

COLLE CHIRURGICALE EN NEUROCHIRURGIE : QUELLE RESORPTION ATTENDRE ?

SURGICAL GLUE IN NEUROSURGERY: WHAT RESORPTION IS EXPECTED?

Juliette Fatoux¹, Cécile Ribas¹, Agnès Lashéras-Bauduin², Julien Engelhardt³, Vincent Jecko³,
Anne Quiévy-Macchioni¹

¹Unité de Matériovigilance – CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin

²Service d'Hygiène hospitalière – CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin

³Service de Neurochirurgie – CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin

Juliette Fatoux - *Unité de matériovigilance - Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon -
33076 Bordeaux cedex - E-mail : juliette.fatoux@chu-bordeaux.fr*

RESUME

Le service d'hygiène a signalé en matériovigilance (MV) la présence de fragments de colle chirurgicale (CC) non résorbés lors d'une réintervention chez une femme de 63 ans qui présentait un écoulement persistant de cicatrice. L'analyse bactériologique est négative. La CC a été utilisée 5 mois auparavant au cours d'une intervention de neurochirurgie (NC) pour la fermeture durale. Une recherche bibliographique montre une tolérance incertaine de la CC en NC et a conduit à analyser ces complications.

Une recherche des patients implantés est réalisée par analyse de la traçabilité d'implantation de la CC entre 01/2017 et 12/2018 en NC sur l'établissement. Les dossiers patients sont consultés pour recherche de réinterventions chirurgicales. Des investigations sont menées sur le signalement initial. Une recherche des données de MV est réalisée en consultant la base de données de la FDA et la littérature. Le fabricant est interrogé sur le délai de résorption attendu.

Cette CC a été utilisée en NC chez 64 patients. 5 réinterventions sont relevées, sans lien avec la CC. Une déclaration au fabricant et aux autorités de santé est réalisée. Les données de la FDA signalent 4 cas de persistance de la CC en chirurgie vasculaire et NC. Dans la littérature, on note 1 cas de persistance de CC à 2 ans en NC, sans inflammation ni infection associées, 2 cas d'abcès aseptique avec persistance de CC à 9 mois et à 7 mois en chirurgie vasculaire et cardiaque. Le fabricant précise que le délai de résorption varie de quelques mois à 2 ans.

La complication signalée est isolée et ne remet pas en cause l'utilisation en NC. L'analyse doit être ouverte à l'ensemble des spécialités chirurgicales. L'imprécision des données du fabricant sur la résorption nécessite de sensibiliser les utilisateurs à la nécessité de signaler ces complications, afin de pouvoir préciser les modalités d'utilisation de cette CC.

Mots-clés : Colle chirurgicale, neurochirurgie, matériovigilance

ABSTRACT

The Hygiene Department reported in material vigilance (MV) the presence of non-resorbed fragments of surgical glue (SG) during a reoperation in a 63-year-old woman with persistent scar discharge. The bacteriological analysis was negative. This SG was used 5 months previously during a neurosurgical (NS) procedure for dural closure. Review of the literature showed an uncertain tolerance of SG in NC and led to analyse these complications.

The data of traceability of this SG implementation between 01/2017 and 12/2018 in NC have been analyzed. Patient records are consulted looking for surgical reinterventions. Investigations are carried out on the case report. MV data have been reviewed by consulting FDA database and literature. The manufacturer is asked about the expected time to resorption.

This SG was used for 64 patients. 5 reinterventions were identified that were unrelated to SG.

The case at the origin of the investigations is reported to the manufacturer and ANSM. FDA

data identify 4 cases of persistent SG in vascular surgery and NS. In the literature, there is 1 case of persistent SG at 2 years in NS, without associated inflammation or infection, 2 cases of aseptic abscess with persistent SG at 9 months and at 7 months in vascular and cardiac surgery. The manufacturer reports that the time to resorption varies from a few months to 2 years.

The reported complication is isolated and doesn't reconsider the use of this SG in NS. The analysis should be open to all surgical specialties. The inaccuracy of the manufacturer's data on resorption requires to aware users of the need to report these complications, so that the modalities of use of this SG can be clarified.

