

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2012

**Mémoire présenté pour l'obtention du
DESC D'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE**

Présenté et soutenu le 1^{er} septembre 2012 par

Nicolas LAVOINNE

Né le 21 juillet 1978 à Bois-Guillaume (76)

**INFLUENCE DE L'UTILISATION DE LA COLLE DE
FIBRINE SUR LES PERTES SANGUINES LORS DE
LA MISE EN PLACE DE PROTHESES DE GENOU
DE PREMIERE INTENTION**

Série prospective de 60 cas

Directeur de mémoire

M. le Pr Thierry Fabre

INTRODUCTION

L'arthroplastie totale de genou est devenue ces dernières années une intervention bien codifiée avec un haut niveau de satisfaction des patients. Les progrès réalisés dans le design des implants, les techniques opératoires et la prise en charge per et post opératoire des patients ont permis d'améliorer à la fois les résultats à courts et longs termes.

Cependant, la maîtrise du saignement per et post opératoire reste une préoccupation majeure. Lors d'une prothèse totale de genou, les pertes sanguines sont représentées par les pertes per opératoires recueillies par l'aspiration, le sang aspiré dans les redons et les pertes sanguines cachées correspondant à l'hémarthrose résiduelle, à l'extravasation sanguine dans les tissus environnants et à l'hémolyse. Ces pertes sanguines cachées représentent jusqu'à 50 % des pertes de sang total qui sont estimées entre 1400 et 1700 mL et peuvent conduire, dans 38 à 50 % des cas, à avoir recours aux transfusions qui ne sont jamais anodines en terme de risque (transmissions virales, réaction transfusionnelle), de coût et de longueur de séjour hospitalier [1, 2].

De nombreuses techniques ont été développées afin de contrôler et de diminuer le saignement et ainsi de diminuer le taux de transfusion post-opératoire.

En pré opératoire, on compte le don de sang autologue, la supplémentation de Fer ou l'administration d'érythropoïétine. En per opératoire, l'utilisation du garrot pneumatique, l'hypotension contrôlée, l'utilisation d'implants cimentés, la récupération de sang per et post opératoire et enfin l'adjonction de produits biologiques tels que les colles de fibrine, le plasma enrichi en plaquettes et l'acide tranéxamique.

L'objet de cette étude est d'étudier l'efficacité de l'adjonction d'une colle de fibrine (EVICEL®) en terme de perte sanguine, de recours aux transfusions, de durée d'hospitalisation lors de la mise en place d'une prothèse totale de genou de première intention ainsi que d'évaluer la rentabilité de l'utilisation de ce produit.

LES COLLES DE FIBRINES

Elles sont composées de 2 produits : fibrinogène et thrombine qui interagissent lors de leur application pour former un caillot.

L'utilisation de la fibrine comme agent hémostatique en chirurgie remonte au début des années 1900. Elle était obtenue en mélangeant du fibrinogène plasmatique avec de la thrombine bovine. Du fait d'une propriété adhésive sub-optimale et d'une élasticité de moindre qualité, son utilisation est tombée en désuétude jusqu'aux avancées technologiques réalisées dans les années 70. Depuis lors, la qualité des colles de fibrine n'a cessé de s'améliorer et aujourd'hui, elles sont de plus en plus utilisées en chirurgie.

L'EVICEL® utilisé dans cette étude est une colle de fibrine composée uniquement de produits humains. Elle est dérivée du QUIXIL® dans laquelle les composants de fibrinogène ne contiennent pas l'agent anti-fibrinolytique Acide Tranexamique qui inhibe la dégradation du fibrinogène. En effet, ce dernier est potentiellement neurotoxique, ce qui contre-indiquait son utilisation dans les procédures chirurgicales dans lesquelles il pouvait entrer en contact avec le LCR ou la dure-mère. Dans l'EVICEL®, la stabilisation est assurée par des techniques de chromatographie.

1. MECANISMES D'ACTION

Les colles de fibrine miment l'étape finale de la cascade de coagulation. Lors de l'application de la colle, le fibrinogène et la thrombine sont mélangés, la thrombine clive le fibrinogène en monomères de fibrine qui vont se polymériser pour former un maillage solide.

La thrombine va également activer le facteur XIII en facteur XIIIa qui va stabiliser la fibrine soluble en caillots (schéma 1).

