

Avis de la Commission

14 avril 2004

Dispositif : INTERCEED, barrière anti-adhérences

Références et conditionnement :

M 4345 (7,6 cm x 10,2 cm) : 5 unités par boîte

M 4350 (7,6 cm x 10,2 cm) : 10 unités par boîte

Fabricant : ETHICON SARL (Suisse)

Demandeur : ETHICON SARL (France)

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

Classe III, notification par British Standards Institutions (0086), Royaume-Uni

Description

Barrière anti-adhérences résorbable stérile, composée à 100% de cellulose oxydée régénérée qui est appliquée à sec, après avoir soigneusement réalisé l'hémostase.

Transformation dans les 8 heures après sa mise en place en un gel.

Résorption sur le site d'implantation en 4 semaines.

Fonctions assurées

Barrière mécanique pour la prévention ou minimisation des adhérences post-chirurgicales.

Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- prévention des adhérences post-opératoires en chirurgie gynécologique, dans le but de diminuer le risque de stérilité.

Modalités d'utilisation

La demande d'inscription prévoit l'utilisation dans les conditions suivantes :

- application à sec et en une seule couche sur les surfaces à risque, en fin d'intervention et juste avant de refermer, et après réalisation d'une hémostase méticuleuse.

- INTERCEED est placé sur le tissu à protéger et y adhère à mesure qu'il s'humidifie soit au contact de l'humidité tissulaire, soit à l'aide d'une solution d'irrigation. La pose se fait sans suture, ni agrafe, par laparoscopie ou par laparotomie.

Contre-indications :

INTERCEED ne doit pas être utilisé en présence d'une infection déclarée.

INTERCEED ne doit pas être utilisé pour l'hémostase qui doit être réalisée préalablement. L'efficacité d'INTERCEED est réduite lorsqu'il est saturé de sang.

Ne pas imprégner INTERCEED d'agents anti-infectieux ou d'autres matériaux, tels que des substances tampons ou hémostatiques.

Ne pas utiliser INTERCEED en association avec des préparations à base de thrombine, du fait que cette dernière est inactivée par le faible pH d'INTERCEED.

La résorption de la barrière anti-adhérences INTERCEED pouvant être empêchée sur les zones cautérisées chimiquement, son emploi ne doit pas être précédé de l'application de nitrate d'argent ni de tout autre produit chimiquement ulcérant.

Durée de vie : 3 ans

Précautions d'emploi : éviter la conception au cours du premier cycle menstruel complet après l'emploi d'INTERCEED.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

Les adhérences post-chirurgie gynécologique peuvent être à l'origine d'occlusions intestinales, de douleurs chroniques et d'infertilités.

Les adhérences post-opératoires sont susceptibles d'entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie ; elles peuvent également engager le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Etude ED (TC7) Adhesion Barrier Study Groups¹, niveau de preuve 2²

Objectif : évaluer la capacité d'INTERCEED à réduire la formation d'adhérences pelviennes chez des patientes infertiles subissant une lyse d'adhérence par laparotomie.

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée.

Pathologie des patientes : adhérences pelviennes bilatérales

Critères d'inclusion : patientes infertiles éligibles à lyse d'adhérences par laparotomie.

Nombre de sujets inclus : 74

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 10 jours à 14 semaines après la laparotomie.

Stratégie comparée : Chaque patiente est son propre contrôle. Le côté de la paroi pelvienne traité par INTERCEED est tiré au sort.

Critères de jugement : incidence, surface et sévérité des adhérences (grade 1: film, grade 2: adhérence vasculaire, grade 3: adhérence cohésive) évaluées par le même chirurgien ayant pratiqué la laparotomie.

