



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

HEMOSTATIQUES CHIRURGICAUX

Juin 2011

Service Evaluation des Médicaments

Service Evaluation des Dispositifs

TABLE DES MATIÈRES

ÉQUIPE	4
GROUPE DE TRAVAIL	5
GROUPE DE LECTURE	6
SYNTHÈSE	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
PRÉAMBULE	12
I. PRINCIPES DE LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ	12
II. FINANCEMENT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES MÉDICAMENTS DANS LE CADRE DE LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ	12
II.1. Financement en sus des prestations d'hospitalisation	12
II.2. Financement au titre des missions d'intérêt général	13
II.3. Financement au titre des tarifs des Groupes homogènes de séjour	13
INTRODUCTION	14
CONTEXTE	15
I. CHIRURGIE ET HÉMORRAGIE	15
I.1. Facteurs de risque lié à la chirurgie	15
I.2. Facteurs de risque liés aux patients	15
I.3. Prise en charge médicale actuelle de l'hémostase chirurgicale	16
II. HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX : GÉNÉRALITÉS	16
II.1. Classes d'hémostatiques et présentations disponibles	16
II.2. Mécanisme d'action des hémostatiques	20
II.3. Objectifs du traitement et conditions d'utilisation	21
III. CONTEXTE TECHNIQUE-RÉGLEMENTAIRE	24
III.1. Médicaments et Autorisation de mise sur le marché (AMM)	24
III.2. Dispositifs médicaux et marquage CE	24
III.3. Acte	24
III.4. Historique du remboursement	24
MÉTHODE DE TRAVAIL	27
I. OBJECTIFS	27
II. DÉLIMITATION DU SUJET	27
III. QUESTIONS IDENTIFIÉES	27
IV. MÉTHODES	27
V. CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL	28
VI. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SÉLECTION DE LA LITTÉRATURE	28

VI.1. Méthode de la recherche documentaire	28
VI.2. Stratégie et résultats de la recherche documentaire dans les bases de données 29	
VI.3. Recherche manuelle	31
VI.4. Données issues des dossiers fournis par les fabricants	31
VI.5. Grille de sélection des études	32
VI.6. Identification des médicaments et dispositifs médicaux concernés.....	33
VII. ENQUÊTE DE CONSOMMATIONS HOSPITALIÈRES.....	33
ÉVALUATION – ANALYSE DES DONNÉES	34
I. DONNÉES DE CONSOMMATIONS.....	34
II. SÉLECTION DES ARTICLES	35
III. ANALYSE DES DONNÉES D’EFFICACITÉ DE LA LITTÉRATURE	36
III.1. Préambule réglementaire sur les hémostatiques	36
III.2. Recommandations pour la pratique clinique	37
III.3. Méta-analyse.....	37
III.4. Études randomisées contrôlées	39
IV. ANALYSE DES DONNÉES DE TOLÉRANCE.....	79
IV.1. Médicaments dérivés du sang.....	79
IV.2. Dispositifs médicaux	82
POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	84
I. COMMENTAIRES GÉNÉRAUX SUR LA LITTÉRATURE	84
II. INTÉRÊT DES HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX ET PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE	86
III. STRATÉGIE DE CHOIX DES PRODUITS	90
CONCLUSION GÉNÉRALE – AVIS DE LA HAS	91
ANNEXE 1 : HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX À ACTION SPÉCIFIQUE SUR LA COAGULATION	92
ANNEXE 2 : HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX NON SPÉCIFIQUES DE LA COAGULATION	93
ANNEXE 3 : INDICATIONS DE L’AMM	95
ANNEXE 4 : INDICATION DES NOTICES CE	96
ANNEXE 5 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES PAR TYPE DE CHIRURGIE ET PAR TYPE DE PRODUIT À L’ÉTUDE	98
ANNEXE 6 : RECHERCHE DE RECOMMANDATIONS ET/OU D’ÉVALUATIONS TECHNOLOGIQUES SUR INTERNET : LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS	99
RÉFÉRENCES	101

ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par Romain AUBOURG (chef de projet, service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 36, r.aubourg@has-sante.fr) avec la collaboration de Sandrine BOUCHÉ (chef de projet, service évaluation des dispositifs) et de Jade PUTZOLU (chef de projet, service évaluation des médicaments).

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Sophie Despeyroux, documentaliste, et Renée Cardoso, assistante documentaliste.

M^{me} Stéphanie LUZIO a participé à l'organisation des réunions du groupe de travail et était en charge des travaux de secrétariat.

Chef du service évaluation des dispositifs : Docteur Catherine DENIS (tél. : 01 55 93 37 40, e-mail : c.denis@has-sante.fr).

Adjoint au chef de service : Hubert GALMICHE (tél. : 01 55 93 37 48, e-mail : h.galmiche@has-sante.fr).

Chef du service évaluation des médicaments : Docteur Anne D'ANDON.

Chef du service documentation : Frédérique PAGÈS.

GROUPE DE TRAVAIL

- D^r X Armoiry, pharmacien hospitalier, Lyon ;
- D^r T. Bège, chirurgien digestif, Marseille ;
- P^r F. Chapuis, méthodologiste, Lyon ;
- P^r O. Farges, chirurgien digestif, Clichy ;
- P^r A. Feki, chirurgien dentiste, Strasbourg ;
- D^r JM. Herve, chirurgien urologue, Suresnes ;
- P^r B. Jude, hémobiologiste, Lille ;
- P^r D. Maitrot, neurochirurgien, ancien membre référent de la CNEDIMTS, Strasbourg ;
- P^r M. Marchand, chirurgien cardiaque, Tours ;
- P^r PM. Mertes, anesthésiste-réanimateur, Nancy ;
- P^r C. Partensky, chirurgien digestif, membre référent de la CNEDIMTS, Lyon ;
- D^r J. Percodani, ORL, Toulouse ;
- D^r G. Pouit, chirurgien maxillofacial, Rennes ;
- P^r T. Reix, chirurgien vasculaire, membre de la CNEDIMTS, Amiens ;
- P^r C. de Riberolles, chirurgien cardiaque, Clermont-Ferrand.

À également participé aux réflexions du groupe de travail :

- P^r A. Bernard, chirurgien thoracique, vice-président de la CNEDIMTS, Dijon ;
- P^r P. Cornu, neurochirurgien, Paris .

Conformément au décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004 (art. R. 161-84 à R. 161-86 du Code de la Sécurité sociale), tous les membres du groupe ont rempli une déclaration publique d'intérêts, dont l'objet est de renseigner la HAS sur les éventuels conflits d'intérêts que certains des membres du groupe pourraient présenter avec un fabricant.

Ces déclarations d'intérêts ont été rendues publiques au début de chaque réunion de groupe et lors de la présentation de la position du groupe de travail en CNEDIMTS et en Commission de la transparence.

Le groupe de travail a été constitué parmi les experts de la HAS et sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées. L'avis du groupe de travail a été validé par chacun de ses membres.

Selon les critères du *Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits* de la HAS, aucun expert n'a déclaré avoir de conflit d'intérêts majeur.

GROUPE DE LECTURE

Le groupe de lecture était composé des professionnels suivants :

- P^r JN. Albertini, chirurgien vasculaire, Saint-Étienne ;
- D^r O. André, chirurgien dentiste, Chambéry ;
- D^r S. Bart, urologue, Pontoise ;
- D^r F. Borie, chirurgien digestif, Nîmes ;
- D^r JL. Briard, chirurgien orthopédique, Rouen ;
- P^r A. Cariou, anesthésiste- réanimateur, Paris ;
- P^r C. Court, chirurgien orthopédique, Le Kremlin-Bicêtre ;
- P^r E. Darai, gynécologue-obstétricien, Paris ;
- P^r V. Darrouzet, ORL, Bordeaux ;
- P^r P. Decq, neurochirurgien, Créteil ;
- D^r P. Donzeau-Gouge, chirurgien cardio-vasculaire, Massy ;
- P^r D. Duveau, chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, Nantes ;
- D^r C. Espagno, neurochirurgien, Cornebarrieu ;
- D^r Y. Goueffic, chirurgien vasculaire, Nantes ;
- D^r P. Jammet, chirurgien maxillo-faciale, Montpellier ;
- P^r R. Jankowsky, ORL, Nancy ;
- P^r P. Journeau, chirurgien orthopédique, Nancy ;
- P^r J. Lansac, gynécologue-obstétricien, Tours ;
- D^r JL. Lorin, chirurgien digestif, Bourg ;
- P^r E. Martinod, chirurgien thoracique, Bobigny ;
- P^r A. Mejean, chirurgien urologue, Paris ;
- P^r P. Paquis, neurochirurgien, Nice ;
- D^r G. Peuch- Lestrade, chirurgien dentiste, Boulogne ;
- D^r JL. Retournard, anesthésiste-réanimateur, Metz ;
- P^r M. Samama, anesthésiste-réanimateur, Paris ;
- D^r O. Sellal, pharmacien hospitalier, Nantes ;
- D^r M. Sellam, chirurgien général, L'Aigle ;
- P^r JJ. Tuech, chirurgien digestif, Rouen ;
- P^r N. Venissac, chirurgien thoracique, Nice.

Consulté en octobre 2010, le groupe de lecture a été constitué parmi les experts de la HAS et sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées.

Le rapport, une fois finalisé, a été soumis à l'avis de chacun des membres du groupe de lecture. Les réponses et commentaires des membres du groupe de lecture concernant le fond et la forme du travail ont été soumis pour discussion au groupe de travail. Au terme de l'analyse, ceux retenus par le groupe de travail ont été intégrés dans la version finale du rapport.

SYNTHÈSE

Contexte

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. Leur champ d'utilisation très large et les nombreux facteurs de risque hémorragique liés à la fois au patient et à la chirurgie expliquent les multiples applications hospitalières de ces produits.

En l'absence de stratégie thérapeutique validée, permettant d'orienter le choix du chirurgien vers le produit le plus adapté à chaque situation, la HAS a décidé de se saisir de l'évaluation de ces produits.

Ce travail a évalué de façon transversale les dispositifs médicaux et les médicaments afin de favoriser le bon usage de tous les hémostatiques chirurgicaux, dont le financement est effectué par les prestations d'hospitalisation.

Objectifs et méthode de travail

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'intérêt et la place des hémostatiques dans la stratégie thérapeutique, et de diffuser cette évaluation aux professionnels concernés.

Cette évaluation a porté sur une classe de médicaments à base de fibrinogène et thrombine humains et sur 8 classes de dispositifs médicaux (DM) : à base d'aldéhydes, de cyanoacrylates, de PEG, d'alginate, de cellulose, de collagène, de gélatine (associée ou non à la thrombine) ou de polysaccharides. Les dispositifs de préparation automatisée de fibrine autologue ont également été inclus.

L'évaluation s'est fondée sur les sources d'information suivantes :

- une enquête préliminaire de consommations hospitalières ;
- une revue systématique de la littérature ;
- l'analyse de dossiers déposés par les firmes ;
- le recours à l'expertise des professionnels de santé, réunis dans un groupe de travail multidisciplinaire dédié au sujet ;
- la consultation d'un groupe de lecture.

Les critères d'évaluation retenus pour mesurer l'impact des hémostatiques ont été le succès de l'hémostase en fonction du temps, le volume des pertes sanguines, le recours aux transfusions sanguines, les complications, les durées d'interventions et d'hospitalisations. Les fuites liquidiennes autres que sanguines (air, bile, lymphé, liquide céphalo-rachidien, etc.) n'ont pas été prises en compte dans le contexte de cette évaluation.

Évaluation – Analyse des données de la littérature

Une méta-analyse et 52 études contrôlées randomisées (correspondant à 55 publications) ont été sélectionnées, dont 19 études en chirurgie cardiaque ou vasculaire, 11 en ORL, 5 en chirurgie digestive, 4 en chirurgie rénale, 4 en chirurgie orthopédique, 3 en chirurgie buccale et maxillo-faciale et 1 en gynécologie. Aucun hémostatique chirurgical n'a été évalué dans une étude randomisée en neurochirurgie (en-dehors de la chirurgie du rachis). Cinq autres études ont inclus des patients dans plusieurs types de chirurgies. Environ la moitié des études retenues ont concerné des médicaments dérivés du sang et l'autre moitié des dispositifs médicaux.

Les études disponibles ont principalement évalué les hémostatiques chirurgicaux en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase par rapport aux méthodes conventionnelles seules. Dix-neuf études ont comparé des hémostatiques chirurgicaux entre eux, mais aucune n'a comparé de produits d'une même classe à l'exception de produits à base de gélatine.

Dans la plupart des études, de nombreux biais potentiels n'ont pas été contrôlés, et les facteurs influençant la gestion de l'hémostase n'ont pas été suffisamment décrits. La transposabilité des résultats des études a également été limitée par l'évolution des techniques et du matériel utilisé, rendant obsolète certaines études. Le niveau de preuve des études a largement varié selon le type de produit et le type de chirurgie. Aucun hémostatique chirurgical n'a été évalué dans une étude randomisée en neurochirurgie. Globalement, peu d'études de méthodologie robuste étaient disponibles. Seuls les médicaments dérivés du sang (colles biologiques et éponge médicamenteuse), certaines colles synthétiques et un DM à base de gélatine associée à la thrombine ont été évalués dans au moins une étude de bon niveau de preuve, par rapport à un traitement contrôle, en chirurgie cardiaque, vasculaire, hépatique, rénale ou orthopédique.

L'effet des hémostatiques a principalement été mesuré en termes de taux de succès de l'hémostase, en fonction du temps et de volume des pertes sanguines per et/ou postopératoires. Ce type de paramètre a été analysé en tant que critère principal dans les études de meilleur niveau de preuve. Néanmoins, quelle que soit la qualité des études, les résultats sur ces critères ont montré une supériorité statistiquement significative du traitement à l'étude en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase par rapport à l'utilisation de ces méthodes seules. Les critères de morbi-mortalité (recours à la transfusion sanguine, récidives hémorragiques, autres complications) et médico-économique (durées d'intervention et d'hospitalisation) ont rarement été mesurés ou au mieux en tant que critère secondaire. Pour ces raisons, les conclusions de la méta-analyse et les résultats des études sur ces paramètres ont été interprétés avec prudence.

Position du groupe de travail

Les experts ont commenté les données disponibles de la littérature, en prenant en compte les problématiques de gestion de l'hémostase dans le contexte particulier lié à chaque type de chirurgie.

Dans toutes les situations étudiées, ils ont estimé que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux, en complément des méthodes conventionnelles, n'apportait qu'une amélioration cliniquement modeste sur la rapidité d'obtention de l'hémostase et la réduction des pertes sanguines par rapport aux méthodes conventionnelles seules.

Les données de la littérature n'ont pas permis de démontrer que l'emploi des hémostatiques chirurgicaux diminuait le recours aux transfusions sanguines ou le pronostic du patient en termes de complications, de reprises chirurgicales ou de mortalité. De même, en l'absence de donnée robuste, il n'a pas été mis en évidence que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux contribuait à la réduction de la durée d'intervention et/ou d'hospitalisation.

Pour décrire la place des hémostatiques chirurgicaux dans la stratégie thérapeutique, le groupe de travail a distingué les différents types de situations pouvant justifier ou non de l'utilisation d'un hémostatique.

Au vu des données scientifiques insuffisantes en termes de morbi-mortalité et de leur expérience clinique, les membres du groupe de travail ont considéré que l'intérêt d'utiliser des hémostatiques chirurgicaux en l'absence de saignement identifié n'était pas démontré.

En particulier, aucune donnée de la littérature n'a permis de justifier l'emploi de ces produits en l'absence de saignement pour améliorer la sécurité de l'hémostase au niveau des lignes de sutures vasculaires ou sur une tranche de résection d'un organe plein.

En présence d'un saignement identifié, les experts ont estimé que l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux en alternative à une méthode d'hémostase conventionnelle, n'était pas pertinente. L'intérêt de ces produits, dans ce type de situation, reste à démontrer selon le groupe de travail.

Les experts ont considéré que les hémostatiques chirurgicaux pouvaient être utilisés de manière non systématique, en complément des méthodes conventionnelles pour contrôler un saignement. Ils ont souligné que l'intérêt clinique de l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux existait dans un nombre limité de situations. Elles correspondent aux circonstances durant lesquelles la gestion locale de l'hémostase devient critique en raison :

- du caractère incontrôlable du saignement, malgré la mise en œuvre des méthodes d'hémostase chirurgicales conventionnelles adaptées ;
- de l'existence de troubles de l'hémostase induits par l'abondance et/ou la persistance du saignement et nécessitant une prise en charge par voie systémique.

Les hémostatiques chirurgicaux constituent alors un traitement local de l'hémostase, dont l'utilisation ne se justifie qu'en dernière intention en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase.

Plusieurs cas particuliers ont également été distingués par le groupe de travail.

Sur la base de recommandations professionnelles, le recours à des hémostatiques locaux (résorbables) a été conseillé en odontostomatologie chez les patients sous antiagrégant plaquettaire et recommandé en chirurgie bucco-dentaire chez les patients sous AVK.

Selon les experts, dans les dissections aiguës de l'aorte, les colles à base d'aldéhydes ont été considérées comme utiles pour assurer la reconstruction tissulaire en association aux méthodes conventionnelles (pratique consensuelle).

En neurochirurgie, les hémostatiques chirurgicaux sont employés en pratique en complément des méthodes conventionnelles pour contrôler les saignements au niveau du névraxe, en raison de la nécessité absolue d'obtenir une hémostase fiable. Néanmoins, l'absence d'étude de haut niveau de preuve n'a pas permis de définir la place de ces produits dans la stratégie de gestion des moyens d'hémostase, et des études randomisées contrôlées sont attendues pour préciser quels sont les produits les plus utiles et dans quelles situations.

La démonstration de l'intérêt clinique de ces produits dans de nouvelles situations chirurgicales doit faire appel à des études cliniques méthodologiquement bien construites. En l'absence d'étude de bon niveau de preuve disponible ou réalisable, toutes autres situations spécifiques pouvant justifier l'utilisation d'un de ces produits devraient faire l'objet de consensus d'experts.

Concernant le choix des produits à utiliser, les données comparatives ont été insuffisantes pour établir la supériorité d'un hémostatique par rapport à un autre. En l'absence de produit « idéal » et au vu des données disponibles, le groupe de travail n'a pu formuler de stratégie pour privilégier un produit ou une classe d'hémostatique chirurgical.

En l'absence d'étude réalisée spécifiquement dans des populations particulières, comme par exemple les enfants ou les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, il n'a également pas été possible, pour les experts, de préciser quels hémostatiques seraient à privilégier dans ces populations.

Conclusions de la HAS

Le manque d'études de haut niveau de preuves réalisées dans le contexte chirurgical actuel et la pertinence limitée des résultats ont été déplorés. De ce fait, l'évaluation de l'intérêt de ces produits dans la stratégie thérapeutique s'appuie principalement sur l'expertise des professionnels de santé.

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 dans les situations de recours.

Des cas particuliers, faisant l'objet d'une utilisation consensuelle ou de recommandations de sociétés scientifiques, ont également pu être distingués. Afin de valider l'intérêt clinique de ces produits dans de nouvelles situations chirurgicales, des études cliniques méthodologiquement bien construites devraient être menées.

La revue de la littérature et l'expérience des membres du groupe de travail n'ont pas permis de recommander, dans une situation donnée ou pour une population particulière, un produit ou une classe d'hémostatiques.

Dans un souci de bon usage, un meilleur suivi, avec le recueil des données sur l'exposition aux hémostatiques chirurgicaux dans le dossier médico-chirurgical du patient, devrait être réalisé. Sa mise en place de manière systématique devrait permettre d'éviter une perte d'information utile.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP	Agent antiagrégant plaquettaire
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APPAMED	Syndicat de l'industrie des dispositifs de soins médicaux
ASMR	Amélioration du service médical rendu
AVK	Antivitamine K
CEC	Circulation extracorporelle
CEPP	Commission d'évaluation des produits et prestations
CNEDiMST	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (ex-CEPP)
CSS	Code de la Sécurité sociale
DM	Dispositif médical
DMIA	Dispositif médical implantable actif
EMA	Agence européenne d'évaluation du médicament
FXIIIa	Facteur XIII activé
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
INR	<i>International normalized ratio</i>
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEEM	Les Entreprises du médicament
LPPR	Liste de produits et prestations remboursables
MDS	Médicament dérivé du sang
NA	Non applicable
ND	Non déterminé
NSN	Nombre de sujets nécessaires
PTFE	Polytétrafluoréthylène
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PEG	Polyéthylène Glycol
PV	Pharmacovigilance
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RCP	Résumé des caractéristiques produits
RR	Risque relatif
SA	Service attendu
SED	Service évaluation des dispositifs
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SR	Service rendu
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
TCA	Temps de céphaline avec activateur
TP	Temps de prothrombine

PRÉAMBULE

I. PRINCIPES DE LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ

La mise en place, depuis 2004, de la tarification à l'activité (T2A) a modifié les modalités de financement applicables aux établissements de santé exerçant les activités de médecine, chirurgie et obstétrique.

Cette réforme des modalités de financement des établissements de santé a consisté en la mise en place d'un système mixte d'allocation des ressources associant :

- un financement directement lié à la nature et au volume de l'activité ;
- un financement sous forme de dotations ;
- un financement mixte sous forme de forfaits annuels/tarifs de prestations.

La T2A, ayant pour objet de mettre en adéquation les financements alloués avec les ressources mobilisées par l'établissement pour la prise en charge du patient, le choix a été de faire reposer la plus grande partie du financement sur l'activité effectivement réalisée. Ces derniers sont directement liés à l'activité et prennent la forme de prestations d'hospitalisation, d'une part, et de paiements en sus, d'autre part.

Chaque séjour donne ainsi lieu à la facturation par l'établissement d'un Groupe homogène de séjour (GHS), qui constitue un tarif défini chaque année au niveau national. Les tarifs des GHS reposent sur la classification des Groupes homogènes de malades (GHM) du PMSI. Cette classification évolue régulièrement, au fur et à mesure de l'évolution des pratiques médicales, afin de permettre la description de l'activité la plus fine et la plus précise possible. La 11^e version de la classification a ainsi été publiée au Journal Officiel par arrêté du 19 février 2009.

II. FINANCEMENT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES MÉDICAMENTS DANS LE CADRE DE LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ

Les dispositifs médicaux et les médicaments sont financés au moyen de la tarification à l'activité selon trois modalités :

- au titre des tarifs des GHS ;
- en sus des prestations d'hospitalisation ;
- au titre des missions d'intérêt général.

II.1. Financement en sus des prestations d'hospitalisation

Seuls certains produits, dont la liste est fixée au niveau national par voie d'arrêté, font l'objet d'un remboursement à 100 % en sus des prestations d'hospitalisation. Ces dispositifs médicaux et médicaments doivent être inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables en sus des prestations d'hospitalisation visée à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité sociale.

Cette inscription est décidée par le ministre, sur la base d'une recommandation écrite du conseil de l'hospitalisation.

La liste des produits facturables en sus constitue un ensemble évolutif, lié à la diffusion de l'innovation et au cycle de vie des produits. Ceci implique l'enrichissement de la liste lors de l'apparition sur le marché de nouveaux produits et, inversement, la réintégration dans les tarifs des produits dont l'usage se généralise.

L'ensemble des dispositifs médicaux et médicaments a vocation à être réintégré dans les groupes homogènes de séjour.

II.2. Financement au titre des missions d'intérêt général

Seuls quelques rares produits (en général les innovations) font l'objet d'un financement de ce type. Ce financement est effectué sur la base des missions d'intérêt général, au titre des activités de soins réalisées à des fins expérimentales ou de la dispensation de soins non couverts par les nomenclatures ou les tarifs.

II.3. Financement au titre des tarifs des Groupes homogènes de séjour

Comme pour la grande majorité des autres dispositifs et médicaments prescrits ou utilisés au cours d'une hospitalisation, le financement des hémostatiques chirurgicaux, quel que soit leur statut, est inclus dans le tarif des Groupes homogènes de séjour. L'ensemble des autres charges, liées à la prise en charge du patient hospitalisé, est également intégré dans le tarif global du groupe homogène de séjour.

Pour être disponibles à l'hôpital, les médicaments doivent au préalable être inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette liste est établie par arrêté conjoint des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale ; après avis de la Commission de la transparence (CSS R. 163-2).

L'avis de cette commission comporte notamment l'appréciation du bien-fondé, au regard du service médical rendu, de l'inscription du médicament, indication par indication. Cette appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

L'avis comporte également l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament par rapport aux alternatives disponibles (CSS R. 163-3 et -18).

À la différence des médicaments, les dispositifs médicaux utilisés dans les hôpitaux, pris en charge par l'Assurance maladie dans le cadre des GHS ne nécessitent pas d'évaluation préalable par la HAS.

INTRODUCTION

Les hémostatiques chirurgicaux ont un champ d'utilisation très large expliquant les multiples applications hospitalières de ces produits. Les produits disponibles sont nombreux sur le marché. Ils se distinguent par la diversité de leurs statuts, origines, modes d'action, présentations, indications et par les risques liés à leur utilisation. Leur financement est inclus dans le tarif des Groupes homogènes de séjour.

Malgré ce contexte, il n'existe aucune stratégie thérapeutique validée pour orienter le chirurgien vers l'intérêt de l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux et vers le choix du ou des produit(s) le(s) plus adapté(s) à chaque situation. Dans ces conditions, la diversité des situations cliniques et des produits éligibles constitue un frein à l'utilisation raisonnée des hémostatiques chirurgicaux. La HAS a donc décidé de se saisir de l'évaluation de ces produits dans la prise en charge de l'hémostase locale peropératoire.

L'objectif thérapeutique des hémostatiques chirurgicaux étant similaire quel que soit leur statut (dispositif médical ou médicament), cette évaluation a été envisagée de façon transversale, et visera à être une évaluation couplée des dispositifs médicaux et des médicaments, afin de favoriser le bon usage des hémostatiques chirurgicaux.

CONTEXTE

I. CHIRURGIE ET HÉMORRAGIE

Même si toute effusion de sang en dehors d'un vaisseau sanguin peut être considérée comme une hémorragie et ce quel que soit le volume (1), la notion de chirurgie hémorragique n'est, quant à elle, pas définie de manière précise et consensuelle. Les conséquences cliniques ou thérapeutiques des saignements sont néanmoins utilisées pour hiérarchiser le caractère hémorragique d'une chirurgie. La nécessité de recourir à la transfusion sanguine, pour maintenir l'homéostasie du patient, est un critère utilisé pour classer les chirurgies comme hémorragiques (2). Les interventions, pour lesquelles la survenue d'une hémorragie est exceptionnelle, mais dont la survenue brutale et l'abondance engagent le pronostic vital du patient, sont également regroupées sous cette terminologie (2).

Le risque hémorragique reste cependant difficile à estimer, en raison du nombre et de la variabilité des paramètres pouvant l'influencer.

I.1. Facteurs de risque lié à la chirurgie

Le niveau de risque hémorragique varie en fonction du type et des modalités de l'intervention (3,4). La nature des tissus et la vascularisation des organes opérés peuvent majorer le risque dans un certain nombre d'interventions comme dans :

- les chirurgies partielles d'organe plein ;
- les chirurgies néoplasiques ;
- les chirurgies de tissus fragiles ou friables ;
- les réinterventions.

Certaines modalités de l'intervention peuvent également modifier le niveau de risque hémorragique comme :

- la voie d'abord choisie (chirurgie en ouvert, endoscopique, endovasculaire, etc.) ;
- les mesures préventives réalisées ;
- la prise en charge par l'anesthésiste (protocole d'héparinisation, etc.) ;
- la gestion de la perfusion tissulaire (circulation extracorporelle, ischémie/reperfusion, clampage) et de la température du patient (hypothermie) ;
- l'expérience du chirurgien.

I.2. Facteurs de risque liés aux patients

Certains facteurs de risque propres aux patients sont également en cause dans l'augmentation du risque hémorragique (2) avec une fréquence variable comme :

- les anomalies de l'hémostase ou de la coagulation constitutives (rares) : hémophilie A et B, maladie de Willebrand, autres troubles de l'hémostase ;
- les déficits acquis (beaucoup plus fréquents) : dysfonction plaquettaire, hémodilution, consommation de facteurs, fibrinolyse ;
- les comorbidités : insuffisance hépatique, insuffisance rénale ;
- les médicaments en cours (de plus en plus fréquent) : antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, etc.), anticoagulant (antivitamine K, héparine, danaparoïde, dabigatran, rivaroxaban, etc.).

I.3. Prise en charge médicale actuelle de l'hémostase chirurgicale

Toute procédure chirurgicale doit se terminer par l'obtention d'une hémostase complète et soigneuse du champ opératoire. La gestion de l'hémostase chirurgicale est réalisée en première intention par des méthodes conventionnelles. Différents outils sont à la disposition du chirurgien, des plus simples aux plus élaborés :

- mécaniques :
 - o pression ;
 - o sutures et ligature des vaisseaux (fils, agrafes ou clips).
- thermiques :
 - o par production de courants électriques alternatifs à haute fréquence :
 - électrocoagulation mono et bipolaire, qui utilise la résistance tissulaire au passage du courant pour générer une élévation thermique localisée ;
 - électrocoagulation par plasma argon, qui utilise l'effet thermique d'un jet d'argon ionisé sur le tissu.
 - o reposant sur la capacité d'un rayonnement à exciter les molécules tissulaires afin d'obtenir une élévation de température locale (photocoagulateur à infrarouge, etc.).

Lorsque ces techniques d'hémostase chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes, les hémostatiques chirurgicaux peuvent être utilisés en tant que complément de l'hémostase. Aucune donnée, sur la part des hémorragies nécessitant l'usage d'hémostatiques locaux à la suite d'un acte chirurgical, n'a été retrouvée dans la littérature.

II. HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX : GÉNÉRALITÉS

II.1. Classes d'hémostatiques et présentations disponibles

Les médicaments ont été répertoriés grâce aux autorisations de mise sur le marché. En revanche, en l'absence de liste exhaustive des dispositifs médicaux disponibles sur le marché, seuls les produits, ayant été évalués dans au moins une étude clinique spécifique du produit (répondant aux critères de sélection), ont été référencés. Les produits pour lesquels un dossier a été déposé par le fabricant ou le distributeur ont également été mentionnés. Les caractéristiques des produits identifiés sont détaillées dans le tableau de synthèse en *Annexes 1 et 2*.

II.1.1. Produits d'origine humaine

II.1.1.1. Médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains

Ces produits sont obtenus par fractionnement du plasma humain, et ont le statut particulier de Médicament dérivé du sang (MDS).

En France, cinq de ces agents sont disponibles :

- Quatre, dits colles biologiques, sont utilisés sous forme liquide. Ils sont également souvent décrits sous le terme « colle de fibrine » dans la littérature. Ils contiennent principalement des protéines plasmatiques coagulables d'origine humaine : fibrinogène humain, facteur XIII humain, fibronectine humaine et une solution de thrombine humaine conservés séparément. Des substances actives supplémentaires peuvent être ajoutées, en fonction des produits. Il s'agit de l'aprotinine bovine (TISSUCOL KIT, BERIPLAST) et de l'acide tranexamique (QUIXIL).

- Un est présenté sous forme d'éponge médicamenteuse (TACHOSIL). Il s'agit d'une matrice de collagène équin imbibée de fibrinogène et de thrombine humains stabilisés par l'albumine.

- Pour les formes liquides : BERIPLAST, EVICEL, QUIXIL, TISSUCOL KIT :
 - o Conservation :
 - entre +2 et +8°C pendant 2 ans (BERIPLAST, QUIXIL, TISSUCOL KIT) ;
 - à une température inférieure ou égale à -18°C pendant 2 ans ou entre +2 et +8°C après décongélation jusqu'à 25 jours (EVICEL) ou 30 jours, (QUIXIL).
 - o Phase de préparation comprenant :
 - une étape de reconstitution de chacun des mélanges avec le solvant (pour les produits conservés entre +2 et +8°C) ou une phase de décongélation (en cas de conservation à une température $\leq -18^{\circ}\text{C}$) ;
 - une étape de transfert des produits reconstitués dans le système applicateur.
 - o Mélange extemporané des composants au moment de l'application, activant la coagulation instantanée des composants.
 - o Application du mélange directement sous forme liquide au goutte à goutte ou application par vaporisation.
 - o Accessoires disponibles adaptés aux différents modes d'application : seringue applicatrice, appareil pour pulvérisation, applicateur pour chirurgie endoscopique et cœlioscopique en fonction des produits.
- Pour l'éponge médicamenteuse : TACHOSIL
 - o forme prête à l'emploi ;
 - o conservation à température ambiante (3 ans) ;
 - o découpable en fonction des besoins.

