

La place des colles et tissus biologiques dans la pratique urologique

Séance plénière du jeudi 17 novembre : le point sur les colles et tissus biologiques,
à 11h30, salle Bordeaux

Contact AFU : Pr Arnaud Méjean (Paris) arnaud.mejean@egp.aphp.fr

Les hémostatiques chirurgicaux sont indiqués en chirurgie pour améliorer l'hémostase lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes. Quelles sont les différentes familles d'hémostatiques chirurgicaux ? Dans quelles indications les utiliser ?

Les recommandations du groupe d'experts de la HAS, auquel l'AFU a participé, sont jointes en annexe. Elles définissent précisément la place des hémostatiques chirurgicaux dans la stratégie thérapeutique.

1. Quelques rappels sur l'hémostase :

L'hémostase désigne à la fois l'arrêt de l'hémorragie et les mécanismes biologiques qui interviennent pour que l'hémorragie cesse.

L'hémostase primaire débute par la diminution du calibre des vaisseaux (vasoconstriction). L'accumulation de plaquettes consécutive entraîne la formation d'un thrombus.

La coagulation est obtenue par une chaîne de réactions enzymatiques mettant en jeu les protéines plasmatiques (facteurs de coagulation). Au bout de la chaîne, la formation d'un caillot de fibrine, insoluble, arrête le saignement.

Les colles et biomatériaux hémostatiques chirurgicaux reproduisent ou stimulent ces phénomènes biologiques, ou bien agissent de manière mécanique pour contribuer à l'hémostase.

2. Les hémostatiques chirurgicaux :

Ils sont indiqués pour améliorer l'hémostase lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes (Lire *Hémostatiques chirurgicaux : un traitement de dernière intention*, HAS 2010).

Ils agissent en renforçant les mécanismes naturels.

Les colles :

Il existe des colles biologiques et des colles d'origine synthétique ou semi-synthétique.

Les colles biologiques : elles contiennent principalement des protéines plasmatiques coagulables, d'origine humaine. Elles ont le statut de Médicament dérivé du sang et sont soumises à AMM ainsi qu'à des critères de traçabilité qui entraînent un coût important.

Les colles d'origine semi-synthétique ou synthétique : il existe 3 familles de molécules : les aldéhydes, les polyéthylènes de glycol et les cyanocrylates.

Les aldéhydes permettent de créer, par réaction chimique, un pontage stable entre les protéines tissulaires.

Les polyéthylènes de glycol (PEG) polymérisent et forment une barrière mécanique.

Les cyanocrylates polymérisent sous l'action d'un catalyseur et durcissent pour former un film qui adhère aux tissus et prévient les saignements, par occlusion mécanique du flux sanguin.

Les produits d'origine animale :

Ce sont les collagènes et les gélatines. Ils ont le statut de dispositifs médicaux.

Les collagènes : le collagène est une protéine fibreuse possédant une action sur l'hémostase primaire. Les plaquettes adhèrent aux fibrilles du collagène, ce qui permet la formation du clou plaquettaire. Il agit aussi sur les mécanismes de coagulation. Ces dispositifs hémostatiques stériles sont réalisés à partir de derme ou de tendons d'Achille d'origine bovine, purifiés et séchés.

Les gélatines : ces dispositifs stériles sont réalisés à partir de la transformation de collagène d'origine bovine. L'action de la gélatine est mécanique : au contact du sang, elle se transforme en un bouchon gélatineux qui stoppe l'écoulement sanguin. La gélatine se résorbe intégralement en quelques semaines.

Il existe un dispositif qui associe gélatine et thrombine (dérivé sanguin) pour agir en renforçant, par ailleurs, l'hémostase physiologique. Le sang qui circule entre les granules de gélatine se trouve localement exposé à des concentrations élevées de thrombine. Celle-ci intervient pour transformer le fibrinogène (un facteur de coagulation) en fibrine et favorise la formation d'un caillot.

Les produits d'origine végétale :

Les celluloses : la cellulose est un polysaccharide extrait du bois. Les dispositifs médicaux stériles sont obtenus à partir de fibres extrudées puis tissées.

Les alginates : ce sont des polysaccharides extraits d'algues brunes. Le fil d'alginate extrudé (filage à chaud) est ensuite plongé dans une solution calcique. Ils agissent par gélification et favorisent la cicatrisation.

Les autres polysaccharides : il existe aussi un dispositif médical stérile composé de microsphères hydrophiles synthétisées à partir de polysaccharides végétaux purifiés.