Résultats :

Incidence des adhérences après la laparoscopie de contrôle :

Laparoscopie de contrôle	contrôle (n=74)	INTERCEED (n=74)	p
Adhérences	53 (72 %)	34 (46 %)	0,003
Pas d'adhérence	21 (28,4 %)	40 (54 %)	

dont :

	Pas d'adhérence côté INTERCEED	Adhérences côté INTERCEED	Total
Pas d'adhérence côté contrôle	14	7	21
Adhérences côté contrôle	26	27	53
Total	40	34	74

¹ INTERCEED (TC7) Adhesion Barrier Study Groups. Fertility and Sterility 1989, 51 (6) : 933-938

² NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE DE LA LITTÉRATURE

Niveau de preuve scientifique de la littérature	
Niveau 1	Niveau 1
	Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) Méta-analyse
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
Niveau 3	Essais comparatifs contemporains non randomisés Etudes de cohorte
Niveau 4	Essais comparatifs avec série historique
Niveau 5	Série de cas

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

La réduction du nombre d'adhérences par l'application d'INTERCEED est significativement plus importante par rapport au côté contrôle ($p = 0,0003$).

La distribution des sites d'adhérences est la même dans les 2 groupes. Les adhérences au niveau des ovaires sont en nombre suffisant pour une analyse statistique :

ovaires	Pas d'adhérence côté INTERCEED	Adhérences côté INTERCEED	Total
Pas d'adhérence côté contrôle	19	5	24
Adhérences côté contrôle	25	25	50
Total	44	30	74

La réduction du nombre d'adhérences par l'application d'INTERCEED est significativement plus importante au niveau des ovaires par rapport au côté contrôle ($p = 0,0003$).

Etendue des adhérences :

Etendue	laparotomie	laparoscopie de contrôle
Côté contrôle	8,8 cm ²	3,1 cm ²
Côté INTERCEED	10,8 cm ²	1,6 cm ²

Il existe une différence significative ($p = 0,001$) en faveur d'INTERCEED concernant la diminution de l'étendue des adhérences.

Sévérité des adhérences :

Avant l'adhésiolyse, les adhérences sont quantifiées (grade1 ou 3).

	INTERCEED	Contrôle	INTERCEED	Contrôle
Laparotomie	31 grade1	34 grade 1	85 grade 3	77 grade 3
Laparoscopie				
Pas d'adhérence	27 (87 %)	23 (68 %)	56 (66 %)	35 (45 %)
Grade 1	3 (10 %)	8 (23 %)	15 (18 %)	19 (25 %)
Grade 3	1 (3 %)	3 (9 %)	14 (16 %)	23 (30 %)

L'application d'INTERCEED diminue significativement le nombre d'adhérences sévères ($p = 0,028$).

Etude SEKIBA ³, niveau de preuve 2²

Objectif : évaluer l'efficacité d'INTERCEED dans la prévention de la re-formation des adhérences post-chirurgicales après chirurgie pour stérilité et en présence d'endométriose sévère (classe III et IV, référence à l'American Fertility Society Classification).

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, randomisée.

Pathologie des patientes : adhérences pelviennes bilatérales.

Critères d'inclusion : patientes infertiles éligibles à l'analyse d'adhérences par laparotomie.

Nombre de sujets inclus : 63

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 10 jours à 98 jours après la laparotomie.

Stratégie comparées : Après la laparotomie, un côté de la paroi pelvienne est tiré au sort et traité par INTERCEED, l'autre côté sert de contrôle.

Critères de jugement : incidence et sévérité des adhérences.

Evaluation en aveugle des résultats de la laparoscopie.

³ Sekiba K. et al. Obstetrics & Gynecology 1992 ; 79 (4) : 518-522

Résultats :

Incidence des adhérences :

Laparoscopie de contrôle	contrôle (n=63)	INTERCEED (n=63)	p
Adhérences	48 (76 %)	26 (41 %)	<0,0001
Pas d'adhérence	15 (24 %)	37 (59 %)	

dont :

	Pas d'adhérence côté INTERCEED	Adhérences côté INTERCEED	Total
Pas d'adhérence côté contrôle	12	3	15 (24 %)
Adhérences côté contrôle	25	23	48 (76 %)
Total	37 (59 %)	26 (41 %)	63

Les parois traitées par INTERCEED montrent significativement moins d'adhérences que celles du groupe contrôle ($p < 0,0001$).

