

# DE QUELLES PREUVES SCIENTIFIQUES DISPOSONS-NOUS POUR ÉVALUER LES COLLES BIOLOGIQUES EN CHIRURGIE DIGESTIVE



Dr. BOUYABRINE HASSAN

Chirurgien

Centre Hospitalo-Universitaire St Eloi  
Chirurgie digestive B et transplantation

Pr. F. Navarro



# Rappel



## □ Hémostatiques à action sur la cascade de coagulation:

- Facteurs de coagulation (médicaments dérivés du sang)
- Fibrine autologue (technique de centrifugation plasmatique)  
Vivostat®

## □ Hémostatiques à action non spécifique sur la cascade

### ➤ Origine naturelle

- ❖ Collagène
- ❖ Gélatine
- ❖ Cellulose oxydée
- ❖ Alginate de calcium
- ❖ Amidon

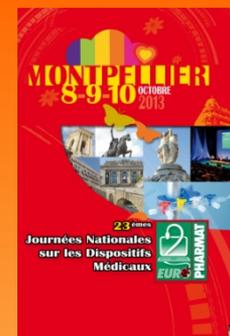
### ➤ Origine synthétique

- ❖ Aldéhydes
- ❖ Poly Ethylène Glycol
- ❖ Cyanoacrylates

# Les «Colles Biologiques»



- ❖ Colles de fibrine = médicaments dérivés du plasma humain contenant des protéines plasmatiques coagulables d'origine humaine
- ❖ 4 spécialités sous forme liquide ayant en commun la présence de Fibrinogène et de Thrombine.  
Elles diffèrent entre elles par la présence, en quantité et qualité différentes, d'autres facteurs de la coagulation (XIII, fibronectine, plasminogène)
- ❖ L'Aprotinine bovine (anti fibrinolytique) n'est pas toujours présente
- ❖ Elles ont le statut de médicament dérivé du sang: soumises à AMM et à des critères de traçabilité.



# Indications principales



## □ Adjuvants de l'hémostase

- Lorsque les sutures sont difficiles à réaliser
- Lorsque la coagulation physiologique du patient est altérée: antiagrégants, AVK, cirrhose, transplantation hépatique...
- Après échec des procédures classiques: électrocoagulation, ligatures, sutures, clips, agrafes...

## □ Adhésion – collage et renforcement tissulaire

# Les champs d'utilisation en chirurgie digestive



- ❑ Chirurgie partielle ou totale de la **Rate**, décapsulation lors d'une autre procédure
- ❑ Chirurgie du **Pancréas**: comme hémostase ou renforcement de sutures
- ❑ Chirurgie du **Foie**: hépatectomies avec ou sans reconstruction vasculaire, la transplantation
- ❑ Chirurgie de l'**Estomac** ou de l'**œsophage**: bariatrique, myotomie de Heller
- ❑ La **Proctologie**: fistules anales
- ❑ Chirurgie de **Paroi**: fixation de prothèses
- ❑ La chirurgie complexe du **Pelvis**

# La littérature



- Études expérimentales + + + +
- Études cliniques observationnelles + + +
- Études Contrôlées Randomisées + +
  - Peu d'effectifs
  - Mono-centriques
  - Parfois difficiles à réaliser en pratique
  - Beaucoup de contradictions

# Ce qui a été démontré



- ❑ Une réduction modérée du temps d'obtention de l'hémostase
- ❑ Réduction cliniquement modeste du volume des pertes sanguines
- ❑ Pas d'impact significatif sur la morbi-mortalité per et post opératoire: durée d'intervention, durée d'hospitalisation, transfusions, réinterventions, décès, ...

# Rapport de la HAS (Juin 2011)



- ❑ Concerne tout les hémostatiques chirurgicaux
- ❑ Groupe de travail: 15 experts
- ❑ Une méta-analyse et 52 études contrôlées randomisées (publiées avant Septembre 2010):
  - ❑ Pas d'utilisation en l'absence de saignement identifié
  - ❑ Pas d'utilisation en cas de saignement mais comme alternative aux méthodes conventionnelles
  - ❑ Peuvent être utilisés en 4<sup>ème</sup> ligne du traitement de l'hémorragie
  - ❑ Le choix des produits est soumis à l'expertise des professionnels de santé

# Les études expérimentales



- ❑ Dès les années 1930 en chirurgie abdominale traumatologique
- ❑ Études prometteuses
- ❑ Résultats significatifs: contrôle de l'hémorragie et survie

Tableau 1 Modèles expérimentaux – propriétés hémostatiques des produits dérivés de fibrine.

