

ÉTAT DES LIEUX DES AGENTS HÉMOSTATIQUES ET SUBSTITUTS DE DURE-MÈRE EN NEUROCHIRURGIE

SYNTHESIS ON HEMOSTATIC AGENTS AND DURA MATER SUBSTITUTES IN NEUROSURGERY

PICARD Justine¹ ; HOUNLIASSO Iliona¹ ; SERON Aurelie¹ ; PERREY Jérôme¹ ; FAURE-CHAZELLES Christine¹

¹Pharmacie Euromédecine, Pôle Pharmacie – CHU Montpellier, Rue du Caducée
34295 Montpellier Cedex 5, France

*Contact : Jérôme Perrey, pharmacien hospitalier, Pharmacie Euromédecine, Pôle pharmacie
CHU Montpellier, Rue du Caducée, 34295 Montpellier Cedex 5, j-perrey@chu-montpellier.fr*

Mots clés : Fuite de liquide céphalo-rachidien, hémostase, dure-mère

Key words : Cerebrospinal fluid leak, hemostasis, dura mater

RÉSUMÉ

Introduction. La grande diversité des agents hémostatiques et substituts de dure-mère utilisés en neurochirurgie peut entraîner des erreurs de prise en charge de par une méconnaissance de leurs spécificités. L'objectif est de réaliser une synthèse des informations sur les produits disponibles sur le marché pour améliorer leur bon usage au bloc neurochirurgie. *Matériel et Méthode.* Un recueil d'informations sur les agents hémostatiques et substituts de la dure-mère a été effectué auprès des laboratoires : RCP, notices d'instructions et fiches techniques. Une synthèse a été réalisée avec les éléments suivants de chaque produit : indication(s), composition, résorption, modalités de conservation et conseils d'utilisation. *Résultats et Discussion.* Nous avons recensé 15 agents hémostatiques et substituts de dure-mère utilisés par les neuro-chirurgiens, répartis en deux catégories de produits de santé : les DMSI (13/15) et les MDS (2/15). Cinq produits (5 DMSI) ont l'indication de substitut de la dure-mère. Les autres (8 DMSI et 2 MDS) sont des adjuvants de l'hémostase. Tous sont résorbables sauf 2 patches substituts de la dure-mère. Ce travail a permis de réaliser un tableau récapitulatif des différents produits utilisés en neurochirurgie dans notre établissement pour traiter les lésions de la dure-mère, il sera affiché au bloc opératoire.

ABSTRACT

Introduction. The wide variety of hemostatic agents and dura mater substitutes used in neurosurgery can lead to management errors due to a lack of knowledge of their specificities. The aim is to produce a synthesis of information on the products available on the market in order to improve their proper use in the neurosurgery unit. *Material and method.* A collection on information on hemostatic agents and dura mater substitutes was carried out with the manufacturers: SPC, instructions and technical data sheets. A summary was made with the following elements of each product: indication(s), composition, absorbability, storage methods and advice for use. *Results and Discussion.* We identified 15 hemostatic agents and dura mater substitutes used by neurosurgeons, divided into 2 categories of health products: implantable medical devices (IMD) (13/15) and blood-derived medicines (BDM) (2/15). Five

products (5 IMD) have the indication of a dura mater substitute. The others (8 IMD and 2 BDM) are hemostasis adjuvants. All are absorbable except 2 dura mater substitutes patches. This work made it possible to produce a summary table of the various products used in neurosurgery to treat dura mater lesions in our establishment, and will be displayed in the operating room.

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

DMSI : Dispositif Médical Stérile Implantable

EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé

HAS : Haute Autorité de Santé

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MDS : Médicament Dérivé du Sang

NHS-PEG : N-hydroxy-succimidine-polyéthylène glycol

PLGA : Acide Poly-Lactique-co-Glycolique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

I. INTRODUCTION

Les substituts de dure-mère sont utilisés en neurochirurgie pour réparer les brèches et assurer la fermeture étanche de la dure-mère. Ils servent également de matrice pour la repousse des tissus naturels. La matrice poreuse est un support pour la croissance des fibroblastes et le processus de néo-vascularisation. De même, les agents hémostatiques préviennent les fuites de LCR en post-opératoire et induisent l'hémostase au niveau de la dure-mère.

La dure-mère constitue la membrane externe des méninges, en contact direct avec la boîte crânienne. C'est une couche rigide et fibreuse qui entoure l'encéphale et la moelle épinière. Deux membranes des méninges : l'arachnoïde et la pie-mère, séparent la couche interne de la dure-mère, de l'encéphale. Entre la couche interne et externe de la dure-mère, se forment des sinus veineux qui drainent les veines encéphaliques et méningées dans les veines jugulaires internes. On distingue la dure-mère crânienne de la dure-mère rachidienne.

Une brèche méningée peut être secondaire à un traumatisme crânien (plaies crâniocérébrales), à une tumeur de type méningiome ou suite à une procédure chirurgicale invasive comme par exemple une craniectomie décompressive [1], [2]. Le syndrome de la selle turcique vide peut également être à l'origine d'une lésion de la dure-mère [1]. Les conséquences d'une lésion de la dure-mère sont entre autres : le syndrome d'hypotension intracrânienne avec céphalées orthostatiques, la méningite, l'abcès cérébral et le pseudo-méningocèle [1], [3].