Ces deux étapes requièrent la présence d'ions Calcium.

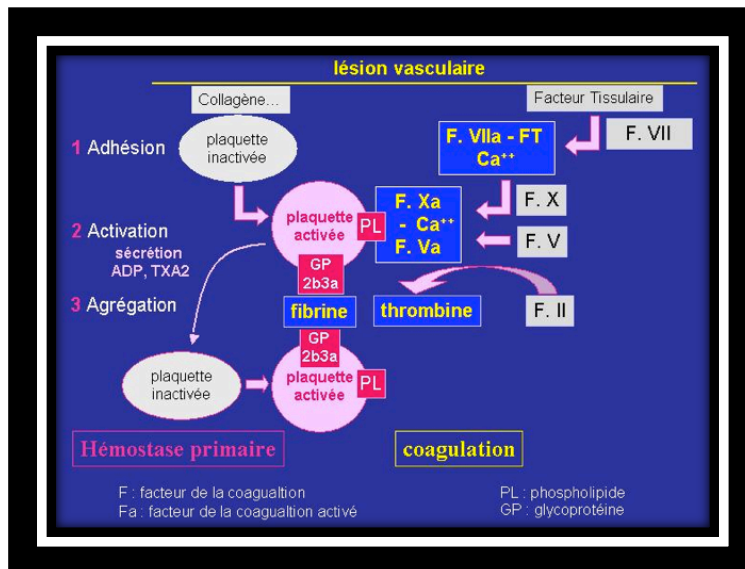


schéma 1 : chaîne de réaction de la coagulation.

2. EFFICACITE THERAPEUTIQUE

L'efficacité de la colle de fibrine a été bien démontrée dans différentes spécialités chirurgicales : vasculaire, chirurgie du foie, chirurgie abdominale, ORL [3]. En chirurgie orthopédique et notamment prothétique, plusieurs études ont été menées et la plupart sont discordantes.

Concernant l'EVICEL®, une étude [4] a montré une moindre chute du taux d'hémoglobine et d'hématocrite avec l'utilisation de la colle de fibrine, mais aucune supériorité n'a été mise en évidence sur les pertes de sang total et le taux de transfusion.

Pour le QUIXIL®, les études sont plus nombreuses, mais là encore, les résultats divergent. Trois études montrent une diminution des pertes sanguines totales (réduction de 16 et 24%) [3, 5] et post opératoires (47 et 59 %) [5, 6] avec l'utilisation de la colle de fibrine mais pour 2 de ces études, la différence de pertes sanguines per opératoire (23 %) et post opératoire (19%) n'est pas significative. De même, 2 études mettent en évidence une diminution du taux de transfusion post opératoire avec l'utilisation du QUIXIL® alors que 2 autres études concluent l'inverse.

Dès lors, il nous paraissait difficile de trancher, d'où l'intérêt de lancer notre propre étude.

MATERIEL ET METHODE

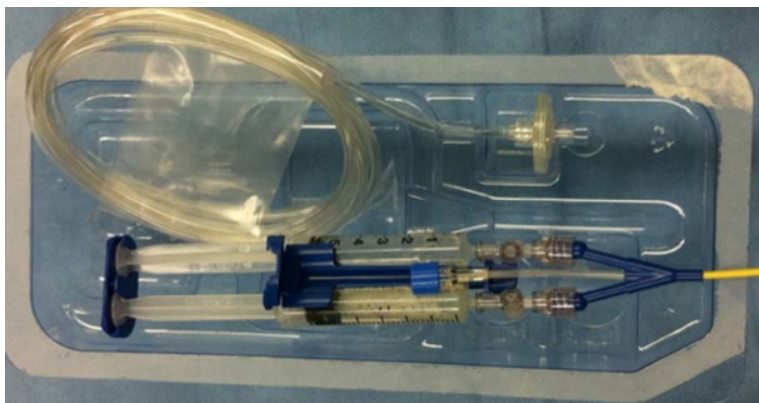
Il s'agit d'une série prospective continue non randomisée incluant soixante patients opérés d'une prothèse totale de genou de première intention dans notre établissement entre janvier et octobre 2011. Aucun patient ne présentait de trouble de l'hémostase.