Etendue des adhérences :

Etendue	laparotomie	laparoscopie de contrôle
Contrôle	8,0 +/- 1,7 cm ²	5,1 +/- 1,1 cm ²
INTERCEED	10,8 +/- 1,9 cm ²	2,6 +/- 0,8 cm ²

Lorsque les adhérences se sont formées, elles sont moins étendues du côté traité par INTERCEED ($p < 0,01$).

Les sites d'adhérences (N=205) sont classés en 3 groupes :

Moins de 100 mm², N = 72 ; 100-1000 mm², N = 95 ; plus de 1000 mm², N = 38.

	Pas d'adhérence	adhérences	total	p
< 100 mm ²				
INTERCEED	28 (80 %)	7 (20 %)	35	$p < 0,05$
Contrôle	20 (54 %)	17 (46 %)	37	
Total	48	24	72	
100 mm ² -1000 mm ²				
INTERCEED	32 (73 %)	12 (27 %)	44	$p < 0,001$
Contrôle	19 (37 %)	32 (63 %)	51	
Total	51	44	95	
> 1000 mm ²				
INTERCEED	12 (52 %)	11 (48 %)	23	$p < 0,001$
Contrôle	0 (0 %)	15 (100 %)	15	
Total	12	26	38	

Dans les 3 groupes, il existe une différence significative en faveur d'INTERCEED concernant le nombre d'adhérences.

Sous-analyse en fonction de la gravité de l'endométriose :

28 patientes ont une endométriose sévère.

Laparoscopie de contrôle	contrôle (n=28)	INTERCEED (n=28)	p
Adhérences	23	14	<0,05
Pas d'adhérence	5	14	

dont :

	Pas d'adhérence côté INTERCEED	Adhérences côté INTERCEED	Total
Pas d'adhérence côté contrôle	5	0	5 (18 %)
Adhérences côté contrôle	9	14	23 (82 %)
Total	14 (50 %)	14 (50 %)	28

Les parois traitées par INTERCEED montrent significativement moins d'adhérences que celles du groupe contrôle ($p < 0,01$).

Chez 31 patientes sans endométriose :

Laparoscopie de contrôle	contrôle (n=31)	INTERCEED (n=31)	p
Adhérences	22	12	$< 0,05$
Pas d'adhérence	9	19	

dont :

	Pas d'adhérence côté INTERCEED	Adhérences côté INTERCEED	Total
Pas d'adhérence côté contrôle	6	3	9 (29 %)
Adhérences côté contrôle	13	9	22 (71 %)
Total	19 (61 %)	12 (39 %)	31

Les parois traitées par INTERCEED montrent significativement moins d'adhérences que celles du groupe contrôle ($p < 0,05$).

Etude AZZIZ⁴, niveau de preuve 2²

Objectif : comparer l'efficacité d'INTERCEED allié à une technique de microchirurgie versus une technique de chirurgie seule, dans la prévention de la re-formation des adhérences post-chirurgicales.

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée.

Pathologie des patientes : adhérences pelviennes bilatérales.

Critères d'inclusion : patientes infertiles éligibles à l'analyse d'adhérences par laparotomie.

Nombre de sujets inclus : 134

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 10 jours à 98 jours après la laparotomie.

Stratégie comparées : Après la laparotomie, un côté de la paroi pelvienne est tiré au sort et traité par INTERCEED, l'autre côté sert de contrôle.

Critères de jugement : incidence et sévérité (film, adhérence vasculaire, adhérence cohésive) des adhérences.

Evaluation des résultats de la laparoscopie par le même chirurgien ayant pratiqué la laparotomie.