Keywords : Bioadhesives, neurosurgery, matériaux vigilance

I- INTRODUCTION

Un cas de persistance de fragments de colle chirurgicale non résorbés à 5 mois post-opératoire chez une femme de 63 ans a été signalé à l'unité de matériovigilance par le service d'hygiène hospitalière. La colle chirurgicale avait été utilisée pour une fermeture durale lors d'une intervention de neurochirurgie. Cette patiente présentait depuis 3 mois un écoulement purulent de la cicatrice. Les premières investigations menées sur cet incident ont mis en évidence une tolérance incertaine de la colle chirurgicale en neurochirurgie.

Les colles biologiques chirurgicales ont des propriétés hémostatiques, d'étanchéité et de renfort des tissus. Il s'agit d'un dispositif médical implantable (DMI) de classe III utilisé dans différentes applications : en chirurgie cardiovasculaire, neurochirurgie et chirurgie des tissus mous. Il est soumis aux règles de traçabilité applicables aux DMI (1). La colle chirurgicale concernée par ce signalement est composée de sérum-albumine bovine purifiée et de glutaraldéhyde, dont le mécanisme d'action consiste à créer des liaisons covalentes entre les deux composants et les protéines de la surface cellulaire. Elle peut être utilisée seule ou en complément des méthodes standards de réparation chirurgicale (telles que sutures, agrafes, électrocautérisation, et/ou patch) pour coller, sceller et/ou renforcer les tissus mous, ainsi que pour la fixation de treillis chirurgicaux. Il existe des effets indésirables connus et documentés dans la notice d'utilisation du produit à savoir défaut d'adhérence du produit au tissu, réaction inflammatoire et immunitaire, réaction allergique, minéralisation des tissus, nécrose locale des tissus, obstruction de vaisseaux, thrombose et thrombo-embolie.

L'objectif de cette étude est de rechercher les complications non signalées sur l'établissement liées à l'utilisation de cette colle chirurgicale composée de sérum-albumine bovine purifiée et de glutaraldéhyde en neurochirurgie, qui pourraient être liées à une mauvaise résorption et à une persistance anormale.

II- MATERIEL ET METHODES

Plusieurs enquêtes ont été menées, avec dans un premier temps une recherche des complications au niveau local sur l'établissement, puis en élargissant avec les données de matériovigilance étrangères et les données de la littérature, ainsi que celles du fabricant.

2- 1- Recherche des complications sur l'établissement

Une recherche sur l'établissement est réalisée par analyse des données de traçabilité d'implantation de la colle chirurgicale utilisée chez des patients entre 01/2017 et 12/2018 lors d'intervention de neurochirurgie avec ouverture durale. Les dossiers médicaux des patients sont consultés pour recherche de reprises chirurgicales et complications liées à son utilisation. Le recueil de données est réalisé à la date du 01/04/2019.

2- 2- Investigations et traitement du signalement

Des investigations sont menées sur l'incident signalé à l'unité de matériovigilance : description du cas et actions mises en œuvre.

2- 3- Recherche de données de matériovigilance

En parallèle, la base de données de la FDA (U.S Food and Drugs Administration) est consultée à compter de 01/2017, et les incidents mentionnant la persistance de cette colle chirurgicale composée de sérum-albumine bovine purifiée et de glutaraldéhyde sont répertoriés. De même, une analyse des données de la littérature est réalisée pour rechercher des incidents similaires en lien avec cette colle chirurgicale.

2- 4- Interrogation du fabricant

Le fabricant est interrogé sur le délai de résorption prévu et sur les études cliniques disponibles sur l'utilisation de son dispositif en neurochirurgie.