Il existe sur le marché de nombreux agents hémostatiques et substituts de dure-mère dont les principales indications sont la réparation et la restauration des lésions de la dure-mère, l'hémostase et l'étanchéité tissulaire. Toutefois il n'existe pas de recommandations de la HAS sur la place de ces produits dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des lésions de dure-mère, en l'absence de données cliniques de haut niveau de preuve. Un faible nombre d'études évaluent les résultats de l'utilisation en neurochirurgie des principaux substituts de dure-mère [3].

La résorption constitue l'un des critères de différenciation entre substituts de dure-mère et agents auxiliaires de restauration de dure-mère. Seuls les produits non résorbables (Neuro-PatchTM, BiomeschTM) sont de véritables substituts de dure-mère permanents. Les dispositifs médicaux et médicaments résorbables sont des adjuvants à la fermeture des brèches et lésions de dure-mère. Les délais de résorption observés sont compris entre 6 à 12 semaines.

L'origine des substituts de dure-mère et agents hémostatiques peut être synthétique, animale, humaine ou une combinaison de deux origines. La thrombine et le fibrinogène d'origine humaine sont utilisés dans la composition de ces produits de santé (TachosilTM, TisseelTM, FlosealTM). Les polymères comme le polyester d'uréthane et le PLGA sont retrouvés dans les substituts d'origine synthétique (Neuro-PatchTM, TissuePatchDuralTM, ReDuraTM, BiomeschTM). Les produits d'origine animale (Duragen+TM, HemopatchTM, BiodesignTM, FlosealTM) sont constitués de collagène ou de gélatine bovine ou porcine. La réglementation concernant l'utilisation en neurochirurgie de substituts de dure-mère composés de produits d'origine animale, a évolué au cours des années. Une décision de police sanitaire du 05 mars 2001, a interdit la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'importation,

l'exportation et l'utilisation des dispositifs médicaux de substitution de la dure-mère dans la fabrication desquels, sont utilisés des produits d'origine animale [4]. Cette décision a été prise en rapport au risque de transmission d'encéphalopathie spongiforme d'origine animale à l'homme [5]. La décision fut cependant abrogée par l'ANSM le 04 avril 2014 afin de se conformer au règlement européen N° 722/2012 de la Commission du 8 août 2012 relatif aux « prescriptions particulières en ce qui concerne [...] les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale »[6]. Ce règlement précise le système d'analyse et de gestion du risque à mettre en œuvre par les fabricants de dispositifs médicaux d'origine animale. De même, il décrit les modalités de contrôles de ces dispositifs par les organismes notifiés qui doivent prendre en compte l'existence d'un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne établi par l'EDQM. Dans certains cas, l'avis des autorités compétentes européennes doit être demandé par les organismes notifiés avant de délivrer le certificat de marquage CE.

Aussi, on différencie les substituts de dure-mère appartenant à la classe des DMSI de classe III et les MDS (TachosilTM, TisseelTM). Pour ces derniers, la modalité de traçabilité sanitaire réglementaire diffère de celle des DMSI [7], [8]. Certains de ces produits sont à la frontière entre dispositifs médicaux et médicaments. La classification repose sur l'action principale voulue par le fabricant et le mécanisme d'action revendiqué du produit. La majorité des substituts de dure-mère et agents hémostatiques sont des dispositifs médicaux.

Ces produits se présentent sous différentes formes : matrice, tampon, patch et gel à reconstituer en seringues pré-remplies. Leur mise en place au niveau de la lésion de la dure-mère se fait soit par simple application et greffe d'apposition, soit par suture. L'avantage des substituts non suturables est un gain de temps opératoire et une facilité d'apposition dans des localisations complexes [3]. La plupart des DMSI et MDS sous forme de matrices ou patches sont découpables.

La conservation de ces produits de santé se fait à température ambiante, pour certains entre 2°C et 8°C (HemopatchTM) ou à une température inférieure à -20°C (TisseelTM). Ainsi les modalités de conservation des substituts de dure-mère et agents d'hémostase doivent être considérées lors de la prise en charge logistique et le transport de ces produits de santé.

Cependant, la grande diversité de ces produits de santé utilisés en neurochirurgie peut entraîner des erreurs de prise en charge par méconnaissance de leurs spécificités. En effet, un cas de matériovigilance survenu dans notre établissement porte sur l'utilisation d'un dispositif résorbable au cours d'une procédure qui aurait nécessité l'utilisation d'un substitut de dure-mère non résorbable. Cet incident a entraîné une ré-intervention chirurgicale dont les suites ont été favorables pour le patient.