Résultats :

Incidence des adhérences :

Laparoscopie de contrôle	contrôle (n=134)	INTERCEED (n=134)	p
Adhérences	102 (76,1 %)	66 (39 %)	Non renseigné
Pas d'adhérence	32 (23,9 %)	68 (50,7 %)	

⁴ Azziz R. et al. Gynecology & Obstetrics 1993 ; 177 : 135-139

dont :

	Pas d'adhérence côté INTERCEED	Adhérences côté INTERCEED	Total
Pas d'adhérence côté contrôle	22	10	32 (23,9 %)
Adhérences côté contrôle	46	56	102 (76,1 %)
Total	68 (50,7 %)	66 (49,3 %)	134

Les parois traitées par INTERCEED montrent significativement moins d'adhérences que celles du groupe contrôle ($p < 0,0001$).

Etendue des adhérences :

Etendue	laparotomie	laparoscopie de contrôle
Contrôle	9,2 +/- 0,6 cm ²	3,6 +/- 0,3 cm ²
INTERCEED	10,8 +/- 0,9 cm ²	2,2 +/- 0,3 cm ²

La réduction moyenne de surface entre la laparotomie et la laparoscopie est de 8,6 +/- 0,9 cm² du côté traité par INTERCEED et de 5,6 +/- 0,5 cm² du côté contrôle ($p < 0,0001$) alors que les tailles des surfaces dépéritonéalisées sont comparables dans les deux bras.

Sévérité des adhérences :

- Type d'adhérences observées à la laparoscopie de contrôle quand l'adhérence initiale était un film :

Type d'adhérences	INTERCEED	contrôle
absence	44 (72 %)	37 (60 %)
film	14 (22 %)	19 (31 %)
sévère	4 (6 %)	6 (9 %)

60 % des adhérences initialement légères ne se sont pas reformées du côté microchirurgie seule contre 72 % des adhérences légères traitées par microchirurgie et INTERCEED (différence non significative).

- Type d'adhérences observées à la laparoscopie de contrôle quand l'adhérence initiale était sévère :

Type d'adhérences	INTERCEED	contrôle
absence	86 (61 %)	53 (39 %)
film	27 (19 %)	37 (28 %)
sévère	29 (20 %)	44 (33 %)

39 % des adhérences initialement sévères ne se sont pas reformées du côté microchirurgie seule contre 61 % après microchirurgie et INTERCEED ($p < 0,001$).

Etude Nordic Adhesion Prevention Study Group ⁵, niveau de preuve 2²

Objectif : évaluer l'efficacité d'INTERCEED en association avec des techniques de microchirurgie dans la prévention de la re-formation d'adhérences post-chirurgicales des ovaires, des trompes et des pavillons.

Méthodologie : étude prospective, multicentrique, randomisée.

Pathologie des patientes : pathologie tubaire bilatérale et présence d'adhérences bilatérales sur les ovaires, les trompes ou les pavillons.

Critères d'inclusion : patientes infertiles

Critères d'exclusion : endométriose.

Nombre de sujets inclus : 66

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 4 à 10 semaines après la laparotomie.

Stratégie comparées : Chaque patiente est son propre contrôle. Le côté des annexes traité par INTERCEED est tiré au sort.

Critères de jugement : score des adhérences (0 : pas d'adhérence ; 1 : une adhérence minime ; 2 : adhérences légères, épaisseur < 1 cm ; 3 : adhérences modérées, > 2 adhérences de type 2 ou au moins une adhérence importante ; 4 : adhérences sévères : plus sévère qu'une adhérence de type 3) et incidence des adhérences.

Résultats :

Sévérité des adhérences :

Les scores globaux des adhérences diminuent significativement. Les scores d'adhérences passent de 9,73 à 2,95 du côté INTERCEED et de 9,86 à 5,00 côté contrôle ($p < 0,001$).

