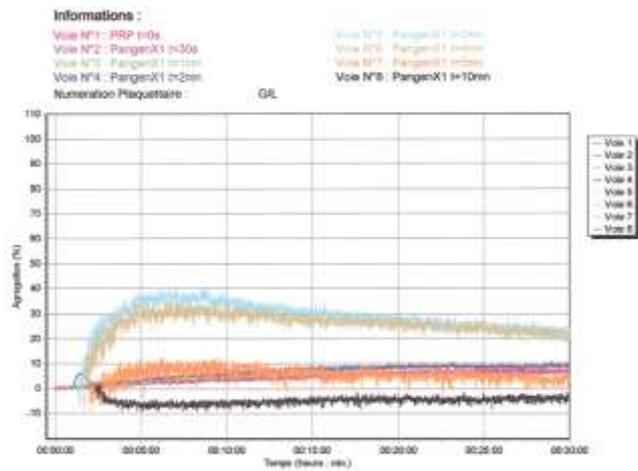


Figure 9 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2®X1 Premier témoin

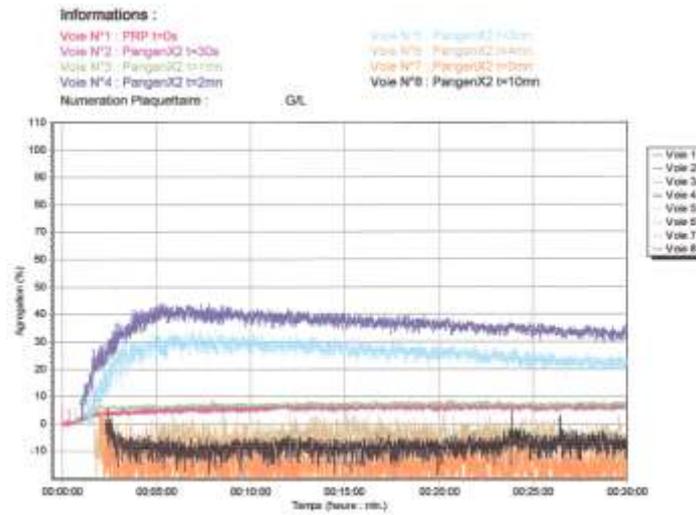


Figure 10 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2@X2 Premier témoin

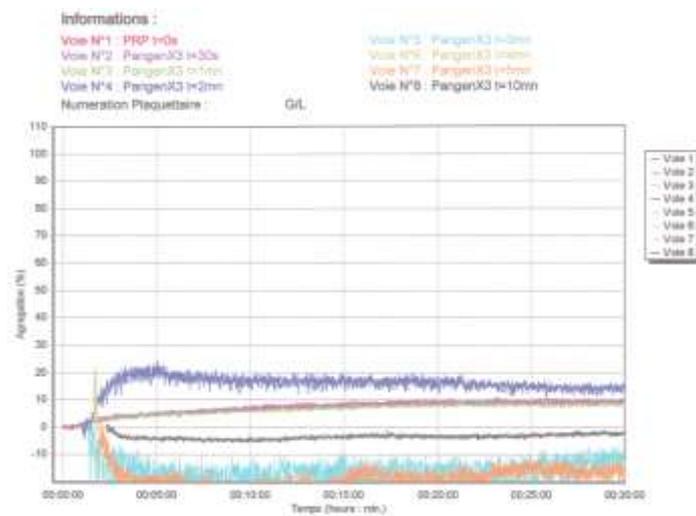


Figure 11 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2@X3 Premier témoin

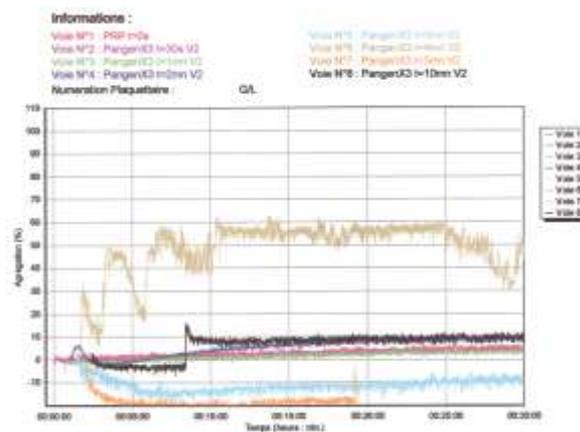


Figure 12 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2@X3 Deuxième témoin

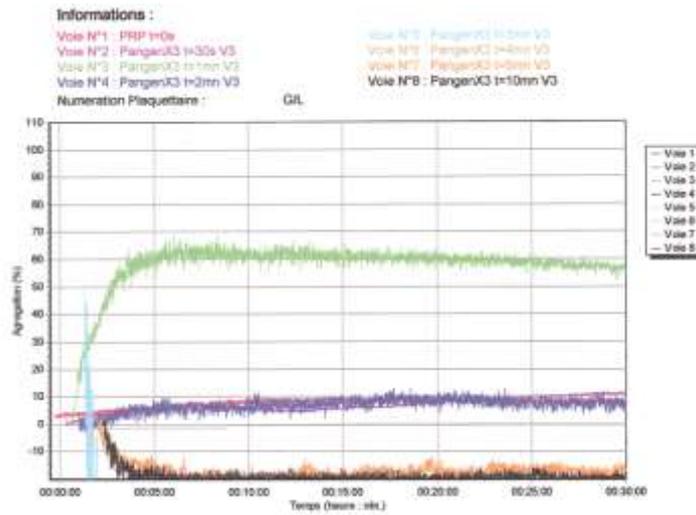


Figure 13 : Agrégation plaquettaire en présence de Pangen2@X3 Troisième témoin

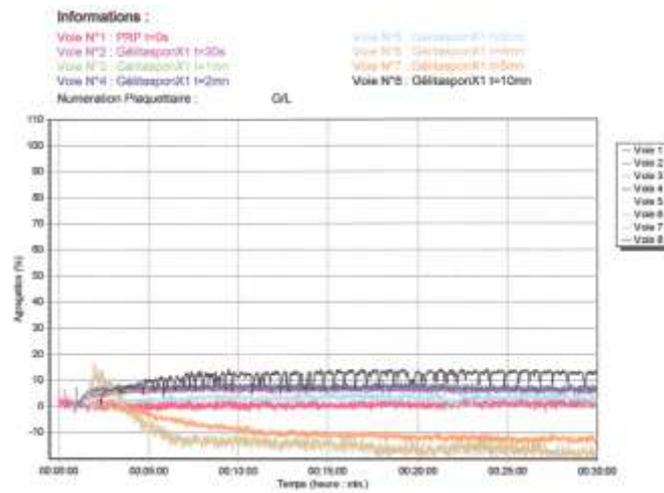


Figure 14 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon@X1 Premier témoin