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des informations, caractéristiques et conseils d'utilisations sur les substituts de la dure-mère et agents hémostatiques utilisés en neurochirurgie afin d'améliorer leur bon usage et la sécurité de prise en charge des patients.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons réalisé un recueil d'informations sur les dispositifs médicaux et médicaments dérivés du sang utilisés comme substituts de dure-mère et agents hémostatiques disponibles sur le marché. Les notices d'instruction et les fiches techniques nécessaires à ce travail ont été demandées pour les dispositifs médicaux, auprès des sept laboratoires fabricants. Les données recueillies pour les DMSI proviennent également de dossiers d'information Euro-Pharmat. La base de données médicaments du Vidal a été utilisée pour collecter les RCP des deux MDS étudiés. Nous avons été amenés à contacter les services d'information médicale des laboratoires fabricants de MDS pour informations complémentaires.

Une synthèse a ensuite été réalisée avec les éléments suivants pour chaque produit : indication(s), composition, dimensions/volumes disponibles, résorption, modalités de conservation et conseils d'utilisation. Enfin, un tableau récapitulatif présentant les principales caractéristiques des produits référencés dans notre établissement, a été élaboré en vue d'un affichage au bloc opératoire.

III. RÉSULTATS

Nous avons recensé quinze agents hémostatiques et substituts de la dure-mère utilisés en neurochirurgie disponibles sur le marché. Ce recensement n'est pas exhaustif. Treize de ces produits sont des DMSI et deux sont des MDS comme présenté dans le Tableau I. Seul sept des quinze agents hémostatiques et substituts de dure-mère étudiés sont inscrits au livret thérapeutique du CHU.

Tableau I : DMSI et MDS hémostatiques et substituts de la dure-mère disponibles sur le marché

Dispositifs médicaux stériles implantables	Médicaments dérivés du sang
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BiodesignTM de Cook <small>Substitut</small> ▪ BiomeshTM de Cousin Biotech <small>Substitut</small> ▪ Neuro-PatchTM de BBraun* <small>Substitut</small> ▪ ReDuraTM de Confluence Healthcare <small>Substitut</small> ▪ LyoplantTM de Bbraun <small>Substitut</small> ▪ DuragenTM Plus de Integra Lifesciences* ▪ FlosealTM de Baxter* ▪ HemopatchTM de Baxter* ▪ TissuePatchDuralTM de Tissuemed* ▪ TraumastemTM de Baxter ▪ SurgicelTM de Johnson&Johnson ▪ BioglueTM de Cryolife ▪ SurgifloTM de Johnson&Johnson 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TachosilTM de Takeda* ▪ TisseelTM de Baxter*

* Inscrit au livret thérapeutique de l'établissement

Substitut : Indication de substitut de la dure-mère

3.1 LES INDICATIONS

Cinq produits, Biodesign™, Biomesh™, Neuro-Patch™, ReDura™ et Lyoplant™, ont l'indication de substitut de la dure-mère. Les autres (8 DMSI et 2 MDS) sont des adjuvants de l'hémostase. Les indications de chaque produit sont citées ci-dessous :

3.1.1 SUBSTITUTS DE LA DURE-MÈRE

- Biodesign™ : utilisé en substitut dural dans la réparation de la dure-mère
- Biomesh™ : utilisé dans le renforcement, le remplacement et comme substitut de la dure-mère
- Neuro-Patch™ : utilisation en neurochirurgie comme substitut de dure-mère
- ReDura™ : les patches de réparation durale régénératives ReDura™ sont indiquées dans les réparations chirurgicales des défauts duraux
- Lyoplant™ : substitut de la dure-mère résorbable. Il est utilisé en remplacement et permet l'extension des structures tissulaires conjonctives en neurochirurgie :
 - Recouvrement des ouvertures dans la dure-mère cérébrale et cérébelleuse
 - Plasties de décongestion réalisées en cas d'hypertension intracrânienne
 - Recouvrement des ouvertures dans la dure-mère spinale
 - Plasties de décongestion spinale

3.1.2 ADJUVANTS DE L'HÉMOSTASE

- Duragen™ Plus : utilisé pour la réparation et la restauration des lésions de la dure-mère et comme barrière anti-adhérences pour réduire la fibrose périurale.
La matrice peut être utilisée pour la fermeture de lésions de la dure-mère suite à un traumatisme, une excision, une rétraction ou un rétrécissement. Elle peut être utilisée comme adjuvant à la fermeture primaire. On peut l'utiliser dans le cadre des procédures suivantes :
 - Convexité crânienne (recouvrir des lésions étendues suite à une chirurgie)
 - Gonflement cérébral
 - Chirurgie de la fosse postérieure (greffe durale, craniectomie décompressive, gonflement anticipé post-traumatisme, procédures de décompression pour la malformation de Chiari)
 - Chirurgie rachidienne (greffe d'apposition durale rachidienne, suite à la résection de tumeurs intradurales, greffe corticale, séparation entre la dure-mère et les tissus sus-jacents)
 - Barrière anti-adhérences : pour inhiber la fibrose périurale post-chirurgicale (laminectomie, laminotomie et discectomie en cas d'exposition des racines nerveuses)
- Floseal™ : utilisé comme adjuvant de l'hémostase lorsque la maîtrise d'une hémorragie, du suintement au jet artériel, par ligature ou toute autre méthode conventionnelle s'avère peu pratique ou inefficace