II.1.1.2. Préparations de colle de fibrine autologue

Le dispositif médical VIVOSTAT permet la préparation périopératoire automatisée en 30 minutes, de l'ordre de 4 à 6 mL de colle de fibrine autologue à partir de 120 mL de sang du patient. La concentration finale de fibrine est d'environ 20 mg/mL.

Le VIVOSTAT est un dispositif médical composé de :

- une unité « processeur » automatisée qui prépare la colle de fibrine, à partir d'un échantillon de sang préalablement prélevé au malade ;
- une unité « d'application » automatisée qui contrôle les méthodes de diffusion de la fibrine ;
- un kit de préparation à usage unique ;
- un kit d'application à usage unique.

Certains composants du dispositif médical sont marqués CE en classe III et d'autres en classe IIa.

II.1.2. Colles d'origine synthétique

II.1.2.1. Aldéhydes

GRF est une colle bicomposant composée d'un adhésif (gélatine et résorcinol) présenté dans un tube et d'un agent polymérisant (formaldéhyde et glutaraldéhyde) contenu dans un flacon de verre ambré. Le mélange est réalisé directement au niveau du site à coller par application de l'adhésif puis de l'agent polymérisant.

BIOGLUE est une colle composée d'albumine bovine et de glutaraldéhyde, présentée sous forme de seringue prête à l'emploi réalisant extemporanément le mélange au niveau de l'applicateur.

Ces deux colles à base d'aldéhydes sont prêtes à l'emploi et se conservent à température ambiante.

II.1.2.2. Cyanoacrylates

GLUBRAN est une colle composée d'un comonomère résultant du mélange de 2-cyanoacrylate de butyle (NBCA) et de méthacryloxysulfolan (MS) qui va polymériser en milieu humide au contact des tissus. GLUBRAN se présente sous forme de flacon monodose de 6 mL prêt à l'emploi qui doit être conservé à une température comprise entre 0 et +4°C et ne pas être congelé. À température ambiante (20°C), sa durée de conservation maximale est de 72 heures.

OMNEX est composé de 2 monomères de cyanoacrylates (75 % de 2-Octyl Cyanoacrylate et 25 % de ButyleLactoyl Cyanoacrylate) qui polymérisent au contact des tissus. Cette réaction est initiée par un catalyseur présent à l'extrémité du stylo à usage unique.

Ce dispositif prêt à l'emploi doit être conservé à une température inférieure à 30°C, à l'abri de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité.

II.1.2.3. Polyéthylène Glycol

COSEAL est un mélange composé de 2 molécules de Polyéthylène glycol (PEG) (PEGCOH102 et PEGCOH206) qui, en présence de deux solutions tampons (chlorure d'hydrogène et phosphate de sodium/carbonate de sodium), vont se complexer pour former un polymère de PEG (PEGCOH602).

VASCUSEAL est un mélange composé de PEG et de tampon phosphate de sodium qui au contact de la solution de trilycine amine vont polymériser à mesure que le mélange sort par l'extrémité de la seringue.

Une fois reconstituées, les colles COSEAL et VASCUSEAL sont stables respectivement 2 heures et 1 heure, à température ambiante.

II.1.3. Produits d'origine animale

II.1.3.1. Collagène

Ce sont des dispositifs médicaux, stériles, résorbables, composés de collagène, extraits à partir de derme ou de tendons d'Achille d'origine bovine, puis purifiés et séchés.

Ils se présentent sous forme de :

- poudre (AVITENE) ;
- compresses ou éponges (AVITENE plaque, AVITENE ULTRAFOAM éponge, PANGEN compresse) ;
- systèmes d'application adaptés aux procédures endoscopiques (ENDOAVITENE).

Ces dispositifs sont prêts à l'emploi et se conservent à température ambiante.

II.1.3.2. Gélatine ± thrombine bovine

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, résorbables, composés de gélatine obtenue par hydrolyse partielle de collagène d'origine animale (principalement de porc).

Ils sont composés de gélatine seule présentée sous forme de :

- poudre (SPONGOSTAN) ;
- éponges (SPONGOSTAN, GELITA TAMPON) ;
- gels liquides en seringue (SURGIFLO).

Un dispositif associe la gélatine bovine et la thrombine bovine sous forme de gel liquide présenté en seringue (FLOSEAL).

La première version du gel hémostatique FLOSEAL contenait de la thrombine d'origine bovine à la concentration de 1 000 UI/mL (concentration de la solution finale de thrombine après reconstitution). Dans la nouvelle version commercialisée depuis décembre 2009, FLOSEAL VH/SD contient de la thrombine humaine à la concentration de 500 UI/mL (concentration de la solution finale de thrombine après reconstitution). L'ensemble des

études présentées dans ce rapport a évalué l'efficacité et la sécurité de l'ancienne composition de FLOSEAL, à savoir avec de la thrombine bovine à 1 000 UI/mL.

Pour les formes en gel liquide et en poudre, des applicateurs endoscopiques adaptables sont disponibles.

Les éponges sont des formes prêtes à l'emploi qui peuvent être utilisées sèches ou humidifiées avec du sérum physiologique ou de la solution de thrombine (non disponible seule en France). Avant utilisation, les poudres de gélatine doivent être saturées en sérum physiologique, et les gels liquides SURGIFLO et FLOSEAL doivent être reconstitués respectivement avec du sérum physiologique et de la solution de thrombine bovine. Ces dispositifs se conservent à température ambiante.

La trombine humaine ou bovine n'est pas commercialisée seule, actuellement en France.

II.1.4. Produits d'origine végétale

II.1.4.1. Alginate

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, non résorbables, composés d'alginate, polysaccharides naturels provenant d'algues brunes (de certaines espèces de laminaires). Les alginate sont constitués de deux monomères : l'acide D-mannuronique (M), l'acide L-guluronique (G) reliés entre eux par des liaisons β 1-4 glycosidiques. La proportion et la répartition des monomères (rapport M/G), différentes selon l'origine des algues, conditionnent la structure et déterminent les propriétés physico-chimiques et biologiques des alginate.

Ils se présentent sous forme de compresses et de mèches stériles. L'ALGOSTERIL est le seul alginate indiqué comme éponge chirurgicale (cf. p. 21)

Ces dispositifs sont prêts à l'emploi et se conservent à température ambiante.

II.1.4.2. Cellulose

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, résorbables, composés de cellulose, polysaccharide extrait du bois, transformés en fibre par extrusion puis tissés.

Ces dispositifs se présentent sous forme de :

- compresses de cellulose oxydée régénérée, de différents grammages :
 - o 100 g/m², d'épaisseur de 0,30 mm (SURGICEL) ;
 - o 200 g/m², d'épaisseur de 0,45 mm (SURGICEL 2) ;
- fibres de cellulose oxydée régénérée, de densité de 300 g/m² avec 7 couches de non tissé (SURGICEL fibrillaire).

Ces dispositifs sont prêts à l'emploi et se conservent à température ambiante. Il est conseillé de ne pas humidifier les celluloses avec de l'eau ou du sérum physiologique avant utilisation.

II.1.4.3. Autres polysaccharides

HEMOSTASE MPH est un dispositif médical résorbable, stérile, composé de particules sphériques microporeuses hydrophiles, synthétisées par réticulation de polysaccharides végétaux purifiés (amidon modifié). Il se présente sous forme d'applicateur de 3 et 5 grammes de poudre, et se conserve à température ambiante.

II.2. Mécanisme d'action des hémostatiques

II.2.1. Hémostase et coagulation

La survenue d'une plaie vasculaire entraîne la mise en place d'un mécanisme de défense pour empêcher la fuite de sang. Une lésion située sur des vaisseaux capillaires va mettre en jeu l'hémostase primaire qui pourra arrêter l'hémorragie par formation d'un « clou plaquettaire ». L'hémostase primaire sera renforcée par la coagulation plasmatique, qui entrera en jeu pour former un caillot de fibrine insoluble et solide. Ce caillot sert également de matrice pour la migration de cellules participant à la cicatrisation. Lorsque la cicatrisation du vaisseau sera terminée, les mécanismes de fibrinolyse permettront une dissolution du caillot qui constitue un obstacle à la libre circulation vasculaire. Les hémostatiques chirurgicaux peuvent intervenir à plusieurs niveaux, afin de participer à l'arrêt des saignements.

II.2.2. Hémostatiques à action spécifique sur la cascade d'évènements survenant au cours de la coagulation

Il s'agit essentiellement de médicaments qui agissent sur l'hémostase en reproduisant la dernière étape de la coagulation. Le fibrinogène se transforme en fibrine, sous l'action de la thrombine. Le fibrinogène se divise alors en monomères de fibrine et fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent et forment un caillot de fibrine. Physiologiquement, le Facteur XIII activé (FXIIIa) va stabiliser le caillot en créant des liaisons internes entre les monomères de fibrine. Au cours de la cicatrisation de la plaie, l'augmentation de l'activité fibrinolytique est induite par la plasmine, et la dégradation de la fibrine est initiée. La dégradation protéolytique de la fibrine peut être inhibée par des antifibrinolytiques (acide tranexamique, aprotinine, etc.).

Ces hémostatiques ont le statut de Médicaments dérivés du sang (MDS), à l'exception du dispositif médical VIVOSTAT qui permet de préparer de la fibrine autologue de manière automatisée à partir de sang prélevé chez le patient.

II.2.3. Hémostatiques sans action spécifique sur la cascade d'évènements survenant au cours de la coagulation

Ce sont des dispositifs médicaux qui vont contribuer à l'arrêt du saignement, en agissant de manière non spécifique sur les différentes phases d'hémostase et de coagulation.

Le collagène est une protéine tissulaire présente dans la média de la paroi des vaisseaux sanguins. Lors de l'apparition de brèches vasculaires, les plaquettes circulantes sont exposées au collagène, adhèrent à ces fibres et initient leur processus d'activation. L'apport de collagène exogène permet, en augmentant la surface d'adhésion, de promouvoir cette étape, qui aboutit à la formation du clou plaquettaire et participe à l'activation de la coagulation.

La gélatine est un produit de dégradation du collagène qui, au contact du sang, augmente de volume et forme un bouchon gélatineux qui comble la plaie et s'oppose mécaniquement à l'écoulement du sang. Sous l'effet de l'expansion de la gélatine, le gel se sature de sang, concentre des éléments sanguins et favorise l'activation plaquettaire. La matrice physique constituée par le réseau de gélatine aide à stabiliser le caillot.

L'association de thrombine bovine à la matrice de gélatine ajoute une action directe sur la cascade de la coagulation. Le sang circule entre les granules de gélatine et se trouve localement exposé à des concentrations élevées de thrombine, qui intervient pour transformer le fibrinogène du patient en fibrine.

Au contact des liquides biologiques, l'échange des ions Ca^{2+} des alginates contre les ions Na^+ du sang et de l'exsudat entraîne la transformation progressive du pansement sec en un gel. La libération des ions Ca^{2+} favorise l'activation plaquettaire et la fibrinof ormation. Les fibres d'alginates par leur capacité physique d'absorption et leur rôle de matrice participent à la formation du caillot.

Une fois saturée de sang, la cellulose oxydée gonfle et se transforme en une masse gélatineuse noire ou brune qui contribue à la formation du caillot. Cette action semble être due à un effet physique par compression et absorption du sang, plutôt qu'à une modification du mécanisme physiologique normal de la coagulation.

Les particules sphériques microporeuses hydrophiles de polysaccharides absorbent par effet osmotique le plasma, forment un gel qui comble la plaie et agissent par blocage mécanique du flux sanguin.

Les aldéhydes agissent par formation d'une liaison amide entre deux fonctions amines présentes sur les acides aminés des protéines tissulaires et les aldéhydes. Ces liaisons covalentes permettent de créer un pontage stable entre les protéines tissulaires.

Les cyanoacrylates sont composés de différents monomères qui, sous l'action d'un catalyseur mélangé extemporanément, polymérisent et durcissent pour former un film adhérent aux tissus et prévenir les saignements par occlusion mécanique du flux sanguin.

Les Polyéthylène glycols (PEG) sont constituées de précurseurs qui, une fois mélangés, polymérisent pour former un hydrogel. L'ancrage des particules de PEG aux protéines tissulaires est assuré par la formation de liaisons covalentes et créé une barrière mécanique.

II.3. Objectifs du traitement et conditions d'utilisation

II.3.1. Situations chirurgicales concernées

L'agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) a distingué certaines situations générales pour lesquelles les médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains sont particulièrement utilisés, en tant qu'adjuvant des techniques conventionnelles (5), ce :

- en cas d'impossibilité d'exercer une pression mécanique ;
- 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.

Les indications, telles que détaillées dans le Résumé des caractéristiques produit (RCP) de l'AMM et dans la notice CE des produits identifiés, sont reprises dans le tableau en *Annexes 3 et 4*.

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		
		Toutes chirurgies**	Chirurgie vasculaire	Adhésion, collage ou renforcement tissulaire
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).

Seules ont été retenues les indications relatives à la prise en charge peropératoire des saignements, en complément des méthodes conventionnelles à savoir :

- le traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase ;
- le renforcement/scellage en chirurgie vasculaire.

Certains médicaments, dérivés du sang, et certaines colles synthétiques peuvent être également utilisées (en fonction de leurs indications respectives) pour leur propriété d'adhésion/collage tissulaire, afin d'assurer l'étanchéité vis-à-vis des fuites d'air, de bile, de lymphe ou de liquides autre que le sang. Ces utilisations n'ont pas été évaluées dans le cadre de ce rapport.

L'ALGOSTERIL (marquage CE en classe III) est indiqué en hémostase dans les saignements per et postopératoires, les suintements hémorragiques en nappe, dans l'hémostase des points de ponction et en méchage endonasal, alors que l'utilisation des autres alginates est contre-indiqué comme éponge chirurgicale (marquage CE en classe IIb).

II.3.2. Posologie et modalité d'administration

Les posologies et modalités d'administration sont détaillées dans les RCP et les notices CE des produits correspondants. Des posologies indicatives sont reprises pour les médicaments dérivés du sang dans les tableaux en *Annexe 1*.

II.3.3. Contre-indications (6)^{1,2}

Tableau 2 : Contre-indications des MDS ou DM concerné(s).

MDS ou DM concerné(s)	Contre-indications
Commune à tous	Hypersensibilité à l'un des composants.
BERIPLAST	Hypersensibilité connue aux protéines bovines.
TISSUCOL KIT	Hypersensibilité en particulier vis-à-vis de l'aprotinine bovine.
BERIPLAST, BIOGLUE, QUIXIL, EVICEL, FLOSEAL, HEMSOTASE MPH, OMNEX, SPONGOSTAN,	Voie intravasculaire.
TISSUCOL KIT, BERIPLAST	Saignements importants d'origine artérielle et veineuse, touchant les gros vaisseaux.
FLOSEAL	Ne pas appliquer sur vaisseaux clampés ou pontés.
TISSUCOL KIT	Injection de colle dans la muqueuse nasale (en raison du risque de réaction anaphylactique ou de complications thrombo-emboliques).
QUIXIL	Toute intervention chirurgicale, au cours de laquelle un contact avec le LCR ou la dure-mère peut se produire en raison du risque de toxicité cérébrale neurologique lié à l'acide tranexamique (tels que œdème et convulsion). Neurochirurgie, otologie, rhinologie, ophtalmologie, chirurgie vertébrale.
BIOGLUE	Tissu cérébral.
GLUBRAN	Réparations cérébro-vasculaires. Application à l'intérieur des bords de plaies cutanées.
COSEAL	Collage de moignons bronchiques au cours de résections sur l'arbre bronchique, étanchéité des zones pulmonaires décortiquées.
FLOSEAL, SURGIFLO, SPONGOSTAN, AVITENE	Fermeture des plaies cutanées (interférence mécanique).
FLOSEAL	Malades connus comme ayant des anticorps aux préparations de thrombine bovine.
PANGEN	Autotransfusion peropératoire avec du sang ayant été en contact avec le produit.
AVITENE, PANGEN	Surfaces osseuses sur lesquelles des matériaux prothétiques doivent être fixés avec des adhésifs en méthylméthacrylate.
SURGICEL DENTAIRE	Méchage serré ou tassement en chirurgie dentaire, en particulier au sein de cavités rigides si le gonflement peut gêner le fonctionnement normal et provoquer une nécrose.
SURGICEL	Autour ou à proximité de trous de l'os, de zones osseuses confinées, de la moelle épinière ou du nerf et du chiasma optique, toujours l'enlever après l'obtention, car il va gonfler et pourrait exercer une pression non désirée.

II.3.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Les mises en gardes et précautions d'emploi sont détaillées dans les RCP et les notices CE des produits correspondants.

¹ Notice CE des dispositifs médicaux.

² RCP des médicaments.

III. CONTEXTE TECHNIQUE-RÉGLEMENTAIRE

III.1. Médicaments et Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Les agents hémostatiques d'origine humaine (BERIPLAST, EVICEL, QUIXIL, TACHOSIL et TISSUCOL KIT) ont le statut particulier de Médicament dérivé du sang (MDS). Il s'agit de produits biologiques obtenus par fractionnement du plasma humain. Compte tenu du risque de transmission d'agents infectieux conventionnels ou non, ces médicaments obéissent au décret de traçabilité n°95-566 du 06 mai 1995. Ces MDS sont inscrits sur liste I, agréés aux collectivités et réservés à l'usage hospitalier.

Dates des AMM initiales (par ordre chronologique) :

- BERIPLAST : 25-11-1998 ;
- TISSUCOL KIT : 03-02-1999 ;
- QUIXIL : 11-02-2004 ;
- TACHOSIL 08-06-2004 ;
- EVICEL : 06-10-2008.

III.2. Dispositifs médicaux et marquage CE

Tous les dispositifs médicaux, indiqués comme hémostatiques chirurgicaux d'appoint, sont marqués CE en classe III. Seuls certains composants du dispositif VIVOSTAT sont de classe IIa. Tous les alginates sont de classe lib, à l'exception d'ALGOSTERIL (classe III), seul alginate indiqué comme éponge chirurgicale dans les saignements per et postopératoire.

III.3. Acte

Aucun acte spécifique aux hémostatiques n'est décrit à la CCAM.

III.4. Historique du remboursement

III.4.1. Médicaments

Cinq médicaments sont actuellement agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Ces MDS ont été évalués par la Commission de la transparence, lors des demandes d'inscription sur cette liste, et lors des modifications des conditions d'inscription, suite à une modification du RCP, portant notamment sur le libellé d'indication (pour certains d'entre eux). Un service médical rendu important a été attribué à chacune de ces spécialités. Les niveaux d'amélioration du service médical rendu attribués par la Commission de la transparence sont rappelés dans le *Tableau 3*.

Tableau 3 : Rappel des niveaux d'amélioration du service médical rendu attribués par la Commission de la transparence.

MDS	Date de l'avis	ASMR
BERIPLAST	17-02-1999	N.A.
TISSUCOL KIT	16-06-1999	N.A.
QUIXIL	19-05-2004	<p><u>Inscription aux Collectivités :</u> ASMR IV (faible) : « QUIXIL diffère des deux colles de fibrine déjà disponibles du fait du remplacement de l'aprotinine par un fibrinolytique de synthèse, l'acide tranéxamique. Ainsi, il n'expose pas les patients au risque de réactions d'hypersensibilité pouvant survenir du fait de la présence de l'aprotinine bovine. L'amélioration du service médical rendu par QUIXIL est de niveau IV (faible), en termes de meilleure tolérance attendue, par rapport aux deux autres colles de fibrine (BERIPLAST, TISSUCOL KIT). »</p>
	12-04-2006	<p><u>Modification des conditions d'inscription suite à une modification du RCP, portant notamment sur le libellé d'indication :</u> sans objet.</p>
TACHOSIL	10-11-2004	<p><u>Inscription aux Collectivités :</u> ASMR IV (mineure) : « Dans le cadre d'un traitement adjuvant, TACHOSIL peut apporter une commodité d'emploi pour le chirurgien, qui dispose d'une alternative médicamenteuse supplémentaire pour améliorer l'hémostase, lorsque les techniques classiques sont insuffisantes. L'amélioration du service médical rendu de TACHOSIL peut être considérée comme mineure (de niveau IV). »</p>
	13-12-2006	<p><u>Modification des conditions d'inscription suite à une modification du RCP portant sur le libellé d'indication :</u> ASMR V (pas d'ASMR) : « TACHOSIL, moyen médicamenteux supplémentaire en pratique chirurgicale pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). »</p>
	02-12-2009	<p><u>Extensions d'indication :</u> ASMR V (pas d'ASMR) : « TACHOSIL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements adjuvants pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire, lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes. En effet, si TACHOSIL réduit la durée des fuites d'air postopératoires en chirurgie pulmonaire et augmente les succès de l'hémostase en chirurgie cardio-vasculaire par rapport aux méthodes conventionnelles seules, il ne modifie pas les complications postopératoires et on ne dispose pas de comparaison à un autre traitement adjuvant des méthodes conventionnelles. En revanche, la commission considère que TACHOSIL constitue un moyen médicamenteux supplémentaire utile. »</p>
EVICEL	04-11-2009	<p><u>Inscription aux collectivités :</u> ASMR V (pas d'ASMR) : « EVICEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements adjuvants en chirurgie quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes et pour le renforcement de suture. En effet, si EVICEL augmente les succès de l'hémostase en chirurgie rétro-péritonéale et intra-abdominale et en chirurgie vasculaire, il ne modifie pas les complications liées à l'hémorragie et on ne dispose pas de comparaison à un traitement adjuvant des méthodes conventionnelles de l'hémostase (autre que SURGICEL). »</p>

Le financement de tous les hémostatiques chirurgicaux, à statut de médicament en établissement de santé, est assuré au travers des groupes homogènes de séjour (GHS).

III.4.2. Dispositifs médicaux

Aucun hémostatique chirurgical, à statut de dispositif médical, n'est actuellement inscrit sur la Liste de produits et prestations remboursables, à l'exception d'ALGOSTERIL (compresses et mèches).

La dernière demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR pour ALGOSTERIL (compresses et mèches) a fait l'objet de l'avis suivant de la CEPP le 11 juillet 2007.

Tableau 4 : Amélioration du service rendu attribuée par la CEPP.

DM	Date	Indications	Service rendu	Amélioration service rendu
ALGOSTERIL	11-07-2007	Traitement séquentiel : - plaies chroniques en phase de détersion. Situation particulière : - plaies hémorragiques (toutes étiologies).	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique des pansements alginates ; - l'intérêt de santé publique des pansements.	Absence d'ASR (niveau V) par rapport à la description générique des pansements alginates figurant dans l'avis de la Commission du 7 mars 2007.

L'ALGOSTERIL est inscrit sur la LPPR. Il est remboursable en ville sur prescription dans les indications précisées dans l'avis, mais ne fait pas l'objet d'une inscription sur la liste des produits remboursés en sus à l'hôpital.

Le financement de tous les hémostatiques chirurgicaux, à statut de dispositif médical en établissement de santé, est donc assuré au travers des groupes homogènes de séjour (GHS).

MÉTHODE DE TRAVAIL

I. OBJECTIFS

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'intérêt et la place des hémostatiques dans la stratégie thérapeutique, et de diffuser cette évaluation aux professionnels concernés.

II. DÉLIMITATION DU SUJET

L'évaluation a concerné les dispositifs médicaux et les médicaments qui agissent, spécifiquement ou non, sur l'hémostase et la cascade de la coagulation et qui sont indiqués dans la prévention et/ou le traitement des saignements, par voie locale, en chirurgie peropératoire.

Étaient exclus de l'évaluation :

- le traitement ou la prévention par voie systémique des hémorragies ;
- la fermeture des sites de ponction, après cathétérisme diagnostique ou interventionnel ;
- les techniques d'hémostase utilisant des moyens mécaniques, électriques, ultrasoniques et lumineux ;
- le traitement des plaies superficielles ;
- le traitement des ulcères et des hémorragies digestives ;
- les médicaments et les dispositifs médicaux ne disposant pas, respectivement, d'AMM ou de marquage CE.

Pour les produits utilisables dans le renforcement, le collage des tissus et/ou l'étanchéité (comme certains médicaments dérivés du sang et certaines colles synthétiques), seule leur capacité à limiter les pertes sanguines a été évaluée dans le cadre de ce travail. L'utilisation de ces produits, dans l'objectif de diminuer des fuites autres que sanguines (telles que les fuites d'air, de liquides lymphatiques, de LCR ou de bile), a été exclue de cette évaluation.

III. QUESTIONS IDENTIFIÉES

1. Quels sont les critères d'efficacité clinique validés ?
2. Quelles sont les situations chirurgicales dans lesquelles les hémostatiques sont les plus utiles ?
3. Quelle est la démonstration de l'intérêt pour les patients (efficacité, sécurité, comparateur) ?
4. La comparaison des produits entre eux est-elle possible ?
5. Peut-on préciser quels patients peuvent tirer bénéfice de ces produits (en fonction des produits, des types de chirurgie, des facteurs de risque des patients) ?

IV. MÉTHODES

1. Recherche bibliographique.
2. Réalisation et analyse d'une enquête de consommation.

La diversité des hémostatiques chirurgicaux disponibles sur le marché et le manque de donnée épidémiologique disponible concernant leur utilisation ont justifié la réalisation à titre exploratoire d'une enquête de consommation. L'objectif a été de déterminer, s'il était possible, grâce aux résultats obtenus, de restreindre ou pas l'évaluation aux situations cliniques les plus souvent rencontrées.

3. Propositions des indications pertinentes à évaluer (sur la base des résultats de la recherche bibliographique et de l'enquête de pratique).
4. Sollicitations des sociétés scientifiques/constitution du groupe de travail.
5. Sélection et analyse des données publiées ou fournies par les fabricants (un délai de trois mois leur a été donné).
6. Synthèse des données disponibles par le SED et le SEM.
7. Recours à l'expertise des professionnels de santé, réunis dans un groupe de travail dédié au sujet.
8. Discussion et validation du rapport avec le groupe de travail.
9. Relecture par un groupe de lecture.
10. Validation du rapport final par les commissions concernées.
11. Validation par le Collège.
12. Diffusion aux professionnels concernés.

V. CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Les collègues et sociétés savantes suivantes ont été sollicités, afin de nous proposer des noms d'experts susceptibles de participer au groupe de travail ou de lecture :

Discipline	Contact
Anesthésie – réanimation	Collège français des anesthésistes réanimateurs
Chirurgie dentaire	Association dentaire française
Chirurgie digestive	- Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif - Société française de chirurgie digestive - Association française de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique
Chirurgie orthopédique	Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Hématologie	Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose
Gynécologie -obstétrique	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
Neurochirurgie	Société française de neurochirurgie
ORL	Société française d'Oto-rhino-laryngologie
Pharmacie Hospitalière	Société française de pharmacie clinique
Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale
Urologie	Association française d'urologie

Le groupe de travail a été constitué parmi les experts de la HAS et sur proposition des sociétés savantes des spécialités concernées, en prenant en compte les éventuels conflits d'intérêts.

VI. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SÉLECTION DE LA LITTÉRATURE

VI.1. Méthode de la recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis avec le chef de projet.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : base de données Medline ;
- pour la littérature francophone: base de données Banque de Données Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique (*annexe 6*) ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (*annexe 6*).

En complément, une veille a été réalisée sur la base de données Medline, sur la base des équations présentées dans le tableau 5, jusqu'au 30 septembre 2010.

VI.2. Stratégie et résultats de la recherche documentaire dans les bases de données

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques a été construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils ont été combinés en autant d'étapes que nécessaire, à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils ont également été combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le *Tableau 5* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline et les résultats obtenus, en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée).

Les résultats de la veille sur Medline n'ont pas été inclus dans le *Tableau 5*.

Tableau 5 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline.

Type d'étude/sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Hémostatiques chirurgicaux		
Recommandations	01/1988 – 06/2009	8
Étape 1 (Tampons, Surgical OR Surgical Sponges OR Surgical Mesh OR Fibrin Tissue Adhesive OR Fibrin Foam OR Gelatin/therapeutic use OR Thrombin/therapeutic use OR Fibrinogen/therapeutic use OR Collagen/therapeutic use OR Cellulose, Oxidized/therapeutic use OR Starch/therapeutic use OR Fibrin/therapeutic use OR proteins/therapeutic use OR "serum albumin, bovine/therapeutic use OR resorcinols OR cyanoacrylates OR enbucrilate tissue adhesives OR polyethylene glycols OR hydrogel)/de OR (Surgicel OR Arista OR FloSeal Matrix OR Bio-glue OR Gelatin-Resorcinol-Formaldehyde Tissue Adhesive OR Polyethylene Glycols OR Hydrogel OR alginic acid OR CoSeal)/nom de substance OR (collagen OR thrombin OR fibrinogen OR cellulose OR gelatin OR fibrin OR aprotinin OR antifibrinolytic OR GRF OR PEG OR Glue*)/ti OR (algosteril OR antema OR arista OR avitene OR beriplast OR floseal OR gelita OR pangen OR quixil OR spongostan OR surgicel OR surgiflo OR tachosil OR tissucol OR tisseel OR bio-glue OR bioglue OR gelatin-resorcinol-formaldehyde OR glubran* OR omnex OR vivostat OR evicel OR tissufleece OR collatamp* OR gentafleece OR hemostase MPH OR duraseal OR equitamp OR equicel OR hemocol OR alginate OR coseal OR vascuseal OR histoacryl OR gelitacel OR gelitacel OR microporous polysaccharide hemosphere*)/ti, ab		
ET		
Étape 2 (Postoperative Hemorrhage OR Blood Loss, Surgical OR Hemostatics OR Hemostasis OR Hemostasis, Surgical)/de OR (hemorrhag* OR haemorrhage* OR bleeding OR blood loss)/ti OR (hemostatic* OR haemostatic* OR hemostasis OR haemostasis)/ti, ab		
ET		
Étape 3 (Surgical Procedures, Operative! OR Kidney Diseases!/surgery OR Liver Diseases!/surgery OR Heart Diseases!/surgery OR Splenic Diseases!/surgery OR Nervous System Diseases!/surgery)/de OR surgery/subheading OR (surgical OR surgery)/ti		
ET		
Étape 4 Health Planning Guidelines/de OR (recommendation* OR guideline*)/ti OR (Practice Guideline OR Guideline Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/publication type		
Méta-analyses, revues systématiques	01/1988 – 06/2009	27
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3		
ET		
Étape 5 Meta-analysis as topic/de OR (metaanalysis OR meta-analysis OR meta analysis)/ti OR systematic review/ti, ab OR Meta-Analysis/publication type		
Essais cliniques contrôlés	01/1950 – 06/2009	343
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3		
ET		
Étape 6 (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (Controlled Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial/publication type OR random*)/ti		

* troncature ; de : descripteur ; ti : titre ; ab : résumé ; ! explosion : tous les termes spécifiques du descripteur sont pris en compte.

VI.3. Recherche manuelle

La recherche documentaire a été complétée par la bibliographie des experts et la bibliographie des documents analysés.

VI.4. Données issues des dossiers fournis par les fabricants

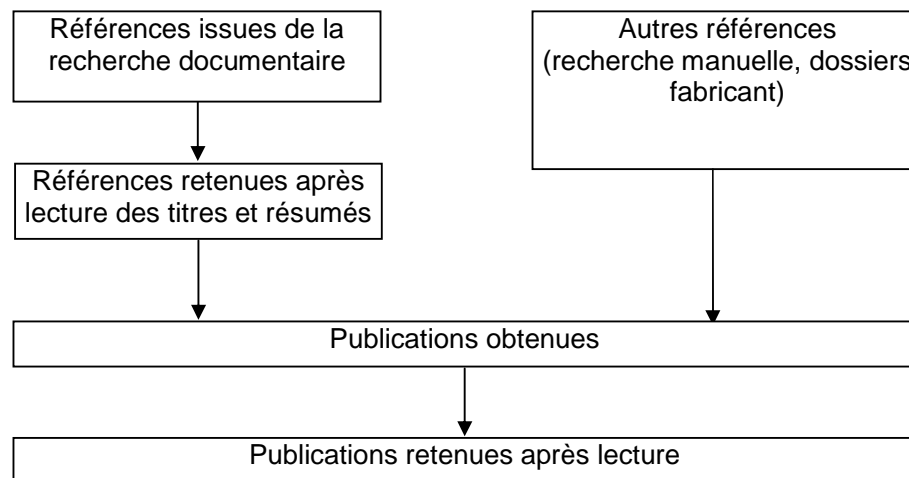
Les fabricants des dispositifs médicaux concernés ont été sollicités par l'intermédiaire de leurs syndicats (SNITEM et APPAMED) afin de nous fournir, s'ils le souhaitent, toutes les données cliniques pertinentes à leur disposition. Cette démarche visait à améliorer l'exhaustivité des données, notamment en fournissant des rapports d'études non publiés.