Les critères d'exclusion sont représentés par la chirurgie de reprise prothétique, la contre-indication à l'usage d'un garrot pneumatique et l'emploi de prothèses semi-contraintes ou à charnière.

Trois chirurgiens ont participé à cette étude : un chirurgien senior et deux juniors, mais tous ont utilisé la même technique.

Les 30 premiers patients ont été opérés de manière traditionnelle (groupe témoin) et pour les 30 suivants, il a été procédé avant fermeture à la pulvérisation d'une dose de 5 mL de colle de fibrine (EVICEL®) (groupe test) à partir d'un kit pré-monté et suivant les recommandations du fabricant [4]. Les solutions de fibrine et de fibrinogène étaient présentées dans deux flacons différents, connectés à une seringue à double entrée, mais à un seul piston, permettant de les aspirer simultanément et de les mélanger. La seringue était ensuite branchée sur un régulateur de pression (comprise entre 1,4 et 1,7 bars) pour obtenir une pulvérisation uniforme en poussant le piston. L'embout unique de la seringue était maintenu à une distance de 15 cm de tissus aussi asséchés que possible, de façon à les couvrir d'un film de surface.

Présentation commerciale de l'EVICEL®.



L'âge moyen dans le groupe témoin était de 69,2 +/- 11,6 ans et dans le groupe test, de 70,7 +/- 6,9 ans (p = 0,8).

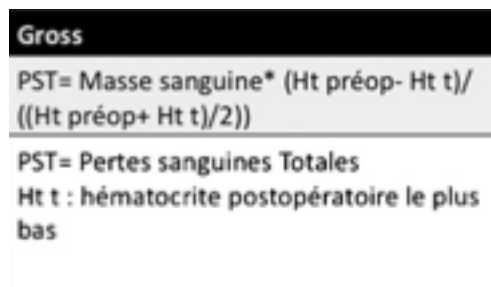
Cette série est composée de 34 femmes et 26 hommes (14 hommes dans le groupe témoin et 12 dans le groupe test).

La prothèse implantée était une prothèse postéro-stabilisée cimentée (LPS NEXGEN, société Zimmer), tous les patients étaient opérés sous garrot pneumatique gonflé avant l'incision et relâché après confection du pansement. L'abord réalisé était dans tous les cas un abord mid-vastus médial et aucune prothèse n'a été naviguée. Avant scellement des implants, l'empreinte laissée par l'usage du guide de coupe intra-médullaire fémoral était comblé par de l'autogreffe spongieuse. Les rotules ont été resurfacées de manière systématique et un drain aspiratif était disposé en intra-articulaire avant fermeture. Dans le groupe test, un drain récupérateur était systématiquement utilisé mais le sang récupéré n'a jamais été réadministré au patient. Dans le groupe témoin, le choix du drain était dicté par l'anesthésiste en fonction de l'hémoglobine contrôlée en post opératoires. Lorsque du sang récupéré était réadministré au patient, la quantité réadministrée était comptabilisée dans les pertes

sanguines totales. Il est important de noter que le choix du drain post opératoire n'influence pas le volume de sang recueilli [7].

Les patients étant sous antiagrégant plaquettaire ont vu leur traitement interrompu 3 jours avant l'intervention et repris après ablation du drain, à J2 post opératoire. Les patients ont reçus en post opératoire une anticoagulation prophylactique par héparine de bas poids moléculaire pour une durée de un mois. Le pansement et l'ablation du drain étaient effectués au 2^{ème} jour, jour du premier levé des patients et du début de la rééducation passive par arthromoteur. La mise en charge et la reprise de la marche étaient quant à elles effectuées au 3^{ème} jour post opératoire. Les patients ont quitté l'établissement en moyenne au 12^{ème} jour post opératoire (mini 9, maxi 23). La sortie était effectuée soit vers un centre de rééducation, soit vers le domicile.

Le critère de jugement principal a été la mesure des pertes sanguines totales. Elles ont été évaluées selon la méthode de Gross basée sur la chute de l'hématocrite et la masse sanguine du patient estimée par la formule d'Hadler [8].