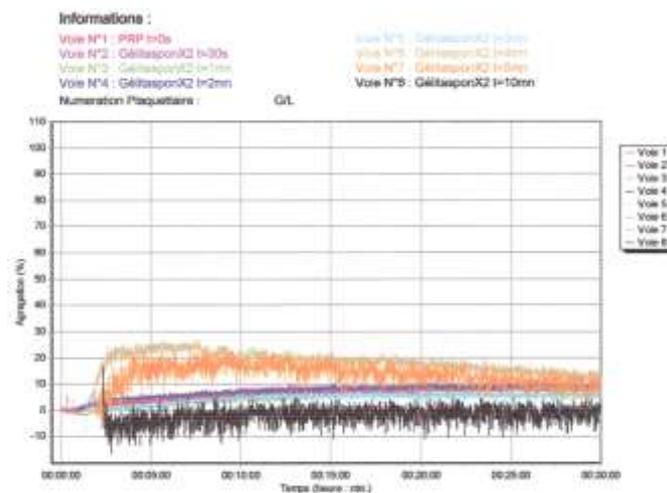


Figure 15 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon@X2 Premier témoin

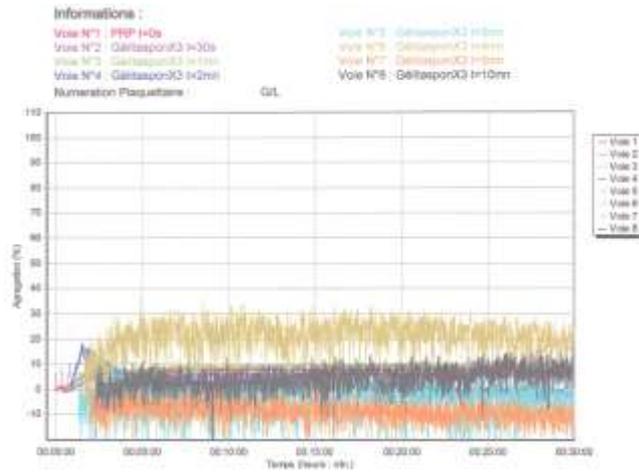


Figure 16 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X3 Premier témoin

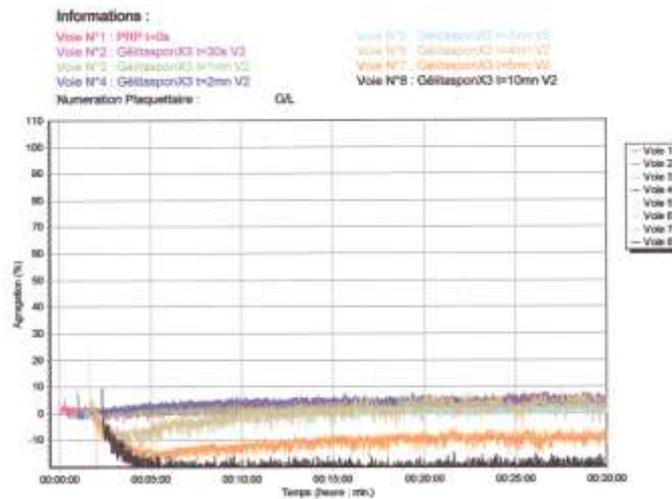


Figure 17 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X3 Deuxième témoin

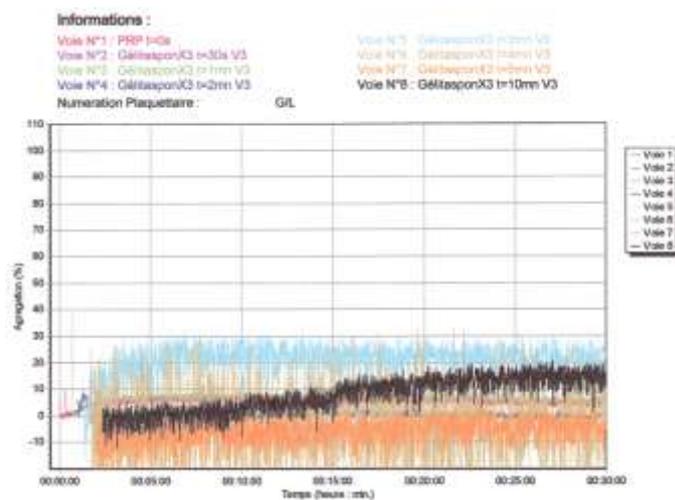


Figure 18 : Agrégation plaquettaire en présence de Gélitaspon®X3 Troisième témoin

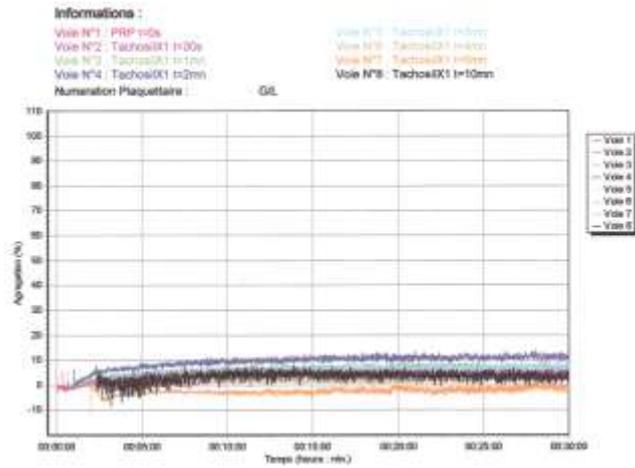


Figure 19 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X1 Premier témoin

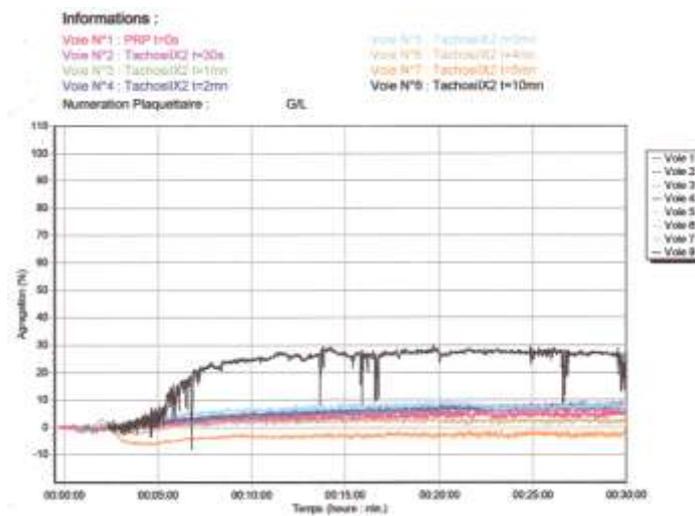


Figure 20 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X2 Premier témoin

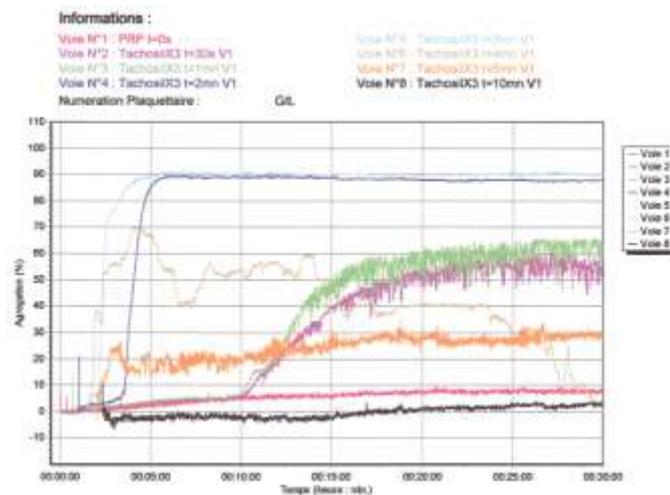


Figure 21 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil®X3 Premier témoin