3. Les indications des hémostatiques

L'Agence Européenne d'Évaluation du Médicament (EMA) a distingué certaines situations générales pour lesquelles les colles biologiques (dérivées de produits sanguins) sont particulièrement utilisées, en complément aux techniques conventionnelles :

- lorsque la suture est difficile à réaliser ou si une adhésion est nécessaire (par exemple dans le cas de blessure importante, ou avec des organes parenchymateux comme le foie ou les poumons) ;
- lorsque l'hémostase est critique (par exemple en neurochirurgie) ;
- lorsque la coagulation physiologique du patient est altérée.

Le tableau suivant résume les situations chirurgicales dans lesquelles les MDS et les DM sont indiqués.

Tableau 1 : Synthèse des indications des MDS et DM en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase*.

Produits à base de :	Nom de marque	Adjuvant de l'hémostase		Adhésion, collage ou renforcement tissulaire	
		Toutes chirurgies**	Chirurgie vasculaire	Toutes chirurgies**	
Fibrinogène et thrombine	TISSUCOL KIT, QUIXIL	X			
	BERIPLAST, TACHOSIL	X	X		X
	EVICEL	X	X		
Collagène		X			
Gélatine +/- thrombine		X			
Cellulose		X			
Polysaccharides	HEMOSTASE MPH	X			
Fibrine autologue	VIVOSTAT	X	X		X
Aldéhyde	BIOGLUE		X		X
	GRF		X		Chirurgie cardiaque
PEG	COSEAL, VASCUSEAL		X		
Cyanoacrylate	GLUBRAN		X		X
	OMNEX		X		

* Se reporter aux RCP et aux notices CE en Annexes 3 et 4 pour obtenir le libellé exact des indications de ces produits.

** Sauf contre-indications spécifiques à un produit (cf. liste des contre-indications § II.3.4).

Dans son rapport sur les hémostatiques chirurgicaux publié en juin 2011, la HAS précise que ceux-ci ne doivent être utilisés qu'en dernière intention, lorsque l'hémostase devient critique malgré la mise en œuvre de toutes les méthodes d'hémostase conventionnelles (lire extrait des conclusions du rapport de la HAS, ci-après).

Extrait du rapport d'évaluation technologique de la HAS sur les hémostatiques chirurgicaux

« Les experts ont estimé que l'amélioration, globalement constatée sur la rapidité d'obtention de l'hémostase et la réduction des pertes sanguines, grâce à l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase, étaient d'un niveau cliniquement modeste dans les situations étudiées. » (*Hémostatiques chirurgicaux*, HAS 2011, P 86)

« Les experts ont considéré que les données de la littérature ne permettaient pas de démontrer une diminution du recours aux transfusions sanguines. (...)

Pour les raisons évoquées précédemment, les experts ont souligné que les données de la littérature ne permettent pas de démontrer que les hémostatiques chirurgicaux améliorent le pronostic du patient en termes de complications, de reprises chirurgicales ou de mortalité. En l'absence de données robustes, les experts ont considéré également qu'il n'était pas démontré que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux contribue à la réduction de la durée d'intervention et/ou d'hospitalisation » (*Hémostatiques chirurgicaux*, HAS 2011, P 87).

En l'état actuel des connaissances et en l'absence d'évaluation satisfaisante du bénéfice/risque dans ces situations, la HAS considère que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux n'est pas recommandée :

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

Les hémostatiques chirurgicaux ne doivent être considérés que comme des méthodes complémentaires aux techniques conventionnelles d'hémostase. La HAS préconise leur utilisation uniquement en dernière intention, en complément des méthodes conventionnelles, dans les situations de recours. Elles correspondent à des situations dans lesquelles la gestion de l'hémostase locale devient critique, malgré la mise en œuvre de toutes les méthodes conventionnelles d'hémostase utilisables. Même si ces produits n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique (difficilement réalisable) dans ces situations à risque, leur niveau d'efficacité potentielle, même modeste, suffit à imposer leur utilisation face à l'absence d'autre thérapeutique disponible. Des cas particuliers, faisant l'objet d'une utilisation consensuelle ou de recommandations de sociétés scientifiques, ont également pu être distingués. (*Hémostatiques chirurgicaux*, HAS 2011, P 91)

4. Conclusion :

Actuellement, la place des hémostatiques chirurgicaux en chirurgie urologique reste à définir spécifiquement pour chaque produit par des études prospectives.

Cet idéal théorique se heurte cependant à la faisabilité, et il est vraisemblable que leur utilisation sera définie au cas par cas en fonction des habitudes des chirurgiens et des interventions.

En Annexe : document synthétique de la HAS : *Hémostatiques chirurgicaux, un traitement de dernière intention*.