L'analyse par organe :

	Ovaires		Trompes		Pavillons	
	INTERCEED	Contrôle	INTERCEED	Contrôle	INTERCEED	Contrôle
laparotomie	3,38 +/- 0,01	3,47 +/- 0,01	3,15 +/- 0,01	3,26 +/- 0,01	3,20 +/- 0,01	3,14 +/- 0,01
laparoscopie	1,11 +/- 0,02	1,80 +/- 0,02	1,05 +/- 0,02	1,74 +/- 0,02	0,80 +/- 0,02	1,45 +/- 0,02
différence	2,27 +/- 0,02	1,67 +/- 0,02	2,11 +/- 0,02	1,52 +/- 0,02	2,39 +/- 0,02	1,68 +/- 0,02

INTERCEED réduit significativement les scores d'adhérences pour chaque organe étudié par rapport à la microchirurgie seule : différence significative ($p < 0,01$) laparotomie versus laparoscopie de contrôle dans chacun des 2 bras ; différence significative ($p < 0,01$) de la différence de scores entre les 2 bras.

⁵ Nordic Adhesion Prevention Study Group. Fertility and Sterility 1995, 63 (4) : 709-714

Incidence des adhérences :

	Laparotomie		Laparoscopie	
	INTERCEED	Contrôle	INTERCEED	Contrôle
Ovaires				
0	0 (0)	0 (0)	31 (47 %)	17 (25,8 %)
1	0 (0)	0 (0)	11 (16,7 %)	14 (21,2 %)
2	8 (12,1 %)	6 (9,1 %)	14 (21,2 %)	12 (18,2 %)
3	25 (37,9 %)	23 (34,8 %)	6 (9,1 %)	11 (16,7 %)
4	33 (50,0 %)	37 (56,1 %)	4 (6,1 %)	12 (18,2 %)
Trompes				
0	0 (0)	0 (0)	33 (50 %)	16 (24,2 %)
1	6 (9,1 %)	0 (0)	12 (18,2 %)	12 (18,2 %)
2	4 (6,1 %)	9 (13,6 %)	12 (18,2 %)	19 (28,8 %)
3	30 (45,5 %)	31 (47,0 %)	3 (4,5 %)	11 (16,7 %)
4	26 (39,4 %)	26 (39,4 %)	6 (9,1 %)	8 (12,1 %)
Pavillons				
0	0 (0)	0 (0)	38 (57,6 %)	25 (37,9 %)
1	3 (4,5 %)	4 (6,1 %)	12 (18,2 %)	11 (16,7 %)
2	11 (16,7 %)	7 (10,6 %)	11 (16,7 %)	14 (21,2 %)
3	22 (33,3 %)	31 (47,0 %)	1 (1,5 %)	7 (10,6 %)
4	30 (45,5 %)	24 (36,4 %)	4 (6,1 %)	9 (13,6 %)

31 patientes n'ont pas d'adhérence sur les ovaires du côté INTERCEED contre 17 du côté contrôle (p<0,02).

33 patientes n'ont pas d'adhérence sur les trompes du côté INTERCEED contre 16 du côté contrôle (p<0,01).

38 patientes n'ont pas d'adhérence sur les pavillons du côté INTERCEED contre 25 du côté contrôle (p<0,05).

Etude FRANKLIN⁶, niveau de preuve 2²

Objectif : évaluer l'efficacité d'INTERCEED dans la prévention des adhérences ovariennes post-chirurgicales après une chirurgie impliquant les ovaires.

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée.

Pathologie des patientes : pathologie impliquant les 2 ovaires. Lors de la laparotomie initiale, 39 patientes présentent des adhérences pelviennes (68,4 %), 7: occlusion tubaire (12,3 %), 4: antécédents d'inflammation pelvienne (7 %), 5 : endométriose (8,8 %).

Critères d'inclusion : au moins 1 cm² de surface ovarienne malade, les 2 trompes et ovaires sont présents.

Nombre de sujets inclus : 55

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 10 jours à 14 semaines après la laparotomie.

Stratégie comparées : Chaque patiente est son propre contrôle. Le côté traité par INTERCEED est tiré au sort.

Critères de jugement : incidence, étendue et sévérité des adhérences (grade 1: film, grade 2: adhérence vasculaire, grade 3 : adhérence cohésive); effets indésirables.