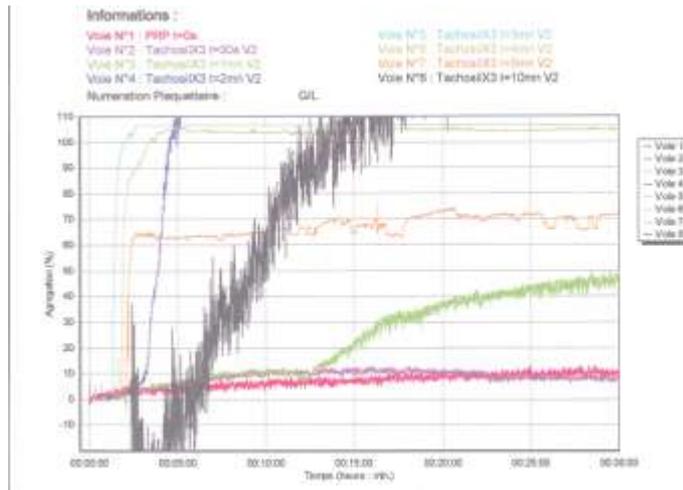


Figure 22 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil@X3 Deuxième témoin

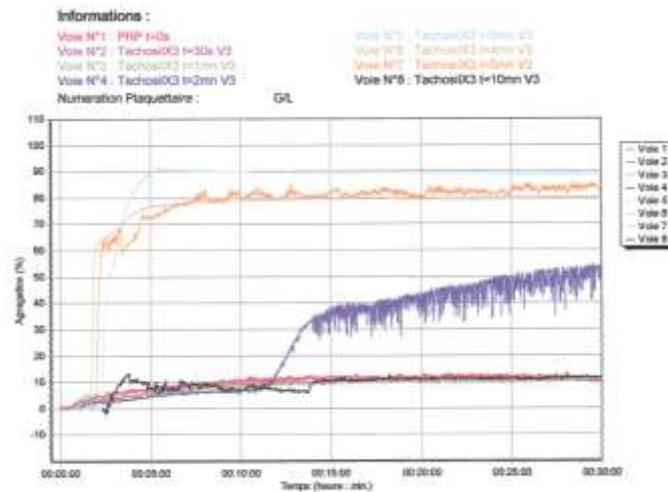


Figure 23 : Agrégation plaquettaire en présence de Tachosil@X3 Troisième témoin

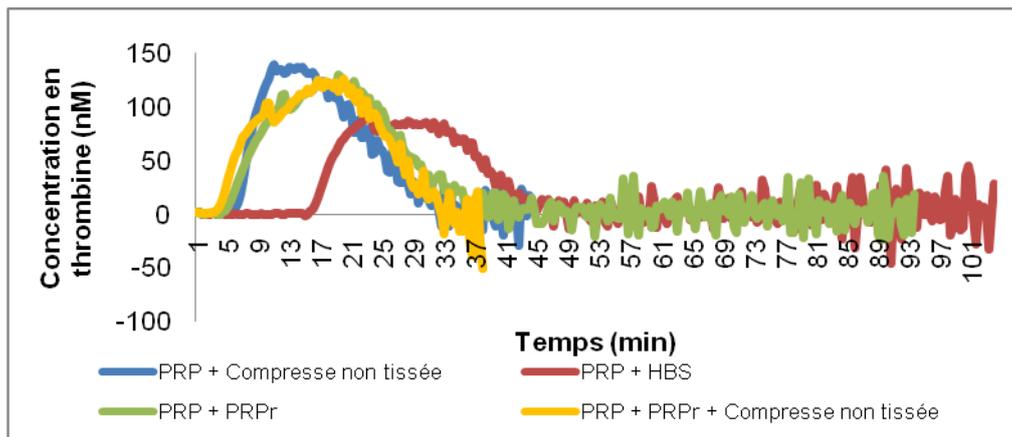
Annexe 2 : Résultats de la mesure de la génération de thrombine

Tableau 1 : Résultats de la mesure de la génération de thrombine en présence d'un hémostatique au contact du plasma riche en plaquettes

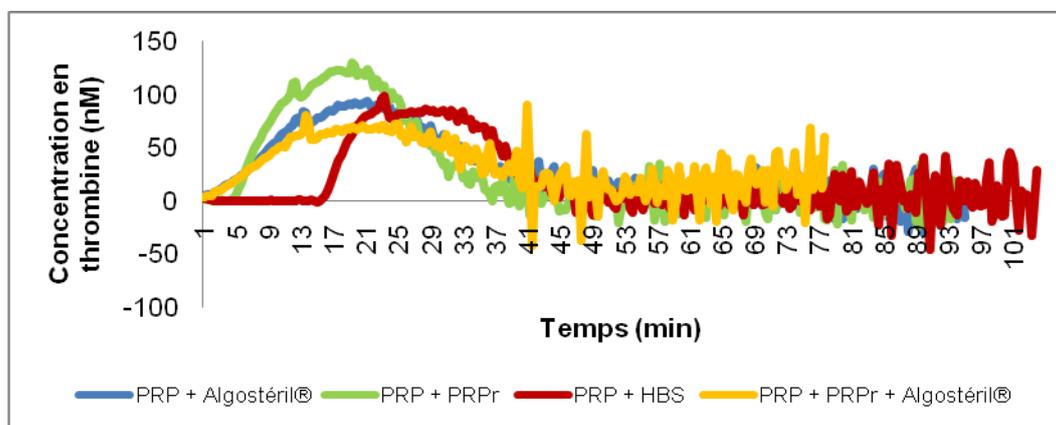
Composition	Temps de latence (min)	Potentiel endogène de thrombine (nM*min)	Concentration maximale en thrombine (nM)	Temps pour atteindre la concentration maximale (min)	Vélocité (nM/min)
PRP+HBS	16,5	1776	89,82	23,17	13,47
PRP+PRPr	5,56	2454,33	123,81	18,67	9,44
PRP+Compresse non tissée	7,11	2149	140,75	12,67	25,31
PRP+Compresse non tissée+PRPr	4,5	2281,5	121,18	18,17	8,86
PRP+Algostéril®	3,67	2620	92,2	20,56	5,46
PRP+Algostéril®+PRPr	3,33	2563,5	69,32	21,17	3,89
PRP+Surgicel®	0	0	0	0	0,00
PRP+Surgicel®+PRPr	0	0	0	0	0,00
PRP+Gélitacel®	0	0	0	0	0,00
PRP+Gélitacel®+PRPr	0	0	0	0	0,00
PRP+Pangen2®	6,89	2690	421,67	9,78	145,91
PRP+Pangen2®+PRPr	3,78	3046,67	328,09	7	101,89
PRP+Gélitaspon®	6	537	95,21	9	31,74
PRP+Gélitaspon®+PRPr	3,67	585	47,93	8	11,07
PRP+Tachosil®jaune	5,44	2225,67	37,82	19,44	2,70
PRP+Tachosil®jaune+PRPr	4,44	2885	62,07	18,56	4,40
PRP+Tachosil®blanc	7,83	2019	67,77	14,67	9,91
PRP+Tachosil®blanc+PRPr	5,78	1802,67	58,25	13,44	7,60
PRP+Surgiflo®	12,33	1663,5	209,35	15,17	73,71
PRP+Surgiflo®+PRPr	5,67	1962,33	110,83	12,67	15,83
PRP+Floseal®	2,44	2353	81,02	20	4,61