- HemopatchTM : dispositif hémostatique destiné à des procédures chirurgicales lorsque la maîtrise de l'hémorragie par pression, ligature ou toute autre méthode conventionnelle s'avère peu pratique ou inefficace. Il peut être utilisé pour refermer les lésions de la dure-mère (traumatisme, excision, rétraction ou rétrécissement)
- TissuePatchDuralTM : utilisé pour l'étanchéification des réparations de dure-mère, contre les fuites de fluides (LCR et/ou sang). Conçu pour être utilisé en tant qu'agent auxiliaire : ce n'est pas un substitut de dure-mère
- TraumastemTM : utilisé pour arrêter les saignements au niveau des veines, des capillaires et des artérioles. Les gammes TraumastemTM non tissé et TraumastemTM fibrillaire sont utilisés en complément pour arrêter les saignements.
- SurgicelTM : utilisé comme adjuvant de l'hémostase pour aider au contrôle de l'hémorragie des capillaires, veines et petites artères lorsque des ligatures ou les méthodes conventionnelles sont non applicables ou impossibles.
- BioglueTM : utilisé en complément des méthodes normales de réparation chirurgicale ou seul pour sceller et/ou renforcer un parenchyme endommagé (lorsque d'autres procédures ne sont pas applicables).
- SurgifloTM : utilisé pour contrôler les saignements des capillaires, des veines et des artères lorsque les autres méthodes habituelles ne sont pas applicables.
- TachosilTM : utilisé chez l'adulte comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes, et pour favoriser la fermeture étanche de la dure-mère en prévention de fuites post-opératoires de liquide céphalorachidien après une chirurgie neurologique
- TisseelTM : traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes :
 - Pour l'amélioration de l'hémostase
 - Comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire et dans les anastomoses gastro-intestinales
 - Pour le collage des tissus, afin d'améliorer l'adhérence de tissus distincts (par exemple lambeaux tissulaires, greffes)

3.2 LA COMPOSITION DES PRODUITS

La composition de chaque agent hémostatique et substitut de la dure-mère diffère et conditionne ses propriétés et ses indications.

Les médicaments (TachosilTM et TisseelTM) sont issus de produits provenant du tissu sanguin humain. Ils sont composés de fibrine et de thrombine humaines reposant sur une matrice de collagène équin pour le TachosilTM, ou de l'aprotinine synthétique et du chlorure de calcium dihydraté pour le TisseelTM.

Pour les DMSI, on distingue quatre types de composition :

3.2.1 PUREMENT SYNTHÉTIQUE

Le Neuro-PatchTM est constitué de polyester d'uréthane tissé et microporeux. Le TissuePatchDuralTM est constitué de PLGA associé à un polymère adhésif (ce qui lui confère un sens de pose indiqué par un marquage bleu).

Le dispositif ReDuraTM est une microstructure biomimétique en PLGA tridimensionnelle, et le BiomeshTM est constitué de polyester avec une face recouverte de silicone anti-adhésif.

3.2.2 ORIGINE VÉGÉTALE

Les dispositifs TraumastemTM et SurgicelTM sont constitués de cellulose oxydée.

3.2.3 ISSUE DU TISSU ANIMAL

Le DuragenTM Plus est composé d'une matrice de collagène d'origine bovine. Le LyoplastTM est une membrane mono- ou bi-couche (LyoplastTM Onlay) de collagène pur d'origine bovine. Le SurgifloTM est une colle hémostatique constituée de gélatine et de thrombine bovine.

Le BiodesignTM est une feuille multi-couche de matrice collagène extracellulaire, produite à partir de petites sous-muqueuses intestinales de porc.

3.2.4 SYNTHÉTIQUE ASSOCIÉE À DU TISSU ANIMAL

L'HemopatchTM est un tampon doux, fin, pliable et souple de collagène dérivé du derme bovin recouvert de NHS-PEG. La BioglueTM est une colle constituée d'albumine issue de sérum bovin et de glutaraldéhyde.

Le dispositif FlosealTM est une colle de gélatine bovine et de thrombine humaine. C'est un produit dit « frontière » car c'est un dispositif médical qui contient du tissu sanguin d'origine humaine.

3.3 DIMENSIONS/VOLUMES DES PRODUITS DE SANTÉ DISPONIBLES

Onze produits se présentent sous forme de patch : BiodesignTM, BiomeshTM, Neuro-PatchTM, ReDuraTM, LyoplastTM, DuragenTM Plus, HemopatchTM, TissuePatchDuralTM, TraumastemTM, SurgicelTM et TachosilTM. Quatre produits se présentent sous forme de gel à reconstituer en seringue pré-remplie : FlosealTM, TisseelTM, BioglueTM et SurgifloTM.