Les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ont été informés de la réévaluation des hémostatiques, et ont été sollicités afin de fournir toute nouvelle donnée clinique concernant leurs médicaments (publiée ou non) concernant leur spécialité.

Méthode d'analyse de la bibliographie.

Les étapes de la sélection des articles sont représentées dans la *Figure 1*.

Figure 1 : Étapes de la sélection des publications.



VI.5. Grille de sélection des études

Toutes les publications évaluant l'efficacité des hémostatiques chirurgicaux, parues jusqu'au 30 septembre 2010, ont été recherchées.

Ces publications comprenaient : les études prospectives comparatives randomisées, les méta-analyses, les recommandations pour la pratique médicale, les conférences de consensus, les revues de la littérature avec un niveau élevé d'exigence pour l'analyse (synthèse des études randomisées et méta-analyses de la littérature). Les études randomisées non publiées ont également été analysées lorsqu'un rapport d'étude était fourni par le fabricant.

Les langues de publication retenues étaient le français et l'anglais.

La lecture des titres et résumés a été réalisée par le chef de projet qui a sélectionné les articles et analysé les articles obtenus.

Les études devaient fournir des résultats sur au moins un des critères d'évaluation suivant :

- le succès de l'hémostase en fonction du temps ;
- les pertes sanguines ;
- le recours aux transfusions sanguines ;
- les événements indésirables et les complications ;
- les durées d'interventions ou d'hospitalisation.

Étaient exclues :

- les publications sans résumé ;
- les posters, les résumés d'études sans article publié ;
- les études non publiées sans rapport d'étude clinique fourni ;
- les recommandations, consensus et revues de la littérature dans lesquels des conflits d'intérêt existaient ou n'étaient pas déclarés ;
- les études dans lesquelles aucun résultat n'était exprimé sous forme de calcul statistique ;
- les études pour lesquelles aucun DM ou médicament n'a pu être identifié nommément ;
- les études portant sur un médicament ou un dispositif médical ne disposant pas, respectivement, d'AMM ou de marquage CE ;
- les études portant sur un DM ou sur un médicament dont aucune de ces indications ne rentre dans le champ de l'évaluation.

Tableau 6 : Grille d'analyse critique de la littérature.

<ol style="list-style-type: none">1. Objectif principal et objectifs secondaires clairement définis.2. Nature de l'essai.3. Étude réalisée en insu.4. Méthode de randomisation.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion des patients.6. Population adaptée au but de l'étude et population des groupes à l'inclusion comparable.7. Traitements de l'étude.8. Description des critères d'évaluation (principal et secondaires).9. Calcul du nombre de sujets nécessaire réalisé <i>a priori</i>.10. Utilisation de tests statistiques.11. Description claire que l'analyse est faite en intention de traiter.12. Description des données manquantes et sorties d'essai.13. Si tests multiples, ajustement pour conserver un risque d'erreur alpha.14. Différence statistique observée et signification clinique des résultats.

VI.6. Identification des médicaments et dispositifs médicaux concernés

Les médicaments concernés ont été identifiés sur la base de leur AMM, des dossiers fournis par les laboratoires et de la bibliographie.

Les dispositifs médicaux concernés ont été identifiés à partir de la liste des DM de classe IIb, III et des Dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) mise en service sur le territoire national, répertoriés par l'Afssaps depuis 2004 (décret n° 2002-1221 du 30 septembre de 2002), de la bibliographie et des dossiers fournis par les fabricants.

Seuls les produits pour lesquels au moins une étude clinique spécifique du produit a été sélectionnée ont été référencés dans ce document. Les produits pour lesquels un dossier a été déposé par le fabricant ou le distributeur ont également été mentionnés.

Les médicaments, dispositifs médicaux et fabricants concernés sont cités en *Annexes 1 et 2*.

VII. ENQUÊTE DE CONSOMMATIONS HOSPITALIÈRES

Une enquête a été mise en place à titre exploratoire, afin d'obtenir un panorama des consommations hospitalières pour ces produits. Un questionnaire a été élaboré afin de recueillir les informations suivantes : les types d'activités chirurgicales pratiquées, le référentiel des produits disponibles et les consommations par unité de facturation au sein de chaque l'établissement. Ce questionnaire a été adressé aux pharmaciens hospitaliers du réseau Europharmat qui regroupe des structures hospitalières, publiques ou privées, réparties sur l'ensemble du territoire.

L'objectif était de déterminer s'il était possible de sélectionner les disciplines chirurgicales à évaluer en priorité, en fonction des consommations des produits.

I. DONNÉES DE CONSOMMATIONS

Les pharmaciens hospitaliers adhérents du réseau Europharmat ont été sollicités afin de répondre à cette enquête de consommation. Au total, 16 questionnaires provenant de 10 centres hospitaliers universitaires, de 4 centres hospitaliers généraux, d'un centre hospitalier départemental et d'une clinique privée, répartis dans toute la France, ont été analysés.

Le nombre d'hémostatiques chirurgicaux référencés au livret était très variable selon les établissements (Min : 2, Max : 17, moyenne : 9). Toutes ces structures hospitalières disposaient au minimum d'un médicament dérivé du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains et d'un hémostatique à base de cellulose. Les établissements ayant une activité chirurgicale cardiaque et/ou vasculaire dédiée avaient également au moins une colle synthétique à disposition.

Au global, il a été observé que les hémostatiques naturels et les médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains étaient utilisés dans tous les types de chirurgies. Cependant, une hétérogénéité de pratique a été constatée. Selon les établissements, des types de produits différents pouvaient être utilisés pour une même spécialité chirurgicale. Les domaines d'utilisation et les consommations des colles synthétiques étaient plus limités, en adéquation avec leurs indications respectives.

Dans les centres partageant un bloc commun entre plusieurs spécialités (avec une seule unité de facturation), il n'a pas été possible de déterminer dans quel type d'activité chirurgicale les hémostatiques ont été facturés.

Aucun des centres hospitaliers n'avait de référentiel ou d'algorithme décisionnel d'aide au choix des hémostatiques. Néanmoins, ce type de procédures était en cours d'élaboration dans deux hôpitaux.

L'absence de sélection des centres (en termes de type de structure, de secteur d'activité et de répartition géographique) et le nombre limité de questionnaires ne permettent pas de garantir la représentativité des réponses, et rendent l'extrapolation des résultats difficile.

L'absence de traçabilité systématique pour les DM, la grande hétérogénéité des critères de choix entre les produits et l'absence de référentiel de bon usage laissent entrevoir une importante hétérogénéité des pratiques. Malgré les limites de cette enquête réalisée à titre exploratoire, les produits utilisés et les services consommateurs semblent être très nombreux et très variables selon les établissements. Aussi, il a été décidé de ne pas limiter ce travail à l'évaluation d'un produit ou d'une discipline en particulier.

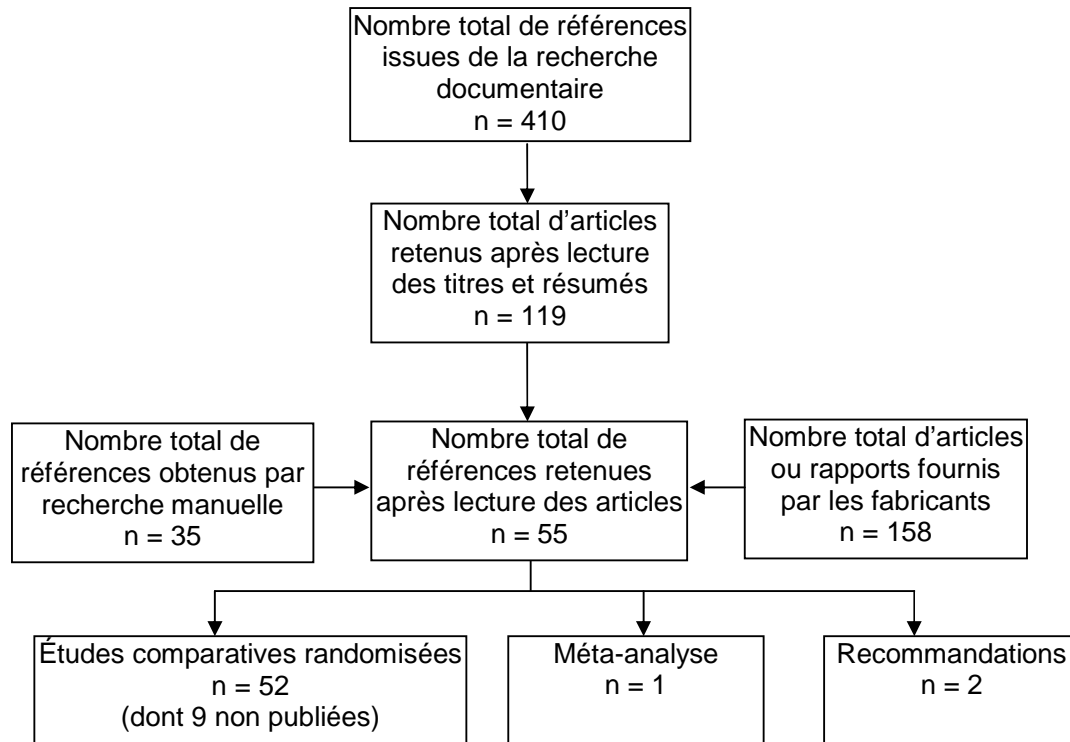
II. SÉLECTION DES ARTICLES

Le *Tableau 7* fournit le nombre de références issues de la recherche documentaire, stratifiées par type d'étude.

Tableau 7 : Nombre de références obtenues par la recherche documentaire.

	N
Études randomisées	368
Méta-analyses, revues systématiques de la littérature	34
Recommandations, consensus	8
Nombre total de références	410

Figure 2 : Articles sélectionnés.



Les recherches documentaire et manuelle ont fourni respectivement 410 et 35 références. Au total, les fabricants ont proposé, dans leur dossier, 158 articles ou rapports d'étude.

Après sélection et analyse des articles issus des recherches documentaire et manuelle, le nombre d'articles retenus par type d'étude est présenté dans le *Tableau 8*.

Tableau 8 : Nombre total d'articles obtenus puis retenus après sélection et analyse des articles issus de la recherche documentaire et de la recherche manuelle.

	Nombre total de références	Articles obtenus et analysés	Articles retenus
Études randomisées	401	145	43
Méta-analyses, revues systématiques	34	6	1
Recommandations, consensus	10	3	2
Total	445	154	46

Parmi les 158 articles ou rapports d'étude fournis par les fabricants, des études publiées retenues avaient été retrouvées par la recherche bibliographique et 9 études supplémentaires non publiées ont été sélectionnées.

Au final, 2 recommandations, 1 méta-analyse et 52 études ont été retenues.

III. ANALYSE DES DONNÉES D'EFFICACITÉ DE LA LITTÉRATURE

III.1. Préambule réglementaire sur les hémostatiques

Des recommandations ont été émises par les autorités réglementaires dans le cadre des autorisations de demandes de mise sur le marché des médicaments.

Dans la recommandation de l'Agence européenne d'évaluation du médicament (EMA) de 2004 (5), il est précisé que les critères cliniques d'évaluation devront être objectifs. Dans la mesure où les colles de fibrine incluent des groupes de produits hétérogènes utilisables dans différentes indications (ex. : amélioration de l'hémostase, collage pour favoriser l'adhésion, renforcement tissulaire), la revendication d'une indication devra être spécifiquement démontrée.

L'évaluation de ces produits, dans des situations particulières (par exemple chez les patients traités par anticoagulants), serait intéressante.

L'efficacité devra être démontrée dans des études protocolisées, prospectives et contrôlées utilisant des critères mesurables. Dans la mesure du possible, la comparaison devra être réalisée entre un groupe témoin bénéficiant du traitement standard sans colle de fibrine et un groupe recevant la colle de fibrine en adjuvant du traitement standard. L'efficacité devra être démontrée en termes d'amélioration de l'hémostase. L'efficacité démontrée devra être cliniquement pertinente par rapport à l'hémostase physiologique.

Afin de revendiquer une indication dans le collage et le renforcement des sutures, des données spécifiques sont nécessaires notamment dans les situations suivantes :

- anastomoses vasculaires ;
- anastomoses gastro-intestinales ;
- neurochirurgie.

Ainsi, sur avis d'experts, l'EMA a accepté d'extrapoler des résultats obtenus lors de chirurgies à haut risque de saignement (résection hépatique, résection d'une tumeur rénale) à la chirurgie en général, à l'exception notamment de la chirurgie vasculaire, pulmonaire, de l'anastomose gastro-intestinale et de la neurochirurgie.

III.2. Recommandations pour la pratique clinique

Aucune recommandation spécifique sur les hémostatiques chirurgicaux n'était disponible. Toutefois, des modalités de prise en charge de l'hémostase ont été décrites dans deux recommandations émises par des sociétés scientifiques en chirurgie buccale.

La Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale, en collaboration avec la Société française de cardiologie ont publié respectivement en 2005 et 2006 des recommandations pour la prise en charge des patients :

- sous agents antiplaquettaires (AAP) en odontostomatologie (7) ;
- sous traitement antivitamine K (AVK) en chirurgie bucco-dentaire (8).

La conduite pratique à tenir chez les patients sous AAP, lors de soins dentaires ou d'une intervention de chirurgie buccale, parodontale ou implantaire a été précisée. Il est mentionné que :

« Une technique et une hémostase chirurgicales rigoureuses constituent des mesures préventives essentielles pour limiter le risque de complications hémorragiques périopératoires chez les patients sous AAP. Une suture des berges de la plaie opératoire et une compression locale sont indispensables. Le recours à des hémostatiques locaux résorbables est fortement conseillé. » (Recommandations professionnelles basées sur un consensus d'experts).

La prévention du risque hémorragique en chirurgie bucco-dentaire chez un patient sous traitement antivitamine K (AVK) a fait l'objet des recommandations suivantes :

« Dans les cas d'avulsions dentaires, la mise en place d'un matériau hémostatique résorbable intra-alvéolaire doit être systématique. Toute plaie intrabuccale doit être suturée. Les fils de suture peuvent être résorbables ou non. Les points doivent être unitaires. Dans les cas d'interventions chirurgicales hémorragiques, l'utilisation de colle biologique et/ou d'agent antifibrinolytique est recommandée. Une compression locale doit être mise en place immédiatement en postopératoire pendant au moins 10 minutes. »

Il est également précisé que :

« Une colle biologique doit être utilisée en complément de l'agent hémostatique local et des sutures dans les rares cas où l'*International Normalized Ratio* (INR) est supérieur à 3 et/ou si le type d'intervention est classé à haut risque hémorragique. Les colles non biologiques doivent être évitées. » (Recommandations professionnelles basées sur un consensus d'experts).

III.3. Méta-analyse

Une méta-analyse, publiée en 2009 a été identifiée.

L'objectif de cette méta-analyse *Cochrane* (9) a été d'évaluer l'intérêt des colles biologiques, afin de minimiser les transfusions sanguines homologues périopératoires.

Les sources interrogées ont été les bases CENTRAL (*the Cochrane Library* issue 3, 2007), MEDLINE (1950 – 2008) et EMBASE (1980 – 2008). Les études prospectives, contrôlées, randomisées, comparant un groupe traité par une colle biologique à un groupe témoin et indiquant le nombre de patients transfusés, le volume sanguin transfusé et/ou le volume des pertes sanguines étaient éligibles.

Vingt-six études répondant à ces critères de sélection ont été incluses.

Dans 17 (77 %) des 22 études analysables pour le risque de biais, une absence de critère d'exclusion ou d'analyse, en intention de traiter, a été retrouvée. Dans les autres études analysables, les critères d'exclusions n'étaient probablement pas susceptibles d'entraîner un biais ou n'étaient pas reportés. Dans 15 études (68 %), la méthode de randomisation n'a pas été décrite, et dans 4 autres, elle ne permettait pas de garantir la fiabilité de l'aveugle. Aucune étude n'a évalué les critères de jugement en double aveugle et une en simple aveugle. Un score multicritères a été utilisé pour quantifier la qualité des études. Sur la base de ces résultats, la qualité méthodologique des 22 études a été jugée comme globalement faible (18 études avec un score ≤ 3 sur 7).

Les situations chirurgicales (principalement les chirurgies orthopédiques, hépatiques et vasculaires), les interventions et les produits (MDS et DM) évalués, ont été hétérogènes. Les critères d'évaluation principaux analysés dans cette méta-analyse ont été le recours à la transfusion de globules rouges, le volume transfusé et les pertes sanguines.

Parmi les 26 études, 18 totalisant 1 406 patients ont étudié le recours aux transfusions sanguines homologues. La réduction relative du pourcentage de patients transfusés a été de 37 % (RR = 0,63 ; IC à 95 % = [0,45 – 0,88]) entre les patients traités par une colle biologique et ceux du groupe témoin, mais le test d'hétérogénéité entre les études a été statistiquement significatif ($p = 0,003$, $I^2 = 45,3$ %). La réduction absolue a été de 7 % (différence du risque = -0,07 ; IC à 95 % = [0,13 – -0,02]). Il est important de souligner que, même si les résultats agrégés montrent une différence en termes de recours à la transfusion, les résultats sur ce critère n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique dans 12 (67 %) des 18 études.

Sur les 26 études, 8 totalisant 685 patients, ont évalué le volume de sang transfusé. L'emploi de colle biologique a permis de diminuer de 0,27 unité, le volume de transfusion par patient. Cette diminution a été jugée cliniquement non pertinente ($< 0,5$ unité).

Parmi les 26 études, 14 totalisant 853 patients, ont évalué le volume des pertes sanguines postopératoires. L'utilisation de colle biologique a diminué en moyenne de 161 mL les pertes de sang par patient (IC à 95 % = [98 – 225]). Le test d'hétérogénéité sur l'effet du traitement a été statistiquement significatif sur ce critère ($p < 0,00001$; $I^2 = 82,3$ %).

Il est à noter que, dans les études ayant évalué le recours à la transfusion de globules rouges, les résultats apparaissaient très peu corrélés avec les pertes sanguines et le volume de transfusion.

Les auteurs de cette méta-analyse ont suggéré que l'utilisation de colles biologiques avait diminué les pertes sanguines postopératoires et les transfusions périopératoire. Les auteurs ont attiré l'attention sur le fait que ces résultats étaient à interpréter avec prudence, dans la mesure où de nombreuses faiblesses méthodologiques ont été observées dans les études (faibles effectifs, méthode de randomisation non décrite, évaluation en ouvert des critères de jugements, absence de protocole transfusionnel, hétérogénéité statistique des résultats entre études, etc.). Les données étaient insuffisantes pour pouvoir conclure à la supériorité d'une colle biologique par rapport à une autre. Des études contrôlées, randomisées, incluant un nombre suffisant de patients, et ayant une méthodologie robuste, leur semblaient nécessaires.

Les études sélectionnées utilisaient tous types de colles biologiques, y compris des colles non incluses dans cette évaluation (sans AMM en France ou fabriquées de manière artisanale), ce qui a limité encore la portée des conclusions de cette méta-analyse.

III.4. Études randomisées contrôlées

Les données d'efficacité ont été analysées et présentées, chirurgie par chirurgie et produit par produit, au sein d'une même discipline chirurgicale. Seules les études utilisant des critères de jugement cliniques ont été prises en compte. Les résumés tabulés des études sélectionnées, présentées produit par produit, sont disponibles en *Annexe 5*.

III.4.1. Chirurgie cardiaque et aortique

Au total, 15 études ont concerné spécifiquement ou non de la chirurgie cardiaque. Onze études prospectives, randomisées réalisées spécifiquement en chirurgie cardiaque et aortique ont été sélectionnées. Une étude prospective, randomisée en chirurgie cardiaque, aortique et vasculaire périphérique est également décrite dans ce chapitre (10).

Tableau 9 : Études retenues en chirurgie cardiaque et aortique.

Étude	Chirurgie	Méthode(s) conventionnelle(s)	Hémostatique(s) étudié(s)	
Codispoti <i>et al.</i> , 2002 (11)	Cardiaque avec CEC	ND	Colle biologique	BERIPLAST
Maisano <i>et al.</i> , 2009 (12) (TC023IM)	Cardiaque et/ou aortique	Compression, sutures, clips, électrocoagulation	Éponge médicamenteuse Hémostatique non spécifiques de la coagulation	TACHOSIL
Bajardi <i>et al.</i> , 2009 (13)	Aortique abdominale avec prothèse en dacron	Sutures	Éponge médicamenteuse	TACHOSIL
Lowe <i>et al.</i> , 2007 (14)	Cardiaque avec CEC	ND	Colle biologique Colle biologique	TISSUCOL KIT TISSUCOL VH/SD
Christenson <i>et al.</i> , 2004 (15)	Aortique avec CEC	ND	Colle biologique Fibrine autologue	TISSUCOL KIT HARVEST SMART PREP
Rousou <i>et al.</i> , 1989 (16)	Réintervention cardiaque avec CEC ou resternotomie	ND	Colle biologique ± collagène Collagène ou gélatine ou cellulose oxydée ou thrombine bovine	TISSUCOL KIT ± HELISTAT AVITENE, GELFOAM, OXYCEL, SURGICEL, THROMBINAR
Kjaergard et Trumbull, 1998 (17)	Cardiaque avec CEC	Sutures, clips, électrocoagulation	Fibrine autologue	VIVOSTAT
Kjaergard et Trumbull, 2000 (18)	Cardiaque	Électrocoagulation	Fibrine autologue	VIVOSTAT
Coselli <i>et al.</i> , 2003 (10)	Cardiaque ou vasculaire avec anastomose	ND	Aldéhydes	BIOGLUE
Hagberg <i>et al.</i> , 2004 (19)	Aortique avec prothèse dacron et CEC	Sutures	PEG Gélatine	COSEAL GELFOAM
Nasso <i>et al.</i> , 2009 (20)	Cardiaque et/ou aortique	Pression, électrocautérisation, sutures	Gélatine + thrombine Gélatine ou Cellulose oxydée	FLOSEAL GELFOAM, SURGICEL
Sirlak <i>et al.</i> , 2003 (21).	Cardiaque et/ou aortique	ND	Collagène Cellulose oxydée	COLGEL SURGICEL

ND : non déterminé ; CEC : circulation extracorporelle.

Les données disponibles chez les enfants reposent sur une seule étude ayant inclus 52 enfants (11).

Dans plusieurs types de chirurgies, dont la chirurgie cardiaque, quatre études ont évalué les hémostatiques suivants : la gélatine + thrombine FLOSEAL (22), la gélatine SURGIFOAM (SPONGOSTAN) (23), le polysaccharide HEMOSTASE MPH (24) et la fibrine autologue fabriquée avec le dispositif VIVOSTAT (25). Ces études sont détaillées dans le chapitre III.3.9 (« Types d'interventions multiples »).

▪ **Colles biologiques et éponge médicamenteuse**

- **BERIPLAST**

○ Étude de Codispoti *et al.* (11)

Cette étude monocentrique, en ouvert, a comparé l'utilisation des méthodes conventionnelles associées ou non à l'emploi de la colle biologique BERIPLAST, chez 52 enfants ayant développé une altération de l'hémostase au cours d'une chirurgie pour cardiopathie congénitale avec Circulation extracorporelle (CEC). Un allongement du Temps de prothrombine (TP) ou Temps de céphaline avec activateur (TCA), d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, devait être observé durant l'intervention pour inclure le patient. Les sites de saignements chirurgicaux traités ont été les sutures d'anastomose, la surface myocardique, les tissus péricardiques et médiastinaux.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. Plusieurs critères d'évaluation principaux ont été définis. Tous les sites de saignements chirurgicaux ont été évalués. La procédure de randomisation n'a pas été détaillée, et un même chirurgien a opéré tous les patients.

Les pertes sanguines peropératoires et postopératoires des patients traités par BERIPLAST ont été diminuées par rapport au groupe témoin, pendant et après l'intervention.

Tableau 10 : Résultats de l'étude sur le volume des pertes sanguines (11).

Volume des pertes sanguines (mL/kg)	BERIPLAST (n = 25)	Témoin (n = 25)	p
▫ Intraopératoires	26 ± 6	65 ± 13	< 0,01
▫ 4 h postopératoires	6,1 ± 0,7	11 ± 1,4	< 0,05
▫ 24 h postopératoires	23 ± 4	31 ± 3	< 0,05

Le nombre de patients transfusés en plasma frais, congelé, a été plus faible dans le groupe traité par BERIPLAST. Le nombre de patients transfusés en concentrés globulaires ou en plaquettes n'a pas différé entre les 2 groupes. Les volumes de plasma frais congelé, de concentrés globulaires, et/ou de plaquettes, administrés ont été inférieurs dans le groupe BERIPLAST.

Tableau 11 : Résultats de l'étude sur le type de transfusion (11).

Type de transfusion	BERIPLAST (n = 25)		Témoin (n = 25)	
	N	Volume (mL/kg)	N	Volume (mL/kg)
Concentré de globules rouges	23	11,6 ± 2,1*	24	24,8 ± 4,1
Plasma Frais Congelé	15 *	8,8 ± 0,8*	23	18,1 ± 2,6
Plaquettes	10	5,3 ± 1,5*	16	11,3 ± 2,5
Cryoprécipité	4	1,3 ± 0,6	9	2 ± 0,5

* p ≤ 0,05 ; N = nombre de patients.

La durée d'intervention (de la neutralisation de l'héparine jusqu'à la 1^{re} suture sternale) a été réduite chez les patients traités par BERIPLAST, par rapport au groupe témoin (11,6 min *versus* 28,8 min ; p < 0,001). Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le temps de séjour en réanimation et la durée totale d'hospitalisation. La durée d'hospitalisation totale ou en soins intensifs n'a pas différé entre les groupes.

- **TACHOSIL**

○ Étude de Maisano *et al.* (12)

L'efficacité de l'éponge médicamenteuse TACHOSIL a été comparée à celle de compresses hémostatiques, non spécifiques de la coagulation dans des chirurgies programmées du cœur, de l'aorte ascendante ou de la crosse nécessitant une CEC dans une étude

multicentrique internationale en ouvert ayant inclus 120 patients. Le site à traiter concernait un saignement du muscle cardiaque, du péricarde, d'un gros vaisseau ou du lit vasculaire, après échec d'un premier traitement hémostatique conventionnel. Ce saignement devait nécessiter un traitement hémostatique, être de localisation identifiable et accessible à une compression par TACHOSIL. Le critère de jugement principal a été le succès de l'hémostase à 3 minutes.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été réalisée selon une procédure centralisée (système vocal interactif), après la procédure de reconstruction vasculaire. Les données ont été analysées en intention de traiter (ITT).

Les pourcentages de patients chez lesquels le succès de l'hémostase a été obtenu à 3 et à 6 minutes ont été supérieurs dans le groupe TACHOSIL par rapport au groupe méthode conventionnelle. Des échecs de l'hémostase, nécessitant un traitement hémostatique de secours, ont été observés chez 3 patients du groupe TACHOSIL (5 %) et 17 patients du groupe méthode conventionnelle (28 %).

Tableau 12 : Résultats de l'étude (12).

Succès de l'hémostase	TACHOSIL (n = 59)	Témoin (n = 60)	p
À 3 min (critère principal)	75 %	33 %	< 0,0001
À 6 min	95 %	72 %	0,0006

En postopératoire, 26 patients traités par TACHOSIL (42 %) ont reçu 51 transfusions, et 22 patients du groupe méthode conventionnelle (39 %) ont reçu 44 transfusions. Une réintervention a été nécessaire chez 3 des patients du groupe TACHOSIL (5 %) et chez 8 patients du groupe méthode conventionnelle (14 %) ; elles n'étaient pas liées au traitement étudié. La durée moyenne de l'hospitalisation a été de 11,4 jours dans le groupe TACHOSIL et de 13,8 jours dans le groupe méthode conventionnelle.

o Étude de Bajardi *et al.*, (13)

L'éponge médicamenteuse TACHOSIL a été comparée aux compresses standards dans les anastomoses aortiques abdominales, avec prothèse en Dacron, nécessitant une hémostase additionnelle après sutures, dans le cadre de la prise en charge d'un anévrisme aortique abdominale infrarénal dans cette étude monocentrique en ouvert, ayant inclus 20 patients. Les anastomoses aortiques et fémorales ont été évaluées.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées, juste avant application des méthodes d'hémostase.

Le délai moyen d'hémostase (critère principal) a été inférieur dans le bras traité par TACHOSIL (264,0 ± 127,0 sec *versus* 408 ± 159,5 sec ; p = 0,026). De même, le succès de l'hémostase a été en faveur du groupe TACHOSIL à 3 minutes (4/10 *versus* 1/10) et à 5 minutes (9/10 *versus* 7/10). Les pertes sanguines intraopératoires moyennes ont été inférieures dans le groupe TACHOSIL durant l'intervention (503 ± 20,7 mL *versus* 615 ± 60,3 mL ; p < 0,001) et après déclantage (26,5 ± 4 g *versus* 45,4 ± 4,6 g ; p < 0,001). La durée moyenne d'intervention et le nombre d'unités transfusées en peropératoire n'ont pas différé entre les groupes.

- TISSUCOL KIT

o Étude de Lowe *et al.*, (14)

La colle biologique TISSUCOL VH (commercialisée sous le nom de TISSUCOL KIT) a été comparée au TISSUCOL VH S/D (non commercialisé en France), après échec des méthodes conventionnelles d'hémostase, chez des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec sternotomie médiane et CEC. Dans cette étude multicentrique de non-infériorité, les patients ont été randomisés dans les groupes TISSUCOL VH (n = 192) et

TISSUCOL VH S/D (n = 179). TISSUCOL VHS/D est une colle biologique congelée, prête à l'emploi, de nouvelle génération qui diffère du TISSUCOL VH, uniquement par une étape supplémentaire d'inactivation virale lors de sa fabrication.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été décrite. Les traitements ont été administrés en aveugle. Parmi les 371 patients inclus et randomisés, 54 n'ont pas été traités. Les données de 29 patients randomisés et traités ont été exclues de l'analyse d'efficacité.

Les interventions pratiquées ont été majoritairement des pontages aorto-coronaires et des chirurgies valvulaires en première intention. L'analyse du type de saignement (localisé ou diffus) a montré qu'une plus grande proportion de patients du groupe TISSUCOL VH S/D avait un saignement localisé au niveau du site principal de traitement ($p = 0,02$).

La proportion de patients, pour lesquels le succès de l'hémostase a été obtenu dans les 5 minutes au niveau du site principal de traitement (critère principal), a été de 90 % dans le groupe TISSUCOL VH et de 88 % dans le groupe TISSUCOL VH/SD. La borne de l'intervalle de confiance à 97,5 % (-10,2 %) ayant été supérieure à la borne prédéfinie en PP (-15 %), la non-infériorité de TISSUCOL VH par rapport à TISSUCOL VH S/D a été établie. Des résultats similaires ont été observés en ITT. La durée médiane d'hémostase (0,88 min *versus* 0,67 min ; NS) et le volume de chaque type de transfusion n'ont pas différé entre les 2 groupes.

Aucune différence n'a été constatée sur ce critère principal entre les 2 groupes en fonction du type de saignement (localisé ou diffus).

Aucune différence n'a été observée sur les critères secondaires (temps d'obtention de l'hémostase, de transfusion, de durée d'hospitalisation, de resternotomie pour hémorragie ou de complications liées à une hémorragie).

- Étude de Christenson *et al.*, (15)

L'efficacité de la colle biologique TISSUCOL KIT a été comparée à celle de la fibrine autologue enrichie en plaquettes fabriquée avec le dispositif HARVEST SMARTPREP dans une étude monocentrique réalisée chez 20 patients lors du remplacement de l'aorte ascendante avec CEC (15). Les saignements à traiter au niveau du site distal et du site proximal de l'anastomose devaient être persistants, malgré l'emploi des méthodes conventionnelles.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La randomisation a été réalisée selon une séquence générée par un programme informatique. L'équipe chirurgicale avait connaissance du bras de traitement au bloc opératoire, mais l'évaluation a été effectuée en aveugle en soins intensifs.

La durée d'intervention a été supérieure dans le groupe TISSUCOL KIT (respectivement 198 min *versus* 124 min, $p = 0,005$ et 1 611 mL *versus* 1055 mL, $p = 0,02$). Le pourcentage de reprise chirurgicale pour saignement, le recours à la transfusion et la durée d'hospitalisation n'ont pas différé entre les 2 groupes.