Composition	Temps de latence (min)	Potentiel endogène de thrombine (nM*min)	Concentration maximale en thrombine (nM)	Temps pour atteindre la concentration maximale (min)	Vélocité (nM/min)
PRP+Floseal®+PRPr	2,33	non calculable	102,33	28,83	3,86
PRP+Tissucol®	0	0	0	0	0,00
PRP+Tissucol®+PRPr	0	0	0	0	0,00
PRP+Quixil®	3,17	0	88,1	24,5	4,13
PRP+Quixil®+PRPr	3	2194,67	90,18	14,22	8,04

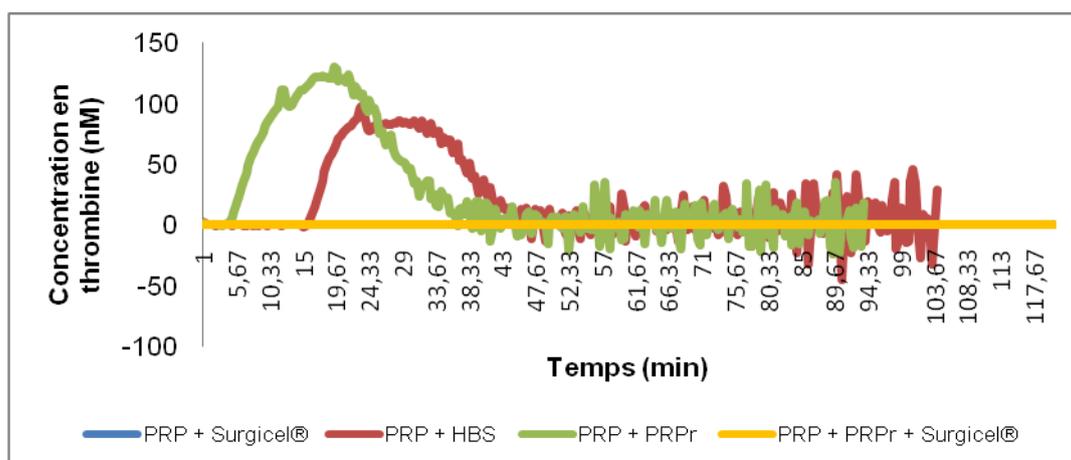
Annexe 3 : Graphiques de résultats de la mesure génération de thrombine



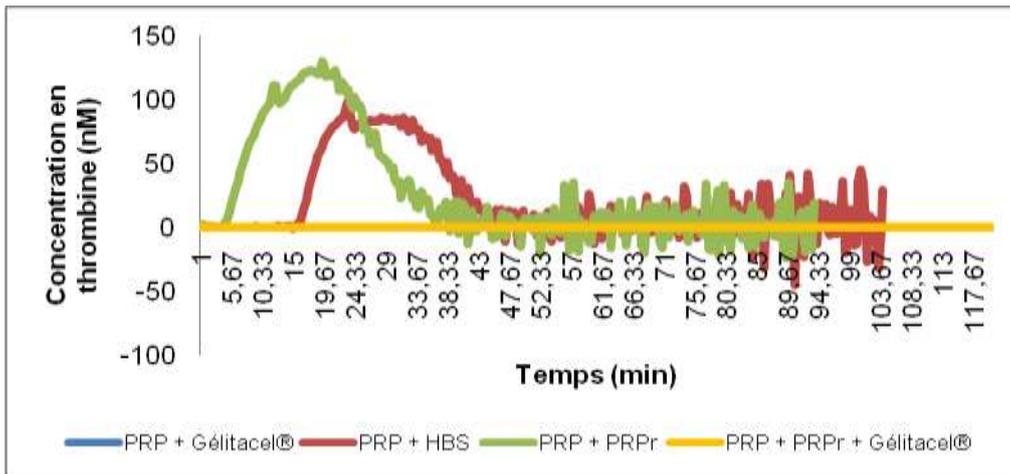
Graphique 1 : Mesure de la génération de thrombine en présence de compresse non tissée au contact du PRP



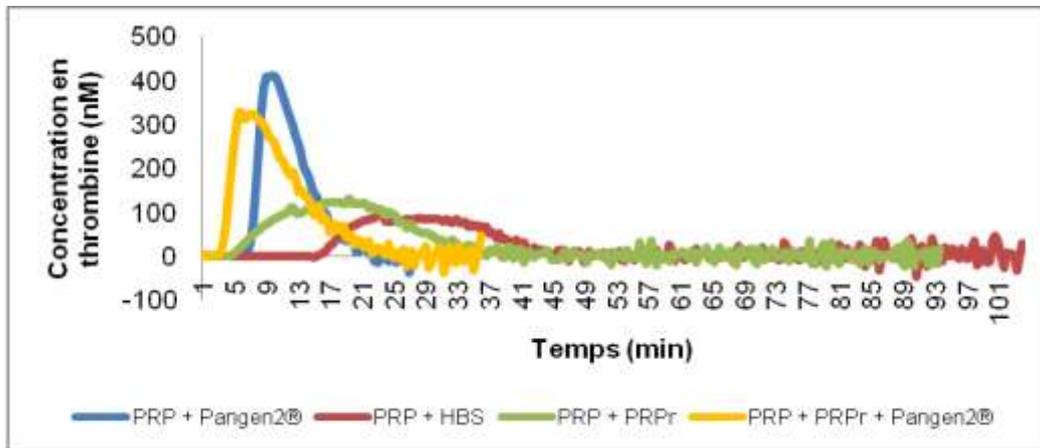
Graphique 2 : Mesure de la génération de thrombine en présence d'Algostéril® au contact du PRP



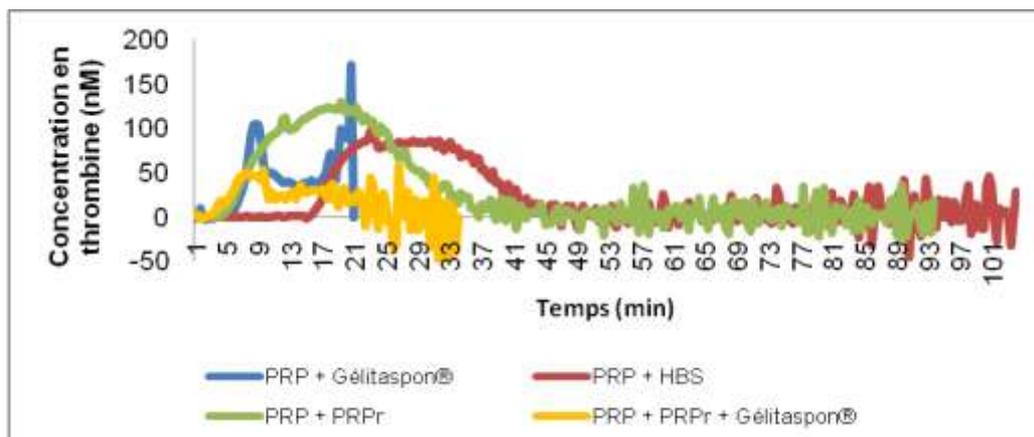
Graphique 3 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Surgicel® au contact du PRP