Tableau II : Tailles et volumes des DMSI et MDS hémostatiques et substituts de la dure-mère disponibles

Biodesign TM	2x3cm	7x10cm	
	4x7cm	7x20cm	
Biomesh TM	4x6cm	6x10cm	6x14cm
Neuro-Patch TM	12x14cm	4x5cm	1,5x3cm

	6x14cm 6x8cm	4x10cm 2x10cm	
ReDura™	1,5x2cm 2x3cm 3x4cm 4x6cm	6x6cm 6x8cm 8x8cm 7,5x7,5cm	8x12cm 10x15cm 15x15cm
Lyoplant™	<u>Lyoplant™</u> : 6x14cm 8x9cm 6x8cm 5x6cm 4x10cm	4x5cm 2x10cm 1,5x3cm	<u>Lyoplant™ Onlay</u> : 2,5x2,5cm 5x5cm 2,5x7,5cm 7,5x7,5cm 10x12,5cm
Duragen™ Plus	2,5x2,5cm 2,5x7,5cm	5x5cm 7,5x7,5cm	10x12,5cm 12,5x17,5cm
Hemopatch™	2,7x2,7cm	4,5x4,5cm	4,5x9cm
TissuePatchDural™	5x2,5cm 5x5cm	5x10cm 10x10cm	
Tachosil™	4,8x4,8cm	9,5x4,8cm	
Traumastem™	<u>Tissé</u> : 1,5x5cm 7,5x5cm 35x5cm 20x10cm	<u>Non tissé</u> : 2,5x5cm 5x10cm 10x10cm	<u>Fibrillaire</u> : 2,5x5cm 5x10cm 10x10cm
Surgicel™	<u>Surgicel™ Original</u> : 5x35cm 10x20cm 5x7,5cm 1,25x5cm	<u>Surgicel™ 2</u> : 2,5x7,5cm 7,5x10cm 15,2x22,9cm	<u>Surgicel™ Fibrillar</u> : 2,5x5cm 5x10cm 10x10cm
Bioglue™	2mL	5mL	10mL
Surgiflo™	8mL		
Floseal™	5mL		
Tisseel™	2mL	4mL	10mL

3.4 RÉSORPTION

La résorption d'un substitut de la dure-mère ou d'un agent hémostatique est une propriété essentielle que le neurochirurgien doit prendre en compte avant l'utilisation d'un de ces produits. L'emploi d'un produit résorbable alors qu'il était nécessaire d'utiliser un produit non résorbable (et inversement) peut entraîner la survenue d'un évènement indésirable associé aux soins. Tous les dispositifs présentés dans cet article sont résorbables à l'exception du Biomesh™ et du Neuro-Patch™.

Le délai de résorption est également une information essentielle pour le chirurgien :

- Résorption en 8 jours : TraumastemTM
- Résorption en 4 à 6 semaines : SurgifloTM
- Résorption en 6-8 semaines : DuragenTM Plus, HemopatchTM et FlosealTM
- Résorption en 1 à 3 mois : LyoplantTM
- Résorption en 3 mois : TissuePatchDuralTM
- Résorption totale en 2 ans : ReDuraTM (avec une régénération de la dure-mère en 3 mois)
- Résorption en plus de 24 mois : BioglueTM

D'après les données fournies par le laboratoire, le dispositif BiodesignTM n'est pas entièrement résorbable et participerait au remodelage tissulaire en 3 à 6 mois.

Les dispositifs de la gamme SurgicelTM sont résorbables mais ils ne doivent pas être laissés en place et doivent toujours être retirés une fois l'hémostase obtenue en neurochirurgie.

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la résorption du TachosilTM et du TisseelTM.

3.5 CONSERVATION

Les conditions de conservation revêtent un caractère fondamental pour la pharmacie et permettent au personnel du bloc de garantir la qualité du produit qui sera utilisé chez le patient. La connaissance des conditions de conservation de ces produits de santé est importante pour l'organisation du circuit logistique et la dispensation de ces DMSI et MDS aux services utilisateurs.

- Conservation à température ambiante : BiodesignTM, BiomeshTM, Neuro-PatchTM, ReDuraTM, LyoplantTM, DuragenTM Plus, FlosealTM, TissuePatchDuralTM, TraumastemTM, SurgicelTM, BioglueTM, SurgifloTM et TachosilTM
- Conservation entre 2 et 8°C (réfrigérateur) : HemopatchTM
- Conservation à -20°C (congélateur) : TisseelTM

3.6 CONSEILS D'UTILISATION

Les conseils d'utilisation qui sont listés ci-dessous pour chacun des produits, sont issus des notices d'instructions et fiches techniques pour les DMSI et des RCP pour les médicaments. Les conseils les plus pertinents et pratiques pour le personnel du bloc et les neurochirurgiens ont été recensés.