- Étude de Rousou *et al.*, (16)

L'efficacité de la colle biologique TISSUCOL KIT, associée ou non à une éponge de collagène (HELISTAT), a été comparée à celles d'hémostatiques non spécifiques de la coagulation (AVITENE, GELFORAM, OXYCEL, SURGICEL ou THROMBINAR) lors d'une réintervention cardiaque avec CEC ou d'une resternotomie (dans les 24 heures suivant la 1^{re} intervention). Dans cette étude multicentrique, le choix du type d'hémostatique dans le groupe témoin était fonction des habitudes de chaque centre.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été réalisée selon une séquence générée par un programme informatique avec stratification par centre, en cas de saignement persistant localisé après administration de protamine et échec des méthodes conventionnelles d'hémostase.

Sur les 333 patients randomisés, 473 épisodes de saignements ont été identifiés. Dans le groupe témoin, 124 (56 %) des 221 saignements ont été exclus de l'analyse contre 38 (15 %) sur 252 saignements dans le groupe TISSUCOL KIT.

Les motifs d'exclusion des saignements étaient : violation du groupe de traitement assigné par la randomisation, utilisation d'un nouveau traitement sans attendre l'échec du premier traitement, informations cliniques manquantes pour considérer le traitement comme un succès ou un échec.

Les résultats sur le critère principal ont montré que 93 % des saignements ont été contrôlés dans les 5 minutes dans le groupe TISSUCOL KIT, contre 12 % des saignements dans le groupe témoin.

Le pourcentage très élevé de saignements exclus de l'analyse ne permet pas de garantir la comparabilité des groupes ni la représentativité des résultats sur le succès de l'hémostase. L'analyse des critères secondaires réalisée, avec comme comparateur un groupe témoin historique non randomisé, n'a pas été retenue.

▪ **Fibrine autologue**

- VIVOSTAT

○ Étude de Kjaergard *et al.* (18)

Dans la première étude (18), l'application sur le sternum de la fibrine autologue, immédiatement après électrocoagulation, a été comparée à l'absence d'utilisation d'hémostatique spécifique, après électrocoagulation des vaisseaux du périoste. Dans cette étude monocentrique, 30 patients opérés par sternotomie médiane ont été inclus. Le côté du sternum (droit ou gauche), devant recevoir ou non la fibrine autologue, a fait l'objet d'une randomisation, chaque patient étant son propre témoin.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été clairement décrite. Les modalités de l'évaluation des critères de jugement n'ont pas été spécifiées. Un même chirurgien a opéré tous les patients.

La proportion de patients, pour lesquels le succès de l'hémostase a été obtenu en fin d'intervention, a été significativement plus élevée dans le groupe traité par la fibrine autologue que dans le groupe témoin (24/30 *versus* 4/30 ; $p < 0,001$). L'utilisation de VIVOSTAT a aussi diminué significativement le temps moyen d'hémostase (43 sec *versus* 180 sec ; $p < 0,001$).

○ Étude de Kjaergard *et al.* (17)

Une étude monocentrique, en simple aveugle, a comparé l'utilisation des méthodes conventionnelles associées ou non à l'utilisation de fibrine autologue (VIVOSTAT) dans les pontages aorto-coronaire avec CEC chez 24 patients. Tous les sites de saignement ainsi que les anastomoses, le pédicule de l'artère mammaire, le médiastin et la moelle sternale ont été traités par VIVOSTAT.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été renseignée. Les modalités de l'évaluation des critères de jugement n'ont pas été spécifiées.

Un patient (9 %) a été transfusé dans le groupe VIVOSTAT et 3 patients (25 %) dans le groupe témoin. Aucun décès ni reprise chirurgicale pour hémorragie n'ont été observés.

▪ **Aldéhydes**

- BIOGLUE

○ Étude de Coselli *et al.* (10)

Une étude multicentrique a comparé l'utilisation des méthodes conventionnelles, associées ou non à la colle BIOGLUE, lors de chirurgies cardiaques et vasculaires nécessitant une réparation avec anastomose. Le critère principal de jugement a été le succès immédiat de l'hémostase au niveau de toutes les anastomoses.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été effectuée par enveloppes scellées. L'aveugle a été maintenu jusqu'à l'utilisation du produit.

Sur les 151 patients randomisés, 202 anastomoses ont été réalisées, impliquant 49 procédures cardiaques, 105 procédures aortiques et 48 procédures vasculaires périphériques. Le pourcentage de succès immédiat de l'hémostase au niveau de toutes les

anastomoses a été significativement supérieur dans le groupe BIOGLUE. Le résultat est identique lorsque l'analyse a été réalisée individuellement, en considérant chacune des anastomoses du patient. Aucune différence significative de volume de transfusion sanguine, de durée d'intervention, de durée d'hospitalisation ou de mortalité n'a été mise en évidence entre les groupes.

Tableau 13 : Résultats de l'étude (10).

Critères d'évaluation	BIOGLUE (n = 76)	Témoin (n = 75)	p
Succès de l'hémostase immédiat : (critère principal)			
*par patient	46/76 (60,5 %)	29/74 (39,2 %)	0,014
*par anastomose	164/202 (81,1 %)	105/184 (57,1 %)	< 0,001
Volume de transfusion :			
*GR (unités)	2,3 ± 3,6	1,9 ± 2,4	NS
*Concentré plaquettaire (unités)	5,1 ± 10,1	5,2 ± 10,0	NS
*PFC (unités)	3,8 ± 6,6	3,3 ± 5,0	NS
*Cryoprécipité (unités)	4,3 ± 11,9	2,0 ± 8,3	NS

NS : non significatif.

▪ PEG

- COSEAL

o Étude de Hagberg *et al.* (19)

L'utilisation de la colle à base de PEG COSEAL a été comparée au GELFOAM, éponge à base de gélatine, comme traitement adjuvant des sutures dans les poses de prothèses en Dacron pour reconstruction aortique avec CEC. Cette étude multicentrique a inclus 54 patients.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été fournie. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées, selon une séquence générée par un programme informatique, lorsqu'un saignement au niveau d'une anastomose était identifié.

Parmi les 54 patients inclus, seuls 34 patients ont été randomisés, les 2 premiers patients de chaque centre ayant été traités par COSEAL (soit 20 patients). Les saignements de sites proximaux et/ou distaux des anastomoses aortiques ont été traités et évalués. Pour les patients traités au niveau proximal et distal, un seul des 2 sites a été sélectionné par randomisation pour l'analyse.

Dans le groupe COSEAL (n = 37 patients), 59 sites ont été évalués, et dans le groupe GELFOAM (n = 17 patients), 27 sites ont été évalués.

Le pourcentage de succès d'hémostase a été plus élevé dans le bras COSEAL par rapport au comparateur GELFOAM immédiatement, et 5 minutes après application au niveau de chaque site évalué.

Tableau 14 : Résultats de l'étude (19).

Sites randomisés	COSEAL (n = 37)	GELFOAM (n = 17)	p
Succès de l'hémostase immédiat	29/37 (78,4 %)	7/17 (41,2 %)	< 0,05
Succès de l'hémostase à 5 min	30/37 (81,1 %)	8/17 (47,1 %)	< 0,05

- **Collagène**

- COLGEL

- Étude de Sirlak *et al.* (21)

La comparaison de l'utilisation d'un collagène microfibrillaire en poudre COLGEL et de cellulose oxydée, régénérée SURGICEL, a fait l'objet d'une étude en ouvert, lors d'une chirurgie cardiaque chez 71 patients ayant un risque hémorragique élevé. Les patients inclus devaient bénéficier d'une reprise de pontage aorto-coronarien, d'une chirurgie valvulaire, d'une réparation chirurgicale d'anévrisme, d'une chirurgie de l'aorte ascendante avec CEC ou d'une greffe de l'aorte ascendante sans CEC. Les méthodes conventionnelles d'hémostase utilisées, avant application des hémostatiques évalués, n'ont pas été décrites. Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été fournie. La procédure de randomisation n'a pas été décrite.

Les volumes de pertes sanguines de 0 à 3 heures et de 3 à 6 heures ont été plus faibles dans le groupe COLGEL que dans le groupe SURGICEL (respectivement 132 mL *versus* 228 mL, $p < 0,001$ et 67 mL *versus* 121 mL, $p < 0,001$).

Dans le groupe COLGEL, 6 patients ont été transfusés avec 28 unités de globules rouges, et 2 patients avec 8 unités de plasma frais congelé. Dans le groupe SURGICEL, 20 patients ont été transfusés avec 120 unités de concentré de globules rouges, et 8 patients avec 46 unités de plasma frais congelé. Le nombre d'unités de concentré de globules rouges, comme le nombre total d'unités transfusés, n'ont pas différé entre les groupes.

La durée d'hospitalisation totale et en soins intensifs n'a pas différé entre les groupes.

- **Gélatine + thrombine**

- FLOSEAL

- Étude de Nasso *et al.* (20)

Une étude prospective randomisée a comparé l'efficacité de FLOSEAL (association de gélatine et thrombine bovine) à celle du SURGICEL Knu kit (cellulose oxydée) ou de GELFOAM (gélatine) en chirurgie cardiaque primaire et/ou en chirurgie de l'aorte thoracique. Cette étude a inclus 415 patients répartis en 2 groupes :

- bras FLOSEAL : 209 patients dont 110 ayant un saignement intraopératoire ;
- bras comparateur : 206 patients dont 104 ayant un saignement intraopératoire.

Un total de 201 patients sans saignement intraopératoire a été évalué dans les 2 groupes. Le choix de l'hémostatique utilisé dans le groupe témoin (SURGICEL Knu Kit ou GELFOAM) a été laissé au libre choix du chirurgien. Aucune donnée sur la répartition de leur utilisation n'a été fournie. Durant l'intervention, tous les sites de saignements détectés ont été effectués par un traitement adjuvant hémostatique, que les méthodes conventionnelles d'hémostase (électro-cautérisation, ligature, pression) aient été ou non efficaces sur ces saignements. Une liste de sites de saignement potentiel (jonction d'anastomose, site de suture d'atriotomie-aortotomie, anastomose aortique avec prothèse) ont également été traités systématiquement même en l'absence de saignement.

Le nombre de sujets nécessaires à inclure a été rapporté, mais les hypothèses de calcul n'ont pas été renseignées. Le recrutement des patients a été mené successivement dans deux centres. La randomisation a été générée par un algorithme informatique après inclusion dans l'étude. Les modalités de l'évaluation des critères de jugement n'ont pas été spécifiées. L'analyse des données a été effectuée en ITT.

Chez l'ensemble des patients randomisés (avec saignement intraopératoire ou non), le volume des pertes sanguines postopératoires, la proportion de patients transfusés et la durée d'intervention ont été inférieurs dans le groupe FLOSEAL par rapport au groupe témoin. Le pourcentage de reprises chirurgicales pour hémorragie, la durée d'hospitalisation en soins intensifs, les pourcentages de complications majeures et mineures n'ont pas différé entre les groupes.

Tableau 15 : Résultats de l'étude (20).

Patients avec ou sans saignement(s) intraopératoire(s)	FLOSEAL (n = 209)	GELFOAM/SURGICEL (n = 206)	p
Volume des pertes sanguines postopératoires (mL/m ²)	375	528	< 0,001
Patients transfusés	61 (29,2 %)	97 (47,1 %)	< 0,001
Reprises chirurgicales pour hémorragie	9 (4,3 %)	16 (7,8 %)	NS
Durée d'intervention (min) *	28,5±5,2	46,1 ± 9,1	< 0,001

* De l'ouverture du produit jusqu'à la 1^{re} suture sternale ; NS : non significatif.

Dans la cohorte des patients ayant eu un saignement intraopératoire, le pourcentage de succès de l'hémostase à 10 min et le temps d'hémostase a été supérieur dans le groupe FLOSEAL par rapport au groupe témoin.

La proportion de patients transfusés, de reprises chirurgicales pour hémorragie et la durée d'intervention (de l'ouverture du produit jusqu'à la 1^{re} suture sternale) ont été plus faibles dans le groupe FLOSEAL par rapport au groupe témoin. Chez les patients ayant eu un saignement intraopératoire, aucune différence entre les groupes de traitement n'a été observée, en ce qui concerne la durée d'hospitalisation en soins intensifs et les complications majeures. Dans ce même sous-groupe, les complications mineures ont été moins fréquentes pour les patients traités avec FLOSEAL (23 [20,9 %] *versus* 35 [33,6 %] ; $p = 0,04$).

Dans le sous-groupe des patients ayant eu une hypothermie, seul le temps d'hémostase a été inférieur dans le groupe FLOSEAL (33 min *versus* 51,1 min ; $p < 0,001$). Le recours à la transfusion et la durée d'hospitalisation en soins intensifs n'ont pas différé entre les groupes.

III.4.2. Chirurgie vasculaire périphérique

Au total, 7 études prospectives, randomisées, contrôlées, réalisées spécifiquement en chirurgie vasculaire ont été sélectionnées (chirurgie aortique exclue). Une étude prospective, randomisée évaluant la chirurgie cardiaque, aortique et vasculaire périphérique a été décrite dans le chapitre chirurgie cardiaque et aortique (10).

Six études ont évalué l'intérêt des hémostatiques chirurgicaux dans les chirurgies de reconstruction vasculaires et/ou artério-veineuse avec pose de prothèse en Polytétrafluoréthylène (PTFE), (26-31), et une lors de la pose d'un cathéter jugulaire en vue d'une chimiothérapie (32).

Tableau 16 : Études retenues en chirurgie vasculaire.

Étude	Chirurgie	Méthode(s) conventionnelle(s)	Hémostatique(s) étudié(s)	
Taylor <i>et al.</i> , 2003 (29)	Anastomose fémorale avec prothèse en PTFE	Sutures	Colle biologique	BERIPLAST
			Gélatine	GELFOAM
Chalmers <i>et al.</i> , 2010 (28)	Anastomose fémorale ou artério- veineuse avec prothèse PTFE	Sutures + compression manuelle	Colle biologique	EVICEL
Sintler <i>et al.</i> , 2005 (30)	Endartériectomie carotidienne avec prothèse en PTFE	Sutures	Colle biologique	QUIXIL
			Alginate	KALTOSTAT
Rittoo <i>et al.</i> , 2001 (31)	Endartériectomie carotidienne avec prothèse en PTFE	Sutures	Aldéhydes	GRF
Lumsden <i>et al.</i> , 2006 (27)	Anastomose fémorale ou arterioveineuse avec prothèse PTFE	Sutures	Cyanoacrylate	OMNEX
			Cellulose oxydée	SURGICEL
Glickman <i>et al.</i> , 2002 (26)	Anastomose artérielle ou arterioveineuse avec prothèse PTFE	Sutures	PEG	COSEAL
			Gélatine	GELFOAM
Coquin <i>et al.</i> , 1987 (32)	Pose d'un cathéter jugulaire pour chimiothérapie	Sutures	Collagène	PANGEN
			Cellulose oxydée	ND

Aucune étude n'a inclus d'enfant.

Trois autres études ont évalué les hémostatiques suivants dans plusieurs types de chirurgie dont la chirurgie vasculaire : la gélatine + thrombine FLOSEAL (33), la gélatine SURGIFOAM (23) et la fibrine autologue fabriquées avec le dispositif VIVOSTAT (25)). Les résultats de ces études sont détaillés dans le chapitre III.3.9 (types d'interventions multiples).

▪ **Colle biologique**

- BERIPLAST

○ Étude de Taylor *et al.*, (29)

Une étude multicentrique a comparé la colle biologique BERIPLAST à la gélatine GELFOAM associée à de la thrombine, en tant que traitement adjuvant des sutures chez 199 adultes ayant subi une anastomose de l'artère fémorale avec prothèse en PTFE. Le site d'anastomose à l'étude était proximal ou distal, en fonction du type de procédure réalisée. Le critère principal d'évaluation a été le succès de l'hémostase à 4 minutes.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été effectuée par enveloppes scellées, lorsqu'un saignement était identifié après réalisation des sutures. L'analyse des données a été réalisée en ITT.

Le pourcentage de patients, chez lesquels le succès de l'hémostase a été obtenu 4 minutes après la randomisation, a été supérieur dans le groupe BERIPLAST par rapport au groupe GELFOAM + thrombine. Les pertes sanguines intraopératoire dans le groupe BERIPLAST ont été inférieures au groupe GELFOAM + thrombine.

Tableau 17 : Résultats de l'étude (29).

Critères d'évaluation	BERIPLAST (N=100)	GELFOAM + thrombine (N=99)	p
Succès de l'hémostase à 4 min (critère principal)	64 (63 %)	40 (40 %)	0,002
Pertes sanguines intraopératoire (g)	4	15,6	0,0001

La durée d'intervention, chez les 171 patients (86 %) pour lesquels la dernière anastomose réalisée était celle évaluée, a été inférieure dans le groupe BERIPLAST (15 min *versus* 22,8 min ; p = 0,005). La durée d'hospitalisation en soins intensifs n'a pas différencié entre les groupes.

- EVICEL

o Étude n°400-005-001 (28)

L'utilisation de colle biologique EVICEL a été comparée à la compression manuelle, en traitement adjuvant de l'hémostase après suture dans les anastomoses fémorales termino-latérales ou les anastomoses artérielles du membre supérieur pour accès vasculaire d'hémodialyse, avec prothèse en PTFE. Cette étude multicentrique internationale, en ouvert, a inclus 75 patients dans le groupe EVICEL et 72 dans le groupe compression manuelle. Les patients inclus avaient une persistance du saignement au niveau du site d'anastomose cible après suture. Le critère principal d'évaluation a été le succès de l'hémostase à 4 minutes. Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été effectuée après sutures, par enveloppes scellées à partir d'une séquence générée par programme informatique. L'analyse des données a été réalisée en ITT.

Les pourcentages de succès de l'hémostase à 4, à 7 et à 10 minutes, au niveau du site d'anastomose étudié, ont été plus élevés dans le groupe EVICEL que dans le groupe compression. Les pertes sanguines intraopératoires ont été inférieures dans le groupe EVICEL. Les complications, potentiellement liées aux saignements, ont été de 16 % dans le groupe EVICEL *versus* 21 % dans le groupe compression manuelle (NS).

Tableau 18 : Résultats de l'étude (28).

Critères d'évaluation	EVICEL (n = 75)	Compression (n = 72)	p
Succès de l'hémostase à 4 min (critère principal)	64 (85 %)	28 (39 %)	0,001 (OR = 11,3)
Succès de l'hémostase à 7 min	68 (91 %)	43 (60 %)	< 0,001
Succès de l'hémostase à 10 min	72 (96 %)	50 (69 %)	p < 0,001
Pertes sanguines intraopératoire (g)	4	15,6	0,0001

- QUIXIL

o Étude de Sintler *et al.* (30)

Une étude monocentrique, réalisée chez 20 patients traités pour endartériectomie carotidienne avec prothèse en PTFE, a comparé l'efficacité de la colle biologique QUIXIL à celle de l'alginate KALTOSTAT sur la ligne de sutures comme adjuvant aux méthodes conventionnelles d'hémostase.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure n'ont pas été décrites. La randomisation a été effectuée par enveloppes scellées, après réalisation de la procédure de

reconstruction vasculaire. Aucun patient n'a été exclu de l'étude. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation des critères jugement ait été réalisée en aveugle.

L'analyse intermédiaire, non prévue au protocole ayant conduit à l'arrêt prématuré de l'étude, a montré que le temps médian d'hémostase du groupe QUIXIL a été inférieur à celui du groupe KALTOSTAT (2,5 min *versus* 17 min ; $p < 0,001$). Le volume des pertes sanguines du groupe QUIXIL a été inférieur à celui du groupe KALTOSTAT (24,5 mL *versus* 203 mL ; $p < 0,001$).

Pour rappel, le renforcement des sutures en chirurgie vasculaire n'est pas une indication actuellement validée par l'AMM de QUIXIL.

▪ Aldéhydes

- GRF

○ Étude de Rittoo *et al.* (31)

Une étude monocentrique, en ouvert, incluant 40 patients, a comparé l'utilisation en adjuvant de la colle à base d'aldéhydes GRF à un groupe témoin sur la ligne de sutures dans les endartériectomies carotidiennes avec prothèse en PTFE.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été fournie. Les méthodes d'hémostase autorisées après sutures n'ont pas été détaillées dans le groupe témoin. La randomisation a été effectuée par enveloppes scellées après réalisation des sutures.

Le délai médian d'hémostase a été inférieur dans le groupe traité par GRF (11 min) par rapport au groupe témoin (22 min) ; $p = 0,004$. Aucune différence significative de volume de perte sanguine intraopératoire n'a été mise en évidence entre les 2 groupes.

▪ Cyanoacrylate

- OMNEX

○ Étude de Lumsden *et al.* (27)

Une étude a comparé l'utilisation de la colle synthétique à base de cyanoacrylate OMNEX à la compresse de collagène SURGICEL, en adjuvant des sutures, dans les anastomoses artério-veineuses pour accès d'hémodialyse ou lors de pontages fémoraux, avec prothèse en PTFE. Cette étude multicentrique internationale a inclus 151 patients. Le traitement hémostatique adjuvant a été appliqué sur tous les sites d'anastomose pour les pontages fémoraux et sur les sites artériels d'anastomose pour les anastomoses artério-veineuses, sans préciser si un saignement était identifié ou non. Pour les pontages fémoraux avec plus d'une anastomose traitée, le site avec la plus longue durée d'obtention de l'hémostase était celui évalué dans l'analyse principale. Le délai d'hémostase a été le critère principal d'évaluation.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites. La randomisation a été effectuée après réalisation des sutures, selon une séquence de traitements numérotés. Les unités de traitement étaient présentées en conditionnement scellé et anonymisé. Les données d'efficacité ont été analysées en ITT.

Le temps d'hémostase intraopératoire (critère principal) a été inférieur dans le groupe OMNEX par rapport au groupe SURGICEL. L'analyse par sous-groupes d'interventions (anastomose artério-veineuse ou pontage fémoral) a montré des résultats identiques. Les pourcentages de succès immédiat, à 1, 5 et 10 min ont été également plus élevés dans le groupe OMNEX par rapport au groupe SURGICEL ($p < 0,01$).

Tableau 19 : Résultats de l'étude (27).

Critères d'évaluation	OMNEX (n = 101)	SURGICEL (n = 50)	p
Délai de l'hémostase (sec) (critère principal)	119,3	403,8	< 0,01
Succès immédiat de l'hémostase	54,5 %	10 %	< 0,01

▪ **PEG**

- COSEAL

○ Étude de Glickman *et al.* (26)

L'utilisation de la colle à base de PEG COSEAL a été comparée à l'éponge à base de gélatine GELFOAM dans les poses de prothèse en PTFE pour revascularisation infra-inguinale ou pour création d'un accès d'hémodialyse en adjuvant de sutures. Cette étude multicentrique a porté sur 148 patients et sur 264 sites traités (1 ligne de suture pour 32 patients et 2 lignes de sutures pour 116 patients). Pour les patients ayant eu 2 sites traités, un seul site a été sélectionné par randomisation pour l'analyse principale. Le succès de l'hémostase à 10 min a été le critère d'évaluation principal.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites. Lorsqu'un saignement au niveau d'une anastomose était identifié, la randomisation a été réalisée par enveloppes scellées, selon une séquence générée par programme informatique. L'analyse des données a été réalisée en ITT.

Le succès de l'hémostase à 10 minutes n'a pas différé entre les groupes COSEAL et GELFOAM. Le pourcentage de succès de l'hémostase immédiatement après application s'est montré plus élevé dans le groupe COSEAL par rapport au groupe témoin GELFOAM. La durée médiane d'hémostase a été inférieure dans le groupe COSEAL.

Tableau 20 : Résultats de l'étude (26).

Critères d'évaluation	COSEAL (n = 74)	SURGICEL (n = 74)	p
Succès de l'hémostase à 10 min (critère principal)	64 (86 %)	59 (80 %)	NS
Succès immédiat de l'hémostase	35 (47 %)	15 (20 %)	< 0,001
Délai de l'hémostase (sec)	16,5	189	0,01

NS : non significatif.

Le recours à la transfusion n'a pas différé entre les groupes.

▪ **Collagène**

- PANGEN

○ Étude de Coquin *et al.* (32)

Une étude monocentrique a comparé l'utilisation du collagène PANGEN, de cellulose oxydée et de gazes stériles chez 90 patients thrombopéniques lors de la pose d'un cathéter jugulaire en vue d'une chimiothérapie. Les sites traités pour éviter les pertes sanguines ont été successivement la zone de cathéterisation au niveau de la veine jugulaire après sutures, les bords du muscle sterno-cléido-mastoïdiens et la zone d'incision cutanée (pendant 5 min avant le retrait et la réalisation des sutures cutanées).

Dans cette étude, publiée en 1987, aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été décrite. L'évaluation clinique postopératoire a été réalisée par un médecin évaluateur en aveugle.

Concernant l'absence totale d'hémorragie, l'analyse de variance a mis en évidence des différences entre les 3 groupes ($p < 0,001$). Respectivement 27 %, 30 % et 94 % des patients traités avec la gaze, la cellulose et le collagène n'ont pas eu d'hémorragie.

SYNTHÈSE : chirurgie cardiaque et vasculaire

Au total, 19 études prospectives randomisées ont évalué l'intérêt de l'utilisation des hémostatiques spécifiquement en chirurgie cardiaque ou vasculaire.

Plusieurs classes d'hémostatiques ont été comparées entre elles dans 12 des 19 études. Il est à noter qu'aucune colle n'a été comparée à une autre, quelle soit biologique ou synthétique.

▪ Méthodologie

BERIPLAST (29), EVICEL (28), TACHOSIL (12), COSEAL (26), OMNEX (27), BIOGLUE (10) ont été évalués chacun dans une étude prospective randomisée, de bonne qualité méthodologique.

Le niveau de preuve a été inférieur pour les autres études sélectionnées, notamment celles évaluant QUIXIL, TISSUCOL KIT, VIVOSTAT, GRF, FLOSEAL et PANGEN. Plusieurs des limitations méthodologiques suivantes ont notamment été retrouvées dans ces études : inclusions monocentriques, faible effectif, mode de randomisation non précisé, absence d'aveugle du chirurgien avant identification du saignement à traiter, absence de calcul du NSN, de critère principal d'évaluation et/ou d'analyse en intention de traiter.

Aucune étude prospective randomisée n'a été retrouvée pour les colles synthétiques GLUBRAN et VASCUSEAL dans l'hémostase en chirurgie cardiaque ou vasculaire.

Les comparateurs les plus souvent utilisés ont été GELFOAM (4 études) et SURGICEL (3 études).

▪ Succès de l'hémostase en fonction du temps

Parmi ces 19 études, 14 de qualité méthodologique hétérogène ont évalué le succès de l'hémostase en fonction du temps, dont 9 en tant que critère principal d'évaluation. Des différences statistiquement significatives sur ce critère ont été observées en faveur des colles biologiques, de l'éponge médicamenteuse et des colles synthétiques évaluées par rapport aux méthodes conventionnelles ou aux hémostatiques d'origine naturelle non spécifiques de la coagulation. Néanmoins, le délai d'hémostase (moyen ou médian) n'a été précisé que dans 9 études avec une différence inférieure à 5 minutes par rapport aux comparateurs dans 6 études.

▪ Volume des pertes sanguines

Parmi les 19 études, 7 de faible qualité méthodologique ont évalué le volume des pertes sanguines (11,13,20,21,29-31), mais aucune en tant que critère d'évaluation principal. L'utilisation de BERIPLAST a montré une diminution statistiquement significative des pertes sanguines intraopératoires, par rapport à l'absence d'hémostatique adjuvant en chirurgie cardiaque (26 mL/kg *versus* 65 mL/kg ; $p < 0,001$) (11) et par rapport à GELFOAM en chirurgie vasculaire périphérique (4 g *versus* 15,6 g ; $p < 0,0001$) (29). De même, FLOSEAL a permis de diminuer, de manière statistiquement significative, le volume des pertes sanguines postopératoires par rapport à l'utilisation de SURGICEL ou de GELFOAM en chirurgie cardiaque (375 mL/m² *versus* 528 mL/m² ; $p < 0,001$) (20). Les réductions des pertes sanguines avec d'autres hémostatiques ont été évaluées dans des études de faible qualité méthodologique (21,30,31).

▪ Transfusion sanguine

Le recours à la transfusion a été évalué dans 11 études (10-15,17,19-21,30), mais aucune en tant que critère d'évaluation principal. Le pourcentage de patients, ayant eu recours à la transfusion, a été significativement diminué avec FLOSEAL en comparaison à SURGICEL ou GELFOAM (61/209 *versus* 97/206 ; $p < 0,001$) (20). Seul le pourcentage de patients transfusés en plasma frais congelé a été diminué avec BERIPLAST, en comparaison à l'absence d'utilisation d'hémostatique adjuvant (15/25 *versus* 23/25 ; $p < 0,05$) (11). Aucune différence ni pour les autres types de transfusion, ni sur les volumes de transfusion, n'a été constatée (11). Le caractère monocentrique de ces études et la multiplicité des analyses statistiques sans ajustement ou en sous-groupes limitent la portée de ces résultats. Dans les

autres études, des analyses statistiques n'ont pas été réalisées ou n'ont pas montré de différence en termes de transfusion.

- Reprises chirurgicales

Dans 5 des 7 études ayant évalué le taux de reprises chirurgicales comme critère secondaire (10,12,17,18,34), le faible nombre d'événements n'a pas permis d'interpréter les différences. Dans 2 études avec TISSUCOL KIT, le taux de reprises chirurgicales n'a pas différé entre les groupes (14,15). Le nombre de reprises pour hémorragie avec FLOSEAL, en comparaison à SURGICEL ou à GELFOAM, n'a pas différé pour les patients avec ou sans saignement intraopératoire (9/209 *versus* 16/206 ; NS) (20).

- Durée d'intervention et d'hospitalisation

Les 2 études, ayant comparé la durée d'intervention comme critère secondaire lors de chirurgie avec ou sans colle, ont montré des résultats divergents (10,11). La durée d'intervention a été inférieure avec FLOSEAL par rapport à GELFOAM ou SURGICEL (20). La durée d'hospitalisation totale n'a différé entre les groupes de traitement dans aucune des 7 études ayant évalué ce critère (10-12,14,15,20,21).

III.4.3. Chirurgie ORL

En chirurgie ORL, 12 études prospectives, randomisées ont été sélectionnées et ont concerné l'ablation des amygdales et/ou des végétations, la chirurgie nasale et la chirurgie de la thyroïde.

- Ablation des amygdales et/ou des végétations

Cinq études ont concerné l'ablation des amygdales et/ou des végétations.

Tableau 21 : Études retenues en chirurgie ORL : ablation des amygdales et/ou des végétations.

Étude	Chirurgie	Méthodes conventionnelles	Hémostatique(s) étudié(s)	
Segal <i>et al.</i> , 2008 (35)	Ablation des amygdales	Électrocoagulation	Colle biologique	QUIXIL
Vaiman <i>et al.</i> , 2003 (36)	Ablation des amygdales et/ou des végétations	ND	Colle biologique Électrocoagulation	QUIXIL
Stoekli <i>et al.</i> , 1999 (37)	Ablation des amygdales	Électrocoagulation	Colle biologique	TISSUCOL KIT
Jo <i>et al.</i> , 2007 (38)	Ablation des amygdales et/ou des végétations	ND	Gélatine + thrombine + packing Électrocoagulation	FLOSEAL
Mathiasen <i>et al.</i> , 2004 (39)	Ablation des amygdales et/ou des végétations	ND	Gélatine + thrombine Electrocoagulation	FLOSEAL

- **Colle biologique**

- QUIXIL

o Étude de Segal *et al.* (35)

Une étude monocentrique a comparé l'électrocoagulation utilisée seule ou associée à la colle biologique QUIXIL chez 96 patients bénéficiant d'une amygdalectomie. Les 168 patients randomisés (majoritairement des enfants) ont été opérés pour apnée du sommeil obstructive ou infection (amygdalite chronique ou abcès periamygdalien).

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées. Le médecin évaluateur et le patient n'avaient pas connaissance du bras de traitement randomisé. Le questionnaire d'évaluation 10 jours après l'intervention a été complété par 96 des 168 patients randomisés (57 %).

Aucune différence significative concernant les saignements n'a été mise en évidence entre les 2 groupes.

o 1^{re} étude de Vaiman *et al.* (36)

Une étude monocentrique a comparé l'efficacité hémostatique de la colle biologique QUIXIL (n = 87) à celle de l'électrocoagulation (n = 92) lors de l'ablation bilatérale des amygdales (pour amygdalite chronique ou hypertrophie des amygdales) et/ou des végétations adénoïdes (pour hypertrophie).