Gross
PST= Masse sanguine* (Ht préop- Ht t)/
((Ht préop+ Ht t)/2))
PST= Pertes sanguines Totales
Ht t : hématocrite postopératoire le plus bas

La méthode de Gross [9] a été utilisée car elle permet de prendre en compte les pertes de sang « cachées », non quantifiées par la seule mesure de la quantité de sang recueillie par l'aspiration et le drainage en post opératoire de l'articulation.

La décision de transfuser ou non les patients était prise par les anesthésistes, elle était dictée par le taux de l'hémoglobine à J1, l'âge et le score ASA. Les critères chiffrés sont les suivants :

- Taux Hb < 8,5 g/dL : transfusion systématique.
- Taux Hb compris entre 8,5 et 10 g/dL : transfusion si âge > 75 ans ou score ASA > 1.

Les autres critères pris en compte ont été le taux de transfusion, la prise d'antiagrégants plaquettaires, la durée d'hospitalisation, les complications post opératoires précoces (phlébite, hématome, retard cicatrisation et sepsis).

Nous avons également étudié le prix de revient du traitement par la différence entre le prix d'achat de la colle de fibrine (une dose = 180 euros) et l'économie réalisée en terme de culots globulaires. Dans le coût d'une transfusion, il faut prendre en compte le temps infirmier passé à administrer le produit ainsi que les vérifications administratives, le prix du stockage et du transport, soit 546,12 livres sterling pour deux culots en 2006 selon Agrawal et Al [10]. Selon le taux de change actuel, ceci équivaut pour un culot globulaire à environ 316 euros.

RESULTATS

Les données démographiques sont présentées dans le tableau 1. Les deux groupes sont comparables quant à l'âge, au sexe, au taux d'hémoglobine pré opératoire, mais l'indice de masse corporelle est significativement plus élevé dans le groupe test, néanmoins Prasad et Al [11] ont montré qu'il n'y avait pas d'influence de l'IMC sur les pertes sanguines lors de la mise en place d'une prothèse totale de genou.

	Groupe témoin (n = 30)	Groupe test (n = 30)	
Age	69,2 +/- 11,6	70,7 +/- 6,9	P = 0,8
IMC (kg/m2)	28,78 +/- 6,03	30,74 +/- 3,89	P < 0,03
Masse sanguine (litres)	4,63 +/- 0,88	4,68 +/- 0,58	P = 0,7
Hb pré opératoire (g/dL)	13,26 +/- 1,48	13,45 +/- 1,31	P = 0,6
Pertes sanguines en L (selon Gross)	1,64 +/- 0,80	1,39 +/- 0,37	P = 0,14
Taux de transfusion	0,53	0,60	P = 0,6

Tableau 1 : Les deux populations comparées, données démographiques et résultats.

Dans le groupe test, les pertes sanguines étaient de 1,39 litres +/- 0,37 contre 1,64 litres +/- 0,80 dans le groupe témoin, mais la différence n'était pas significative (p = 0,14). Il n'a pas été montré de différence significative quant au taux de transfusion (60 % pour le groupe test, 53 % pour le groupe témoin).

La répartition en terme de score ASA était comparable entre les 2 groupes, ainsi que le taux d'hémoglobine pré opératoire (tableau 1 et diagramme 1).

Si l'on s'intéresse au nombre moyen de culot par patient, les sujets ayant reçu de l'EVICEL ont eu besoin de plus de culot que les autres, mais sans significativité : 1,2 +/- 1,2 culot par patient dans le groupe test contre 1 +/- 1,05 culot dans le groupe témoin.

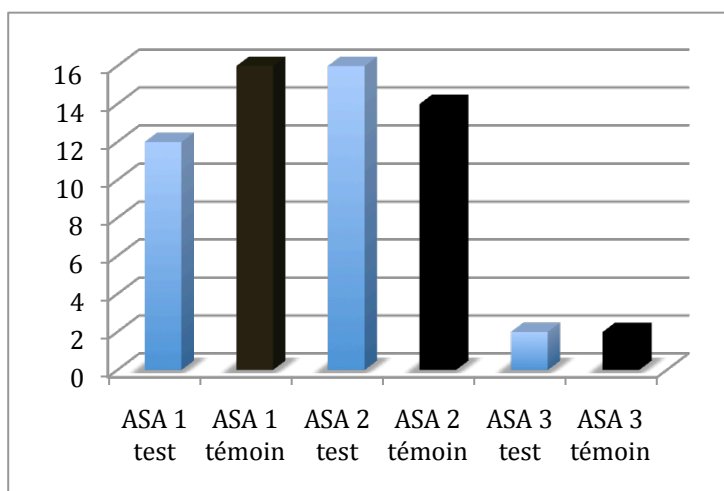


Diagramme 1 : répartition des scores ASA dans les 2 groupes.