- BiodesignTM :
 - Réhydrater chaque feuille de la greffe avec 100mL de sérum physiologique ou de Ringer lactate pendant au moins 2min
 - Le dispositif peut être découpé à la taille souhaitée (en laissant une marge de chevauchement)
 - Le dispositif doit être suturé
- BiomeshTM :

- Le patch ne doit pas être sous ou surdimensionné
- Le dispositif a un sens de pose : la face lisse siliconée doit être orientée vers le cerveau ou la dure-mère
- Dispositif à suturer : les sutures ne doivent pas être placées à moins de 2mm du bord de la plaque
- Après suture au fil résorbable, il est préférable d'utiliser une colle biologique afin de limiter la survenue de fuites de LCR
- Neuropatch™ :
 - Le dispositif peut être découpé à la taille souhaitée
 - Le dispositif n'a pas besoin d'être humidifié avant utilisation
- ReDura™ :
 - Le patch peut être plié, déplié, positionné et repositionné sans risque de déchirements
 - Le dispositif peut être utilisé avec ou sans sutures :
 - Avec sutures : découper le patch à la taille et forme souhaitées, placer le patch et le fixer avec des sutures étanches (les points doivent être situés à 2-3mm du bord du patch)
 - Sans sutures : hydrater le patch dans une solution saline et appuyer sur toute la surface jusqu'à ce qu'il soit transparent, découper à la forme souhaitée (chevauchement de la dure-mère de 2-3cm), placer le patch (une colle soluble à l'eau peut être utilisée en cas de fuite)
- Lyoplant™ :
 - Le dispositif peut être découpé à la taille souhaitée : Lyoplant™ doit être découpé de manière à épouser la lésion aussi exactement que possible. Lyoplant™ Onlay doit dépasser de 1cm du bord de la lésion pour garantir une adhésion adéquate et une bonne étanchéité
 - Réhydrater avant implantation (sérum physiologique ou solution isotonique)
 - Vérifier le sens de pose pour Lyoplant™ Onlay : la face poreuse (repérée par la mention « DURA SIDE ») doit être orientée vers la dure-mère
 - Le dispositif est suturable : obligatoire pour Lyoplant™ (suture non résorbable, compléter l'étanchéité par une colle de fibrine si besoin), facultatif pour Lyoplant™ Onlay
- Duragen™ Plus :
 - Le dispositif peut être découpé à la taille souhaitée
 - Dépasser de 1cm les berges de la plaie
 - Duragen Plus™ ne doit pas être humidifié avant l'implantation
- Floseal™ :
 - Il doit être reconstitué et utilisé dans les 8h suivant la reconstitution
 - Il ne doit pas être utilisé en intra-vasculaire
 - La solution de thrombine peut être dénaturée lors d'un contact avec des solutions à base d'alcool, d'iode ou d'ions de métaux lourds. Si des antiseptiques contenant des substances de ce type ont été utilisés près de la

source du saignement, Floseal™ ne doit être appliqué qu'une fois le site nettoyé pour éliminer toute trace de ces substances

- Hemopatch™ :
 - Le dispositif peut être découpé à la taille souhaitée
 - Le dispositif n'a pas besoin d'être humidifié avant utilisation
 - Le dispositif a un sens de pose : le quadrillage bleu ne doit pas être en contact avec les tissus
 - Utiliser des gants et des instruments chirurgicaux secs pour manipuler, découper et appliquer le dispositif
 - Lors de l'application d'Hemopatch™, réduire au minimum le contact avec des instruments chirurgicaux, des compresses ou des gants maculés de sang en raison de la grande affinité du collagène avec le sang
 - Retirer délicatement la compresse ou le tampon du patch. Une légère irrigation peut également aider à le retirer sans déloger Hemopatch™ du site de l'hémorragie
 - Laisser Hemopatch™ en place après obtention de l'hémostase
 - Si l'hémorragie n'a pas été contrôlée de manière satisfaisante, Hemopatch™ peut être retiré, sans lésion tissulaire, jusqu'à 3 minutes après son premier contact avec le tissu. Ne pas essayer de retirer le patch de force. Il est alors possible d'appliquer un nouveau patch comme indiqué ci-dessus
 - Ne pas utiliser d'agents antiseptiques à dégagement de chlore, de même que des acides tanniques et des substances caustiques, en association avec le collagène
- TissuePatchDural™ :
 - Le dispositif peut être découpé à la taille souhaitée
 - Le dispositif a un sens de pose : le marquage bleu ne doit pas être en contact avec les tissus
 - Le dispositif n'a pas besoin d'être humidifié avant utilisation
 - Dépasser de 1cm les berges de la plaie
- Traumastem™ :
 - Une hémostase efficace est obtenue en 2 minutes
 - Ne doit pas être employé pour des saignements veineux ou artériels importants
 - Il peut être découpé (Traumastem™ tissé et non tissé) ou divisé en plusieurs couches selon l'épaisseur souhaitée (Traumastem™ fibrillaire)
 - Ne pas humidifier avant utilisation
 - Peut être utilisé en simple tamponnade ou bien suturé à un tissu ou un organe
 - Traumastem™ a des propriétés bactéricides semblables à celles de Surgicel™
- Surgicel™ :
 - Ne pas hydrater avant utilisation
 - Ne pas utiliser sur des surfaces non hémorragiques suintantes (risques de kystes)
 - Ne pas pratiquer de méchage ni de tamponnage
 - Ne pas utiliser lors de défauts osseux (risques de kystes)