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation ait été réalisée en aveugle.

Le volume moyen des pertes sanguines peropératoires (amygdalectomies) a été de 15 mL dans le groupe QUIXIL et compris entre 29 et 33 mL dans le groupe électrocoagulation

($p < 0,005$). Les hémorragies postopératoires ont été significativement plus faibles dans le groupe traité par QUIXIL par rapport à l'électrocoagulation (0 *versus* 4 ; $p < 0,01$).

- TISSUCOL KIT (37)

o Étude de Stoeckli *et al.*, (37)

Une étude a comparé l'électrocoagulation utilisée seule ou associée à la colle biologique TISSUCOL KIT chez 50 patients âgés de plus de 14 ans bénéficiant d'une amygdalectomie bilatérale pour amygdalite chronique. Le type de traitement à appliquer à chaque amygdale a été randomisé, chaque patient étant son propre témoin.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. Les patients n'ont pas été informés du traitement reçu. La procédure de randomisation n'a pas été détaillée. Parmi les 50 patients inclus, 16 (32 %) ont été exclus de l'étude.

Dans chaque groupe, 2 patients ont eu des hémorragies au cours des 6 à 10 jours suivant l'opération (NS).

- **Gélatine + thrombine**

- FLOSEAL

o Étude de Jo *et al.*, (38)

Une étude en simple aveugle (patient) a comparé l'efficacité hémostatique de gélatine + thrombine FLOSEAL à celle de l'électrocoagulation lors d'une ablation des amygdales et des végétations. Soixante huit patients âgés de 16 ans et plus, opérés pour hypertrophie amygdalienne, apnée du sommeil obstructive ou amygdalite chronique ont été randomisés. FLOSEAL a été appliqué sur les loges amygdaliennes et le lit adénoïde avant packing. En cas de saignement continu observé dans ce groupe au retrait du pack, une nouvelle application de FLOSEAL a été réalisée suivie d'un nouveau packing de 2 min.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été décrit et justifié (sur la base de la reprise alimentaire et du retour à une activité normale). La randomisation a été réalisée selon une liste générée par un programme informatique. En post-opératoire, 11 patients (16 %) ont été perdus de vue.

En per-opératoire, l'utilisation de FLOSEAL a diminué le volume des pertes sanguines (49,2 mL *versus* 70,8 mL ; $p < 0,05$), l'abondance des saignements (sur une échelle de 0 à 3) au retrait du pack au niveau des végétations (0,12 *versus* 1,53 ; $p < 0,0001$) ou au niveau des amygdales (0,20 *versus* 1,32 ; $p < 0,0001$) et la durée d'intervention (15,2 min *versus* 31,2 min ; $p < 0,0001$).

o Étude de Mathiasen *et al.*, (39)

L'utilisation de la matrice en gélatine FLOSEAL a été comparée à l'électrocautérisation dans une étude monocentrique en simple aveugle (patient), réalisée chez 70 enfants de moins de 18 ans, lors de l'ablation des végétations et/ou des amygdales. FLOSEAL a été appliqué sur les sites opératoires avant packing. Les critères d'évaluation peropératoires ont été mesurés après retrait du pack. En cas de saignement continu, observé dans le groupe FLOSEAL au retrait du pack, une nouvelle application de FLOSEAL a été réalisée suivie d'un nouveau packing de 2 minutes.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. La randomisation a été réalisée en début d'intervention selon une liste générée par informatique.

Le volume des pertes sanguines et le temps d'hémostase peropératoires ont été plus faibles dans le groupe FLOSEAL que dans le groupe électrocautérisation (2,5 ± 9,2 mL *versus* 29,4 ± 7,1 mL ; $p < 0,001$) et 0,6 ± 1,3 min *versus* 9,5 ± 5,4 min ; $p < 0,001$).

- Chirurgie nasale

Six études ont concerné le méchage suite à des chirurgies nasales (turbinectomie, septoplastie, endoscopie des sinus). Une même étude a fait l'objet de 2 publications (40,41).

Tableau 22 : Études retenues en chirurgie nasale.

Etude	Chirurgie	Méthodes conventionnelles	Hémostatique(s) ou méthodes conventionnelles étudié(s)	
Vaiman <i>et al.</i> , 2005 (40,41)	Septoplastie, turbinectomie et chirurgie endoscopique des sinus	ND	Colle biologique	QUIXIL
			Mèches (acétate de polyvinyle)	MEROCEL
Jameson <i>et al.</i> , 2006 (42)	Chirurgie fonctionnelle endoscopique bilatérale des sinus	ND	Gélatine + thrombine	FLOSEAL
			Mèches	
Chandra <i>et al.</i> , 2003 (43)	Chirurgie endoscopique bilatérale des sinus	ND	Gélatine + thrombine	FLOSEAL
			Gélatine	GELFOAM
Chevillard <i>et al.</i> , 2006 (44)	Turbinectomie	ND	Alginate	ALGOSTERIL
			Mèches (acétate de polyvinyle)	MEROCEL
Maimaran, 1998 (45)	Chirurgie nasale	ND	Alginate	ALGOSTERIL
Antisdell, <i>et al.</i> , 2009 (46)	Chirurgie endoscopique bilatérale des sinus	ND	Polysaccharides	HEMOSTASE
			Tulle gras	MPH LUMIERE

- QUIXIL

o Etudes de Vaiman *et al.*, (40,41)

L'efficacité et la sécurité de la colle biologique QUIXIL a été comparée à celle d'un méchage endo-nasal par MEROCEL (acétate de polyvinyle) chez 494 patients. La randomisation a été stratifiée sur le type de procédures de chirurgie endo-nasale réalisées :

- groupe 1 : septoplastie et turbinectomie (339 patients) ;
- groupe 2 : chirurgie endoscopique des sinus (91 patients) ;
- groupe 3 : chirurgie endoscopique des sinus et septoplastie ou conchotomie (64 patients).

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées, avant la chirurgie pour le groupe 1 et 2. Pour la chirurgie endoscopique des sinus, la randomisation a été effectuée pendant ou après l'intervention, en fonction de la présence d'un saignement excessif intraopératoire ou postopératoire. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation ait été réalisée en aveugle.

Les saignements postopératoires évalués comprenaient des saignements faibles et sévères au déméchage, des saignements à travers le méchage et des saignements tardifs après l'opération.

Au total, les pourcentages de patients ayant un saignement ont été compris entre 3,1 % et 4,6 % dans le groupe QUIXIL, et entre 22,9 % et 25 % dans les groupes méchage endo-nasal en fonction du type de saignement analysé (léger ou sévère au déméchage, à travers la mèche, tardif après l'opération). Une différence statistiquement significative en faveur de QUIXIL a été observée pour tous les types de saignement, à l'exception des saignements tardifs après l'opération (30 – 48 heures).

Une analyse en sous-groupe, concernant les 64 patients ayant eu des saignements excessifs en peropératoire ou postopératoire immédiat après une chirurgie endoscopique des sinus et septoplastie ou turbinectomie (du groupe 3), a fait l'objet d'une 2^e publication (41). Des saignements postopératoires ont été observés chez un patient du groupe QUIXIL (3,1 %) et chez 8 patients du groupe MEROCEL (25 %). Une hémorragie après le retrait des mèches a été observée uniquement dans le groupe MEROCEL (7 patients soit 22 % *versus* 0, p < 0,001).

▪ **Gélatine + thrombine**

- FLOSEAL

○ Étude de Jameson *et al.*, (42)

Une étude prospective, randomisée, a évalué l'intérêt d'appliquer ou non du FLOSEAL dans la cavité nasale avant méchage dans les chirurgies fonctionnelles endoscopiques bilatérales des sinus chez 90 patients. Le bras de traitement a été randomisé pour chaque narine.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. La randomisation a été réalisée en fin de procédure chirurgicale par enveloppes scellées. Pour permettre l'évaluation en aveugle, la mèche imprégnée de solution saline a été posée en l'absence du chirurgien responsable de l'évaluation post-opératoire.

Le temps de saignement en salle de réveil a été diminué dans le groupe FLOSEAL (16,4 min versus 30,8 min ; $p=0,028$) par rapport au groupe témoin.

○ Étude de Chandra *et al.*, (43)

Une étude a comparé la granulation des tissus et la formation d'adhésion, suite à l'utilisation pour méchage de FLOSEAL ou de GELFOAM chez 20 patients opérés pour chirurgie endoscopique bilatérale des sinus (43).

Le traitement à appliquer dans chaque cavité éthmoïdale a été randomisé, chaque patient étant son propre témoin.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. L'évaluation a été réalisée par un chirurgien ORL, n'ayant pas connaissance du traitement utilisé pour chaque narine.

L'utilisation d'un tampon nasal pour épistaxis a été nécessaire chez un patient de chaque groupe, en salle de réveil, et chez un patient au bloc dans le groupe témoin. Aucune épistaxis n'a été rapportée pendant la période extrahospitalière de suivi.

▪ **Alginate**

- ALGOSTERIL

○ Étude de Chevillard *et al.*, (44)

Une étude multicentrique en ouvert incluant 50 patients a comparé le méchage endonasal avec l'alginate ALGOSTERIL et avec le tampon nasal d'acétate de polyvinyl MEROCEL, lors de turbinectomie bilatérale. Chaque patient a été son propre témoin, le traitement à appliquer à chaque fosse nasale étant randomisé. Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été renseignée.

Le nombre de saignement au déméchage à J2 (critère principal) a été inférieur dans le groupe ALGOSTERIL par rapport au MEROCEL (16 *versus* 30 ; $p < 0,05$).

○ Étude de Maimaran, (45)

Une deuxième étude multicentrique, en ouvert, a comparé le méchage bilatéral par ALGOSTERIL au tulle gras LUMIERE après chirurgie nasale chez 98 patients (196 fosses nasales). Chaque patient a été son propre témoin.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été renseignée. Compte tenu du manque de précision sur les types de chirurgie nasale pratiqués, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Au déméchage à J2, ALGOSTERIL a diminué le nombre de saignements (critère principal) par rapport au tulle gras (17 *versus* 49 ; $p < 0,05$)

▪ **Polysaccharides**

- HEMOSTASE MPH

○ Étude de Antisdal *et al.*, (46)

L'intérêt d'HEMOSTASE MPH a été comparé à un groupe témoin en chirurgie endoscopique bilatérale des sinus, dans une étude monocentrique en simple aveugle incluant 40 patients. Le côté à traiter avec l'hémostatique a été randomisé, le côté opposé a servi de témoin.

Le nombre de sujets à inclure a été justifié. La randomisation a été basée sur la date de naissance du patient et a été réalisée avant l'intervention. L'évaluation a été effectuée en simple aveugle par le patient.

Le score de saignement mesuré par le patient sur une échelle EVA de 0 à 100 a été inférieur le lendemain de l'intervention dans le groupe HEMOSTASE MPH par rapport au côté servant de témoin (22,5 *versus* 39,0 ; $p < 0,0001$) et non différent les autres jours. Aucune différence n'a été observée entre les 2 côtés pour les écoulements et les obstructions nasales.

L'échelle de mesure utilisée n'était pas validée dans cette indication. Le mode d'autoévaluation ne permettait pas de garantir la qualité du recueil des données.

- Chirurgie de la thyroïde

- **Gélatine + thrombine**

- FLOSEAL

- Étude de Testini *et al.*, (47)

Une étude monocentrique a comparé l'utilisation de FLOSEAL, de cellulose oxydée régénérée TABOTAMP et des méthodes conventionnelles d'hémostase (ligature, électrocoagulation bipolaire) dans les thyroïdectomies totales chez 155 patients.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La randomisation a été effectuée par enveloppes scellées en début d'intervention. L'évaluation postopératoire a été réalisée en aveugle.

La durée d'intervention a été inférieure dans le groupe FLOSEAL, par rapport aux groupes TABOTAMP (105 min *versus* 122 min ; $p = 0,02$) et aux méthodes conventionnelles de traitement (105 min *versus* 133 min ; $p = 0,00001$). De même, la durée d'hospitalisation a été plus courte dans le bras FLOSEAL par rapport aux groupes TABOTAMP (42,2 h *versus* 49,9 h ; $p = 0,002$) et aux méthodes conventionnelles de traitement (42,2 h *versus* 47,5 h ; $p = 0,002$).

SYNTHÈSES : chirurgie ORL

Au total, 12 études prospectives randomisées ont évalué spécifiquement l'intérêt de l'utilisation de QUIXIL, TISSUCOL KIT, FLOSEAL, ALGOSTERIL et HEMOSTASE MPH en chirurgie ORL.

▪ Méthodologie

De nombreuses limitations méthodologiques ont été retrouvées dans ces études, comme notamment le recrutement monocentrique, l'absence de description du calcul du NSN et de critère principal d'évaluation, dans 11 des 12 études. La méthode de randomisation n'a également été renseignée que dans 7 études. Le niveau de preuve jugé faible pour l'ensemble de ces études rend nécessaire une interprétation clinique prudente de ces résultats.

- **Ablation des amygdales et/ou des végétations**

Cinq études ont été réalisées avec QUIXIL (35,36), TISSUCOL KIT (37) ou FLOSEAL (38,39). Aucune comparaison directe d'hémostatique n'a été réalisée.

Le succès de l'hémostase, en fonction du temps a été mesuré dans 2 études, le volume des pertes sanguines peropératoires dans 3 études, la durée d'intervention dans 1 étude et les épisodes de saignements postopératoires dans 3 études.

▪ Succès de l'hémostase en fonction du temps

Une réduction du temps d'hémostase (0,6 min *versus* 9,5 min ; $p < 0,001$) (39) et de la durée d'intervention (15,2 min *versus* 34,2 min ; $p < 0,0001$) (38) ont été observées avec FLOSEAL par rapport à l'électrocoagulation.

▪ Volume des pertes sanguines

Par rapport à l'électrocoagulation, le volume des pertes sanguines peropératoires a été réduit avec QUIXIL (15 mL *versus* 29 à 33 mL ; $p < 0,005$) (36) et FLOSEAL (49,2 mL *versus* 70,8 mL ; $p < 0,05$) (38) ; (2,5 mL *versus* 29 mL ; $p < 0,001$) (39).

▪ Complications postopératoires

Une diminution des épisodes d'hémorragies postopératoires a été constatée avec QUIXIL par rapport à l'électrocoagulation (0/91 *versus* 4/88 ; $p < 0,01$) (36).

Les résultats sur les hémorragies postopératoires, dans les études comparant l'électrocoagulation utilisée seule ou en association à QUIXIL (35) ou à TISSUCOL KIT (37), sont difficilement interprétables en raison du pourcentage élevé de perdus de vue.

- **Méchage postchirurgie nasale**

Six études ont été réalisées avec QUIXIL (40), FLOSEAL (42,43), ALGOSTERIL (44,45), HEMOSTASE MPH (46) pour méchage après septoplastie, turbinectomie ou chirurgie endoscopiques des sinus. Une mèche en acétate de polyvinyle MEROCEL a été utilisée comme méthode conventionnelle d'hémostase dans 2 études.

Les critères d'évaluation ont été le temps de saignement en salle de réveil (1 étude), les épisodes de saignements postopératoires ou au déméchage (5 études).

▪ Succès de l'hémostase en fonction du temps

Le temps de saignement, en salle de réveil, a été diminué avec FLOSEAL et mèche par rapport à une mèche seule imprégnée de solution saline (16,4 min *versus* 30,8 min ; $p < 0,05$).

▪ Complications postopératoires

Le nombre de patients avec saignement au déméchage le 2^e jour a été inférieur avec ALGOSTERIL par rapport au MEROCEL (16/50 *versus* 30/50 ; $p < 0,05$) (44) ou au tulle gras

LUMIERE (17/98 *versus* 49/98 ; NS) (45). Les épisodes de saignements (à travers la mèche, au déméchage ou tardif après l'opération) ont été au total moins fréquents avec la colle biologique QUIXIL qu'avec MEROCEL (40).

- Chirurgie de la thyroïde

L'utilisation de FLOSEAL a permis de diminuer la durée d'intervention et d'hospitalisation par rapport aux méthodes conventionnelles, dans une étude de faible qualité méthodologique, ce qui limite la transposabilité des résultats.

III.4.4. Chirurgie digestive

Cinq études prospectives, randomisées contrôlées ont été sélectionnées en chirurgie digestive dans les résections hépatiques.

Tableau 23 : Études retenues en chirurgie digestive.

Étude	Chirurgie	Méthodes conventionnelles	Hémostatique(s) et méthodes conventionnelles étudié(s)	
Schwartz <i>et al.</i> , 2004 (48)	Résection hépatique	Pression suture, électrocautérisation (sur des zones ponctuelles)	Colle biologique	QUIXIL
			Hémostatiques à l'exclusion des colles biologiques	
Frilling <i>et al.</i> , 2005 (49)	Résection hépatique	Compression, sutures, clips	Éponge médicamenteuse	TACHOSIL
			Plasma argon	
Fischer <i>et al.</i> , 2011 (50) TC 016	Résection hépatique	ND	Éponge médicamenteuse	TACHOSIL
			Plasma argon	
Figueras <i>et al.</i> , 2007 (51)	Résection hépatique	Sutures, clip, plasma argon ou tissulink	Colle biologique	TISSUCOL KIT
Kohno <i>et al.</i> , 1992 (52)	Résection hépatique	Suture, électrocautérisation	Colle biologique	BERIPLAST
			Collagène	AVITENE

ND : non déterminé.

- Colles biologiques et éponge médicamenteuse

- QUIXIL

o Étude Q LIV 008 US (48)

L'efficacité de QUIXIL a été évaluée par rapport à l'absence de traitement hémostatique adjuvant, en termes de réduction du temps d'obtention de l'hémostase, chez 121 patients opérés pour résection hépatique dans une étude multicentrique randomisée en ouvert.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure n'ont pas été décrites. La randomisation a été stratifiée par chirurgien. L'analyse des données a été réalisée en ITT.

Le temps d'obtention de l'hémostase à la surface du foie (critère principal) a été plus court dans le groupe QUIXIL que dans le groupe témoin (5,3 min *versus* 7,7 min ; $p = 0,01$). Ces résultats ont été variables en fonction des chirurgiens, notamment en fonction de la quantité de produits appliqués et du moment de l'application.

La proportion de patients, ayant eu un épanchement abdominal, a été plus faible dans le groupe QUIXIL que dans le groupe témoin (3,4 % *versus* 14,3 % ; $p = 0,037$).

La proportion de patients ayant eu au moins une complication a également été plus faible dans le groupe QUIXIL que dans le groupe témoin (17,2 % *versus* 36,5 % ; $p = 0,014$).

Aucune différence n'a été observée entre les groupes, en ce qui concerne les autres critères d'efficacité secondaires (durée de l'intervention, besoins transfusionnels, pertes sanguines totales, etc.).

- TACHOSIL

o Étude de Frilling *et al.* (49)

L'efficacité hémostatique de l'éponge médicamenteuse TACHOSIL a été comparée à celle de la technique au plasma argon, chez 121 patients bénéficiant d'une résection hépatique partielle, quelle que soit la raison médicale (principalement en raison d'un cancer) dans une étude multicentrique randomisée en ouvert. Tous les sites de résection nécessitant une hémostase secondaire après utilisation des méthodes conventionnelles de première ligne

(compression, sutures, ligatures, clips vasculaires) ont été traités. Le site traité le plus étendu était défini comme le site opératoire cible, à évaluer pour le temps d'hémostase. Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été réalisée après utilisation de méthodes conventionnelles, par enveloppes scellées. Les données ont été analysées en intention de traiter (ITT). L'arrêt des inclusions a été décidé avant d'obtenir l'objectif annoncé de 140 patients, en raison d'un recrutement plus long que prévu. La surface de la plaie traitée a différé entre les groupes avec une surface plus importante dans le groupe TACHOSIL (84 cm² versus 65 cm²). La manœuvre de Pringle a été réalisée chez une proportion plus importante de patient du groupe TACHOSIL (25 versus 17).

Par rapport au plasma argon, le délai médian pour parvenir à l'hémostase (critère principal), a été plus court dans le groupe TACHOSIL. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes pour la proportion de patients chez lesquels l'hémostase a été obtenue en plus de 10 minutes.

Tableau 24 : Résultats de l'étude (49).

Critères d'évaluation	TACHOSIL (n = 59)	Plasma argon (n = 62)	p
Délai médian d'hémostase (min) (critère principal)	3	4	0,0007
Délai moyen d'hémostase (min)	3,9	6,3	0,0007
Succès de l'hémostase à 10 minutes	2/59 (3 %)	6/62 (10 %)	NS

Un nombre plus important de décès a été constaté dans le groupe TACHOSIL. La comparabilité des groupes n'ayant pas été assurée, l'interprétation des résultats doit être prudente.

o Étude de Fischer *et al.* (50)

En raison des limites méthodologiques soulevées dans l'étude précédente de Frilling *et al.*, l'efficacité hémostatique de l'éponge médicamenteuse TACHOSIL a été comparée au plasma argon chez 119 patients bénéficiant d'une résection hépatique partielle dans une autre étude randomisée multicentrique, en ouvert. Une hémorragie mineure ou modérée devait persister après l'utilisation de méthodes conventionnelles pour être éligible.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure n'ont pas été décrites. La randomisation a été centralisée par téléphone. L'analyse des données a été réalisée en ITT.

Les temps moyens (critère principal) et médian, pour obtenir l'hémostase, ont été plus court chez les patients traités par TACHOSIL que chez ceux traités par la technique au plasma argon.

Tableau 25 : Résultats de l'étude (50).

Critères d'évaluation	TACHOSIL (n = 60)	Plasma argon (n = 59)	p
Délai moyen d'hémostase (min) (critère principal)	3,6	5	0,0018
Délai médian d'hémostase (min)	3	3	NS

- TISSUCOL KIT

o Étude de Figueras *et al.* (51)

L'utilisation des méthodes conventionnelles, seules ou associées à la colle biologique TISSUCOL KIT et à une éponge de collagène, a été comparée dans une étude randomisée monocentrique incluant 300 patients opérés pour une résection hépatique. La durée d'ischémie, la surface et le type (majeur/mineur) de résection n'ont pas différé entre les groupes.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation des critères de jugement ait été réalisée en aveugle. Les données ont été analysées en intention de traiter (ITT).

Les 2 groupes n'ont pas différé, en termes d'indication chirurgicale (principalement métastatique), de type d'hépatectomie réalisée (majeure/mineure), d'hépatopathie, d'ictère, de stéatose ou de traitement préalable par chimiothérapie.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes, en ce qui concerne le volume moyen des pertes sanguines peropératoires et le pourcentage de patients transfusés en période per ou postopératoire. Le nombre total d'unités transfusées n'a également pas différé entre les groupes. La durée d'intervention a été inférieure dans le groupe témoin, mais la durée d'hospitalisation n'a pas différé entre les groupes.

Tableau 26 : Résultats de l'étude (51).

Critères d'évaluation	TISSUCOL KIT + collagène (n = 150)	Témoin (n = 150)	p
Volume moyen des pertes sanguines peropératoires (mL)	884 ± 614	820 ± 522	NS
Patients transfusés en période peropératoire	20/150 (13 %)	18/150 (12 %)	NS
Patients transfusés en postopératoire	27/150 (18 %)	19/150 (12 %)	NS
Nombre total d'unités transfusées	0,30 ± 0,74	0,31 ± 0,53	NS
Durée d'intervention (min)	282 ± 76,3	263 ± 73,1	p=0,03
Durée d'hospitalisation postopératoire (jours)	13,3 ± 13	12,6 ± 9	NS

Des réinterventions chirurgicales pour saignement intra-abdominal ont été réalisées pour 2 patients du groupe TISSUCOL KIT et pour un patient du groupe témoin.

▪ Collagène

- AVITENE

○ Étude de Kohno *et al.*, (52)

Une étude prospective, contrôlée, monocentrique a comparé l'efficacité d'une compresse de collagène (AVITENE) à celle d'une colle biologique (BERIPLAST), chez 62 patients bénéficiant d'une résection hépatique. Tous les sites de résection avec un saignement suintant après sutures et/ou électrocautérisation ont été traités. La surface et le type (majeur/mineur) de résection n'ont pas différé entre les groupes.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées après utilisation des méthodes conventionnelles. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation des critères cliniques ait été effectuée en aveugle.

Le stade de la maladie hépatique, le type d'hépatectomie réalisée (majeure/mineure), les paramètres de la coagulation, la surface et le poids de foie réséqués n'ont pas différé entre les groupes.

Le succès de l'hémostase n'a pas été différent dans les 2 groupes durant l'intervention (AVITENE : 27/31 *versus* BERIPLAST : 25/31 ; NS). Le volume des pertes sanguines peropératoire (1 027 ± 951 mL *versus* 1 098 ± 1 435 mL ; NS) et postopératoire (156 ± 177 *versus* 164 ± 147 mL ; NS), la durée d'intervention (169 ± 80 min *versus* 165 ± 82 min ; NS) et le nombre de complications (14 *versus* 12 ; NS) n'ont pas différé entre les groupes.

SYNTHÈSE : chirurgie digestive

Cinq études randomisées contrôlées ont évalué l'intérêt des hémostatiques dans les résections hépatiques.

Les médicaments dérivés du sang (colles biologiques ou éponge médicamenteuse) ont été comparés à des hémostatiques non spécifiques de la coagulation (48,52) au plasma argon (49,50) ou à l'absence d'utilisation d'hémostatique adjuvant (51).

- Méthodologie

QUIXIL, TACHOSIL et TISSUCOL KIT ont été chacun étudiés dans une étude de bonne qualité méthodologique (13,48,50,51).

Le niveau de preuve a été inférieur pour l'étude comparant le BERIPLAST et AVITENE (52), en raison de l'absence d'inclusion multicentrique, de description du calcul du NSN, de critère principal et d'analyse en ITT.

- Succès de l'hémostase en fonction du temps

Le succès de l'hémostase en fonction du temps a été évalué dans les 4 études (13,48,49,52), dont 3 en tant que critère principal. Dans ces études, les résultats sur le délai d'hémostase sont statistiquement en faveur des médicaments dérivés du sang (colles biologiques ou éponge médicamenteuse), mais avec une différence maximale entre les groupes de 2,4 minutes.

- Volume des pertes sanguines et transfusion sanguine

Le volume des pertes sanguines a été évalué dans 3 des 5 études (48,51,52) et le recours aux transfusions dans 1 étude (51), en tant que critère secondaire. Les résultats, comparant TISSUCOL KIT au plasma argon, n'ont montré de différences ni sur les pertes sanguines (884 ± 614 mL *versus* 820 ± 522 mL), ni sur le recours aux transfusions en per-opératoire (13 % *versus* 12 %) et en postopératoire (18 % *versus* 12 %) (51).

- Durée d'intervention et d'hospitalisation

La durée d'intervention a été évaluée dans 3 des 5 études (48,51,52) comme critère secondaire. Les résultats n'ont pas montré de différence dans 2 études (48,52). La seule étude, ayant évalué la durée d'hospitalisation, n'a pas montré de différence entre les groupes, alors que dans cette même étude, la durée d'intervention a été supérieure dans le groupe TISSUCOL KIT (51).

III.4.5. Chirurgie rénale

Quatre études prospectives, randomisées, réalisées spécifiquement en chirurgie rénale, ont comparé les méthodes conventionnelles utilisées seules ou en association à un hémostatique.

Tableau 27 : Études retenues en chirurgie rénale.

Étude	Chirurgie	Méthode(s) conventionnelle(s)	Hémostatique(s) étudié(s)	
Siemer <i>et al.</i> , 2007 (53)	Néphrectomie partielle pour tumeur rénale	Sutures, ligatures	Éponge médicamenteuse	TACHOSIL
Luke <i>et al.</i> , 1986 (54))	Résection transurétrale de la prostate	Électro-cautérisation	Colle biologique	BERIPLAST
Shah <i>et al.</i> , 2006 (55)	Néphrolithotomie percutanée sans sonde	Pansement compressif	Colle biologique	TISSUCOL KIT
Pace <i>et al.</i> , 2010 (56)	Résection pour tumeur rénale	Coagulateur infrarouge	Gélatine + thrombine	FLOSEAL

Une étude, évaluant EVICEL (34) dans différentes chirurgies parmi lesquelles l'urologie (notamment néphrectomie, adrénalectomie, prostatectomie, pyéloplastie), est décrite dans le paragraphe III.3.9 (« Types d'interventions multiples »).

▪ Colles biologiques et éponge médicamenteuse

- BERIPLAST

○ Étude de Luke *et al.*, (54)

L'instillation locale de la colle biologique BERIPLAST a été comparée à l'absence de traitement hémostatique adjuvant après électrocautérisation dans les résections transurétrales de la prostate pour hypertrophie bénigne présumée chez 30 patients. Le volume des pertes sanguines postopératoires a été extrapolé à partir des concentrations d'hémoglobine retrouvées dans les urines.

Dans cette étude, publiée en 1986, aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La randomisation a été réalisée après électrocoagulation, sans autre précision sur la procédure mise en place. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation ait été réalisée en aveugle.

L'utilisation de BERIPLAST a significativement diminué les pertes de sang pendant les 3 jours qui ont suivi l'intervention (43,53 mL ± 36,13 *versus* 248,53 mL ± 277,89 ; p < 0,01).

- TACHOSIL

○ Étude de Siemer *et al.*, (53)

Une étude randomisée, multicentrique, internationale, en ouvert, a comparé l'efficacité de TACHOSIL à celle du traitement standard par sutures sur les saignements résiduels, chez 185 patients bénéficiant d'une néphrectomie partielle pour résection de tumeur rénale superficielle de petite taille. Les patients ont été opérés par chirurgie ouverte. Le contrôle des points de saignement pulsatile artériel et/ou veineux majeur par sutures et ligatures a été réalisé avant randomisation. L'utilisation de scalpel laser, de coagulateur infrarouge et de plasma argon n'était pas autorisée. La surface de résection n'a pas différé entre les groupes. Un clampage de l'artère rénale a été réalisé chez 52 % des patients du groupe TACHOSIL et 62 % des patients du groupe « suture ».

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été effectuée après identification d'un saignement résiduel par enveloppes scellées. Les données ont été analysées en intention de traiter (ITT). La mesure du succès

de l'hémostase a été réalisée au niveau du site cible, hors période de clampage. Le critère principal d'évaluation a été le délai moyen de l'hémostase.

L'hémostase a été obtenue avec des délais moyen et médian plus courts et chez une proportion de patients plus grande à 10 minutes, dans le groupe TACHOSIL, en comparaison au groupe témoin.

Tableau 28 : Résultats de l'étude (53).

Succès de l'hémostase	TACHOSIL (n = 92)	TÉMOINS (n = 93)	p
- Délai moyen (min) (critère principal)	5,3	9,5	< 0,001
- Délai médian (min)	3	8	< 0,001
- À 10 min	84/91(92 %)	62/92 (67 %)	< 0,001

La formation d'un hématome, dans les 2 jours suivants l'intervention chirurgicale, a été observée chez 24,5 % des patients du groupe TACHOSIL (20/89) et 24,7 % du groupe « sutures » (22/89).

- TISSUCOL KIT

- o Étude de Shah *et al.* (55)

L'efficacité de la colle biologique TISSUCOL KIT a été évaluée dans la néphrolithotomie percutanée sans drainage, comparativement à un groupe témoin sans hémostatique chez 63 patients dans une étude randomisée monocentrique, en ouvert. Chez 32 patients, TISSUCOL KIT a été administré en fin d'intervention dans le tractus urinaire. Un pansement compressif a été réalisé au niveau de l'incision cutanée sans réaliser de sutures dans les 2 groupes.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été réalisée à la fin de la procédure standard, par enveloppes scellées. Aucune différence n'a été observée en termes de durée d'hospitalisation. Deux patients dans chaque bras ont été transfusés.

▪ **Gélatine + thrombine**

- FLOSEAL

- o Étude de Pace *et al.* (56)

Après dissection par électrocoagulation monopolaire, l'efficacité de la gélatine + thrombine FLOSEAL a été comparée à la coagulation infrarouge dans les résections de carcinomes à cellules rénales, dans une étude monocentrique incluant 30 patients (15 par groupe).

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été réalisée selon une séquence générée par informatique. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation ait été réalisée en aveugle.

L'utilisation de FLOSEAL a significativement diminué le temps d'obtention de l'hémostase (8,1 min *versus* 12,9 min ; p < 0,001), le volume des pertes sanguines intraopératoires (60 mL *versus* 85 mL ; p < 0,05) et postopératoires (25 mL *versus* 46 mL ; p < 0,05).