Auteur [référence]	Année	Modèle	Technique	Résultats	Comparatif	
<i>Traumatologie hépatique</i>						
Kram [40]	1988	Chien n= 12 Plaies pénétrantes (n=6) Lobectomie gauche (n=6)	Colle de fibrine	Contrôle hémostase complet avant la fermeture	Pas d'infection intra-abdominale Pas d'abcès Pas de fistule biliaire	Non
Cohn [42]	1998	Cochon n= 14 (2 groupes) Héparine 200 U/kg (dose unique) Contusion hépatique	Colle de fibrine vs aucun traitement	Nécessité packing Perte sanguine estimée (post opératoire) Volume remplissage vasculaire	0% vs 86% p < 0,05 p < 0,05	Oui
Tovar [43]	1998	Rat n= 200 Lacération-résection 4% Volume hépatique	Colle de fibrine* vs Coagulation à l'air (300°C)** vs Suture***	Temps de contrôle saignement % âge d'abcès	58s* / 27s** / 346s*** 3%* / 0%** / 7%***	Oui
Kheirabadi [44]	2008	Lapin n= 22 Héparine 105U (dose unique) 5 min avant traumatisme Lacérations multiples	Colle de fibrine vs Placebo	Perte sanguine Survie	p < 0,001 p < 0,008	Oui
<i>Hépatectomie</i>						
Postema [32]	1993	Cochon n= 12 Hépatectomie	Colle de fibrine vs coagulation (ABC)	Temps de contrôle hémorragie de la tranche Pertes sanguines après début de l'hémostase Profondeur cicatrice et degré de fibrose à j7	NS NS p < 0,05 en faveur d'ABC	Oui
Scotté [47]	1996	Chien n= 4 Hépatectomie – tranche de section de 10 x 4 cm	Colle de fibrine + collagène	Force d'adhésion caillot (point de rupture)	5 fois > P <sup>3</sup> artérielle vaisseau de 2 mm	Non
Holcomb [46]	2000	Rat n= 31 Hépatectomie médiane	Colle de fibrine vs colle placebo (IgG)	Perte sanguine Force d'adhérence caillots	p < 0,01 p < 0,05	Oui
Davidson [25]	2000	Cochon n= 36 Hépatectomie médiane	Colle de fibrine* vs compresse cellulose** vs aucun traitement***	Perte sanguine Temps de contrôle saignement	p < 0,001 (*vs***) NS (*v***) p < 0,001 (*vs***) (*vs***) NS (*vs**)	Oui
Demirel [45]	2008	Rat n= 36 Résection segmentaire lobe gauche	Colle de fibrine vs Suture	Temps de contrôle saignement Adhérence post opératoire / Score histopathologique de régénération j3 j10 j20	p < 0,001 p < 0,015 / p < 0,006 p < 0,06 / p < 0,0021 p < 0,015 / p < 0,0025	Oui
Baik [28]	2010	Rat n= 180 Résection hépatique (1 x 0,5 cm)	Colle de fibrine vs Compresse collagène (A) vs Compresse collagène (B) vs Aucun traitement	Adhesion Strength Test À 1 minute À 3 minutes À 5 heures	Fibrine > collagène (p= 0,003) Fibrine < collagène (p= 0,014) Fibrine = collagène (NS)	Oui

\*/\*\*/\*\*\*\*/\*\*\*\*\* : désigne les différents groupes de chaque étude. ABC : Argon Beam Coagulator (coagulateur plasma argon).