- Toujours retirer après hémostase
- Surgicel™ Original et Surgicel™ 2 peuvent être découpés et suturés
- Surgicel™ 2 est plus épais donc plus absorbant que Surgicel™ Original
- Surgicel™ Fibrillar est 10 fois plus absorbant et se présente sous forme de 7 couches non tissées (utiliser uniquement le nombre de feuillets nécessaire via une pince)
- Bioglue™ :
 - La polymérisation se fait dès l'application et la résistance de liaison est obtenue au bout de 2 minutes
 - Elle ne doit pas être utilisée pour les réparations cérébro-vasculaires et dans les zones intraluminales
 - Ne pas faire de pause entre l'amorçage et l'application du produit
- Surgiflo™ :
 - Il doit être reconstitué avant utilisation
 - Il peut être utilisé avec ou sans la thrombine
 - Une fois appliquée, la colle peut gonfler jusqu'à 17% en présence de liquide
 - Dans la mesure du possible, Surgiflo™ doit être retiré après utilisation
 - Ne doit pas être utilisé lorsque le méchage ou le tamponnage est recommandé
 - Ne pas utiliser dans les compartiments intra-vasculaires
- Tachosil™ :
 - Il peut être découpé à la taille souhaitée
 - Avant son application, la surface lésée doit être épurée de traces de sang, de désinfectants et d'autres liquides
 - La matrice est à humidifier avec une solution saline (sauf Tachosil™ pré-enroulé)
 - Le côté jaune actif est à maintenir avec une légère pression pendant 3 à 5 minutes pour favoriser l'adhésion
 - Faire dépasser de 1 à 2cm des berges de la plaie
 - Si utilisation de plusieurs matrices, elles doivent se chevaucher
 - En neurochirurgie, il doit être appliqué au-dessus de la fermeture primaire de la dure-mère
- Tisseel™ :
 - Il doit être reconstitué après décongélation
 - Il doit être utilisé dans les 72h après décongélation
 - Il ne doit pas être utilisé en intra-vasculaire

IV. DISCUSSION / CONCLUSION

Ce travail a permis de réaliser une synthèse des différents dispositifs médicaux utilisés en neurochirurgie dans l'hémostase et dans le traitement des lésions de la dure-mère. Les données concernant les dispositifs référencés dans notre établissement ont été rassemblées sous forme d'un tableau récapitulatif (Annexe I).

Après présentation en Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles, cette synthèse a été affichée dans le bloc de neurochirurgie du CHU afin de faciliter l'accès aux informations sur ces produits et d'améliorer la sécurité des soins.

Cependant, la réalisation d'un tel support nécessite une actualisation des informations qui y sont présentes afin d'être à jour des derniers référencements au sein de l'hôpital. De même, une actualisation de ce support est à réaliser en fonction des évolutions des pratiques et recommandations dans le traitement hémostatique et dans le traitement des lésions de la dure-mère en neurochirurgie.

Il existe une grande diversité de DMSI et MDS utilisés dans le traitement des lésions de la dure-mère en neurochirurgie. Leurs principales caractéristiques diffèrent en termes de composition, résorption, indication et mode d'emploi.

Cette synthèse sur les substituts de dure-mère et agents hémostatiques fait suite à la volonté de maîtriser les risques liés à l'utilisation de ces nombreux produits de santé implantables au bloc opératoire. En effet, la mise à disposition des caractéristiques de ces produits pour les utilisateurs constitue une barrière de prévention face au risque de confusion et de mésusage involontaire de ces agents hémostatiques et substituts de dure-mère. Ce livrable pourrait être complété par l'élaboration d'un arbre décisionnel afin d'harmoniser l'utilisation des agents hémostatiques et substituts de dure-mère dans notre établissement.

V. REMERCIEMENTS

Nous souhaitons remercier l'équipe des Dispositifs Médicaux Stériles de la pharmacie du CHU de Montpellier pour leurs encouragements tout au long de ce travail. Nous souhaitons également remercier l'ensemble des laboratoires sollicités, pour leur coopération et leur réactivité dans la transmission des informations dont nous avons eu besoin pour réaliser cet article. Par ailleurs, nous remercions les membres de la Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles du CHU de nous avoir permis de valoriser ce travail au sein de l'établissement.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. Hamzaoglu, H. Özalp, A. Karkucak, et C. Çokluk, « Comparison of the efficiency, side effects and complications of the synthetic dural grafts: Beriplast and Tissudura », *J. Exp. Clin. Med.*, vol. 32, n° 2, p. 0, juin 2015, doi: 10.5835/jecm.omu.32.02.007.
- [2] H. Sun *et al.*, « Large retrospective study of artificial dura substitute in patients with traumatic brain injury undergo decompressive craniectomy », *Brain Behav.*, vol. 8, n° 5, mars 2018, doi: 10.1002/brb3.907.
- [3] D. Azzam *et al.*, « Dural Repair in Cranial Surgery Is Associated with Moderate Rates of Complications with Both Autologous and Nonautologous Dural Substitutes », *World Neurosurg.*, vol. 113, p. 244- 248, mai 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.115.
- [4] « Abrogée par décision du 04/04/2014 - Décision relative à l'interdiction de fabrication, de mise sur le marché, de distribution, d'importation, d'exportation et d'utilisation des dispositifs médicaux de substitution de la dure-mère dans la fabrication desq

- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Abrogee-par-decision-du-04-04-2014-Decision-relative-a-l-interdiction-de-fabrication-de-mise-sur-le-marche-de-distribution-d-importation-d-exportation-et-d-utilisation-des-dispositifs-medicaux-de-substitution-de-la-dure-mere-dans-la-fabrication-desquels-sont-utilises-des-produits-d-origine-animale>. [Consulté le : 14-nov-2019].