Résultats :

Incidence des adhérences :

Laparoscopie de contrôle	contrôle (n=55)	INTERCEED (n=55)	p
Adhérences	41 (74,5 %)	29 (52,7 %)	
Pas d'adhérence	14 (25,5 %)	26 (47,3 %)	P=0,028

⁶ Franklin R. et al. . Obstetrics & Gynecology 1995 ; 86 (3) : 335-340

dont :

	Pas d'adhérence côté INTERCEED	Adhérences côté INTERCEED	Total
Pas d'adhérence côté contrôle	9	5	14 (25,5 %)
Adhérences côté contrôle	17	24	41 (74,5 %)
Total	26 (47,3 %)	29 (52,7 %)	55

Les parois traitées par INTERCEED montrent significativement moins d'adhérences que celles du groupe contrôle (p=0,01).

Etendue des adhérences :

Etendue	laparoscopie de contrôle	Différence laparotomie/ laparoscopie de contrôle
Contrôle	2,75 +/- 0,60 cm ²	3,08 +/-0,85 cm ²
INTERCEED	1,66 +/- 0,34 cm ²	4,97 +/-1,15 cm ²

La réduction de l'étendue des adhérences est significativement plus importante dans le groupe INTERCEED versus le groupe contrôle (p = 0,055).

Sévérité des adhérences :

	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Laparotomie				
INTERCEED	1	16	23	15
Contrôle	3	19	19	14
Laparoscopie				
INTERCEED	26	16	9	4
Contrôle	14	24	12	5

Lors de la laparotomie initiale, il n'existe pas de différence significative dans les scores de sévérité (p=0,17).

La laparoscopie de contrôle montre une différence significative en faveur d'INTERCEED dans la diminution de sévérité des adhérences (p=0,02).

Effets indésirables :

Absence d'effet indésirable.

Méta-analyse WISEMAN⁷, niveau de preuve 1²

L'objectif de la méta-analyse est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INTERCEED dans la réduction des adhérences pelviennes.

Les patientes subissent une intervention gynécologique et une laparoscopie de contrôle dans un intervalle de temps variable en fonction des études. Les sites ou les patientes dans chaque étude sont randomisés. L'application d'INTERCEED est comparée à une bonne technique chirurgicale.

10 études sont identifiées soit 560 patientes, 7 (n=389) satisfont aux critères d'inclusion de la méta-analyse pour l'évaluation de la réduction de l'incidence des adhérences, 5 (n=311) satisfont aux critères d'inclusion de la méta-analyse pour l'évaluation de la réduction d'étendue des adhérences.

⁷ Wiseman D. et al. Journal of Reproductive Medicine 1999, 44 (4) : 325-331

La sévérité des adhérences n'a pas été prise en compte par manque d'informations.

Résultats :

Incidences des adhérences :

La différence entre INTERCEED et l'absence de traitement est significative ($p < 0,001$) en faveur d'INTERCEED. INTERCEED est 1,5 à 2,5 fois plus efficace qu'une bonne technique chirurgicale seule.

Etendue des adhérences :

Il existe une différence moyenne de $1,1 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ dans l'étendue des adhérences entre INTERCEED et le groupe contrôle. La différence est significative en faveur d'INTERCEED ($p < 0,001$). INTERCEED améliore la réduction d'étendue des adhérences de plus de 50 % par rapport au groupe contrôle.

Tolérance :

Pas d'effet indésirable en relation avec INTERCEED.

Performances

Toutes ces études montrent une diminution de la fréquence et de l'étendue des adhérences en faveur de l'utilisation d'INTERCEED.

Toutefois, la revendication d'une correction de l'infertilité doit être démontrée par des études spécifiques.

Risques

Aucun effet indésirable en relation avec INTERCEED n'est rapporté dans les études.