# Expérimentales



## ❑ Études contradictoires

- ❑ Davidson BR, Burnett S, Javed MS, Seifalian A, Moore D, Doctor N. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy. **Br J Surg** 2000;87(6):790—5. : aucune différence significative entre colles de fibrine et compresses de cellulose
- ❑ Demirel AH, Basar OT, Ongoren AU, Bayram E, Kisakurek M. Effects of primary suture and fibrin sealant on hemostasis and liver regeneration in an experimental liver injury. **World J Gastroenterol** 2008; 14(1):81—4. : diminution du temps de contrôle du saignement, diminution des pertes sanguines globales, prévention du risque d'hémorragie secondaire

# Études cliniques observationnelles



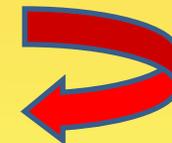
- ❑ Koeckerling FSC, Scheidbach H, Hohenberger W. The status of fibrin gluing in liver surgery. In: Koeckerling FSS, editor. *Liver Surgery*,. Heidelberg: Thieme-Johann Ambrosius Barth Verlag; **2001**. p. 101—8.: **hépatectomies fin 1980 début 1990: diminution des complications post op globales passant de 16% à 5% avec l'utilisation combinée d'une hépatectomie dite anatomique + bistouri à ultrasons et colle de fibrine**
- ❑ Wakasugi JSH. Application of fibrin sealant in liver surgery. *Biomed Prog* **1994**;7:33—5.
- ❑ Sakon M, Monden M, Gotoh M, et al. Use of microcrystalline collagen powder and fibrinogen tissue adhesive for hemostasis and prevention of rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis of the liver. *Surg Gynecol Obstet* **1989**;168(5):453—4.

## Contrôle satisfaisant de l'hémostase sur foie de cirrhose

- ❑ Tokunaga Y, Tanaka K, Uemoto S, et al. Fibrin sealant of the cut surface of partial liver grafts from living donors. *J Invest Surg* **1995**;8(4):243—51.: **pas de pertes sanguines après foie partagé en transplantation hépatique pédiatrique**



Effet bénéfique des colles biologiques



# Études Contrôlées Prospectives et Randomisées



Tableau 2 Études cliniques contrôlées randomisées – traitement de la tranche d'hépatectomie – application de produits dérivés de fibrine.

Auteur [réf.]	Année	Effectif (n)	Technique	Critères retenus	Résultats	Hémostase primaire	Randomisation
Neuhaus [57]	1990	60	Colle de fibrine vs Colle de fibrine + collagène	Temps de contrôle saignement Taux de resaignement peropératoire	NS $p < 0,05$ Association > fibrine seule	Non renseigné	Non renseigné
Kohno [29]	1992	62	Colle de fibrine vs Poudre de collagène	Perte sanguine Volume de drainage à j1 Durée du drainage Efficacité hémostase Complications postopératoires	NS NS NS NS NS	Sutures Clips Électrocoagulation	Après hémostase primaire
Noun [58]	1996	82	Colle de fibrine vs Aucun traitement	Volume de drainage Concentration bilirubine liquide de drainage (j1-j2-j3) Concentration hémoglobine liquide de drainage	$p = 0,02$ $p < 0,001$ NS	Sutures Clips	Après hémostase primaire
Chapman [30]	2000	67	Colle de collagène + thrombine vs Compresse de collagène	Temps de contrôle saignement Taux succès réalisation hémostase Temps total hémostase Taux de transfusion	$p < 0,001$ 0,001 0,001 NS	Non renseignée	Fin transection
Schwartz [59]	2004	121	Colle de fibrine vs Hémostatiques standards	Temps de contrôle saignement <i>nb</i> patients avec hémostase < 10min Volume pertes sanguines Durée drainage Collections abdominales post opératoires	$p = 0,006$ $p = 0,003$ NS NS $p = 0,05$	Compression Sutures Électrocoagulation	Après hémostase primaire
Frilling [56]	2005	121	Compresse de collagène + fibrinogène + thrombine vs Coagulation plasma argon	Temps de contrôle saignement Proportion patients hémostase non obtenue < 10 min Volume drainage (j1, j2) Concentration hémoglobine liquide de drainage (j1, j2)	$p = 0,0007$ Colle > Argon NS NS, NS NS, $p = 0,017$	Sutures Clips Compression	Fin transection