III- RESULTATS

3- 1- Recherche des complications sur l'établissement

Entre 01/2017 et 12/2018, sur 1176 interventions de neurochirurgie avec ouverture durale, cette colle chirurgicale a été utilisée chez 64 patients. Le délai médian d'implantation de ces patients est de 17 mois avec un minimum de 3,9 mois et un maximum de 27 mois soit 2,2 ans. Au total, 5 ré-interventions sont relevées chez 5 patients différents, incluant le patient à l'origine de ces investigations (patient 1). Les données concernant la durée entre l'implantation et la réintervention en mois, ainsi que le motif de la réintervention, l'identification de germes et la présence anormale de fragments de colle chirurgicale signalée dans le compte-rendu opératoire sont présentées dans le tableau I. Hormis le patient 1 à l'origine de cette étude, aucune réintervention n'a mis en évidence d'incidents relatifs à l'utilisation de la colle chirurgicale. 3 réinterventions ont été réalisées pour des suspicions de complications infectieuses et des germes ont été identifiés (patient 2, 3 et 4). Le traitement chirurgical par lavage et/ou drainage puis par traitement antibiotique a permis leur guérison. Le 5^{ème} patient a subi une réintervention plus tardive (10 mois post-opératoire), qui avait pour motif une cranioplastie, sans lien avec la colle chirurgicale utilisée. Sauf pour le patient 1 à l'origine des investigations, aucune mention de la visualisation de fragments de colle chirurgicale anormaux dans les comptes rendus opératoires des réinterventions n'a été retrouvée. En revanche, la colle s'est avérée efficace pour chaque patient et la bonne étanchéité de la dure mère est soulignée dans deux comptes rendus opératoires. Ces résultats sont reportés dans le tableau I.

Tableau I. Tableau récapitulatif des réinterventions

	Durée entre implantation et ré intervention (en mois)	Motif ré intervention	Germes identifiés	Mention dans le compte rendu opératoire de fragments de colle
Patient 1	5	Abcès des parties molles	Non	Oui
Patient 2	0,5	Ecoulement de la cicatrice	Oui (<i>Staphylococcus aureus</i> multi sensible)	Non
Patient 3	2	Infection volet cranioplastie	Oui (<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>)	Non
Patient 4	5	Abcès intracérébral	Oui (<i>Staphylococcus aureus</i> multi sensible)	Non
Patient 5	10	Cranioplastie	non recherché	Non

3- 2- Investigations et traitement du signalement

Le patient 1, à l'origine de cette étude, âgé de 63 ans, est pris en charge pour exérèse d'une tumeur intra-durale. Lors de cette intervention, la fermeture durale est réalisée par une suture renforcée par un greffon musculo-aponévrotique et de la colle biologique (colle seringue 2mL). Les suites opératoires sont simples. Lors de la consultation de suivi à 2 mois post-opératoire, un écoulement purulent de la cicatrice est mis en évidence dont les prélèvements du pus superficiel sont positifs à *Enterobacter cloacae*. Un signalement d'Infection du Site Opératoire est réalisé au service d'hygiène de l'établissement. Une bi-antibiothérapie est alors mise en place, mais l'écoulement persiste et un abcès des parties molles est mis en évidence. A 5 mois post-opératoire, il est décidé de réaliser des prélèvements plus profonds sous anesthésie générale après une fenêtre d'une semaine sans antibiotique. Lors de cette intervention, il est constaté l'absence de collection purulente en profondeur mais la présence de fragments assez importants de colle biologique non résorbés. Ces fragments sont alors retirés, et l'étanchéité de la fermeture durale vérifiée. Les analyses bactériologiques réalisées sur le liquide de ponction, le pus superficiel et profond sont négatives. Une consultation de

suivi est réalisée un mois plus tard. L'IRM rachidienne montre l'absence de collection purulente dans les parties molles.

Une déclaration de matériovigilance est réalisée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et est transmise au fabricant. L'expertise réalisée par le fabricant sur l'examen du dossier de lot n'a révélé aucune non-conformité associée au produit. Tous les contrôles de production initiaux, en cours et finaux ont été effectués, et les résultats étaient dans les limites de spécifications. Selon le fabricant, la présence de fragments de colle résiduels à distance de 5 mois de l'intervention n'est pas inattendue. L'ANSM n'a pas interrogé l'unité de MV pour obtenir des informations complémentaires.