[5] V. A. Zerris, K. S. James, J. B. Roberts, E. Bell, et C. B. Heilman, « Repair of the dura mater with processed collagen devices », *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, vol. 83, n° 2, p. 580- 588, nov. 2007, doi: 10.1002/jbm.b.30831.

[6] « Règlement (UE) no 722/2012 de la Commission du 8 août 2012 relatif aux prescriptions particulières en ce qui concerne les exigences prévues aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux implantables actifs et les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE », p. 10.

[7] *Décret no 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)*. 1995.

[8] *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.

Annexe 1. Affiche synthétique sur les agents hémostatiques et substituts de dure-mère en neurochirurgie disponibles au livret thérapeutique de l'établissement

	Dispositifs Médicaux Stériles (traçabilité d'implantation)					Médicaments Dérivés du Sang (traçabilité MDS)	
Gamme Laboratoire	Neuro-Patch® Bbraun	Hemopatch® Baxter	Duragen +® Integra Lifesciences	TissuPatchDural® Sophysa	Floseal® Baxter	Tachosil® Takeda	Tisseel® Baxter
Dimensions (en cm)	4x5 6x8	4,5x4,5 4,5x9 (Boîtes de 3)	2,5x2,5 5x5 7,5x7,5 10x12,5 12,5x17,5	5x2,5 5x5 5x10 10x10	Seringue 5mL	4,8x4,8 9,5x4,8 Pré-enroulé	Seringues de 2, 4 ou 10mL
Résorbable	NON	OUI (en 6-8 semaines)	OUI (en 6-8 semaines)	OUI (en 3 mois)	OUI (en 6-8 semaines)	OUI (pas de données)	OUI (pas de données)
Composition	SYNTHETIQUE Polyester d'uréthane	ANIMALE + SYNTHETIQUE Collagène dérivé du derme bovin recouvert de NHS-PEG	ANIMALE Collagène d'origine bovine	SYNTHETIQUE PLGA + polymère adhésif	ANIMALE + HUMAINE Gélatine bovine + Thrombine humaine	HUMAINE Fibrinogène + Thrombine humaine	HUMAINE Fibrinogène + Thrombine humaine
Conservation	T°C ambiante	Entre 2 et 8°C	T°C ambiante	T°C ambiante	T°C ambiante	T°C ambiante	≤ -20°C (congélateur)
Indications en Neurochirurgie	Substitut de dure-mère	-Fermeture des lésions de la dure-mère à la suite : traumatisme, excision, rétraction ou rétrécissement -Hémostatique	Réparation et restauration des lésions de la dure-mère et comme barrière antiadhérences pour réduire la fibrose périurale	-Pour l'étanchéification des réparations de dure-mère, contre les fuites de fluides - À utiliser en tant qu'agent auxiliaire : ce n'est PAS un substitut de dure-mère	Adjuvant de l'hémostase lorsque la maîtrise d'une hémorragie, du suintement au jet artériel, par ligature ou autre méthode conventionnelle s'avère peu pratique ou inefficace	Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, favoriser le collage tissulaire et favoriser la fermeture étanche de la dure-mère en prévention de fuites post-opératoires de LCR	-Traitement adjuvant pour l'amélioration de l'hémostase, pour le collage des tissus (améliorer l'adhérence de tissus distincts) - Efficacité démontrée chez patients sous héparine
Conseils d'utilisation	Découpable Ne pas humidifier avant application	Découpable Sens de pose (quadrillage bleu) Ne pas humidifier avant application	Découpable Ne pas humidifier avant application Dépasser de 1cm les berges de la plaie Existe aussi Duragen Suturable à hydrater au sérum physiologique avant utilisation (sens de pose)	Découpable Sens de pose (marquage bleu) Ne pas humidifier avant application Dépasser de 1cm les berges de la plaie	À reconstituer (à utiliser dans les 8h) Dénaturation lors d'un contact avec des solutions à base d'alcool, d'iode ou d'ions de métaux lourds Ne pas utiliser en intra-vasculaire	Découpable À appliquer au dessus de la fermeture primaire de la dure-mère Matrice à humidifier avec une solution saline (sauf Tachosil pré-enroulé) Côté jaune actif : maintenir une légère pression pendant 3-5min pour favoriser l'adhésion Faire dépasser de 1-2cm des limites de la plaie (chevauchement si plusieurs matrices utilisées)	À utiliser dans les 72h après décongélation Reconstitution après décongélation