La durée d'intervention n'a pas différé entre les groupes (58,7 min *versus* 62,4 min), mais la durée d'hospitalisation a été plus courte avec FLOSEAL (3 j *versus* 4 j ; p < 0,005).

SYNTHÈSE : chirurgie rénale

Au total, 4 études prospectives randomisées ont évalué l'intérêt de l'utilisation de TACHOSIL, TISSUCOL KIT, BERIPLAST et FLOSEAL spécifiquement en chirurgie rénale (53-56). Aucune comparaison directe d'hémostatique n'a été réalisée.

▪ Méthodologie

TACHOSIL a été étudié dans 1 étude randomisée de bonne qualité méthodologique (53). Le niveau de preuve a été inférieur pour les études évaluant BERIPLAST, TISSUCOL KIT et FLOSEAL, en raison notamment de leur caractère monocentrique et de l'absence de critère principal d'évaluation (54-56).

▪ Succès de l'hémostase en fonction du temps

Le succès de l'hémostase en fonction du temps a été évalué dans deux études (53,56), dont une seule en tant que critère principal. Par rapport à l'absence d'utilisation d'hémostatique adjuvant, une réduction du temps moyen (critère principal) a été observée avec TACHOSIL (5,3 *versus* 9,5 min ; $p < 0,001$) dans les néphrectomies partielles pour tumeur rénale. Par rapport à la coagulation infrarouge, FLOSEAL permet de diminuer le temps d'obtention de l'hémostase (8,1 min *versus* 12,9 min ; $p < 0,001$) dans les résections pour tumeur rénale (56).

▪ Volume des pertes sanguines, recours à la transfusion sanguine et durée d'intervention

La portée des résultats sur les pertes sanguines (54), la durée d'intervention ou d'hospitalisation (55,56) et le recours à la transfusion (55) restent limités par les faiblesses méthodologiques.

III.4.6. Chirurgie orthopédique

Au total, 7 études ont concerné spécifiquement ou non la chirurgie orthopédique. Quatre études prospectives, randomisées, réalisées spécifiquement en chirurgie orthopédique, ont été sélectionnées.

Tableau 29 : Études retenues en chirurgie orthopédique.

Étude	Chirurgie	Méthodes conventionnelles	Hémostatiques étudiés	
Wang <i>et al.</i> , 2003 (57)	Prothèse totale de hanche	Électrocoagulation	Colle biologique	QUIXIL
Levy <i>et al.</i> , 1999 (58)	Prothèse totale de genou	ND	Colle biologique	QUIXIL
			Electrocoagulation	
Wang <i>et al.</i> , 2001 (59)	Prothèse totale de genou	ND	Colle biologique	QUIXIL
			Electrocoagulation	
Molloy <i>et al.</i> , 2007 (60)	Prothèse totale de genou	ND	Colle biologique	QUIXIL

Dans plusieurs types de chirurgies dont la chirurgie orthopédique, trois études ont évalué les hémostatiques suivants : la gélatine + thrombine FLOSEAL (23,24,33). Les résultats de ces études sont détaillés dans le chapitre III.3.9 « Types d'interventions multiples ».

- Prothèse totale de hanche

▪ Colle biologique

- QUIXIL

○ Étude Q THR 009 US (57)

L'efficacité de QUIXIL, par rapport à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, a été évaluée en termes de réduction des pertes sanguines chez 81 patients bénéficiant de la pose d'une prothèse totale de hanche, dans une étude multicentrique en simple aveugle.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. La randomisation a été stratifiée selon le chirurgien. Les données ont été analysées en ITT.

Il n'a pas été observé de diminution moyenne des pertes sanguines de plus de 250 mL à l'issue de la période d'évaluation.

Néanmoins, une réduction de 197 mL (23,5 %) de la perte moyenne totale de sang a été notée en faveur du groupe QUIXIL par rapport au groupe témoin ($p = 0,007$).

Sur les critères secondaires, une réduction des pertes sanguines peropératoires et postopératoires a été observée en faveur du groupe QUIXIL. Les besoins transfusionnels et la durée de l'hospitalisation n'ont pas différencié significativement entre les deux groupes. Les résultats ne permettent pas non plus de montrer de différence de tolérance globale entre les groupes.

- Prothèse totale de genou

▪ Colle biologique

- QUIXIL

○ Étude de Molloy *et al.*, (60)

Cent cinquante patients ont été inclus dans une étude prospective, randomisée, afin de comparer l'efficacité de la colle biologique QUIXIL à celle d'une injection intraveineuse

d'acide tranexamique, en termes de pertes sanguines après mise en place d'une prothèse totale de genou.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure a été décrit. L'analyse a été réalisée en ITT. La randomisation a été réalisée avant la chirurgie. L'évaluation postopératoire des critères de jugement a été réalisée en aveugle.

Les patients ont été randomisés dans 3 groupes : QUIXIL (n = 50), acide tranexamique (n = 50) et témoin (n = 50). Les pertes sanguines totales ont significativement diminué dans les groupes QUIXIL (1 190 mL ; p = 0,016) et acide tranexamique (1 225 mL ; p = 0,041) par rapport au groupe témoin (1 415 mL). Il n'a pas été observé de différence entre le groupe traité par QUIXIL et celui traité par l'acide tranexamique (NS).

La durée d'hospitalisation a été de 4,8 jours, de 5,1 jours et de 5,9 jours, respectivement pour le groupe QUIXIL, le groupe acide tranexamique et le groupe témoin.

- Étude OFI TKR 001 IL (58)

Une étude de phase II multicentrique, en ouvert ayant pour objectif l'évaluation de la survenue des effets indésirables de QUIXIL, en comparaison à un traitement hémostatique sans colle de fibrine, a été réalisée chez 59 patients bénéficiant d'une prothèse totale de genou.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure n'a été décrit. La randomisation a été centralisée, et l'aveugle a été levé au moment de l'application du traitement. L'analyse a été réalisée en ITT.

Les critères secondaires ont concerné des paramètres d'efficacité.

Les pertes sanguines moyennes postopératoires ont été réduites dans le groupe QUIXIL d'environ 500 mL par rapport au groupe témoin (383 ± 295 mL *versus* 885 ± 408 mL, p < 0,001).

Les pertes sanguines moyennes totales ont été réduites dans le groupe QUIXIL d'environ 670 mL par rapport au groupe témoin (473 ± 297 mL *versus* 1 147 ± 516 mL, p < 0,001).

Les besoins transfusionnels ont été moindres pour les patients du groupe QUIXIL : 6 patients (37 %) du groupe QUIXIL ont reçu 8 unités contre 19 (79 %) dans le groupe témoin qui a reçu 35 unités de sang (p < 0,001). La décision de transfuser était prise avec un autre chirurgien sur la base de recommandations nationales.

Aucune différence n'a été notée concernant la survenue d'hématomes.

Les conclusions de cette étude, en termes d'efficacité, doivent être prudentes, en raison de l'utilisation de nombreux critères de jugement, et parce que l'étude a été construite en vue d'évaluer principalement la sécurité d'emploi.

- Étude OFI TKR 004 US (59)

Une étude en simple aveugle, réalisée dans le cadre de la mise en place d'une prothèse totale de genou, qui devait initialement porter sur 92 patients et qui a dû être interrompue, suite à de nombreuses violations du protocole (difficultés d'appréciation des drainages, procédures chirurgicales différentes de celle prévue par le protocole), est décrite ci-après à titre informatif, compte tenu des limites de l'étude.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure et la procédure de randomisation n'ont pas été décrits.

Dans cette étude, réalisée chez 53 patients, 25 ont reçu QUIXIL en adjuvant, à une seule reprise, à raison d'une quantité totale de 10 mL de produit. Le groupe témoin n'a pas reçu de colle de fibrine. Le traitement standard comportait diathermie et ligatures.

Les pertes sanguines postchirurgicales dans le drain (critère principal) ont été plus faibles dans le groupe QUIXIL (186 ± 133 mL) que dans le groupe témoin (452 ± 298 mL). De même, les pertes totales liquidiennes ont été plus faibles dans le groupe QUIXIL (392 ± 355 mL) que dans le groupe témoin (614 ± 336 mL).

Une étude prospective contrôlée, randomisée après mise en place d'une prothèse totale de hanche, n'a pas été retenue en raison de l'exclusion de 11 des 33 patients du bras VIVOSTAT (61).

SYNTHÈSE : chirurgie orthopédique

Au total, 4 études prospectives randomisées ont évalué spécifiquement l'intérêt de l'utilisation de QUIXIL en chirurgie orthopédique. Aucune comparaison directe d'hémostatique n'a été réalisée.

▪ Méthodologie

QUIXIL a été étudié dans 2 études de bonne qualité méthodologique (57,60).

Des limitations méthodologiques ont été retrouvées pour les 2 autres études (58,59). Les multiples critères secondaires, en l'absence de critère principal évaluant l'efficacité dans l'étude OFI TKR 001 et les nombreuses violations du protocole ayant justifié l'arrêt de l'étude OFI TKR 004 US, rendent délicate l'interprétation de leurs résultats.

Les pertes sanguines ont été le critère principal d'évaluation dans 3 études, la 4^e étude étant construite pour évaluer la sécurité d'emploi du produit.

- **Prothèse totale de hanche**

Une étude a été réalisée avec QUIXIL (57).

▪ Volume des pertes sanguines

Il n'a pas été observé sur le critère principal de diminution moyenne des pertes sanguines de plus de 250 mL à l'issue de la période d'évaluation. Néanmoins, une réduction de 197 mL de la perte moyenne totale de sang a été notée en faveur du groupe QUIXIL, par rapport au groupe témoin.

▪ Transfusions sanguines, complications et durée d'hospitalisation

Les besoins transfusionnels et la durée d'hospitalisation n'ont pas différé entre les groupes. Les données ne permettent pas de montrer de différence de tolérance globale entre les groupes.

- **Prothèse totale de genou**

Trois études ont été réalisées avec QUIXIL (58-60) dans cette chirurgie.

▪ Volume des pertes sanguines et transfusions sanguines

Une réduction des pertes sanguines avec QUIXIL a été observée dans les 3 études (de 200 à 500 mL selon les études). Les besoins transfusionnels ont été diminués avec QUIXIL dans une étude (58). La transposabilité de ces résultats reste limitée en raison des critiques méthodologiques existantes.

▪ Complications

Aucune différence n'a été constatée ni sur la survenue d'hématomes, ni sur les autres événements indésirables à 6 mois (58).

III.4.7. Chirurgie buccale et maxillo-faciale

Trois études prospectives, randomisées, contrôlées ont été retenues. Deux études concernent des cas d'extractions dentaires (62,63) et une étude traite de greffes autologues de tissu mou palatin (64). Les produits à l'étude ont été la cellulose SURGICEL et le collagène PANGEN.

▪ Collagène

- PANGEN

○ Étude de Jasmin *et al.*, (62)

Une étude a comparé l'effet sur l'hémostase du collagène PANGEN et de cellulose oxydée lors d'extractions dentaires bilatérales chez 27 patients, pour un total de 30 sites d'extractions observés.

L'analyse statistique a été réalisée en appariée, chaque patient a bénéficié de 2 ou 4 extractions et a reçu chacun des 2 traitements. Dans cette étude, publiée en 1987, aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La randomisation de la séquence d'extraction et de l'allocation des traitements en fonction de la localisation des sites à traiter ont eu lieu avant la procédure chirurgicale, sans autre précision sur la procédure en place.

L'intensité des pertes sanguines avant traitement mesurée pendant 20 secondes a été supérieure dans le groupe PANGEN ($0,8 \pm 0,6g$ *versus* $0,6 \pm 0,5g$; $p < 0,05$). Le nombre de saignements secondaires après 10 minutes a été supérieur dans le groupe traité par cellulose oxydée par rapport au groupe traité par PANGEN (13/15 *versus* 0/15 ; $p < 0,001$). Cette différence n'a pas été affectée par l'intensité des pertes sanguines avant traitement. De plus, le nombre de sites douloureux a été plus faible à 24 heures dans le groupe traité par PANGEN (10 % *versus* 38 % ; $p = 0,05$).

▪ Cellulose

- SURGICEL

○ Étude de Alkan *et al.*, (63)

Une étude monocentrique a comparé SURGICEL à la technique conventionnelle d'hémostase par suture, lors de l'extraction bilatérale des troisièmes molaires chez 25 patients.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été renseignée. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation ait été réalisée en aveugle.

L'emploi de SURGICEL a augmenté la durée de l'intervention (SURGICEL $8,9 \pm 2,4$ min *versus* suture $6,2 \pm 2,6$ min ; $p < 0,001$).

○ Étude de Rossman *et al.*, (64)

Lors de prélèvements de tissu palatin en vue d'une greffe de tissu mou autologue, l'utilisation de SURGICEL fibrillaire, d'une éponge de gélatine (GELFOAM) et d'une gaze stérile ont été comparées, afin de palier ce saignement excessif, complication majeure rencontrée lors de cette chirurgie. Dans cette étude monocentrique en ouvert, 26 patients ont été randomisés en 3 groupes. La taille des hémostatiques a été choisie de manière à recouvrir la plaie au niveau du site de prélèvement.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation a été réalisée selon une séquence générée par informatique.

La dimension de la plaie a différencié de façon statistiquement significative en fonction des groupes (GELFOAM : $315,9 \pm 119$ mm³ ; SURGICEL : $222,4 \pm 81$ mm³ ; gaze $185,9 \pm 50$ mm³). Le temps médian d'hémostase a été significativement plus faible lorsqu'un hémostatique chirurgical a été utilisé (Temps médian [SURGICEL] = $0,3 \times$ Temps médian [Gaze] ; $p = 0,0003$ ou Temps médian [GELFOAM] = $0,45 \times$ Temps médian [Gaze] ; $p = 0,0016$). La taille de la plaie n'a pas eu d'effet sur le temps d'hémostase. En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre GELFOAM et SURGICEL.

SYNTHÈSE : chirurgie buccale et maxillo-faciale

Au total, 3 études prospectives randomisées ont évalué l'intérêt du PANGEN et du SURGICEL en chirurgie buccale et maxillo-faciale.

▪ Méthodologie

Les 3 études sont de faible qualité méthodologique, en raison de leur caractère monocentrique et de l'absence de description du calcul du NSN, de renseignements précis sur les méthodes de randomisation, de critère principal et d'analyse en ITT.

Le faible niveau de preuve de ces études limite la portée de leurs résultats.

Le succès de l'hémostase en fonction du temps a été mesuré dans 2 des 3 études.

- **Extractions dentaires**

▪ Succès de l'hémostase en fonction du temps

Après extraction dentaire, le nombre de saignements secondaires après 10 minutes a été supérieur dans le groupe traité par cellulose oxydée par rapport au groupe traité par PANGEN (13/15 *versus* 0/15 ; $p < 0,001$) (62).

▪ Durée d'intervention

La durée d'intervention a été mesurée dans 1 étude après extraction dentaire. L'emploi de SURGICEL a significativement augmenté la durée de l'intervention ($8,9 \pm 2,45$ min *versus* suture $6,2 \pm 2,64$ min ; $p < 0,001$) (63).

- **Greffes autologues de tissu mou platin**

▪ Succès de l'hémostase en fonction du temps

Lors de prélèvements de tissu palatin, le temps médian d'hémostase a été significativement plus faible lorsqu'un hémostatique chirurgical a été utilisé, mais l'absence des données brutes rend l'interprétation clinique de ces résultats difficile en termes de gain de temps (64).

III.4.8. Autres chirurgies

- Myomectomie (Gynécologie)

o Étude de Raga *et al.* (65)

Une étude monocentrique a comparé l'intérêt du gel FLOSEAL par rapport à un groupe témoin avec sérum physiologique dans les myomectomies chez 50 patients.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La séquence de randomisation a été générée par informatique. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation ait été réalisée en aveugle.

Le volume des pertes sanguines intraopératoires moyen, critère principal de l'étude, a été significativement diminué dans le groupe FLOSEAL ($80 \pm 25,5$ mL *versus* $625 \pm 120,5$ mL ; $p < 0,005$). Le volume des pertes sanguines postopératoires (25 ± 5 mL *versus* 250 ± 75 mL ; $p < 0,001$), le nombre de patients transfusés a été également significativement inférieur dans le groupe traité par FLOSEAL.

La durée d'intervention n'a pas différencié entre les groupes FLOSEAL et le groupe témoin (respectivement $65 \pm 5,2$ min *versus* $60 \pm 7,9$ min ; NS). La durée d'hospitalisation a été plus courte dans le groupe FLOSEAL ($2,5 \pm 1,2$ jours *versus* $4,5 \pm 1,3$ jours ; $p < 0,05$).

III.4.9. Neurochirurgie

Une seule étude prospective, randomisée, contrôlée, incluant des patients dans la chirurgie du rachis, a été sélectionnée (66). Cette étude a comparé FLOSEAL à GELFOAM dans plusieurs types de chirurgies chez 309 patients. Les résultats sont détaillés dans le paragraphe III.4.10 (« Types d'interventions multiple »).

III.4.10. Interventions multiples

Les études évaluant des hémostatiques dans plusieurs types de chirurgies sont présentées dans ce chapitre. Cinq études prospectives, randomisées, contrôlées ont été sélectionnées, dont une étude ayant fait l'objet de 3 publications détaillant les résultats chirurgie par chirurgie (22-25,33,34,66).

Tableau 30 : Études retenues dans les interventions multiples.

Etude	Chirurgies	Méthodes conventionnelles	Hémostatiques étudiés	
European Medicines Agency, 2010 (34)	Retro-péritonéale ou intra-abdominale (urologie, gynécologie, chirurgie générale)	Sutures, clips, pression, ligature, plasma argon	Colle biologique	EVICEL
			Cellulose oxydée régénérée	SURGICEL
Applied Logic Associates, 1998 (23)	Cardio-vasculaire, générale ou orthopédique	ND	Gélatine	SURGIFOAM
			Gélatine	GELFOAM
Oz <i>et al.</i> , 2000 (22) ; Weaver <i>et al.</i> , 2002 (33) ; Renkens <i>et al.</i> , 2001 (66) (une publication par type de chirurgie)	Cardiaque, Vasculaire Rachis	Pression, suture, électrocoagulation	Gélatine + thrombine	FLOSEAL
			Gélatine	GELFOAM
Food and Drug Administration, 2006 (24)	Rachis, générale ou cardiaque	Pression, sutures, électrocoagulation	Polysaccharides MPH Gélatine ± thrombine	HEMOSTASE MPH
Hanks <i>et al.</i> , 2003 (25)	Cardio-thoracique, générale, obstétrique, gynécologique et vasculaire	ND	Fibrine autologue	VIVOSTAT
			Cellulose oxydée régénérée	SURGICEL

- Urologie, gynécologie, chirurgie générale

▪ Colle biologique

- EVICEL

○ Étude EVICEL 400-05-006 (34)

Une étude de non-infériorité en ouvert a comparé la colle biologique EVICEL à SURGICEL (cellulose) chez 135 patients bénéficiant d'une chirurgie rétropéritonéale et intra-abdominale programmée nécessitant l'adjonction d'un hémostatique chirurgical. Le site opératoire cible à traiter devait correspondre à une zone de saignements faibles à modérés au niveau d'un tissu mou pour lesquels les techniques conventionnelles (ex. : suture, ligature, cautérisation) étaient insuffisantes ou impraticables.

Les hypothèses de calcul du nombre de sujets à inclure ont été décrites et justifiées. La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées, selon une liste de randomisation générée par informatique, après identification d'un site de saignement éligible.

Parmi les 135 patients inclus, 4 enfants de 16 ans ou moins ont été traités par EVICEL et 7 par SURGICEL.

La non-infériorité d'EVICEL (n = 66) par rapport à SURGICEL (n = 69) a été démontrée en termes de succès de l'hémostase (critère principal) défini par l'absence de saignement au site opératoire cible sans utilisation de mesure hémostatique complémentaire (autre qu'EVICEL ou SURGICEL), 10 minutes après la randomisation.

La limite inférieure de l'IC à 95 % ayant été supérieure à 1, une analyse consécutive de supériorité a été réalisée en ITT et a démontré la supériorité d'EVICEL par rapport à SURGICEL.

Concernant les critères secondaires, les résultats sur le succès de l'hémostase obtenus à 4 et 7 minutes et sur le temps médian d'hémostase ont été en faveur d'EVICEL.

Tableau 31 : Résultats de l'étude (34).

Critères d'évaluation	EVICEL (N=66)	SURGICEL (N=69)	RR	IC ₉₅ % RR
Succès de l'hémostase à 10 min (critère principal)	59/62 (95,2 %)	52/65 (80 %)	1,19	[1,05-1,39] (en PP)
	63/66 (95,5 %)	56/69 (81,2 %)	1,18	[1,04-1,36] (en ITT)
Succès de l'hémostase à 4 min	50/66 (75,8 %)	37/69 (53,6 %)	1,14	[1,10-1,86] (en ITT)
Succès de l'hémostase à 7 min	60/66 (90,9 %)	53/69 (76,8 %)	1,18	[1,02-1,40] (en ITT)
Temps médian d'hémostase (min)	2,51	4		(p < 0,001)

PP : per protocole ; ITT : intention de traiter.

Les complications, potentiellement liées aux hémorragies, ont été de 10,6 % (7/66) dans le groupe EVICEL *versus* 15,9 % (11/69) dans le groupe SURGICEL (NS). Les complications les plus fréquentes ont été l'anémie et le taux faible d'hémoglobine. L'échec au traitement a été de 4,5 % (3/66) dans le groupe EVICEL *versus* 18,8 % (13/69) dans le groupe SURGICEL.

- Chirurgies cardio-vasculaire, générale ou orthopédique

▪ **Gélatine**

- SURGIFOAM et GELFOAM

○ Rapport d'étude (23)

Une étude multicentrique a comparé 2 matrices de gélatine, SURGIFOAM et GELFOAM, chez 281 patients ayant subi une chirurgie cardio-vasculaire, générale ou orthopédique. Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La procédure de randomisation n'a pas été décrite. Les analyses ont été effectuées en ITT et dans la population évaluable. Seul 226 des 280 patients randomisés (81 %) ont été évaluables. Un site unique a été évalué par patient, mais l'utilisation de l'hémostatique randomisé a été autorisée sur d'autres sites additionnels.

Le succès de l'hémostase à 10 minutes (critère principal) a été jugé équivalent dans les 2 groupes (respectivement 95,1 % *versus* 97,8 % ; NS) en ITT.

Le succès de l'hémostase n'a pas différé dans le groupe SURGIFOAM et GELFOAM à 3 minutes (respectivement 64,1 % *versus* 67,6 %) et à 6 minutes (respectivement 90,1 % ; *versus* 95,7 %).

- Chirurgies cardiaque, vasculaire et du rachis

▪ **Gélatine**

- FLOSEAL et GELFOAM

○ Étude de Oz, Weaver, Renkens *et al.*, (22,33,66)

Cette étude multicentrique, incluant 309 patients, a été publiée sous la forme de 3 études en fonction du type de chirurgie concernée : chirurgie cardiaque (22), chirurgie vasculaire (33) et chirurgie du rachis (66). Cette étude a comparé l'effet sur l'hémostase de 2 matrices de gélatine, respectivement avec ou sans thrombine : FLOSEAL et GELFOAM.

Le calcul du nombre de sujet global à inclure a été justifié.

La randomisation a été réalisée par enveloppes scellées après identification d'un site de saignement pour lequel les méthodes conventionnelles étaient insuffisantes ou impraticables. Tous les sites de saignement nécessitant un hémostatique adjuvant ont été traités avec le traitement randomisé. Les données ont été analysées en ITT.

Au total, 309 patients ont été inclus lors d'intervention en chirurgie cardiaque (n = 93), en chirurgie vasculaire (n = 89) et en chirurgie du rachis (n = 127).

Le nombre de succès de l'hémostase à 10 minutes au premier site traité (critère principal) a été significativement plus élevé dans le groupe traité par FLOSEAL que dans celui traité par GELFOAM, quel que soit le type de chirurgie étudiée. Les résultats sont également en faveur du FLOSEAL en considérant l'ensemble des sites traités.

Tableau 32 : Résultats de l'étude (22,33,66).

Critères d'évaluation	FLOSEAL	GELFOAM + thrombine	p
Chirurgie cardiaque (n = 93)			
Succès de l'hémostase à 10 min, sur le 1 ^{er} site traité	45/48 (94 %)	27/45 (60 %)	0,001
Succès de l'hémostase à 10 min, tous sites traités	92/104 (88 %)	35/61 (57 %)	< 0,001
Chirurgie vasculaire (n = 89)			
Succès de l'hémostase à 10 min, sur le 1 ^{er} site traité	40/43 (93 %)	35/46 (76 %)	0,036
Succès de l'hémostase à 10 min, tous sites traités	86/93 (92 %)	73/92 (79 %)	0,01
Temps moyen d'hémostase (min)	2,5	6,5	0,001
Chirurgie du rachis (n = 127)			
Succès de l'hémostase à 10 min, sur le 1 ^{er} site traité	64/65 (98 %)	56/62 (90 %)	0,042
Succès de l'hémostase à 10 min, tous sites traités	179/180 (99 %)	158/170 (93 %)	0,001

En chirurgie cardiaque, le succès de l'hémostase à 10 minutes est supérieur avec FLOSEAL uniquement pour les patients traités avant neutralisation de l'héparine (21/28 *versus* 5/14 ; p = 0,0023) et non différent entre les groupes après neutralisation de l'héparine (26/27 *versus* 17/19 ; NS). La durée d'intervention et les pertes sanguines n'ont pas différencié entre les groupes en chirurgie du rachis.

- Chirurgies du rachis, générale ou cardiaque

▪ **Polysaccharide *versus* gélatine ± thrombine**

- HEMOSTASE MPH

○ Rapport d'étude (24)

Deux cent quatre-vingt-huit patients bénéficiant de chirurgies du rachis, générale ou cardiaque ont été inclus dans une étude multicentrique de non-infériorité ayant comparé le polysaccharide HEMOSTASE PH à de la gélatine associée ou non à la thrombine. La thrombine a été associée à la gélatine chez 12 des 143 patients du groupe témoin.

Les patients ont été randomisés lorsqu'une lésion nécessitant l'utilisation d'un hémostatique adjuvant était identifiée. Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été fournie. Il n'a pas été fait mention que l'évaluation ait été réalisée en aveugle. Seule la première lésion traitée a été prise en compte pour la mesure du succès de l'hémostase.

Le pourcentage global de succès de l'hémostase toute chirurgie confondue (critère principal) a été non inférieur dans le groupe traité par HEMOSTASE MPH par rapport au groupe traité

par l'éponge de gélatine. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif a été inférieure à 0 (-2,4 %). Le temps médian d'hémostase a été différent entre le groupe traité par HEMOSTASE MPH et celui traité par gélatine.

Tableau 33 : Résultats de l'étude (24).

Critères d'évaluation	HEMOSTASE MPH (n = 145)	Gélatine ± thrombine (n = 143)
Succès de l'hémostase toute chirurgie* (critère principal)	131/145 (90,3 %)	115/143 (80,4 %)
Succès de l'hémostase à 5 min en chirurgie générale	68/72 (94,4 %)	56/72 (77,8 %)
Succès de l'hémostase à 5 min en chirurgie orthopédique	33/35 (94,3 %)	32/37 (86,5 %)
Succès de l'hémostase à 3 min en chirurgie cardiaque	30/38 (78,9 %)	37/34 (79,4 %)
Temps médian d'hémostase (min)	1	2

* Mesuré à 3 min en chirurgie et à 5 min en chirurgie générale ou du rachis.

- Chirurgies cardio-thoracique, générale, obstétrique, gynécologique et vasculaire

▪ **Fibrine autologue préparée avec le dispositif VIVOSTAT**

- VIVOSTAT

○ Étude de Hanks et al... (25)

Une étude multicentrique, internationale, en ouvert a comparé l'effet sur l'hémostase de la fibrine autologue préparée avec le dispositif VIVOSTAT et de la cellulose oxydée (SURGICEL) sur des « blessures chirurgicales typiques » chez 69 patients. Les patients devaient subir une chirurgie électorale dans un des domaines suivants : cardio-thoracique (n = 20), générale (n = 26), obstétrique/gynécologique (n = 7) et vasculaire (n = 16). L'investigateur devait identifier une plaie de taille ou d'intensité de saignement suffisant pour nécessiter l'utilisation d'un hémostatique.

Aucune justification du nombre de sujets à inclure n'a été donnée. La randomisation avait lieu avant l'intervention de manière à pouvoir effectuer le prélèvement sanguin des patients du groupe VIVOSTAT. La séquence de randomisation a été générée par informatique. Les analyses ont été effectuées en ITT.

Le temps moyen d'hémostase (critère principal) a été significativement plus faible lorsque la fibrine autologue a été utilisée ($1,6 \pm 1,3$ min *versus* $3,3 \pm 1,7$ min ; $p < 0,0001$). Le succès de l'hémostase à 5 minutes a également été significativement supérieur dans le groupe traité par fibrine autologue (94,3 % *versus* 64,7 % ; $p = 0,003$).

III.4.11. Populations particulières

- Troubles de l'hémostase

Parmi les 52 études sélectionnées, les troubles de l'hémostase et/ou de la coagulation ont été un critère de non-inclusion dans 19 études. Dans 31 études, aucune précision n'était disponible dans les critères d'inclusion. Seuls deux produits ont été évalués spécifiquement dans ces populations. La colle biologique BERIPLAST a été utilisée chez des patients ayant une augmentation peropératoire du TP ou du TCA > 50 % durant la procédure de CEC dans une étude (11). PANGEN a été utilisé chez des patients ayant un taux de plaquettes inférieur à $50.10^9/L$ dans une autre étude (32).

Bien que les patients sous anticoagulant soient à risque hémorragique élevé, aucune étude spécifique réalisée chez ces patients n'a été retrouvée dans la littérature, notamment dans les chirurgies buccales dans les situations pour lesquelles l'arrêt des AVK n'est pas recommandé (8).

Dans les études sélectionnées, il n'est pas fait mention que des patients ont été traités par les nouveaux traitements antithrombotiques récemment autorisés comme le dabigatran ou le rivaroxaban (AMM obtenues en 2008).

En conséquence, les données sont très limitées dans cette sous-population pourtant à très haut risque.

- Population pédiatrique

Parmi les 52 études sélectionnées, 10 études ont inclus des enfants.

Ces études ont été réalisées en chirurgie cardiaque (11), en chirurgie ORL (35,37-39,67), en chirurgie buccale et maxilo-faciale (62,63), en chirurgie multiple (34) et lors de la pose de cathéter jugulaire pour chimiothérapie (32).

Les produits évalués ont été les colles biologiques BERIPLAST, QUIXIL, TISSUCOL KIT, EVICEL et les dispositifs médicaux SURGICEL (cellulose), PANGEN (collagène), FLOSEAL (gélatine avec thrombine). La moyenne d'âge variait de 4 à 70 ans selon les études.

Sur les 10 études, quatre ont porté uniquement sur des enfants (11,38,39,62). La moyenne d'âge était comprise entre 4 et 7 ans. Aucune donnée n'est actuellement disponible chez les enfants de moins de 2 ans.

IV. ANALYSE DES DONNÉES DE TOLÉRANCE

IV.1. Médicaments dérivés du sang

Les données de tolérance décrites ci-après sont issues des RCP.

BERIPLAST

« Affections du système immunitaire

Dans de très rares cas, il peut se produire des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (dyspnée, rougeurs/éruption, urticaire, hypotension, bronchospasme). Dans quelques cas isolés, ces réactions ont abouti à un choc anaphylactique. Ces réactions surviennent en général en cas d'applications répétées ou d'administration à des patients présentant des antécédents d'hypersensibilité aux protéines bovines ou à d'autres composants du produit.

Pour les informations relatives au risque infectieux, se référer au paragraphe "Sécurité virale" du RCP ».

EVICEL, QUIXIL et TACHOSIL

« Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (telles que angioedème, sensation de brûlure et picotements sur le site d'application, bronchospasme, frissons, bouffées de chaleur, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) peuvent apparaître dans de rares cas chez des patients traités avec des colles chirurgicales ou des produits hémostatiques. Dans des cas isolés, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. De telles réactions peuvent être observées, en particulier si la préparation est appliquée de manière répétée ou administrée chez des patients connus pour leur hypersensibilité aux constituants du produit.

Des anticorps contre les composants des colles chirurgicales/hémostatiques peuvent apparaître en de rares occasions.

Des complications thromboemboliques et CIVD peuvent se présenter si la préparation est utilisée involontairement en intravasculaire. Il existe aussi un risque de réaction anaphylactique (cf. RCP).