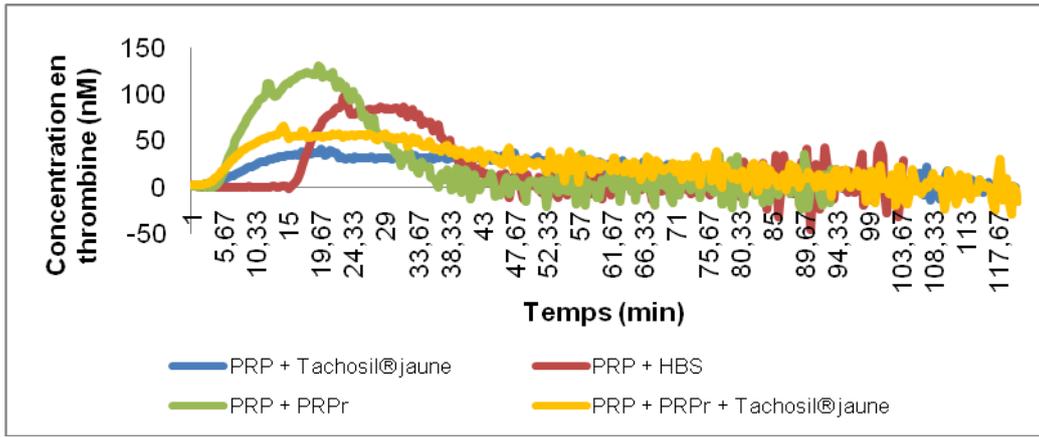
Graphique 4 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Gélitacel® au contact du PRP



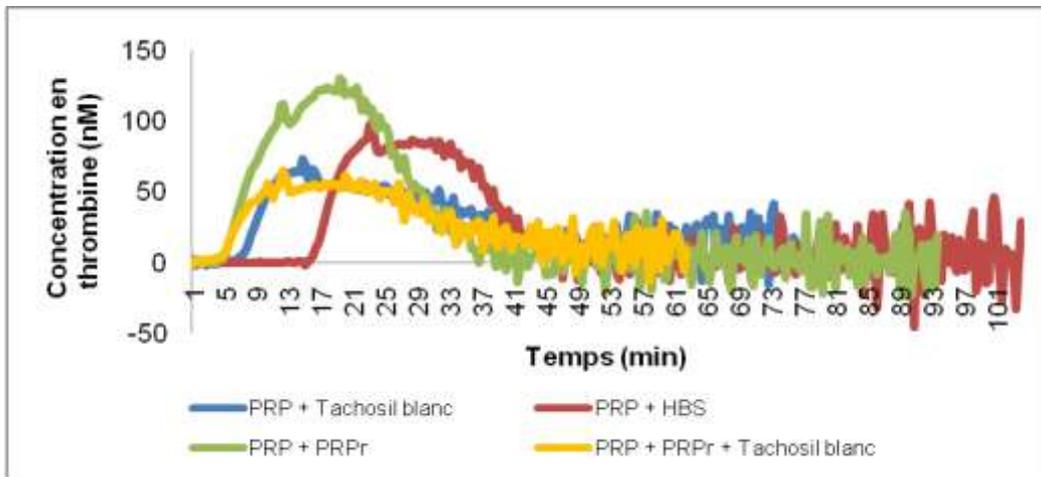
Graphique 5 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Pangen2® au contact du PRP



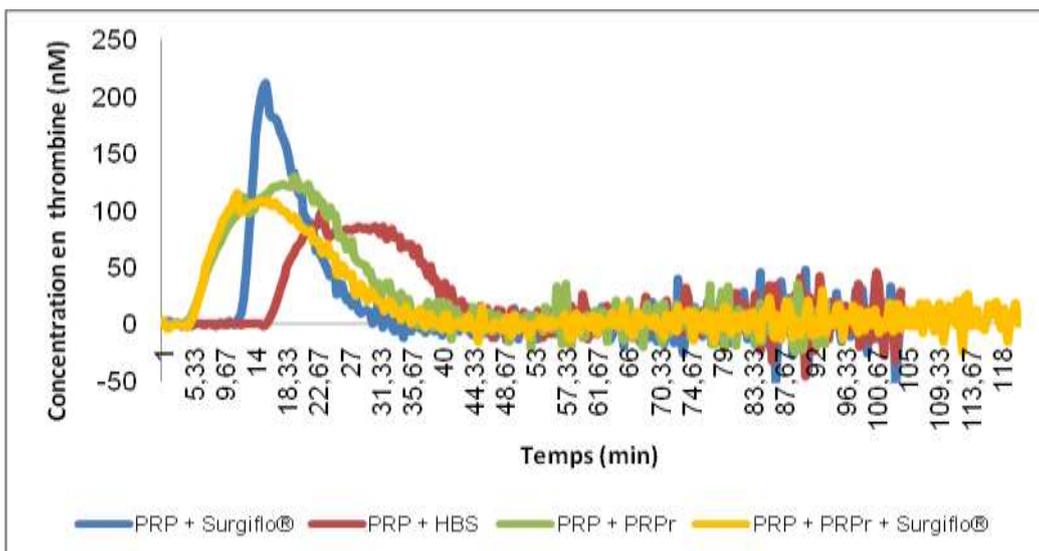
Graphique 6 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Gélitaspon® au contact du PRP



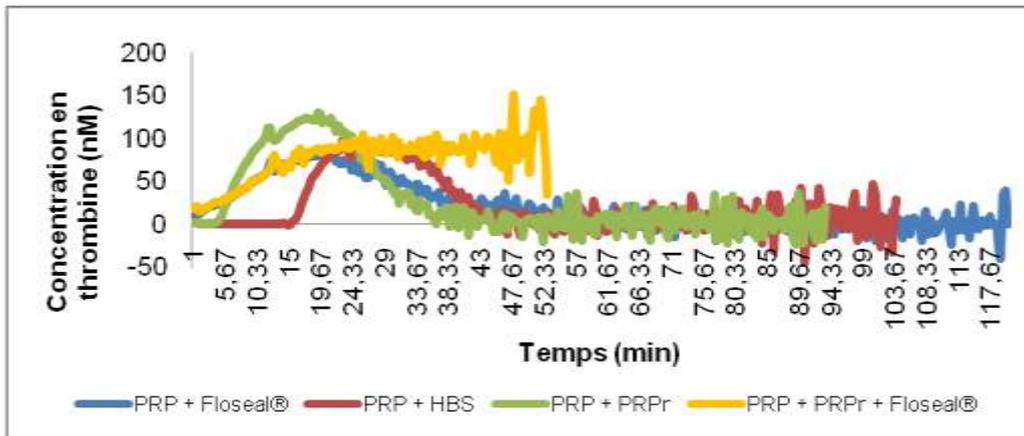
Graphique 7 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Tachosil® Face jaune au contact du PRP