3- 3- Recherche de données de matériovigilance

Depuis 2017, plusieurs cas de complications et de réinterventions chirurgicales à la suite de l'utilisation de cette colle chirurgicale sont retrouvés sur la base de données de matériovigilance de la FDA. En neurochirurgie, 1 cas d'écoulement de la cicatrice 5 mois après l'intervention a été signalé. Le patient a été opéré une seconde fois pour éliminer l'excès de colle chirurgicale non résorbée. En chirurgie vasculaire, 2 cas de persistance de la colle chirurgicale visualisés lors de réinterventions pour réalisation de prélèvements profonds après écoulement persistant de la cicatrice sont décrits. Les résultats bactériologiques des prélèvements profonds n'ont mis en évidence aucun germe. Un autre cas décrit une inflammation sévère causée par la colle chirurgicale utilisée en association avec un patch au niveau de l'artère fémorale. Une guérison rapide du patient après le retrait de la colle est observée. Les dates d'implantation et de réintervention ne sont pas toujours disponibles publiquement pour ces signalements, ne permettant pas de connaître les délais entre l'implantation et l'observation de ces fragments résiduels.

Dans la littérature, il a été mentionné 1 cas de persistance de fragments de colle chirurgicale à 2 ans en neurochirurgie lors d'une réintervention pour décompression de la racine nerveuse L5, sans inflammation ni infection associées. La colle chirurgicale avait été utilisée en association avec une suture pour la réparation d'une brèche dure lors de l'intervention précédente (2). Des incidents similaires à notre cas ont également été retrouvés dans d'autres spécialités à savoir : 1 cas d'abcès aseptique avec persistance de colle chirurgicale à 9 mois en chirurgie vasculaire (3) et 1 cas d'abcès aseptique médiastinal au niveau de la cicatrice d'une sternotomie avec mise en évidence de fragments de colle chirurgicale à 7 mois post-opératoire (4). Dans les deux cas, l'abcès a été résolutif lors du retrait des fragments de colle.

Tableau II. Revue de la littérature des complications liées à l'utilisation de la colle chirurgicale avec persistance de colle chirurgicale à distance de l'intervention

Auteur et année	Application	Utilisation Bioglu	Complication	Délai	Conclusion
Tanya Yuen et al., 2005	Neurochirurgie	Fermeture brèche dure	Aucune, réintervention pour autre motif. Observation de fragments de colle non résorbés sans inflammation ni infection associées	2 ans	Retrait des fragments
A. Szafranek et al., 2006	Chirurgie cardiaque	Fermeture sternotomie	Abcès aseptique de la cicatrice de sternotomie	7 mois	Résolutif lors du retrait
A. Singh et al., 2017	Chirurgie vasculaire	Fermeture endarteriectomie carotidienne, avec patch péricardique bovin	Abcès aseptique carotidien	9 mois	Résolutif lors du retrait

3- 4- Interrogation du fabricant

Le fabricant précise que cette colle chirurgicale se dégrade par protéolyse et que le délai de résorption varie avec la vascularisation du tissu et la finesse de l'application, de quelques mois à 2 ans. Dans la plupart des applications, il a été prouvé qu'une dose de 2 mL était suffisante, utilisée avec un embout standard ou un embout spatule qui permet d'appliquer une couche fine pour la fermeture de la dure-mère. Les études de l'évaluation de son utilisation dans les procédures neurochirurgicales portent sur l'efficacité de cette colle chirurgicale avec

pour critère de jugement principal l'étanchéité et le taux de fuite de liquide cébrospinal (LCS) (5)(6). Ces études n'ont pas révélé de complications / d'effets secondaires liés à son utilisation. En revanche, aucune étude explicitant les modalités précises de sa dégradation et les délais de résorption n'a été fournie.