Pour la sécurité en matière d'agents transmissibles cf. RCP »

En complément, il est indiqué pour EVICEL et QUIXIL :

Le RCP de ces spécialités a été mis à jour, afin de mentionner un risque d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital lors de la vaporisation à l'aide d'un régulateur de pression. Cette mise à jour s'est accompagnée d'une information aux professionnels de santé par le biais d'une lettre en septembre 2010³.

Il est ainsi mentionné dans le paragraphe « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- « Des embolies gazeuses se sont produites lors de la vaporisation d'EVICEL au moyen d'un régulateur de pression. Ce phénomène semble lié à l'utilisation du régulateur de pression à des pressions supérieures aux pressions recommandées à proximité étroite de la surface des tissus.

³ <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-d-embolie-gazeuse-mettant-en-jeu-le-pronostic-vital-lors-de-la-vaporisation-d-EVICEL-R-solutions-pour-colle-et-QUIXIL-R-solutions-pour-colle-Omrix-Biopharmaceutics-SA-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- En cas de vaporisation d'EVICEL à l'aide d'un régulateur de pression, veiller à maintenir la pression dans l'intervalle recommandé par le fabricant du dispositif d'application. En l'absence d'une recommandation spécifique, la pression ne doit pas être supérieure à 1,4-1,7 bars. EVICEL ne doit pas être vaporisé à une distance inférieure à celle recommandée par le fabricant du dispositif d'application. En l'absence d'une recommandation spécifique, EVICEL ne doit pas être vaporisé à moins de 10-15 cm de la surface des tissus. Lors de la vaporisation d'EVICEL, les modifications de pression sanguine, de fréquence cardiaque, de saturation en oxygène et de CO₂ télé-expiratoire doivent être étroitement surveillées en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.
- En cas d'utilisation d'un accessoire d'extrémité ajouté au dispositif d'application du produit, les instructions d'utilisation de l'accessoire d'extrémité doivent être respectées. »

Le paragraphe « 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation » a également été mis à jour, afin d'inclure des instructions pour la vaporisation de ces spécialités à l'aide d'un régulateur de pression.

En complément, il est indiqué pour TACHOSIL :

« Fréquence des effets indésirables rapportés avec Tachosil reposant sur l'ensemble des données relatives aux événements indésirables de six essais cliniques, de deux études de sécurité postautorisation et des notifications spontanées. »

Résumé du profil de sécurité

Les données relatives à la sécurité de Tachosil indiquent généralement le type de complication postopératoire liée aux environnements chirurgicaux où se sont déroulés les essais et à la maladie sous-jacente des patients.

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Les données issues des six essais cliniques contrôlés, effectués par le titulaire de l'AMM, ont été regroupées en un ensemble de données combinées, d'où sont issues les fréquences de survenue décrites dans ce RCP. Dans les analyses combinées, 521 patients ont été traités par Tachosil et 511 patients par un traitement comparatif. Pour des raisons pratiques (comparaison avec le traitement chirurgical conventionnel et le traitement hémostatique conventionnel), les essais avec Tachosil ne pouvaient être effectués à l'insu. Ils ont donc été réalisés en tant qu'essais ouverts.

Les catégories suivantes permettent de classer les effets indésirables par fréquence de survenue : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; et très rare ($< 1/10\ 000$), de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). »

Fréquence	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Classe d'organe			
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Affections vasculaires			Thromboembolisme (si appliqué en intravasculaire)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie*		

* Une pyrexie est apparue chez 6,3 % des patients traités par Tachosil et chez 5,9 % des patients traités par un traitement comparatif.

TISSUCOL KIT

« Deux cas de choc anaphylactique, un cas d'infection avec nécrose cutanée et un cas de réaction inflammatoire postopératoire ont été décrits avec l'utilisation de TISSUCOL KIT.

Dans le cas d'une hypersensibilité connue à l'aprotinine d'origine bovine ou à d'autres constituants de la préparation ou après applications répétées, des réactions allergiques ou anaphylactiques peuvent survenir exceptionnellement. En cas de réactions allergiques ou anaphylactiques, interrompre immédiatement l'administration. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré (cf RCP).

Une injection accidentelle intravasculaire peut entraîner une embolie et une coagulation intra-vasculaire mais aussi un risque de réaction anaphylactique (cf RCP). Une augmentation du risque de mortalité a été observée dans deux études rétrospectives chez des patients traités par TISSUCOL KIT lors de chirurgie de pontage coronaro-artériel (CABG : *Coronary Artery Bypass Graft*). Bien qu'une relation causale n'ait pu être mise en évidence, l'augmentation du risque associée à l'utilisation de TISSUCOL KIT ne peut être exclue. En conséquence, TISSUCOL KIT doit être appliqué avec précaution, afin d'éviter tout risque d'application intravasculaire. »

La mise à jour relative au risque d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital lors de la vaporisation à l'aide d'un régulateur de pression a été demandée par le laboratoire commercialisant la spécialité fin 2010.

Le libellé suivant « Tissucol kit doit être appliqué en couche fine. Une épaisseur excessive du caillot pourrait avoir un effet limitant sur l'efficacité du produit et le processus de cicatrisation » a également été ajouté.

À noter que concernant TACHOSIL, deux études post-AMM non comparatives ont été réalisées et sont en cours d'analyse par l'EMA. Une étude observationnelle de cohorte (TC-018-IN) avait pour objectif d'évaluer la tolérance, particulièrement les événements thromboemboliques et immunologiques et les interactions médicamenteuses provoquant des événements thromboemboliques et des saignements majeurs postopératoires. L'objectif de cette étude était d'obtenir dans les conditions d'utilisation de TACHOSIL des données de tolérance systématiques.

Selon les conclusions du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA (Agence européenne du médicament) adoptées le 25 septembre 2008, les données analysées sur 3 600 patients n'ont pas mis en évidence d'événements thromboemboliques et immunologiques ou hémorragiques liés à TACHOSIL ou à des interactions médicamenteuses.

L'étude TC-019-IN avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TACHOSIL chez des enfants âgés de 4 semaines à 6 ans dans le cadre de la chirurgie hépatique.

Enfin, une étude de suivi de la tolérance en chirurgie vasculaire est prévue avec EVICEL (*Post-authorisation safety surveillance* ou PASS)

Étant donné qu'en chirurgie vasculaire, des complications liées à l'occlusion et/ou l'infection de la prothèse, des événements thromboemboliques peuvent survenir et dans la mesure où un nombre relativement faible de patients a été traité, une étude observationnelle chez environ 300 patients sera réalisée afin de collecter des données de tolérance.

- Interrogation dans la base nationale de pharmacovigilance (PV)

Requête : TACHOSIL, QUIXIL, BERIPLAST, TISSUCOL KIT en suspect (depuis la commercialisation)

Au 2 juillet 2009, 33 cas ont été observés dont 22 cas graves (17 cas avec TISSUCOL KIT, 2 avec BERIPLAST, 1 avec QUIXIL, 2 avec TACHOSIL).

Parmi ces 33 cas :

- 5 sont rapportés avec BERIPLAST (dont 2 cas d'inefficacité) ;
- 1 avec QUIXIL (embolie gazeuse) ;
- 2 avec TACHOSIL (thrombose de la veine cave et embolie pulmonaire) ;
- 25 avec TISSUCOL KIT (dont 10 cas d'hépatite virale B ou C dont la majorité ont reçu des culots, 3 cas d'infections par le parvovirus. Ces 10 cas d'hépatite virale ont tous été contrôlés par l'unité de PV de l'AFSSAPS. Le certificat d'analyse des différents lots incriminés ont été demandés à la firme. Tous se sont révélés être conformes. D'autres produits sanguins labiles ont été administrés concomitamment au TISSUCOL KIT. La recherche chez les donneurs s'est révélée négative. Une interrogation de notre base de pharmacovigilance spécifique aux MDS n'a retrouvé aucun autre cas de séroconversion avec ces lots de TISSUCOL KIT.

Concernant TACHOSIL, 2 cas de thrombose ont été observés. Les deux cas sont apparus chez des jeunes femmes de 29 ans, chez qui une césarienne a été pratiquée : une éponge de TACHOSIL a dû être appliquée pour problème de l'hémostase peropératoire à la fermeture utérine chez l'une et pour utérus polyfibromateux chez l'autre. Un thrombus à point de départ veineux utérin gauche, s'étendant à la veine cave inférieure et remontant jusque dans la cavité cardiaque droite ainsi qu'une embolie pulmonaire ont été observés respectivement chez ces 2 patientes.

Plusieurs cas d'embolie gazeuse ayant été rapportés lors de la vaporisation de QUIXIL ou d'EVICEL à l'aide d'un régulateur de pression, les paragraphes « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Précautions particulières de manipulation » des RCP de QUIXIL et d'EVICEL ont été actualisés fin 2010, pour mentionner ce risque.

IV.2. Dispositifs médicaux

Sur la base d'une recherche réalisée fin septembre 2010 par la Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM), l'AFSSAPS n'a pas recensé de problématique notable relative aux dispositifs médicaux hémostatiques chirurgicaux dans le cadre de l'exercice de la matériovigilance.

SYNTHÈSE : DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Cette évaluation a porté sur une classe de médicaments à base de fibrinogène et thrombine humains (colles biologiques et éponge médicamenteuse) et sur 8 classes de dispositifs médicaux (DM) : à base d'aldéhydes, de cyanoacrylates, de PEG, d'alginate, de cellulose, de collagène, de gélatine seule, de gélatine associée à la thrombine ou de polysaccharides. Les dispositifs de préparation automatisée de colle de fibrine autologue ont également été inclus. Les libellés d'indication diffèrent selon les médicaments et les dispositifs médicaux.

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'intérêt et la place des hémostatiques dans la stratégie thérapeutique, et de diffuser cette évaluation aux professionnels concernés.

Pour ce faire, une analyse de la littérature a été réalisée. Les firmes ont été sollicitées dans le but de fournir des données.

La recherche bibliographique portant sur la période de janvier 1950 à septembre 2010 a abouti à la sélection d'une méta-analyse et de 52 études contrôlées randomisées (correspondant à 55 publications) répondant aux critères de sélection. Dix-neuf études ont été retenues en chirurgie cardiaque ou vasculaire, 11 en ORL, 5 en chirurgie digestive, 4 en chirurgie rénale, 4 en chirurgie orthopédique, 3 en chirurgie buccale et maxillo-faciale et 1 en gynécologie. Cinq autres études ont inclus des patients dans plusieurs types de chirurgie. Aucun hémostatique chirurgical n'a été évalué dans une étude randomisée en neurochirurgie (en dehors de la chirurgie du rachis). Environ la moitié des études retenues a concerné des médicaments dérivés du sang et l'autre moitié des dispositifs médicaux. Il est à noter qu'au sein de chaque classe de dispositifs médicaux, la majorité des études a été réalisée avec un seul représentant de la classe.

Les hémostatiques chirurgicaux ont été évalués principalement en association aux méthodes conventionnelles d'hémostase par rapport aux méthodes conventionnelles seules. Aucune étude n'a comparé de produits d'une même classe, à l'exception de produits à base de gélatine. Les médicaments dérivés du sang (colles biologiques ou éponge médicamenteuse) ont été comparés à des dispositifs dans 6 études. Dans 12 études, des dispositifs ont été comparés entre eux. En l'absence d'hémostatique de référence, le type d'hémostatique chirurgical utilisé comme comparateur a varié d'une étude à l'autre (les plus fréquemment utilisés étant à base de cellulose dans 7 études).

Le niveau de preuve des études a largement différencié selon le type de produit et le type de chirurgie. Globalement, peu d'études de méthodologie robuste étaient disponibles. Seuls les médicaments dérivés du sang, certaines colles synthétiques et la gélatine associée à la thrombine ont été évalués dans au moins une étude de bon niveau de preuve, par rapport à un traitement contrôle, en chirurgie cardiaque, vasculaire, hépatique, rénale ou orthopédique.

Les études ont évalué les hémostatiques principalement en termes de succès de l'hémostase, en fonction du temps et de volume des pertes sanguines per et/ou postopératoires. Les hémostatiques utilisés en complément des méthodes conventionnelles ont globalement montré sur ces critères d'évaluation une supériorité statistiquement significative par rapport aux méthodes conventionnelles seules.

Au vu des rares données de comparaisons entre classes de produits ou au sein d'une même classe et de leur qualité méthodologique, il n'a pas été possible d'établir la supériorité d'un produit par rapport à un autre.

I. COMMENTAIRES GÉNÉRAUX SUR LA LITTÉRATURE

Les 52 études sélectionnées, lors de la recherche bibliographique, ont couvert un champ d'investigation clinique très large, avec plus de 10 disciplines chirurgicales représentées, 9 classes d'hémostatiques comprenant 18 produits évalués et un total de plus de 6 000 patients inclus (toutes études confondues).

Les experts ont commenté la méthodologie, la validité des résultats des études cliniques retrouvées dans la littérature et leur transposabilité à la pratique française en 2010.

Concernant la méthodologie

Dans la plupart des études retenues, de nombreux biais potentiels n'ont pas été contrôlés. Ils ont été décrits dans le chapitre « Analyse des données d'efficacité de la littérature » pour chacune des études sélectionnées, et sont liés principalement à l'absence :

- de recrutement multicentrique ;
- de justification ou de description du calcul du nombre de sujets à inclure ;
- de description des méthodes de randomisation et de maintien de l'aveugle, jusqu'à l'identification d'un site éligible à traiter ;
- de définitions précises : des sites à traiter et à évaluer, des critères d'évaluation et des méthodes d'évaluation (succès et échec de l'hémostase, algorithme de décision de transfusion, etc.) ;
- d'évaluation en aveugle des critères mesurés pendant la période postopératoire ;
- de critère principal d'évaluation ;
- de justification des analyses statistiques pratiquées (analyses multiples ou en sous-groupes non justifiées, absence d'analyse en intention de traiter, etc.).

Concernant la validité des résultats des études cliniques, les experts ont souligné que l'interprétation des résultats doit prendre en compte les nombreux facteurs influençant la gestion de l'hémostase. L'absence ou le manque d'information, notamment sur les caractéristiques des patients, sur la stratégie thérapeutique employée et sur les traitements étudiés ont limité les possibilités de validation des résultats en termes de pertinence clinique. Selon les experts, les paramètres suivants ont été insuffisamment décrits dans les études :

- les antécédents médico-chirurgicaux (anomalie de la coagulation, intervention chirurgicale, allergie, etc.), les comorbidités, les traitements concomitants (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, etc.) ;
- les paramètres biologiques de l'hémostase ;
- la gestion peropératoire de l'anticoagulation (protocole d'héparinisation, de neutralisation, etc.) ;
- les méthodes de résection et d'hémostase conventionnelles autorisées et utilisées (à noter que dans certaines études évaluant un médicament, les méthodes conventionnelles pouvaient inclure un hémostatique chirurgical ayant le statut de dispositif médical) ;
- la gestion des paramètres hémodynamiques locaux et systémiques (clantage, circulation extra corporelle, etc.) ;
- le type de plaies (qualité des tissus, surface de la plaie, volume de résection, intensité du saignement, etc.) ;
- les modalités d'administration de l'hémostatique (type, volume, taille, quantité, temps de compression) ;
- les méthodes conventionnelles d'hémostase utilisées en première intention. Sans ces renseignements, il n'a pas toujours été possible de s'assurer que les hémostatiques ont été utilisés conformément à leurs indications, dans les situations d'échec des méthodes conventionnelles.

Un grand nombre de critères d'évaluation a été utilisé dans les études. Les critères d'évaluation clinique considérés comme pertinents ont mesuré l'impact des hémostatiques à différents niveaux de la prise en charge des patients :

- sur la gestion locale de l'hémostase : succès de l'hémostase en fonction du temps, volume des pertes sanguines per et/ou postopératoires ;
- sur la gestion systémique des saignements : recours aux transfusions sanguines ;
- en termes de morbi-mortalité : événements indésirables et complications ;
- sur le plan médico-économique : durées d'intervention et d'hospitalisation.

Le gain attendu sur ces critères varie en fonction du type d'intervention, dans lequel les produits sont utilisés.

Les critères d'évaluation cliniques, sans rapport direct avec la gestion de l'hémostase chirurgicale, n'ont pas été pris en compte dans le contexte de cette évaluation. Il s'agit notamment de :

- fuites autres que sanguines : air alvéolaire, bile, lymphes, liquide céphalo-rachidien ;
- l'inflammation, la cicatrisation, la douleur, etc.

Les variations d'hématocrite et d'hémoglobémie n'ont pas été considérées comme assez spécifiques, pour établir l'intérêt des produits utilisés en situation chirurgicale.

Concernant la transposabilité des études, ont été relevés de nombreux facteurs qui limitaient l'extrapolation des résultats et qui expliquaient le caractère obsolète de certaines études. Parmi les 52 études retenues, 11 ont été publiées avant l'an 2000. Les études les plus anciennes ne correspondaient plus à la pratique actuelle de la chirurgie, en raison de l'évolution de la technique et du matériel utilisé. Ces évolutions ont modifié les contraintes liées à la prise en charge de l'hémostase (temps, voie d'abord, etc.). D'une part, le développement de nouvelles techniques opératoires, moins traumatiques et plus conservatrices telles que les chirurgies mini-invasives laparoscopiques, en alternative aux chirurgies en ouvert, en représente une illustration. Ces techniques ont réduit la taille des incisions avec, en contrepartie, un accès plus limité pour la mise en œuvre des procédés d'hémostase. Le développement de la chirurgie endo-vasculaire a également transformé la prise en charge de l'hémostase, en permettant de la circonscrire au contrôle de la fermeture du site d'accès vasculaire (en l'absence de complication). D'autre part, le perfectionnement des dispositifs implantables a également contribué à limiter, dans certaines situations, le risque de saignement (exemple : nouvelles générations de prothèses en PTFE plus élastiques limitant les fuites au niveau des sutures). Par ailleurs, dans les études, incluant plusieurs types de chirurgie, les critères d'inclusion étaient hétérogènes, et le risque chirurgical variable. Il a donc été difficile de déterminer dans quelle population ces résultats étaient légitimement extrapolables.

Aucune étude randomisée n'était disponible en neurochirurgie, alors que des données spécifiques étaient attendues, conformément aux recommandations de l'EMA (5) sur les colles biologiques.

Les experts ont regretté le manque d'études réalisées spécifiquement dans des populations particulières, telles que les enfants et les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. De surcroît, ces populations étaient généralement exclues des études disponibles.

Compte tenu de ces critiques, les études cliniques, retenues, étaient pour la plupart d'un faible niveau de preuve. Seuls les médicaments dérivés du sang (colles biologiques et éponge médicamenteuse) ainsi que certaines colles synthétiques et la gélatine associée à la thrombine ont été évalués dans au moins une étude de bon niveau de preuve, par rapport à un traitement contrôle, en chirurgie cardiaque, vasculaire, hépatique orthopédique ou rénale.

II. INTÉRÊT DES HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX ET PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Pour rappel, l'utilisation de certains médicaments, dérivés du sang et de certaines colles synthétiques pour assurer l'étanchéité vis-à-vis des fuites autre que sanguines, comme en chirurgie thoracique dans les fuites d'air ou en neurochirurgie dans les fuites de LCR, n'a pas été évaluée dans le cadre de ce rapport.

Les experts ont considéré que le bénéfice clinique attendu des hémostatiques chirurgicaux dépendait du contexte chirurgical et pouvait se traduire par une diminution du temps de saignement, du volume des pertes sanguines, des besoins transfusionnels et/ou des complications per et postopératoires.

▪ Intérêt des hémostatiques d'après les données de la littérature

Le temps d'obtention de l'hémostase, le succès de l'hémostase à un temps donné et le volume des pertes sanguines ont été les critères les plus souvent utilisés pour quantifier l'effet de ces produits. L'analyse des données de la littérature a mis en évidence que les hémostatiques étudiés en chirurgies cardiaque, vasculaire, hépatique, rénale et orthopédique ont permis une diminution statistiquement significative de ces paramètres cliniques dans les conditions de réalisation des études.

Les problématiques liées à la gestion de l'hémostase et leurs conséquences cliniques ont néanmoins différé en fonction des situations chirurgicales rencontrées. Le temps consacré à l'hémostase ou le volume des pertes sanguines varient de manière importante selon les chirurgies. Les experts n'ont pas pu définir *a priori* de seuil commun, au-delà duquel la pertinence clinique des différences observées pouvait être établie pour tout type d'intervention. Les experts se sont accordés sur le fait, qu'en plus du volume, l'intensité des saignements est un facteur important à considérer, car cette cinétique des pertes est à prendre en compte dans la décision de transfusion. La pertinence clinique de ces résultats (sur le temps d'hémostase, le volume des pertes sanguines, etc.) a donc été discutée, en prenant en considération le contexte chirurgical spécifique de chaque étude.

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.

Les transfusions sanguines sont fréquentes dans un certain nombre d'interventions, notamment en chirurgie cardiaque et vasculaire. Dans ces situations, un des bénéfices cliniques souhaitables est la diminution du recours aux transfusions sanguines. Or, quelle que soit la discipline chirurgicale, aucune étude n'a été construite pour répondre à ce type de question. Les données disponibles ont donc été insuffisantes pour évaluer l'intérêt de ces produits concernant le recours aux transfusions. La méta-analyse, suggérant un moindre recours aux transfusions avec l'utilisation des colles biologiques, ne permettait pas de conclure formellement, en raison des limitations méthodologiques des études et de l'hétérogénéité statistique des résultats entre les études (9). De plus, dans les études randomisées contrôlées, quel que soit le produit évalué, ce critère a rarement été mesuré, y compris dans les situations nécessitant régulièrement la transfusion de produits sanguins labiles. Lorsque ce critère a été rapporté, les données disponibles ont été difficilement exploitables (critère secondaire, absence de description du protocole de transfusion, analyses multiples sur le type et le volume de transfusion, analyses en sous-groupe, manque de puissance, etc.).

En l'absence de validation clinique préalable, le délai d'obtention de l'hémostase et le volume des pertes sanguines ne peuvent être considérés comme des critères de substitution pour évaluer l'effet des hémostatiques sur la morbi-mortalité. Par conséquent, les améliorations observées sur ces paramètres n'ont pas permis d'établir un bénéfice avéré des hémostatiques chirurgicaux en termes de recours aux transfusions.

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

Dans d'autres situations, l'utilisation des méthodes conventionnelles peut exposer à des complications hémorragiques, par exemple en chirurgie ORL, avec un risque de rupture du caillot fréquent au déméchage. L'apport des hémostatiques chirurgicaux, dans ce type de situations, implique l'évaluation du taux de complications et, notamment, des récurrences de saignements.

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.

▪ Intérêt des hémostatiques dans la stratégie thérapeutique : cas général

La multiplicité des interventions chirurgicales n'a pas permis d'établir une liste précise et exhaustive de chacune des situations, durant lesquelles l'utilisation d'un hémostatique chirurgical était cliniquement pertinente. Il est apparu plus utile de décrire les types de situations qui peuvent justifier ou non l'utilisation d'un hémostatique.

➤ En l'absence de saignement identifié

Faute d'étude de niveau de preuve suffisant, y compris dans les chirurgies à très haut risque hémorragique, les membres du groupe de travail ont considéré que l'intérêt des hémostatiques chirurgicaux en l'absence de saignement identifié n'était pas démontré en l'état actuel des données. En particulier, l'analyse des données de la littérature ne permettait pas de justifier l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux en fin de procédure chirurgicale pour améliorer la sécurité de l'hémostase au niveau des lignes de sutures vasculaires ou sur une tranche de résection d'un organe plein, en l'absence de saignement.

➤ En présence de saignement identifié

Les experts ont estimé que les hémostatiques chirurgicaux ne devaient pas être employés comme une alternative aux méthodes conventionnelles d'hémostase. La pertinence de l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux, dans ce contexte, reste à démontrer.

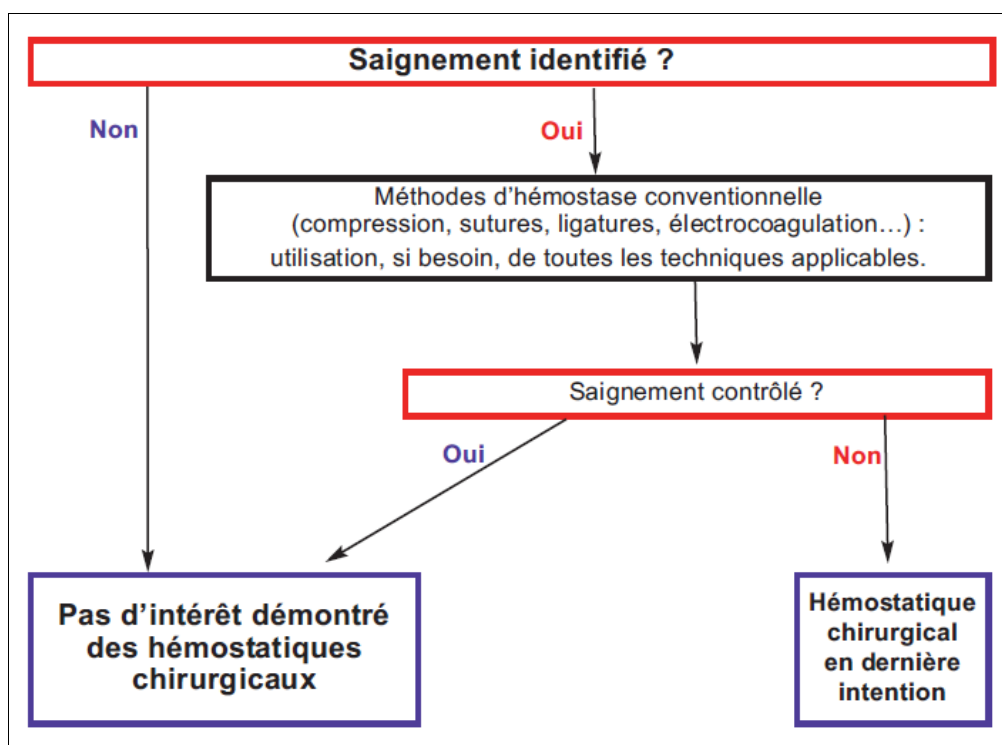
Les experts ont considéré que ces produits pouvaient être utilisés en complément des méthodes conventionnelles pour contrôler un saignement identifié, mais de manière non systématique. Ils ont souligné que l'intérêt clinique de l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux existait dans un nombre limité de situations, en raison de l'absence de données permettant de démontrer formellement un impact des hémostatiques sur la morbi-mortalité. Elles correspondent aux situations de recours, circonstances durant lesquelles la gestion locale de l'hémostase devient critique en raison :

- du caractère incontrôlable du saignement malgré la mise en œuvre des méthodes d'hémostase chirurgicales conventionnelles adaptées ;

- de l'existence de troubles de l'hémostase induits par l'abondance et/ou la persistance du saignement et nécessitant une prise en charge par voie systémique.
La nécessité d'obtenir au final une hémostase locale complète impose le recours à des moyens d'hémostase complémentaires. Les hémostatiques chirurgicaux constituent alors un traitement local adjuvant de l'hémostase dont l'utilisation ne se justifie qu'en dernière intention.

Il est à noter que les hémorragies artérielles et veineuses d'intensité élevée ne relèvent pas d'un traitement par ces produits.

Figure 3 : Place des agents hémostatiques dans l'hémostase peropératoire.



* Sauf cas particuliers ; méthodes d'hémostase conventionnelles : mécaniques (pression, sutures, ligature, etc.), thermiques (électrocoagulation mono et bipolaire plasma argon, laser, IR, etc.).

▪ Intérêt des hémostatiques dans la stratégie thérapeutique : cas particuliers

Plusieurs cas particuliers, faisant l'objet d'une utilisation consensuelle ou de recommandations de sociétés scientifiques, ont également été distingués.

Sur la base des recommandations de la Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale, le recours à des hémostatiques locaux (résorbable) a été conseillé dans le cadre de la prise en charge en odontostomatologie chez les patients sous antiagrégant plaquettaire (7). De même, leur utilisation a été recommandée dans la prise en charge en chirurgie bucco-dentaire des patients sous traitement par AVK (8).

Les experts ont considéré que, dans les dissections aiguës de l'aorte, les colles à base d'aldéhydes étaient utiles pour assurer la reconstruction tissulaire en association aux méthodes conventionnelles (pratique consensuelle).

En neurochirurgie, l'obtention d'une hémostase fiable est indispensable, car les complications en cas d'échec peuvent être responsables d'une morbi-mortalité élevée, notamment en cas d'hématome postopératoire. La fragilité des tissus ne permet pas le drainage des foyers opératoires parenchymateux, et le champ d'utilisation des méthodes conventionnelles comme l'électrocoagulation bipolaire est limité, notamment par le risque de lésion à potentiel séquellaire. Les méthodes de tamponnement sont rarement suffisantes sur des saignements diffus. Dans ces conditions, les neurochirurgiens utilisent en pratique les hémostatiques, en complément des méthodes conventionnelles pour contrôler les saignements au niveau du névraxe.

La nécessité d'obtenir une hémostase parfaite implique une utilisation optimale des moyens d'hémostase disponibles. Néanmoins, l'absence d'étude de haut niveau de preuve n'a pas permis de valider précisément la place des hémostatiques chirurgicaux dans la stratégie de gestion des moyens d'hémostase en neurochirurgie. Dans ce contexte, les experts ont considéré que la mise en œuvre d'étude prospective de fort niveau de preuve était nécessaire pour déterminer quels sont les produits les plus utiles et dans quelles situations.

Afin de valider l'intérêt clinique de ces produits dans de nouvelles situations chirurgicales, des études cliniques méthodologiquement bien construites devraient être menées. Par exemple, dans certaines situations comme les néphrectomies partielles par voie laparoscopique, le clamage artériel est responsable d'une hypoxie tissulaire qui limite le temps d'intervention et rend cliniquement intéressant un gain de temps d'hémostase même court.

En l'absence d'étude de bon niveau de preuve disponible ou réalisable, toutes autres situations spécifiques, pouvant justifier l'utilisation d'un de ces produits, devraient faire l'objet d'un consensus d'experts.

La qualité de l'hémostase reste influencée en premier lieu par la technique chirurgicale et par la maîtrise du geste chirurgical. Les hémostatiques chirurgicaux ne peuvent remplacer une hémostase méticuleuse fondée sur la mise en œuvre des méthodes conventionnelles. L'emploi des hémostatiques chirurgicaux ne doit pas être systématique. Une utilisation raisonnée, limitée à certaines situations de recours et à des cas particuliers, a été préconisée.

Dans un souci de bon usage, le recueil systématique d'informations concernant l'utilisation des hémostatiques est indispensable : le nom de l'hémostatique, la quantité utilisée, le site d'application et leur éventuel retrait peropératoire ou non doivent être consignés dans le dossier médico-chirurgical du patient. Ces données pourront être utiles au clinicien, notamment en cas de réexposition, de réintervention, pour éviter tout risque de confusion diagnostique en imagerie ou pour identifier une hypersensibilité. Ces données doivent permettre d'assurer une meilleure traçabilité du produit et de mieux documenter les éventuels événements indésirables à déclarer.

III. STRATÉGIE DE CHOIX DES PRODUITS

Les produits disponibles se distinguent par des différences en particulier en termes de :

- les données d'efficacité et de tolérance disponibles.
- l'origine du produit (synthétique, humaine ou animale) ;
- les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi ;
- la commodité d'emploi (modalités de conservation, facilité de préparation : le délai de mise à disposition et de préparation doit être compatible avec le degré d'urgence lors de l'utilisation de ces produits).

Il est à noter que les dispositifs d'origine animale ou végétale et les médicaments dérivés du sang sont indiqués dans le traitement adjuvant de l'hémostase. Les colles synthétiques et certains médicaments dérivés du sang à base de fibrinogène et thrombine humains sont notamment indiqués pour assurer l'étanchéité des sutures en chirurgie vasculaire ;

Néanmoins, aucun hémostatique chirurgical n'est à la fois efficace sur tout type d'hémorragie, facile de reconstitution et d'application, utilisable en milieu humide et sec, rapide d'action, avec un bon niveau de sécurité biologique et un profil de tolérance acceptable.

En l'absence de produit « idéal » et « multi-usage », il est nécessaire de rechercher quel est le produit le plus adapté à chaque situation clinique. En l'absence d'étude randomisée comparative intraclasse, et au vu des rares études randomisées comparatives interclasses de haut niveau de preuve, la supériorité d'un hémostatique par rapport à un autre n'a pu être établie.

En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail n'a pas pu formuler de stratégie pour privilégier un produit ou une classe d'hémostatique chirurgical, quels que soient :

- le type d'intervention ;
- la nature et la surface du tissu ;
- l'accessibilité de la plaie ;
- le type de saignement (diffus, en nappe, etc.).