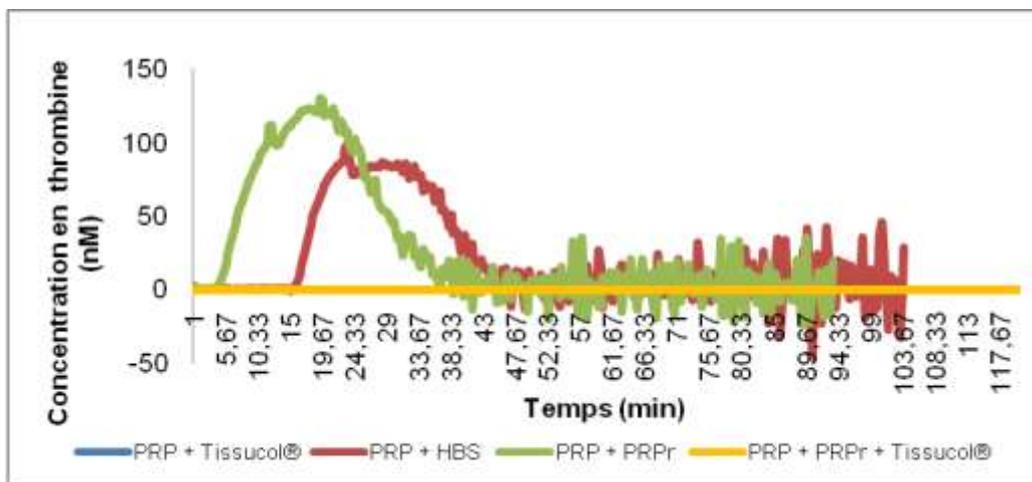
Graphique 8 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Tachosil® Face blanche au contact du PRP



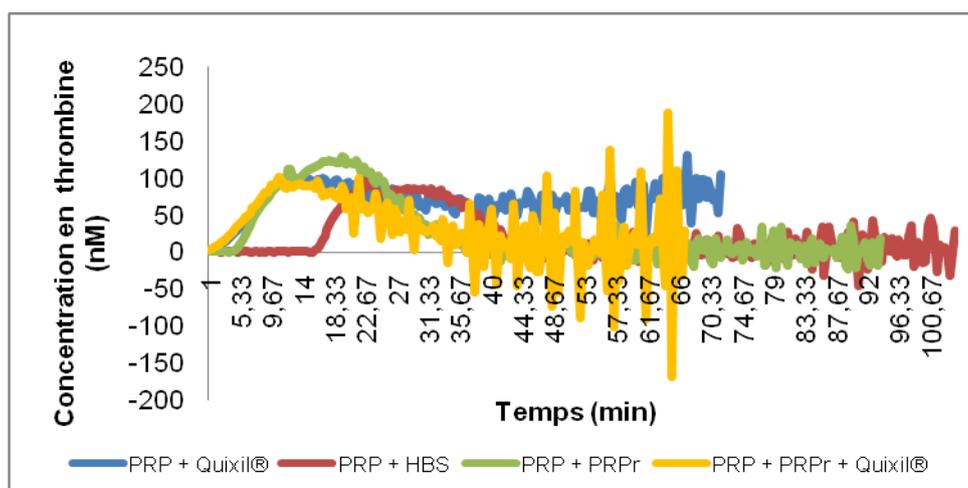
Graphique 9 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Surgiflo® au contact du PRP



Graphique 10 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Floseal® au contact du PRP



Graphique 11 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Tissucol® au contact du PRP



Graphique 12 : Mesure de la génération de thrombine en présence de Quixil® au contact du PRP