IV- DISCUSSION

La résolution clinique après retrait des fragments de colle chirurgicale peut faire évoquer sa responsabilité dans la formation de cet abcès chez le patient 1, à l'origine de cette étude. A la date de la rédaction, il n'y a pas de conclusion de l'ANSM sur ce dossier. Les résultats obtenus à partir de la base de matériovigilance de la FDA, ainsi que l'analyse des données de la littérature mettent en évidence des incidents similaires dans plusieurs spécialités chirurgicales (neurochirurgie, chirurgie vasculaire et cardiaque) avec une absence de germe identifié dans les prélèvements profonds et une résolution après retrait des fragments superflus non résorbés. Les délais entre l'implantation de la colle et la réintervention, lorsque ceux-ci sont connus, varient entre 5 mois à deux ans.

Concernant la recherche réalisée sur l'établissement, le taux de réintervention chez les patients implantés est relativement faible (0,08%), avec 2 réinterventions réalisées de façon trop précoce pour permettre de mettre en évidence d'éventuels défauts de résorption (0.5, et 2 mois post-opératoire). De plus, les tableaux cliniques et les chronologies n'ont pas fait évoquer de lien entre l'utilisation de la colle chirurgicale et les réinterventions.

Enfin, les données du fabricant sont majoritairement ciblées sur l'efficacité du dispositif. Un délai de résorption très variable est évoqué, sans fournir d'étude clinique associée. Il serait nécessaire d'avoir accès aux données de sécurité transmises à l'Organisme Notifié pour l'obtention du marquage de Conformité Européenne de ce DMI.

Contrairement aux chirurgies cardiothoraciques et hépatiques où les colles jouent un rôle en tant qu'hémostatiques, en neurochirurgie, les colles servent essentiellement à prévenir les

fuites de LCS. Il existe des colles chirurgicales d'origine naturelle à base de fibrine (avec un statut de médicament), de collagène, d'albumine, de gélatine et de cellulose mais aussi d'origine synthétique, à base d'aldéhydes, de polyuréthane, de cyanoacrylate et de polyéthylène glycol. Les colles chirurgicales constituées d'albumine et de glutaraldéhyde, telle que la colle concernée par ce signalement, sont hybrides et ont un avertissement de sécurité dû à la présence de glutaraldéhyde associé à un risque de réaction inflammatoire, de nécrose tissulaire, de lésion nerveuse, d'embolie et d'infection (7) (8). Le glutaraldéhyde est une substance chimique classée toxique pour l'Homme (toxique en cas d'ingestion, mortel par inhalation et irritant des voies respiratoires et cutanées) et pour l'environnement (9). En neurochirurgie, certaines études montrent une moins bonne tolérance et une moins bonne biocompatibilité de ces colles, par rapport aux colles chirurgicales d'origine naturelle constituée de fibrine (10). Les colles chirurgicales à base de fibrine sont dégradées rapidement par le processus physiologique de fibrinolyse de l'organisme (11), et les colles à base de glutaraldéhyde sont dégradées par voie enzymatique, à plus ou moins long terme, selon le fabricant. Une étude in vitro met en évidence que même après la polymérisation de la colle, des quantités non négligeables de glutaraldéhyde sont libérées entraînant une toxicité cellulaire sur certains organes (12). La toxicocinétique du glutaraldéhyde est-elle-même peu connue, mais un métabolisme probable en CO₂ majoritairement est évoqué (13). Le mécanisme de dégradation et d'élimination des colles chirurgicales à base de glutaraldéhyde ne semble donc pas clairement identifié, pouvant mener à cette incertitude sur les délais de résorption.

D'une manière générale le rapport de la HAS en 2011 sur les hémostatiques chirurgicaux (14) a souligné l'absence d'étude de haut niveau de preuve, avec une absence d'études randomisées contrôlées disponible en neurochirurgie sur les colles biologiques, en tant qu'hémostatiques (les fuites de LCS n'ont pas été évaluées dans ce rapport). L'utilisation de

colle chirurgicale dans des procédures neurochirurgicales est cependant répandue et, actuellement, chaque colle présente ses propres limites et la recherche est intense dans le développement de nouvelles solutions (15).