# Études Contrôlées Prospectives et Randomisées



Auteur [réf.]	Année	Effectif (n)	Technique	Critères retenus	Résultats	Hémostase primaire	Randomisation
Figueras [54]	2007	300	Compresse de collagène + colle de fibrine vs Aucun traitement	Durée drainage	p=0,005	TissuLink Coagulation plasma Argon	Non renseigné
				Durée drainage	NS		
				Volume drainage	NS		
Briceno [53]	2010	115	Compresse de collagène + fibrinogène + thrombine vs Aucun traitement	Collections intra-abdominales	NS	Sutures, Clips Électrocoagulation TissuLink	Après hémostase primaire
				Durée drainage	p=0,04		
				Volume drainage	p=0,007		
				Fuites biliaires	NS		
				Transfusion sanguine postopératoire	p=0,04		
				Durée d'hospitalisation	p=0,004		
				PHx majeure	NS		
				PHx mineure	NS		
				Taux global complications postopératoires	p=0,04		
				Complication grade III (Dindo)	p=0,03		
Fischer [55]	2011	119	Compresse de collagène + fibrinogène + thrombine vs Coagulation plasma argon	PHx majeure	NS	Sutures, Clips Électrocoagulation	Après hémostase primaire
				PHx mineure	NS		
				Nombre de réadmissions	p=0,03		
				Temps de contrôle saignement	p=0,0018		
				Colle > Argon	NS		
				Volume drainage (j1, j2)	NS		
				Durée drainage	NS		
				Concentration hémoglobine liquide de drainage (j1, j2, ablation drain)	NS		
Concentration bilirubine liquide de drainage (j1, j2, ablation drain)	NS						



## Résultats: Hémostase sur la tranche d'hépatectomie



- ❑ Une différence significative en faveur de l'utilisation de dérivés de fibrine dans 5 de ces études
- ❑ Aucune différence significative dans les autres études
- ❑ La randomisation est critiquable: après une hémostase primaire de qualité

# Résultats

- ❑ Bien que ces résultats soient intéressants, le temps de contrôle du saignement peropératoire, souvent utilisé comme marqueur d'efficacité de ces produits hémostatiques, n'a jamais été identifié comme corrélé aux risques de complications postopératoires



Briceno J, Naranjo A, Ciria R, et al. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection. *Arch Surg* 2010;145(5):482–8.  
Figueras J, Llado L, Miro M, 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.  
Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, 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.  
Fritling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(2):114–20.  
Neuhaus PWW, Scheele J. Fibrin sealing after liver resection. *Chir Prax* 1990;42:13–21.  
Noun R, Elias D, Ballardur P, et al. Fibrin glue effectiveness and tolerance after elective liver resection: a randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1996;43(7):221–4.  
Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg* 2004;139(11):1448–54.

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 [discussion 70].

Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A, Bonham A. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based

composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2000;135(10):1200–4 [discussion 5].

# Résultats: sur la Bilistase



- ❑ Les études expérimentales sont prometteuses
- ❑ Les études cliniques: divergence
  - ❑ *Noun et al + Ljichi et al*: diminution du risque de fuites biliaires de 4 à 6% sans l'éliminer
  - ❑ *Lam et al*: incluant 616 patients: avec ou sans colle de fibrine aucune différence significative
  - ❑ en revanche plusieurs études plaident l'association de colle de fibrine et compresses de collagène surtout en transplantation de foie partagé en pédiatrie

Noun R, Elias D, Balladur P, et al. Fibrin glue effectiveness and tolerance after elective liver resection: a randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1996;43(7):221-4.

Ijichi M, Takayama T, Toyoda H, Sano K, Kubota K, Makuuchi M. Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. *Arch Surg* 2000;135(12):1395-400.

Hayashibe A, Sakamoto K, Shinbo M, Makimoto S, Nakamoto T. New method for prevention of bile leakage after hepatic resection. *J Surg Oncol* 2006;94(1):57-60.

Toti L, Altia M, Marzia TM, et al. Reduction in bile leaks following adult split liver transplant using a fibrin-collagen sponge: a pilot study. *Dig Liver Dis* 2010;42(3):205-9.