Annexe 4 : Notation des hémostatiques chirurgicaux

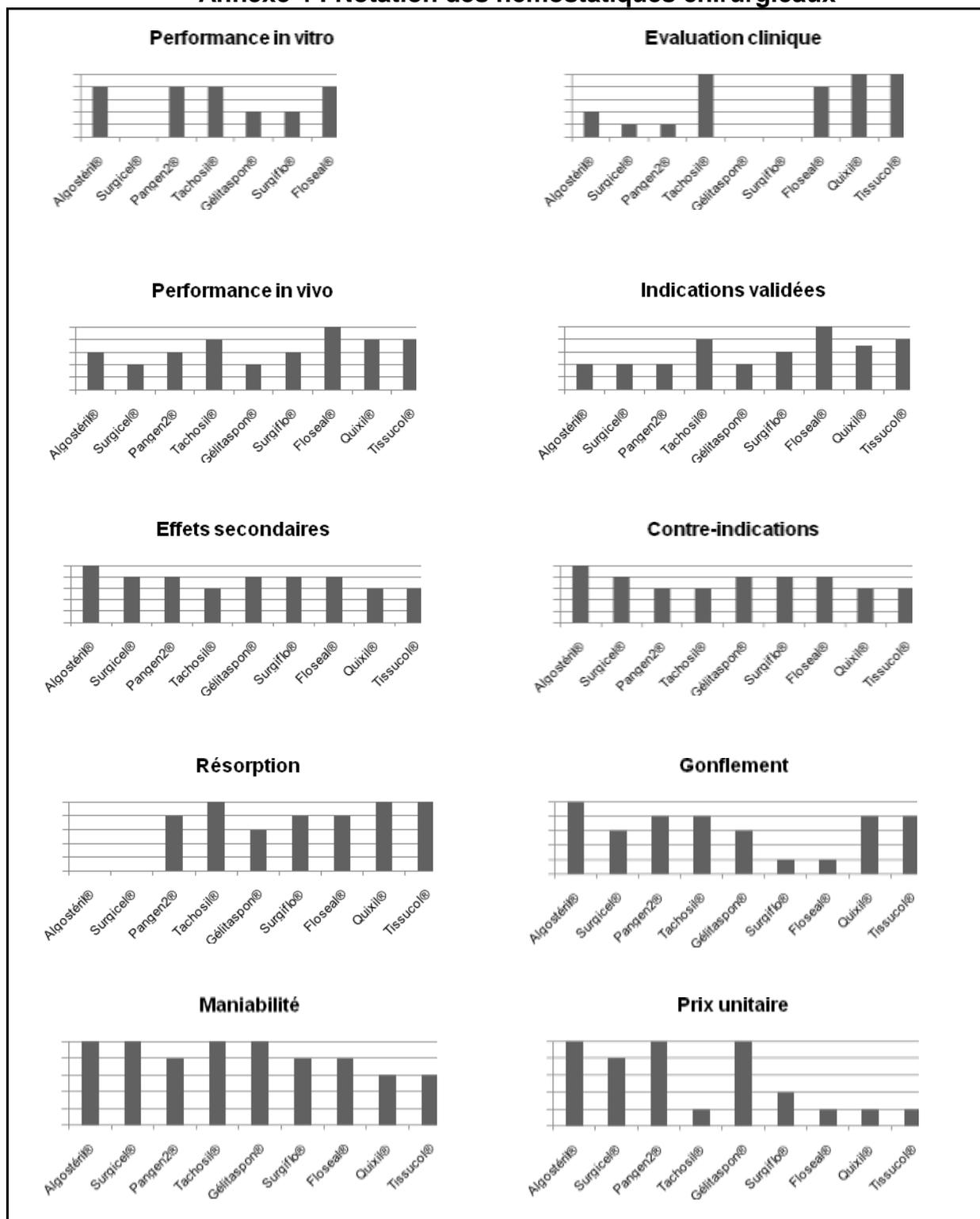


Figure 24 : Scores attribués pour chacun des hémostatiques

BIBLIOGRAPHIE

1. Garnier-Delamarre. Dictionnaire des termes de médecine. 27^è ed. Paris: Maloine; Juin 2003
2. Trzeciak MC, Denninger MH. L'hémostase en question. 1^{ère} ed. Marcy l'étoile: Biomérieux; Avril 2004
3. Abaut AY, Morichon E, Le Bert C, Basle B. Adhésion tissulaire, hémostase locale et consolidation : traitements locaux. Dossier du CNHIM. 2008;XXIX(4).
4. Gouault-Heilmann. Aide-mémoire d'hémostase. 2^è ed. Paris: Flammarion; 2006.
5. Guillet B. La coagulation sanguine : principes généraux. Cours DCEM1. Faculté de médecine de Rennes; 2 Octobre 2007.
6. Guéret P, Guillet B, Fest T. Exploration de la coagulation et l'hémostase primaire. Cours. CHU Rennes; 2007.
7. Journées d'enseignement post-universitaire d'anesthésie et de réanimation. Hémorragies au bloc opératoire. 1^{ère} ed. Paris: Arnette; 1992.
8. Hammond KL, Margolin DA. Surgical hemorrhage, damage control, and the abdominal compartment syndrome. Clin Colon Rectal Surg. 2006 Nov;19(4):188-94.
9. Berne JP, Ducret T, Bouchot O, David M, Guenfoudi MP, Garnier N. Bon usage des hémostatiques en chirurgie cardiaque. Le pharmacien hospitalier. 2008 Septembre;Hors-Série n°1:18-21.
10. Zimmerman LH. Causes and consequences of critical bleeding and mechanisms of blood coagulation. Pharmacotherapy. 2007;27(9):45S-56s.
11. Goodnough L, Bodner N, Martin J. Blood transfusion and blood conservation : cost and utilization issues. Am J Med Qual. 1994;9:172-83.
12. Rutherford EJ, Skeete D, Schooler WG, Fakhry SM. Hematologic principles in surgery. Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice. 17^è ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 113-36.
13. Callaghan JJ, O'Rourke MR, Liu SS. Blood management : issues and options. J Arthroplasty. 2005;20:51-4.
14. Han M, Alfert HJ, Partin AW. Retropubic and suprapubic open prostatectomy. Campbell's urology. 8^è ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1423-34.

15. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CWJ. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:S1821-31.
16. Villanueva M. Introduction: effective hemostasis in surgery. *Aorn J.* 2008 Sep;88(3):S1.
17. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth.* 2004 Dec;93(6):842-58.
18. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery : meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The international study of perioperative transfusion (ISPOT) investigators. *Anesth Analg.* 1997;85:1258-67.
19. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2008 Mar;140(5):496-504.
20. Code de la santé publique. Partie législative : article L511-1.
21. Journal officiel de la république française. Décret 95-566 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique. 6 Mai 1995.
22. Journal officiel de l'Union Européenne. Directive 2007/47/CE du parlement européen et du conseil. 21 Septembre 2007.
23. Brothier. Documentation scientifique Algostérel. 2010.
24. Biomet. Documentation scientifique Antéma. 2008.
25. Urgo. Documentation scientifique Pangen 2. 2009.
26. Collin ORL. Documentation scientifique Surgicoll.
27. Baxter. Documentation scientifique Tissufleece E. 2004.
28. EUSA Pharma. Documentation scientifique Collatamp G. 2009.
29. Baxter. Documentation scientifique Gentaflleece. 2002.
30. Biomet. Documentation scientifique Septocoll E. 2004.
31. Nycomed. Documentation scientifique Tachosil. 2006.
32. Baxter. Documentation scientifique Floseal. 2008.
33. Ethicon. Documentation scientifique Evicel. 2010.
34. Ethicon. Documentation scientifique Quixil. 2007.

35. Baxter. Documentation scientifique Tissucol. 2010.
36. JBMC Biomedical. Documentation scientifique Vivostat. 2010.
37. Gamida. Documentation scientifique Hémostase MPH. 2009.
38. Chirurgie Ouest. Documentation scientifique Gélitacel. 2010.
39. Ethicon. Documentation scientifique Surgicel. 2006.
40. BBraun. Documentation scientifique Cire de Horsley. 2010.
41. Chirurgie Ouest. Documentation scientifique Gélitaspon. 2010.
42. Ethicon. Documentation scientifique Spongostan. 2004.
43. Ethicon. Documentation scientifique Surgiflo. 2006.
44. Pouret Medical. Documentation scientifique Hydropore. 2006.
45. Medtronic Xomed. Documentation scientifique Mérocel. 2008.
46. Gamida. Documentation scientifique Biofoam. 2010.
47. Gamida. Documentation scientifique Bioglue. 2010.
48. GEM. Documentation scientifique Glubran 2. 2008.
49. Ethicon. Documentation scientifique Omnex. 2006.
50. Baxter. Documentation scientifique Coseal. 2008.
51. Covidien. Documentation scientifique Vascuseal. 2008.
52. Chevillard C, Rugina M, Bonfils P, Bougara A, Castillo L, Crampette L, et al. Evaluation of calcium alginate nasal packing (Algosteril) versus Polyvinyl acetal (Merocel) for nasal packing after inferior turbinate resection. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):58-61.
53. Tan SR, Tope WD. Effectiveness of microporous polysaccharide hemospheres for achieving hemostasis in mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2004 Jun;30(6):908-14.
54. Sirlak M, Eryilmaz S, Yazicioglu L, Kiziltepe U, Eyiletten Z, Durdu MS, et al. Comparative study of microfibrillar collagen hemostat (Colgel) and oxidized cellulose (Surgicel) in high transfusion-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Sep;126(3):666-70.
55. Shinkwin CA, Beasley N, Simo R, Rushton L, Jones NS. Evaluation of Surgicel Nu-knit, Merocel and Vasolene gauze nasal packs: a randomized trial. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):41-3.

56. Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2005 Apr;390(2):114-20.
57. Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel HW, et al. Efficacy and safety of TachoSil as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: a randomised prospective study. *Eur Urol.* 2007 Oct;52(4):1156-63.
58. Maisano F, Kjaergard HK, Bauernschmitt R, Pavie A, Rabago G, Laskar M, et al. TachoSil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Oct;36(4):708-14.
59. Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:60.
60. Woodworth BA, Chandra RK, LeBenger JD, Ilie B, Schlosser RJ. A gelatin-thrombin matrix for hemostasis after endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 2009 Jan-Feb;30(1):49-53.
61. Testini M, Marzaioli R, Lissidini G, Lippolis A, Logoluso F, Gurrado A, et al. The effectiveness of FloSeal matrix hemostatic agent in thyroid surgery: a prospective, randomized, control study. *Langenbecks Arch Surg.* 2009 Sep;394(5):837-42.
62. Raga F, Sanz-Cortes M, Bonilla F, Casan EM, Bonilla-Musoles F. Reducing blood loss at myomectomy with use of a gelatin-thrombin matrix hemostatic sealant. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):356-60.
63. Oz MC, Cosgrove DM, 3rd, Badduke BR, Hill JD, Flannery MR, Palumbo R, et al. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group. *Ann Thorac Surg.* 2000 May;69(5):1376-82.
64. Weaver FA, Hood DB, Zatina M, Messina L, Badduke B. Gelatin-thrombin-based hemostatic sealant for intraoperative bleeding in vascular surgery. *Ann Vasc Surg.* 2002 May;16(3):286-93.
65. Renkens KL, Jr., Payner TD, Leipzig TJ, Feuer H, Morone MA, Koers JM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating a new hemostatic agent for spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Aug 1;26(15):1645-50.
66. Jameson M, Gross CW, Kountakis SE. FloSeal use in endoscopic sinus surgery: effect on postoperative bleeding and synechiae formation. *Am J Otolaryngol.* 2006 Mar-Apr;27(2):86-90.

67. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, Romano V, Visicchio G, De Filippo CM, et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Nov;88(5):1520-6.
68. Mathiasen RA, Cruz RM. Prospective, randomized, controlled clinical trial of a novel matrix hemostatic sealant in children undergoing adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Nov;131(5):601-5.
69. Codispoti M, Mankad PS. Significant merits of a fibrin sealant in the presence of coagulopathy following paediatric cardiac surgery: randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Aug;22(2):200-5.
70. Albala DM, Lawson JH. Recent clinical and investigational applications of fibrin sealant in selected surgical specialties. *J Am Coll Surg.* 2006 Apr;202(4):685-97.
71. Kumar U, Albala DM. Fibrin glue applications in urology. *Curr Urol Rep.* 2001 Feb;2(1):79-82.
72. Lee MG, Provost DA, Jones DB. Use of fibrin sealant in laparoscopic gastric bypass for the morbidly obese. *Obes Surg.* 2004 Nov-Dec;14(10):1321-6.
73. Clark RA. Fibrin sealant in wound repair: a systematic survey of the literature. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000 Oct;9(10):2371-92.
74. Hanks JB, Kjaergard HK, Hollingsbee DA. A comparison of the haemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant with oxidised cellulose (Surgicel) in multiple surgical procedures. *Eur Surg Res.* 2003 Sep-Oct;35(5):439-44.
75. Kjaergard HK, Trumbull HR. Vivostat system autologous fibrin sealant: preliminary study in elective coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998 Aug;66(2):482-6.
76. Kjaergard HK, Trumbull HR. Bleeding from the sternal marrow can be stopped using vivostat patient-derived fibrin sealant. *Ann Thorac Surg.* 2000 Apr;69(4):1173-5.
77. Drake DB, Wong LG. Hemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant on split-thickness skin graft donor sites. *Ann Plast Surg.* 2003 Apr;50(4):367-72.
78. Lassen MR, Solgaard S, Kjersgaard AG, Olsen C, Lind B, Mittet K, et al. A pilot study of the effects of Vivostat patient-derived fibrin sealant in reducing blood loss in primary hip arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006 Jul;12(3):352-7.
79. Kraus TW, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Berberat P, Buchler MW. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues, and sealants in hepatobiliary surgery. *J Am Coll Surg.* 2005 Mar;200(3):418-27.

80. Burgot G, Acar L, Chouly C. U.V. Développement du médicament. Faculté de pharmacie de Rennes; Juin 2007.
81. Durand M, Seris E. Le marquage CE. IRBM. 2010;31:30-5.
82. Journal officiel de l'Union Européenne. Directive 93/42/CEE du parlement européen et du conseil. 14 Juin 1993.
83. Journal officiel de l'Union Européenne. Directive 90/385/CE du parlement européen et du conseil. 20 juillet 1990.
84. Audry A, Ghislain J-C. Le dispositif médical. 1ère ed. Paris: Presses Universitaires de France; Septembre 2009.
85. Samama CM. Conduites pratiques en hémostase et thrombose. 3è ed. Paris: Alinéa; 2008.
86. AFNOR. Evaluation biologique des dispositifs médicaux Partie 4 : Choix des essais concernant les interactions avec le sang. NF EN ISO 10993-4. Décembre 2009.
87. Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, Johnson PC. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. J Surg Res. 1996 Dec;66(2):100-8.
88. Solheim E, Anfinsen OG, Holmsen H, Sudmann E. Effect of local hemostatics on platelet aggregation. Eur Surg Res. 1991;23(1):45-50.
89. Elalamy I, Lecrubier C. Effets de deux pansements sur les fonctions des plaquettes humaines. Journal des plaies et cicatrisations. 2000 Septembre;5(24):1-4.

Nom Prénoms : TOLLEC Sophie, Anne, Françoise

Titre du mémoire-thèse : EVALUATION DES HEMOSTATIQUES CHIRURGICAUX AU CHU DE NANTES : DE L'ANALYSE IN VITRO A LA SYNTHESE PRATIQUE

Résumé du mémoire-thèse :

Les hémostatiques chirurgicaux représentent une classe vaste et hétérogène. Leur évaluation est souvent limitée. Malgré la multiplication des produits commercialisés, il n'existe pas de consensus permettant d'orienter le choix d'un hémostatique en fonction de l'indication.

L'objet de ce travail est de proposer une démarche d'évaluation argumentée des agents hémostatiques chirurgicaux, de façon à amorcer une discussion sur leur bon usage.

Après un état des lieux des hémostatiques chirurgicaux actuellement commercialisés et une évaluation de leur consommation au CHU de Nantes, une comparaison des indications revendiquées au regard de la littérature a été réalisée. Cette étape a été suivie d'une analyse de la performance in vitro d'une sélection d'hémostatiques chirurgicaux référencés dans l'établissement. Ceci a abouti à une proposition de classement selon des critères prédéfinis d'évaluation. Les résultats montrent des discordances entre la consommation réelle au CHU de Nantes et les scores obtenus pour chacun des hémostatiques. Il résulte de ce travail que l'usage de ces produits reste subjectif au regard de leurs performances.

Cette modélisation va permettre d'amorcer une discussion au sein de la COMEDIMS dans le but d'aboutir à des critères de choix objectifs et rationnels.

Mots-clés : HEMOSTATIQUES, CHIRURGIE, EVALUATION, IN VITRO, CLINIQUE, SYNTHESE, MODELISATION

Jury :

Président :

Mr Gaël GRIMANDI – Professeur de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury :

Mr Kamel-Olivier SELLAL – Praticien Hospitalier Pharmacien
CHU de Nantes

Mme Véronique ANNAIX – Maître de Conférences de Biochimie Générale et Clinique
Faculté de Pharmacie d'Angers

Mr Daniel DUVEAU – Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Faculté de Médecine de Nantes

Mr Marc TROSSAERT – Praticien Hospitalier Médecin Biologiste
CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 1, rue Linné 44100 Nantes