Les experts soulignent que la mise en place d'INTERCEED est relativement simple mais plus méticuleuse que les gels anti-adhérences et qu'il peut être difficile de couvrir entièrement la zone à traiter, ce qui peut parfois entraîner, en cas de surface importante, la mise en place de plusieurs dispositifs.

La mise en place d'INTERCEED nécessite une surface opératoire sèche et une hémostase parfaite, ce qui est parfois impossible en cas d'endométriose sévère, d'adhésiolyse importante ou de certaine myomectomie.

Au total, le rapport performances/risques d'INTERCEED est favorable pour son utilisation. Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ce dispositif en vue de son remboursement, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations conditionne son service rendu à des indications spécifiques et à des conditions de prescription et d'utilisation.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

A l'heure actuelle, aucune stratégie thérapeutique n'est établie.

Certaines alternatives sont proposées :

- Traitements pharmacologiques (corticoïdes).
- Hydroflottaison : différents liquides peuvent être utilisés pour permettre la flottaison des organes (Ringer lactate, sérum physiologique ...).
- Barrières mécaniques : elles établissent une barrière entre les tissus afin de les séparer pendant la période critique de formation des adhérences. Elles existent sous forme de barrières tissulaires ou de gels visqueux.

On distingue des barrières :

- non-résorbables tel que le Polytétrafluoroéthylène
- résorbables à base de cellulose ou d'acide hyaluronique, par exemple.

INTERCEED est une des alternatives dans la prévention des adhérences post-opératoires.

4 Intérêt pour la santé publique

La prévention des adhérences présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité et du coût des pathologies induites (occlusions intestinales, infertilité) par la formation des adhérences.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu d'INTERCEED est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Eléments conditionnant le service rendu

Indications

Prévention de la formation ou de la re-formation des adhérences post-opératoires chez des patientes en période d'activité génitale lors des interventions suivantes par coelioscopie ou par laparotomie :

- myomectomies,
- exérèses des kystes ovariens,
- lyse d'adhérences,
- interventions de plastie tubaire.

Modalités de prescription et d'utilisation

Par laparotomie ou par coelioscopie.

La prise en charge est limitée à 2 INTERCEED par patiente.

- Documents d'information

Mention obligatoire des conditions de prise en charge sur les documents d'informations.

Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

INTERCEED peut être comparé dans l'indication prévention des adhérences post-opératoires à une barrière anti-adhérence non résorbable telle que PRECLUDE GORETEX (polytétrafluoroéthylène) ou à une barrière anti-adhérence résorbable telle que SEPRAFILM (acide hyaluronique).

Etude HANEY, niveau de preuve 2²

Objectif : comparer l'impact de PRECLUDE GORETEX et d'INTERCEED sur le développement des adhérences post-chirurgicales.

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, en ouvert.

Pathologie des patientes : adhérences bilatérales pelviennes

Nombre de sujets inclus : 32

Durée de suivi : laparoscopie de contrôle 1 à 6 semaines après adhésiolyse par laparotomie.

Stratégie comparées : Chaque patiente reçoit INTERCEED d'un côté et PRECLUDE GORETEX de l'autre côté. Le côté gauche ou droit est tiré au sort.

Critères de jugement : score des adhérences (comprenant l'étendue, le type et la ténacité, côté de 1 à 11 points), l'étendue des adhérences (cm²), l'incidence des adhérences.

Résultats :

Chez 3 patientes, la laparoscopie de contrôle a été impossible.

Au moment de la laparoscopie de contrôle, PRECLUDE GORETEX est retiré.

Score des adhérences :

Avant adhésiolyse, le score des adhérences est similaire dans les 2 groupes.

	Avant adhésiolyse	Après laparoscopie de contrôle	p
PRECLUDE GORETEX	10,48 +/-0,65	0,97 +/-1,62	p<0,0001
INTERCEED	10,45 +/- 0,86	4,76 +/-3,28	p<0,0001

La réduction des scores d'adhérences est significativement plus importante dans le groupe PRECLUDE GORETEX que celle entraînée par INTERCEED (p<0,0001).