# Résultats



- ❑ *Kraus et al.* dans une méta-analyse publiée en 2005 ont étudié l'intérêt clinique des produits dérivés de fibrine, et rapportent une vaste hétérogénéité des études expérimentales et cliniques, ne permettant pas de conclure sur le véritable intérêt d'un traitement préventif de la tranche
- ❑ les traitements comparés sont souvent différents, les produits utilisés de compositions variables, les critères de jugement parfois non adaptés à l'intérêt clinique recherché, et les techniques de réalisation de l'hémostase primaire sont souvent hétérogènes

Kraus TW, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Berberat P, Buchler MW. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues, and sealants in hepatobiliary surgery. *J Am Coll Surg* 2005;200(3):418–27.

# L'utilisation en Proctologie



- ❑ Traitement des fistules anales en première intention
- ❑ Efficacité dans 50 à 84% vs 33 à 100% dans les techniques classiques
- ❑ Technique reproductible par les opérateurs, possibilité d'une 2<sup>ème</sup> application, aucun retentissement sur l'appareil sphinctérien
- ❑ Les récurrences sont précoces exceptionnellement au-delà de 6 mois
- ❑ En cas d'échec le recours à la chirurgie est toujours possible sans difficultés techniques

## Fistules anales trans-sphinctériennes hautes traitées par colle biologique : suivi à long terme

Long-term follow-up of the treatment of high anal fistulas using fibrin glue



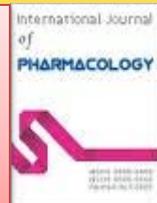
F. Jurczak<sup>a,\*</sup>, J.-Y. Laridon<sup>b</sup>, P. Raffaitin<sup>a</sup>,  
Y. Redon<sup>a</sup>, J.-P. Pousset<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Service de chirurgie générale et digestive, polyclinique de l'Océan, pôle hospitalier mutualiste, 38, rue de Pomichet, 44600 Saint-Nazaire, France

<sup>b</sup>Service de gastroentérologie, polyclinique de l'Océan, Saint-Nazaire, France



**Efficacy and incontinence rate of biomaterials (fibrin glue and fibrin plug) in comparison to surgical interventions in the treatment of perianal fistula: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials.** *International Journal of Pharmacology* 8 (7) (pp621-627), 2012



# Autres utilisations



- ❑ Encollage des prothèses dans les cures de hernie inguinale, hernies hiatales majeures



- ❑ Prévention des fistules sur agrafage gastrique ou anastomose gastro-jéjunale en chirurgie bariatrique



***Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: A systematic review***; Journal of Surgical Research 180 (2) (pp 290 – 300), 2013

***Use of fibrin sealant in hernia repair: A systematic review***; surgical Endoscopy and Other interventional techniques. 26 (7) (pp 1803-1812), July 2012

***Randomized controlled blinded trial of tisseel/tissucol for mesh fixation in patients undergoing lichtenstein technique for primary inguinal hernia repair: results of the TIMELI trial***. Annals of Surgery; 255 (4) (pp 650-657): April 2012