En l'absence d'étude réalisée spécifiquement dans des populations particulières, par exemple les enfants ou les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, il n'a également pas été possible, pour les experts, de préciser quels hémostatiques seraient à privilégier dans ces populations.

Selon les experts, certains produits ont des limitations qui doivent être prise en compte dans leur usage.

La nécessité d'anticiper la préparation de fibrine autologue avec le VIVOSTAT (prélèvement sanguin de 120 ml et délai de 30 min de préparation) impose une utilisation systématique de du produit. Ces contraintes n'ont pas été jugées compatibles avec un besoin non prévisible dans les situations de recours.

En raison de son caractère non résorbable, du risque de rupture du caillot au retrait, l'ALGOSTERIL n'est pas été considéré comme adapté aux situations de recours (en dehors des situations de méchage).

CONCLUSION GÉNÉRALE – AVIS DE LA HAS

L'évaluation des dispositifs médicaux et des médicaments utilisés comme hémostatiques chirurgicaux avait pour objectif de proposer un cadre de bon usage de ses produits (identification de l'intérêt des hémostatiques, de leur place dans la stratégie thérapeutique, de critères de choix du ou des produit(s) le(s) plus adapté(s) à chaque situation). La méthode employée comprenait une revue systématique de la littérature, l'analyse des dossiers des fabricants, le recueil de l'avis d'un groupe de travail multidisciplinaire et d'un groupe de lecture.

L'utilisation des produits, que ce soit à titre préventif, en l'absence de saignement ou en alternative aux méthodes conventionnelles en présence d'un saignement identifié a été très peu étudiée ou bien dans des circonstances non clairement définies. Les études randomisées contrôlées disponibles ont évalué principalement les hémostatiques chirurgicaux en tant que traitement complémentaire de l'hémostase lorsque les méthodes chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes. Dans ces études, les résultats ont montré une réduction cliniquement modeste du temps d'obtention de l'hémostase et/ou du volume des pertes sanguines sans impact démontré en termes de morbi-mortalité (transfusions, réinterventions, décès, etc.). Le manque d'études de haut niveau de preuves réalisées, dans le contexte chirurgical actuel, ainsi que la pertinence limitée des résultats ont été déplorés. De ce fait, l'évaluation de l'intérêt de ces produits dans la stratégie thérapeutique s'appuie principalement sur l'expertise des professionnels de santé.

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.

La revue de la littérature et l'expérience des membres du groupe de travail n'ont pas permis de recommander, dans une situation donnée ou pour une population particulière, un produit ou une classe d'hémostatiques.

Afin de valider l'intérêt clinique de ces produits dans de nouvelles situations chirurgicales, des études cliniques, méthodologiquement bien construites, devraient être menées.

Enfin, un meilleur suivi, avec le recueil des données sur l'exposition à ces produits, devrait être mis en place de manière systématique afin d'éviter une perte d'information utile.

ANNEXE 1 : HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX À ACTION SPÉCIFIQUE SUR LA COAGULATION

➤ MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG (MDS).

	BERIPLAST	EVICEL	QUIXIL	TACHOSIL	TISSUCOL KIT
Laboratoire	Nycomed	Ethicon (Johnson & Johnson)	Ethicon (Johnson & Johnson)	Nycomed	Baxter
Présentation	Liquide/pulvérisation 0,5, 1 ou 3 mL	Liquide/pulvérisation 1, 2 ou 5 mL	Liquide/pulvérisation 2 ou 5 mL	Éponge médicamenteuse 9,5 x 4,8 cm 4,8 x 4,8 cm 3 x 0,25 cm	Liquide/pulvérisation 1, 2 ou 5 mL
Posologie :					
Liquide (1 mm)	NC	NC	10 cm ²	23 cm ²	10 cm ²
Pulvérisation	50-100 cm ²		20-40 cm ²	45 cm ²	25-100 cm ²
Fibrinogène humain	90 mg/mL	50-90 mg/mL	40-60 mg/mL	5,5 mg/cm ²	90 mg/mL
Thrombine humaine	500 UI/mL	800-1200 UI/mL	800-1200 UI/mL	2 UI/cm ²	500 UI/mL
Facteur XIII humain	60 UI/mL		ND	-	10 UI/mL
Fibronectine humaine	-	Oui	40-60 mg/mL	-	5,5 mg/mL
Plasminogène humain	-	-	-	-	0,08 mg/mL
Antifibrinolytique	Aprotinine bovine : 1000 UIK/mL	-	Ac. tranéxamique : 85- 105 mg/mL	-	Aprotinine bovine : 3000 UIK/mL
Conservation	Réfrigérateur : 2 ans	Congélateur : 2 ans Réfrigérateur : 25 jours	Congélateur : 2 ans Réfrigérateur : 30 jours	T° ambiante : 3 ans	Réfrigérateur : 2 ans
Stabilité	24 h à 25°C	24 h à 25°C	24 h à 25°C		4 h à 25°C
Biodégradabilité	2 semaines	NC	2 semaines	24 semaines	2 semaines

ANNEXE 2 : HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX NON SPÉCIFIQUES DE LA COAGULATION

➤ D'ORIGINE NATURELLE*

Origine	Type	Nom déposé	Labo.	Présentation	Prêt à l'emploi	Temp. de Conservation	Résorption*
Animale	Collagène	PANGEN	Urgo	Compresse	Oui	T° ambiante	< 8 semaines
		AVITENE ENDOAVITENE	Bard	Poudre, plaque, éponge Applicateur endoscopique	Oui	T° ambiante T° ambiante	4 à 6 semaines
	Gélatine	SPONGOSTAN	Johnson & Johnson	Éponge Poudre	Oui Non	15-30°C 15-30°C	4 à 6 semaines
		GELITA TAMPON	B. Braun	Éponge	Oui	25 +/- 5°C	Environ 3 semaines
		SURGIFLO	Johnson & Johnson	Seringue	Non	2-25°C	4 à 6 semaines
Gélatine+ thrombine bovine	FLOSEAL	Baxter	Seringue (5 mL)	Non	T° ambiante	Oui (délai NC)	
Végétale	Cellulose oxydée régénérée	SURGICEL 1	Johnson & Johnson	Gaze (100 g/m ² , ep : 0,3 mm)	Oui	15-25°C	Oui (délai fonction l'épaisseur de produit utilisée)
		SURGICEL 2		Gaze (200 g/m ² , ep : 0,45 mm)	Oui	15-25°C	
		SURGICEL fibrillaire		Fibre (300 g/m ² , 7 couches non tissées)	Oui	15-30°C	
	Alginate	ALGOSTERIL	Brothier	Compresse et mèche	Oui	< 40°C	NON
	Polysaccharide (amidon modifié)	HEMOSTASE MPH	Gamida	Applicateur de poudre (de 3 et 5 g)	Oui	-40°C à +60°C	24 à 48 heures

* Liste non exhaustive.

ANNEXE 2 (SUITE) : HÉMOSTATIQUES CHIRURGICAUX NON SPÉCIFIQUES DE LA COAGULATION

➤ D'ORIGINE SYNTHÉTIQUE *

Type	Nom déposé	Labo.	Présentation ► Accessoires	Composition	Prêt d'emploi	Temp Conservat°	Posologie	Polymérisat° **	Dégradat° ***
Aldéhydes	GRF	Microval	- 1 flacon, 1 tube souple, 1 seringue et une canule	Formaldéhyde, glutaraldéhyde, gélatine porcine, résorcinol	Oui	T° amb	NC	120 sec	NC
	BIOGLUE	Gamida	- Seringue à double chambre préremplie 2/5/10 mL avec applicateur	Albumine bovine Glutaraldéhyde	Oui	< 25°C	- Vaisseau < 2,5 cm : 0,5-1 mm - Vaisseau > 2,5 cm : 1-3 mm	120 sec	Protéolyse 24 mois
PEG	COSEAL	Baxter	- 2 seringues prémontées sur un porte seringue 2/4 mL avec applicateur	Polymère de PEG COH602	Non (Stable 2h à T° amb après reconstitution)	≤ 25°C	NC	60 sec	Phagocytose 30 jours
	VASCUSEAL	Covidien	- 2 seringues à monter sur un support avec applicateur ► Applicateur profond (15 cm), dispositif de pulvérisation	PEG Tampon phosphate Solution trilycine amine	Non (Stable 1 h à T° amb après reconstitution)	≤ 25°C	En couche uniforme de 1 à 2 mm, avec marge de 2-3 mm autours des bords		Hydrolyse 7 jours
Cyano- acrylate	GLUBRAN	Queryo medical	- Flacon monodose de 1 mL ► Embout applicateur, applicateur pour laparoscopie, dispositif de pulvérisation	2-butyle-cyanoacrylate méthacryloxysulfolan	Oui	0 à 4°C	1 goutte/cm ²	60 à 90 sec	Hydrolyse 10 à 15 jours jusqu' 5 à 6 mois
	OMNEX	Johnson & Johnson	- Stylo à usage unique 0,5 mL (15 à 18 gouttes) avec applicateur malléables	2-Octyl Cyanoacrylate Butyle Lactoyl Cyanoacrylate	Oui	< 30°C	1 goutte/cm ²	120 sec	Hydrolyse 75 % à 23 mois

* Liste non exhaustive ; ** Polymérisat°: temps de polymérisation, *** Dégradat°: temps de dégradati on.

ANNEXE 3 : INDICATIONS DE L'AMM

MDS	INDICATIONS INITIALES (date de l'AMM)	INDICATIONS ACTUELLES (date de l'AMM)
BERIPLAST	<p>Usage local en tant que traitement adjuvant dans toutes les interventions chirurgicales où les procédures habituelles ne permettent pas d'obtenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'adhésion et le collage tissulaires ; - le renforcement des sutures ; - l'hémostase. <p>Il peut également être utilisé pour l'hémostase, sous endoscopie, d'ulcères gastroduodénaux hémorragiques. (25-11-1998)</p>	<p>Traitement adjuvant, à usage local, dans toutes les interventions chirurgicales où les procédures habituelles ne permettent pas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>(12-05-2009)</p>
EVICEL	<p>Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes (cf. rubrique 5.1). EVICEL est également indiqué comme renforcement de suture pour l'hémostase en chirurgie vasculaire. (06-10-2008)</p>	<p>Idem indication initiale.</p>
QUIXIL	<p>Traitement d'appoint pour améliorer l'hémostase et réduire les saignements per et postopératoires, ainsi que les suintements diffus, au cours des interventions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chirurgie hépatique telle que la résection hépatique et la transplantation hépatique ; - chirurgie orthopédique telle que le remplacement total de hanche et de genou. <p>(11-02-2004)</p>	<p>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 (cf. RCP paragraphe 5.1.). (19/10/2005)</p>
TACHOSIL	<p>Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. (08-06-2004)</p>	<p>Traitement adjuvant chez l'adulte 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 (cf. RCP rubrique 5.1.). (16/02/2009)</p>
TISSUCOL KIT	<p>Traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale. (03-02-1999)</p>	<p>Idem indication initiale.</p>

ANNEXE 4 : INDICATION DES NOTICES CE

DMS	Indications de la notice CE
AVITENE	Interventions chirurgicales à titre de traitement d'appoint de l'hémostase, lorsque le contrôle du saignement par une ligature ou des procédures conventionnelles est inefficace ou impraticable.
PANGEN	Interventions chirurgicales, quand le contrôle du saignement est inefficace et impraticable par ligature ou par d'autres moyens conventionnels. Elle peut être utilisée pour arrêter les hémorragies capillaires, veineuses ou artériolaires.
GELITA TAMPON	Hémostase des hémorragies capillaires veineuses ou parenchymateuses lorsque l'emploi des sutures, de ligatures ou de l'électrocoagulation sont impossibles, en chirurgie dentaire pour remplir les espaces morts.
SPONGOSTAN (SURGIFOAM)	Interventions chirurgicales (sauf en urologie et en ophtalmie) à des fins hémostatiques, quand il est impossible ou peu pratique de maîtriser une hémorragie capillaire, un suintement sanguin ou une hémorragie veineuse et artériolaire par pression, ligature ou autres techniques habituelles. Bien que cela ne soit pas nécessaire, on peut utiliser la poudre SPONGOSTAN*, avec ou sans thrombine pour obtenir l'hémostase.
SURGIFLO	Interventions chirurgicales (sauf en urologie et ophtalmologie) pour assurer l'hémostase, en vue de contrôler les saignements des capillaires, des veines et des artères lorsque la compression, la ligature ou les autres méthodes habituelles s'avèrent difficiles à réaliser ou inefficaces. Le gel Surgiflo peut être utilisé avec ou sans thrombine pour obtenir l'hémostase.
FLOSEAL	Interventions chirurgicales comme adjuvant de l'hémostase, lorsque la maîtrise de l'hémorragie par ligature ou toute autre méthode conventionnelle s'avère peu pratique ou inefficace.
SURGICEL SURGICEL 2 SURGICEL fibrillaire	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'hémostatique fibrillaire Surgicel peut être coupé à la taille désirée, et être ainsi utilisé dans le cadre d'interventions endoscopiques).
HEMOSTASE MPH	Procédures chirurgicales (sauf neurologiques et ophtalmiques) en tant que dispositif hémostatique complémentaire, afin d'aider lorsque le contrôle de saignement artériolaire, veineux et capillaire par pression, ligature ou autres procédures classiques est inefficace ou difficile.

ANNEXE 4 (SUITE) : INDICATION DES NOTICES CE

DM	Indications de la notice CE
BIOGLUE	Complément des méthodes normales de réparation chirurgicales (telles que sutures, agrafes, électrocautérisation, et/ou patch) pour coller, sceller et/ou renforcer les tissus mous. Bioglue peut également être appliqué seul pour sceller et/ou renforcer un parenchyme endommagé lorsque d'autres procédures de ligature ou conventionnelles sont inefficaces ou difficilement applicables.
GRF	Collage des couches de vaisseaux disséqués et renforcement des sutures, dans les cas de dissections aortiques aiguës et en chirurgie cardiaque et vasculaire.
VASCUSEAL	Colle chirurgicale vasculaire lors des reconstructions artérielles et veineuses, afin de sceller les lignes de sutures.
COSEAL	<ul style="list-style-type: none">- Dans le collage des lignes de sutures le long des reconstructions artérielles et veineuses.- Dans le renforcement des lignes de sutures et d'agrafage au cours des résections pulmonaire.- Chez des patients subissant une intervention cardiaque, afin de prévenir ou de réduire l'incidence, la gravité et l'étendue de la formation d'adhérences postchirurgicales.- Chez des patients subissant une laparotomie ou une intervention laparoscopique abdomino-pelvienne, en tant qu'adjuvant à une bonne pratique chirurgicale, afin de réduire l'incidence, la gravité, et l'étendue de la formation d'adhérences postchirurgicales.
OMNEX	Complément aux méthodes d'hémostase habituelles dans les procédures de reconstruction vasculaire, en scellant mécaniquement les zones de saignement.
GLUBRAN	Collage, scellage et renforcement des tissus mous, en complément des méthodes conventionnelles d'hémostase. Toutes chirurgies, neuroradiologie interventionnelle.

DM	Indications de la notice CE
ALOGSTERIL (classe III)	<ul style="list-style-type: none">- Saignements per et postopératoires.- Lésions infectées et à haut risque infectieux.- Suintements hémorragiques en nappe.- Plaies chroniques.- Ulcères, plaies infectées, plaies hémorragiques.- Zone de prélèvement, lacérations, abrasions. <ul style="list-style-type: none">- Hémostase des points de ponction.- Pertes de substance chirurgicales et traumatiques.- Méchage endonasal (mèche uniquement).- Utilisable au contact avec l'os.

ANNEXE 5 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES PAR TYPE DE CHIRURGIE ET PAR TYPE DE PRODUIT À L'ÉTUDE

Chirurgie		Cardiaque et vasculaire	ORL	Digestive	Rénale	Orthopédie	Buccale et maxillo-faciale	Autres	Interventions multiples
Colle biologique	BERIPLAST	Codispoti <i>et al.</i> , 2002 (11), Taylor <i>et al.</i> , 2003 (29)			Luke <i>et al.</i> , 1986 (54)				
	EVICEL	Chalmers <i>et al.</i> , 2010 (28)							European Medicines Agency, 2010 (34)
	QUIXIL	Sintler <i>et al.</i> , 2005 (30)	Segal <i>et al.</i> , 2008 (35) ; Vaiman <i>et al.</i> , 2003 et 2005 (36,40,41)	Schwartz <i>et al.</i> , 2004 (48)		Wang <i>et al.</i> , 2003 (57) ; Levy <i>et al.</i> , 1999 (58) ; Wang <i>et al.</i> , 2001 (59) ; Molloy <i>et al.</i> , 2007 (60)			
	TISSUCOL KIT	Christenson <i>et al.</i> , 2004 (15) Lowe <i>et al.</i> , 2007 (14) Rousou <i>et al.</i> , 1989 (16)	Stoekli <i>et al.</i> , 1999 (37)	Figueras <i>et al.</i> , 2007 (51)	Shah <i>et al.</i> , 2006 (55)				
Éponge médicamenteuse	TACHOSIL	Bajardi <i>et al.</i> , 2009 (13); Maisano <i>et al.</i> , 2009 (12)		Frilling <i>et al.</i> , 2005 (49) ; Fischer 2011 (50)	Siemer <i>et al.</i> , 2007 (53)				
Fibrine autologue	VIVOSTAT	Kjaergard 1998 et 2000 (17,18)							Hanks <i>et al.</i> , 2003 (25)
Aldéhydes	BIOGLUE	Coselli <i>et al.</i> , 2003 (10)							
	GRF	Rittoo <i>et al.</i> , 2001 (31)							
Cyanoacrylate	OMNEX	Lumsden <i>et al.</i> , 2006 (27)							
PEG	COSEAL	Hagberg <i>et al.</i> , 2004 (19) ; Glickman <i>et al.</i> , 2002 (26)							
Alginate	ALGOSTERIL		Maimaran <i>et al.</i> , 1998 (45) ; Chevillard <i>et al.</i> , 2006 (44)						
Collagène	AVITENE			Kohno <i>et al.</i> , 1992 (52)					
	COLGEL	Sirlak <i>et al.</i> , 2003 (21)							
	PANGEN	Coquin <i>et al.</i> , 1987 (32)					Jasmin <i>et al.</i> , 1987(62)		
Cellulose	SURGICEL						Alkan <i>et al.</i> , 2004 (63) ; Rossmann 1999 (64)		
Gélatine	SURGIFOAM								Applied Logic Associates, 1998 (23)
Gélatine + thrombine	FLOSEAL	Nasso <i>et al.</i> , 2009 (20)	Jo <i>et al.</i> , 2007 (38) ; Mathiasen <i>et al.</i> , 2004 (39) ; Chandra <i>et al.</i> , 2003 (43) ; Jameson <i>et al.</i> , 2006 (42) ; Testini <i>et al.</i> , 2009 (47)		Pace <i>et al.</i> , 2010 (56)			Raga <i>et al.</i> , 2009 (65)	Oz <i>et al.</i> , 2000 (22) ; Weaver <i>et al.</i> , 2002 (33) ; Renkens <i>et al.</i> , 2001 (66)
Polysaccharides	HEMOSTASE MPH		Antisdal <i>et al.</i> , 2009 (46)						Food and Drug Administration, 2006(24)

ANNEXE 6 : RECHERCHE DE RECOMMANDATIONS ET/OU D'ÉVALUATIONS TECHNOLOGIQUES SUR INTERNET : LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France ;
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Canada ;
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Canada ;
- Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis ;
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canada ;
- Alberta Medical Association, Canada ;
- American College of Physicians, États-Unis ;
- Association française de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique, France ;
- Association française d'urologie, France ;
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical, Australie ;
- Bibliothèque médicale AF Lemanissier, France ;
- Bibliothèque interuniversitaire de médecine, France ;
- Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center, États-Unis ;
- BMJ Clinical Evidence, Royaume-Uni ;
- California Technology Assessment Forum, États-Unis ;
- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada ;
- Catalogue et index des sites médicaux francophones, France ;
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique ;
- Centre for Clinical Effectiveness, Australie ;
- Centre for Reviews and Dissemination, Royaume-Uni ;
- Chirurgie viscérale, France ;
- Clinical Knowledge Summaries, Royaume-Uni ;
- CMA Infobase, Canada ;
- College of Physicians and Surgeons of Alberta, Canada ;
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, France ;
- Euroscan ;
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision, France ;
- Expertise collective de l'INSERM, France ;
- Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif, France ;
- Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose, France ;
- Guideline Advisory Committee, Canada ;
- Guidelines and Protocols Advisory Committee, Canada ;
- Guidelines International Network ;
- Health Services Technology Assessment Text, États-Unis ;
- Horizon Scanning, Australie ;
- Institute for Clinical Evaluative Sciences, Canada ;
- Institute for Clinical Systems Improvement, États-Unis ;
- Institute for Health Economics Alberta, Canada ;

- Intute Health & Life Sciences, Royaume-Uni ;
- Medical Services Advisory Committee, Australie ;
- Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee, États-Unis ;
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni ;
- National Guideline Clearinghouse, États-Unis ;
- National Health and Medical Research Council, Australie ;
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni ;
- National Horizon Scanning Centre, Royaume-Uni ;
- National Library for Health, Royaume-Uni ;
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande ;
- New Zealand Health Technology Assessment, Nouvelle-Zélande ;
- Ontario Health Technology Advisory Committee, Canada ;
- Santé Canada, Canada ;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni ;
- Singapore Ministry of Health, Singapour ;
- Société française d'anesthésie réanimation, France ;
- Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, France ;
- Société française de neurochirurgie, France ;
- Société française de médecine générale, France ;
- Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique, France ;
- Société française d'oto-rhino-laryngologie, France ;
- Société française de pharmacie clinique, France ;
- Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale, France ;
- Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale ; France;
- Société nationale française de gastro-entérologie, France ;
- US Preventive Services Task Force, États-Unis ;
- Veterans Affairs Technology Assessment Program, États-Unis ;
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, Royaume-Uni.

RÉFÉRENCES

1. Delamare J, Delamare F, Gélis-Malville E, Delamare L, Garnier-Delamare. Dictionnaire illustré des termes de médecine. Paris: Maloine; 2002.
2. Samama CM, de Moerloose P, Hardy JF, Sié P, Steib A. Hémorragies et thromboses périopératoires : approche pratique. Paris: Masson; 2000.
3. Clinical trial data summary. HemoStase Tech Memo 2008.
http://www.levibio.it/img_common/hemostase/He-mostase%20Tech%20Memo%20-%20ML0251.000.pdf
4. Denies F, Mariette C, Germe AF, Walbecq I. Place des agents hémostatiques en chirurgie digestive. Pharm Hosp 2008;43(S1):14-7.
5. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of plasma derived fibrin sealant/haemostatic products (CPMP/BPWG/1089/00). London: EMEA; 2004.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003536.pdf
6. Abaut AY, Morichon E, Le Bert C, Basle B. Adhésion tissulaire, hémostase locale et consolidation: Traitements locaux. Dossier CNHIM 2008;29(4):4-58.
7. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale. Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie. Recommandations. Méd Bucc Chir Bucc 2005;11(2):55-76.
8. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale, Société française de cardiologie. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. Méd Bucc Chir Bucc 2006;12(4):188-212.
9. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2003; Issue 1:CD004171.
10. Coselli JS, Bavaria JE, Fehrenbacher J, Stowe CL, Macheers SK, Gundry SR. Prospective randomized study of a protein-based tissue adhesive used as a hemostatic and structural adjunct in cardiac and vascular anastomotic repair procedures. J Am Coll Surg 2003;197(2):243-52.
11. 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;22(2):200-5.
12. Maisano F, Kjaergård HK, Bauernschmitt R, Pavie A, Rábago 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;36(4):708-14.
13. 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.
14. Lowe J, Luber J, Levitsky S, Hantak E, Montgomery J, Schiestl N, *et al.* Evaluation of the topical hemostatic efficacy and safety of TISSEEL VH S/D fibrin sealant compared with currently licensed TISSEEL VH in patients undergoing cardiac surgery: a phase 3, randomized, double-blind clinical study. J Cardiovasc Surg 2007;48(3):323-31.
15. Christenson JT, Kalangos A. Autologous fibrin glue reinforced by platelets in surgery of ascending aorta. Thorac Cardiovasc Surg 2004;52(4):225-9.
16. Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, *et al.* Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97(2):194-203.
17. Kjaergard HK, Trumbull HR. Vivostat system autologous fibrin sealant: preliminary study in elective coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 1998;66(2):482-6.
18. Kjaergard HK, Trumbull HR. Bleeding from the sternal marrow can be stopped using vivostat patient-derived fibrin sealant. Ann Thorac Surg 2000;69(4):1173-5.
19. Hagberg RC, Safi HJ, Sabik J, Conte J, Block JE. Improved intraoperative management of anastomotic bleeding during aortic reconstruction: results of a randomized controlled trial. Am Surg

2004;70(4):307-11.

20. 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;88(5):1520-6.

21. Sirlak M, Eryilmaz S, Yazicioglu L, Kiziltepe U, Eyileten 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;126(3):666-70.

22. Oz MC, Cosgrove DM, 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;69(5):1376-82.

23. Applied Logic Associates Inc. A comparative evaluation of SURGIFOAM absorbable gelatin sponge. USP with Gelfoam absorbable gelatin sponge. USP in achieving hemostasis in patients undergoing surgery in cardiovascular, orthopedic and general procedures. Integrated clinical and statistical report. Houston: Applied Logic Associates Inc; 1998.

24. Food and Drug Administration. Arista™, absorbable surgical hemostatic agent. Summary of safety and effectiveness 2006. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/P050038b.pdf

25. 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;35(5):439-44.

26. Glickman M, Gheissari A, Money S, Martin J, Ballard JL, CoSeal Multicenter Vascular Surgery Study Group. A polymeric sealant inhibits anastomotic suture hole bleeding more rapidly than gelfoam/thrombin. Results of a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2002;137(3):326-31.

27. Lumsden AB, Heyman ER, Closure Medical Surgical Sealant Study Group. Prospective randomized study evaluating an absorbable cyanoacrylate for use in vascular reconstructions. *J Vasc Surg* 2006;44(5):1002-9.

28. Chalmers RT, Darrling RC, Wingard JT, Chetter I, Cutler B, Kern JA, *et al.* Randomized clinical trial of tranexamic acid-free fibrin sealant during vascular surgical procedures. *Br J Surg* 2010;97(12):1784-9.

29. Taylor LM, Mueller-Velten G, Koslow A, Hunter G, Naslund T, Kline R, *et al.* Prospective randomized multicenter trial of fibrin sealant versus thrombin-soaked gelatin sponge for suture- or needle-hole bleeding from polytetrafluoroethylene femoral artery grafts. *J Vasc Surg* 2003;38(4):766-71.

30. Sintler MP, Mahmood A, Smith SR, Simms MH, Vohra RK. Randomized trial comparing Quixil surgical sealant with Kaltostat hemostatic dressing to control suture line bleeding after carotid endarterectomy with ePTFE patch reconstruction. *World J Surg* 2005;29(10):1259-62.

31. Rittoo D, Sintler M, Burnley S, Millns P, Smith S, Vohra R. Gelatine-resorcine-formol glue as a sealant of ePTFE patch suture lines. *Int Angiol* 2001;20(3):214-7.

32. Coquin JY, Sebahoun G, Fontaine M, Debbas N, Carcassonne Y. Use of collagen for the control of local bleeding after jugular vein catheterization in thrombopenic patients. *Clin Ther Res* 1987;42(6):1066-72.

33. 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;16(3):286-93.

34. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) EVICEL solutions for sealant. Annex 1 summary of product characteristics 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000898/WC500030828.pdf

35. Segal N, Puterman M, Rotem E, Niv A, Kaplan D, Kraus M, *et al.* A prospective randomized double-blind trial of fibrin glue for reducing pain and bleeding after tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72(4):469-73.

36. Vaiman M, Eviatar E, Shlamkovich N, Segal S. Effect of modern fibrin glue on bleeding after tonsillectomy and adenoidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(5):410-4.

37. Stoeckli SJ, Moe KS, Huber A, Schmid S. A prospective randomized double-blind trial of fibrin glue for pain and bleeding after tonsillectomy. *Laryngoscope* 1999;109(4):652-5.

38. Jo SH, Mathiasen RA, Gurushanthaiah D. Prospective, randomized, controlled trial of a hemostatic sealant in children undergoing adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*

2007;137(3):454-8.

39. Mathiasen RA, Cruz RM. Prospective, randomized, controlled clinical trial of a novel matrix hemostatic sealant in children undergoing adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(5):601-5.

40. Vaiman M, Sarfaty S, Shlamkovich N, Segal S, Eviatar E. Fibrin sealant: alternative to nasal packing in endonasal operations. A prospective randomized study. *Isr Med Assoc J* 2005;7(9):571-4.

41. Vaiman M, Eviatar E, Shlamkovich N, Segal S. Use of fibrin glue as a hemostatic in endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(3):237-41.

42. Jameson M, Gross CW, Kountakis SE. FloSeal use in endoscopic sinus surgery: effect on postoperative bleeding and synechia formation. *Am J Otolaryngol* 2006;27(2):86-90.

43. Chandra RK, Conley DB, Kern RC. The effect of FloSeal on mucosal healing after endoscopic sinus surgery: a comparison with thrombin-soaked gelatin foam. *Am J Rhinol* 2003;17(1):51-5.

44. Chevillard C, Rugina M, Bonfils P, Bougara A, Castillo L, Crampette L, *et al.* Evaluation of calcium alginate nasal packing (Algostéril®) versus polyvinyl acetal (Merocel®) for nasal packing after inferior turbinate resection. *Rhinology* 2006;44(1):58-61.

45. Maimaran. Rapport de l'essai clinique "ORL-ALG-M-96.09.06". Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'Algostéril® et du tulle gras Lumière®, dans le méchage O.R.L. bilatéral. Nanterre: Les Laboratoires Brothier; 1998.

46. Antisdell JL, West-Denning JL, Sindwani R. Effect of microporous polysaccharide hemospheres (MPH) on bleeding after endoscopic sinus surgery: randomized controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141(3):353-7.

47. 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;394(5):837-42.

48. Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, Shaver TR, Sher L, Chari R, *et al.* Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg* 2004;139(11):1148-54.

49. 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;390(2):114-20.

50. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, *et al.* Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment. An open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011;149(1):48-55.

51. Figueras J, Llado L, Miro M, Ramos E, Torras J, Fabregat J, *et al.* Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. *Ann Surg* 2007;245(4):536-42.

52. Kohno H, Nagasue N, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Nakamura T. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg* 1992;16(5):966-9.

53. 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;52(4):1156-63.

54. Luke M, Kvist E, Andersen F, Hjortrup A. Reduction of post-operative bleeding after transurethral resection of the prostate by local instillation of fibrin adhesive (Beriplast). *Br J Urol* 1986;58(6):672-5.

55. Shah HN, Hegde S, Shah JN, Mohile PD, Yuvaraja TB, Bansal MB. A prospective, randomized trial evaluating the safety and efficacy of fibrin sealant in tubeless percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2488-92.

56. Pace G, Saldutto P, Vicentini C, Miano L. Haemostatics in surgery and our experience in the enucleoresection of renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2010;8:37.

57. Wang GJ, Goldthwaite CA, Burks S, Crawford R, Spotnitz WD, Orthopaedic Investigators Group. Fibrin sealant reduces perioperative blood loss in total hip replacement. *J Long Term Eff Med Implants* 2003;13(5):399-411.

58. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(11):1580-8.

59. Wang GJ, Hungerford DS, Savory CG, Rosenberg AG, Mont MA, Burks SG, *et al.* Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(10):1503-5.
60. Molloy DO, Archbold HA, Ogonda L, McConway J, Wilson RK, Beverland DE. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement. A prospective, randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(3):306-9.
61. 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;12(3):352-7.
62. Jasmin J, Fontaine M. Effectiveness of a hemostatic collagen dressing compared with regenerated oxidized cellulose in oral surgery. *Curr Ther Res* 1987;42(1):172-81.
63. Alkan A, Metin M, Arici S, Sener I. A prospective randomised cross-over study of the effect of local haemostasis after third molar surgery on facial swelling: an exploratory trial. *Br Dent J* 2004;197(1):42-4.
64. Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *J Periodontol* 1999;70(11):1369-75.
65. 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;92(1):356-60.
66. Renkens KL, 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* 2001;26(15):1645-50.
67. 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;34(1):41-3.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN 978-2-11-128496-8