Il existe par contre une différence significative concernant les pertes sanguines chez les patients sous antiagrégants plaquettaires : 2,39 litres en moyenne dans le groupe témoin contre 1,54 litres dans le groupe test ($p = 0,04$) et ces patients ont eu besoin de plus de culots globulaires : 1,2 culots +/- 1,03 contre 0,64 +/- 0,89 mais sans significativité ($p = 0,08$).

La durée d'hospitalisation était significativement plus courte chez les patients ayant reçu de l'EVICEL®, 12,3 +/- 3,6 jours contre 14,3 +/- 3,7 jours ($p = 0,014$). Il faut toutefois pondérer ce résultat par le fait que le devenir était différent selon les patients et que la durée de séjour pour ceux désireux d'un centre de convalescence était soumise à la disponibilité de ces derniers. Cependant, les patients du groupe test ont eu des suites plus simples puisqu'aucune complication n'est à déplorer dans ce groupe contre 2 dans le groupe témoin (2 retards de cicatrisation sans hématome et sans conséquence septique). Aucune thrombo-phlébite n'est à déplorer dans aucun des 2 groupes, de même, aucun sepsis, ni aucun hématome. Concernant les effets secondaires des transfusions, un patient du groupe témoin a présenté un accident transfusionnel avec fièvre, frissons et tachycardie.

L'utilisation des trente doses d'EVICEL® nécessaires à l'étude a été de 5400 euros et aucune économie de culot globulaire n'a été réalisée en grande partie en raison de la différence de protocole concernant le sang récupéré en post opératoire (jeté dans le groupe test et retransfusé dans le groupe témoin).

DISCUSSION

Le but de cette étude était d'étudier l'efficacité et le bénéfice de l'adjonction d'une colle de fibrine lors d'une arthroplastie totale de genou de première intention. A la différence d'autres auteurs [6, 12, 13], nous n'avons pas mis en évidence de diminution significative des pertes sanguines avec la colle de fibrine. Mais ces auteurs se sont basés sur les pertes extériorisées (drains et aspiration per opératoire), ce qui sous-estime les pertes sanguines réelles.

Plus récemment, Massin et Al [14], dans une étude comparable à la notre en terme de population, ont montré une réduction des saignements mais avec une absence de significativité, ce qui rejoint nos résultats.

Ce qui apparaît nouveau dans notre étude est l'efficacité de la colle de fibrine mise en évidence chez les patients plus à risque de saignement : les patients sous antiagrégants plaquettaire (le Kardegic dans le cas présent). En effet, la réduction des pertes sanguines était significative chez cette catégorie de patients (1,54 contre 2,39 litres ; $p = 0,04$). De plus, ces patients ont tendance à avoir besoin de plus de transfusion que les autres (1,2 contre 0,64 ; $p = 0,08$). A notre connaissance, ce critère n'a jamais été pris en compte dans les études publiées dans la littérature. Il est évoqué par Kim et Al [15], mais il ne rentre pas dans les critères étudiés dans leur publication. Il faut toutefois tempérer notre résultat avec la taille de l'échantillon que cette catégorie de patient représente dans notre étude (10 patients sur les 60 inclus). Toutefois, en l'absence de consensus quant au bénéfice de l'utilisation des colles de fibrine en arthroplastie de genou, il nous paraîtrait intéressant à l'avenir d'étudier l'efficacité de ce produit chez des patients présentant des facteurs de risque de saignement accrus (antiagrégant plaquettaire, anticoagulation curative ou trouble de l'hémostase acquise).