# Conclusion (1)

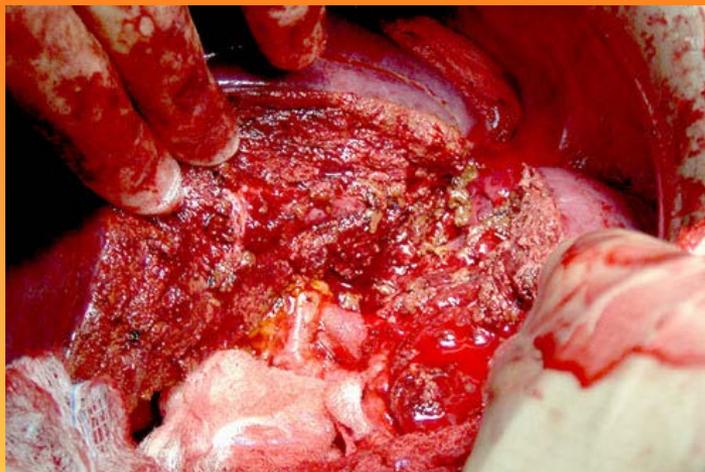


- ❑ Sur les bases des travaux expérimentaux, Les colles biologiques sont utilisés en chirurgie digestive principalement à viser **hémostatique**.
- ❑ D'autres objectifs sont recherchés:
  - ❑ La bilistase,
  - ❑ prévention des fistules digestives,
  - ❑ encollage et obturation des trajets fistuleux
- ❑ Les études cliniques ont montré des résultats contradictoires sur leur efficacité, certaines montrant un bénéfice et d'autres des résultats équivalents en termes de complications postopératoires.
- ❑ Un usage systématique ne peut donc être recommandé actuellement sur les données de la littérature.
- ❑ D'autres études sont nécessaires pour préciser leurs indications éventuelles (cirrhose, hépatopathie chronique, intervention après chimiothérapie, transplantation avec foie partagé, etc.).

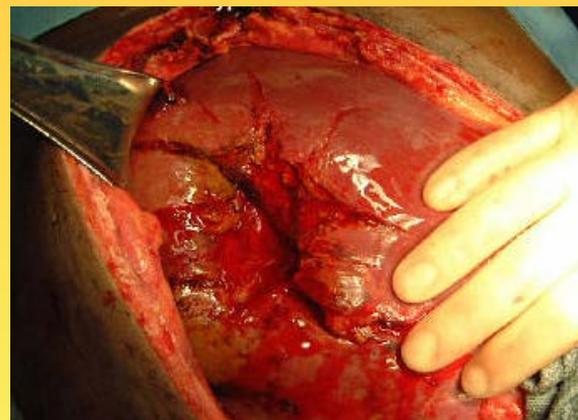
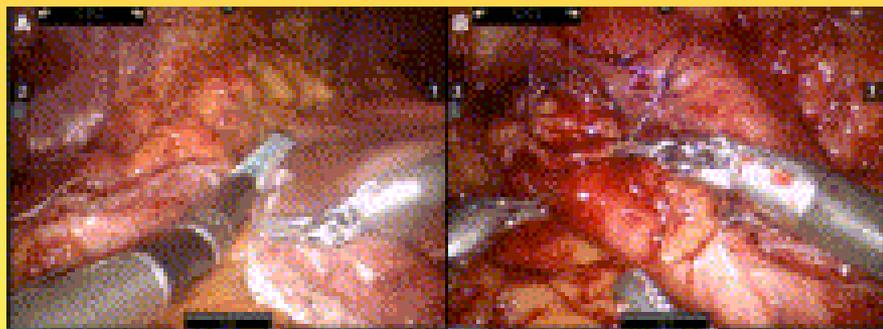
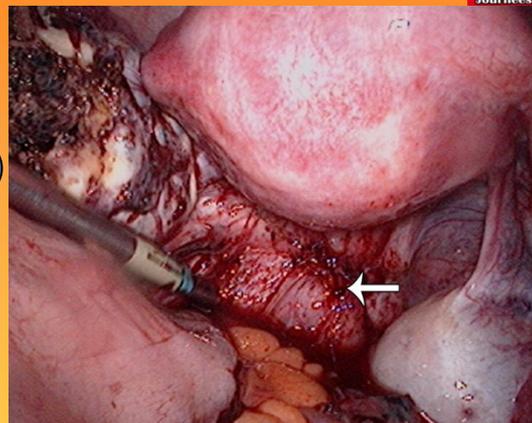
## Conclusion (2)

- ❑ Une chirurgie soigneuse est la meilleure garantie d'une prévention du risque hémorragique ou autre
- ❑ Les colles biologiques sont des adjuvants qui interviennent en 4<sup>ème</sup> ligne mais qui peuvent être utiles dans des indications ciblées pour limiter les complications post opératoires
- ❑ Seul le chirurgien expert doit choisir le produit le plus pertinent en fonction de l'organe, de l'indication de l'ergonomie et de la qualité des données bibliographiques





Quel produit choisir?



Le chirurgien est le seul juge dans certaines situations parfois difficiles



# Merci