V- CONCLUSION

La complication rencontrée et signalée lors de l'utilisation de la colle chirurgicale composée de sérum-albumine bovine purifiée et de glutaraldéhyde en neurochirurgie est isolée. Néanmoins, l'analyse réalisée ici pourrait être poursuivie et ouverte à l'ensemble des spécialités chirurgicales au vu des données de la littérature. Ce type d'événements indésirables ne fait pas l'objet de signalements de matériovigilance en pratique courante. D'une manière générale, les complications cliniques per et post-opératoires sont très peu signalées, contrairement aux dysfonctionnements ou aux altérations des performances d'un dispositif en cours d'utilisation. Le système de matériovigilance souffre d'un manque d'information sur la nature des événements indésirables à déclarer par les cliniciens auprès des autorités. L'imprécision des données du fabricant sur le mode et le délai de résorption de cette colle chirurgicale nécessite un retour vers les utilisateurs pour les sensibiliser à la nécessité de signaler les complications liées à son utilisation, afin de pouvoir préciser ses modalités d'utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Décret n° 2006-1497 du 29 novembre 2006 fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique (Dispositions réglementaires). 2006-1497 nov 29, 2006.
2. Yuen T, Kaye AH. Persistence of Bioglue® in spinal dural repair. *Journal of Clinical Neuroscience*. 1 janv 2005;12(1):100- 1.
3. Singh A, Wyatt M, Clarke M, Wales L. Late Sterile Abscess Formation in Carotid Endarterectomy Following Use of BioGlue: A Word of Caution. *EJVES Short Reports*. 1 janv 2017;37:12- 3.
4. Szafranek A, Podila SR, Al-Khyatt W, Kulatilake EN. Aseptic mediastinal cyst caused by BioGlue 7 months after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1 mai 2006;131(5):1202- 3.
5. Esposito F, Dusick JR, Fatemi N, Kelly DF. Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2007;60(4 Suppl 2):295- 303; discussion 303-304.
6. Kumar A, Maartens NF, Kaye AH. Evaluation of the use of BioGlue in neurosurgical procedures. *J Clin Neurosci*. nov 2003;10(6):661 - 4.
7. Klimo P, Khalil A, Slotkin JR, Smith ER, Scott RM, Goumnerova LC. Wound complications associated with the use of bovine serum albumin-glutaraldehyde surgical adhesive in pediatric patients. *Neurosurgery*. avr 2007;60(4 Suppl 2):305- 9; discussion 309.
8. Tissue reactions to polyethylene glycol and glutaraldehyde-based surgical sealants in a rabbit aorta model - Paul Slezak, Andrea Klang, James Ferguson, Xavier Monforte, Peter Schmidt, Barbara Bauder, Angelika Url, Marcin Osuchowski, Heinz Redl, Daniel Spazierer, Heinz Gulle, 2020 [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0885328219900078>
9. Glutaral - Substance Information - ECHA [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.003.506>
10. Kalsi P, Thom M, Choi D. Histological effects of fibrin glue and synthetic tissue glues on the spinal cord: are they safe to use? *Br J Neurosurg*. déc 2017;31(6):695- 700.
11. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *The American Journal of Surgery*. août 2001;182(2):S1- 7.
12. Fürst W, Banerjee A. Release of Glutaraldehyde From an Albumin-Glutaraldehyde Tissue Adhesive Causes Significant In Vitro and In Vivo Toxicity. *The Annals of Thoracic Surgery*. mai 2005;79(5):1522- 8.
13. Beauchamp RO, St Clair MBG, Fennell TR, Clarke DO, Morgan KT, Karl FW. A Critical Review of the Toxicology of Glutaraldehyde. *Critical Reviews in Toxicology*. janv 1992;22(3- 4):143- 74.

14. [synthese_rapport_hemostatiques_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/synthese_rapport_hemostatiques_vd.pdf) [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/synthese_rapport_hemostatiques_vd.pdf
15. Qiu L, Qi See AA, Steele TWJ, Kam King NK. Bioadhesives in neurosurgery: a review. *J Neurosurg.* 15 nov 2019;1- 11.