Etendue des adhérences :

Avant adhésiolyse, l'étendue des adhérences est similaire dans les 2 groupes.

	Avant adhésiolyse	Après laparoscopie de contrôle	p
PRECLUDE GORETEX	8,16 +/-5,60	0,95 +/-1,88	p<0,0001
INTERCEED	9,07 +/- 7,53	3,25 +/-3,34	p<0,0001

La réduction d'étendue des adhérences est significativement plus importante du côté traité par PRECLUDE GORETEX (p<0,0001).

Incidence des adhérences :

A la laparoscopie de contrôle, 21 côtés traités par PRECLUDE GORETEX (72,4 %) ne présentent pas d'adhérence versus 7 traités par INTERCEED (24 %), (p<0,023) .

16 patientes n'ont pas eu d'adhérence du côté PRECLUDE GORETEX mais en ont eu du côté INTERCEED et 2 patientes n'ont pas eu d'adhérence du côté INTERCEED mais en ont eu du côté PRECLUDE GORETEX (p<0,0036).

Conclusion :

Le taux d'adhérences dans le groupe INTERCEED est plus élevé que dans les études comparant INTERCEED à la microchirurgie.

Selon la revue Cochrane⁸ et les experts, l'intérêt de PRECLUDE GORETEX est limité par la nécessité de poser des sutures ou des agrafes afin de maintenir la barrière en place et d'enlever par la suite la prothèse.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (V) par rapport à PRECLUDE GORETEX.

En l'absence de données comparatives, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (V) par rapport à SEPRAFILM.

V – Conditions du renouvellement

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'une étude randomisée sur 3 ans comparant les réadmissions potentiellement liées aux adhérences et les réadmissions directement liées aux adhérences, chez les patients ayant eu INTERCEED par rapport à un groupe contrôle (traitement standard).

VI – Population cible

Selon les données du PMSI sur l'année 2001 :

Actes	Ensemble des établissements	Secteur privé
Lyses des adhérences (N 580, N 581, N 582, N 583, N 584, N 602, N 841)	23 062	13 719 (59,5 %)
Myomectomies (N 700, N 701, N 702, N 592)	9 061	5 083 (56,1 %)
Kystes ovariens (N 515, N 950, N 951)	29 719	17 849 (60,1 %)
Chirurgie tubaire (N 595, N 635, N 636, N 637, N 959, N 960, N 455, N 545)	4 890	2 677 (54,7 %)
Total	66 732	39 328 (58,9 %)

A partir des données de l'INSEE⁹, les femmes en période d'activité génitale représenteraient environ 48 % de la population féminine française.

Le nombre d'interventions est de l'ordre de 32 000 chez les patientes en période d'activité génitale.

⁸ Farquhar C. et al. The Cochrane Library 2003, Issue 1

⁹ estimation au 1^{er} janvier 2003 basée sur le recensement de la population française en 1999

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM : **INTERCEED**, barrière anti-adhérences

SR : **Suffisant**

Eléments conditionnant le SR

Indications : Prévention de la formation ou de la re-formation des adhérences post-opératoires chez des patientes en période d'activité génitale lors des interventions suivantes par coelioscopie ou par laparotomie :

- myomectomies,
- exérèses des kystes ovariens,
- lyse d'adhérences,
- interventions de plastie tubaire.

Conditions de prescription et d'utilisation : Par laparotomie ou par coelioscopie.
La prise en charge est limitée à 2 INTERCEED par patiente.

Spécifications techniques : _

ASR : **V par rapport à PRECLUDE GORETEX et SEPRAFILM**

Type d'inscription : **Nom de marque**

Durée d'inscription : **5 ans**

Conditions du renouvellement : Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'une étude randomisée sur 3 ans comparant les réadmissions potentiellement liées aux adhérences et les réadmissions directement liées aux adhérences, chez les patients ayant eu INTERCEED par rapport à un groupe contrôle (traitement standard).

Population cible : 32 000 chez les patientes en période d'activité génitale.