Si l'on s'intéresse à présent au taux de transfusion et à l'économie réalisée en terme de culot globulaire, nos résultats sont très différents de ceux publiés dans la littérature [13] [6, 12, 14, 15]. En effet, dans notre étude, même s'il n'est pas significatif, le taux

de transfusion est supérieur dans le groupe test (60 % contre 53 %). Parallèlement, le nombre moyen de culot globulaire nécessaire pour les patients du groupe test est plus important (1,2 culots contre 1 pour le groupe témoin). Ceci fait apparaître le principal biais de notre étude. Le protocole de transfusion appliqué par les anesthésistes a été énoncé plus haut, néanmoins, il apparaît que selon ces critères 3 patients aient été transfusés avec excès. Il s'agissait toutefois de patients âgés aux limites inférieures du seuil de 10 g/dL d'hémoglobine tolérable à J 3 post opératoire (deux de ces patients étaient dans le groupe test) et le fait qu'ils n'aient pas été transfusés n'aurait pas apporté de significativité concernant la différence dans le taux de transfusion. Le véritable écueil de cette étude réside dans le protocole adopté lors de l'utilisation de drain récupérateur. Il faut noter que la consigne était de ne pas retransfuser le sang récupéré chez les patients du groupe test alors que dans le groupe témoin, la quantité de sang retransfusée représente un total de 7300 mL, ce qui représente environ 48 culots globulaires en partant du principe qu'un culot représente un volume de 150 mL de sang. Si l'on y adjoint les 14 culots réellement transfusés aux patients du groupe témoin, on arrive à un total de 62 culots. Dans le groupe test, 30 culots ont été nécessaires, l'économie théorique liée à l'utilisation de la colle de fibrine serait donc de 32 culots globulaires si l'attitude avait été uniforme sur la population en terme de récupération.

Cette économie est purement théorique et n'est pas le reflet du coût de l'étude. L'usage de 30 doses de colle de fibrine a coûté 5400 euros à notre établissement. Dans le groupe test, 16 culots de plus que dans le groupe témoin ont été consommés, soit un surcoût de 5056 euros qui correspond à l'absence de récupération post opératoire. Si l'attitude avait été univoque, l'économie théorique de 32 culots aurait représenté 10112 euros, économie supérieure au coût d'achat de la colle de fibrine.

CONCLUSION

La réduction des pertes sanguines est un enjeu important en chirurgie et encore plus dans le cas de chirurgie fonctionnelle comme l'orthopédie. Dans cette optique, l'usage de colle de fibrine apparaît efficace dans de nombreuses spécialités. Concernant l'arthroplastie totale de genou, le bénéfice retiré par l'usage de ce produit est à contrebalancer avec le surcoût qu'il engendre. Il apparaît néanmoins que dans certains cas bien identifiés comme les patients avec un traitement affectant l'hémostase, la colle de fibrine puisse apporter un réel bénéfice en terme de pertes sanguines. C'est la tendance que fait ressortir cette étude et ce point mériterait d'être étudié sur des séries plus importantes avec un protocole univoque et reproductible concernant la gestion de la récupération sanguine per opératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sehat, K.R., R.L. Evans, and J.H. Newman, *Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account.* J Bone Joint Surg Br, 2004. **86**(4): p. 561-5.
2. Michael R. Fraser, M., Denis Nam, MD, and Mark P. Figgie, MD, *New Methods to Lessen Blood Loss in TKA.* Tech Knee Surg 2011. **10**: p. 198–205.
3. Molloy DO, A.H., Ogonda L, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. J Bone Jt Surg Ser B 2007; 89 (3): 306-9, *Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial.* J Bone Jt Surg Ser B, 2007. **89**(3): p. 306-9.
4. Dhillon, S., *Fibrin Sealant (Evicel [Quixil/Crosseal]) A Review of its Use as Supportive Treatment for Haemostasis in Surgery.* Drugs 2011. **71**(14): p. 1893-1915.
5. Wang GJ, G.J.C., Burks S, et al. , *Fibrin sealant reduces perioperative blood loss in total hip replacement.* J Long-Term Eff Med Implants, 2003. **13**(5): p. 399-411.
6. Levy, O., et al., *The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study.* J Bone Joint Surg Am, 1999. **81**(11): p. 1580-8.
7. Rafael Calvo, M.J.M., Gerard Urru'tia, et Al, *Low- vs. high-pressure suction drainage after total knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial.* Journal os Advanced Nursing, 2012. **68**(4): p. 758-766.
8. Nadler R, H.J., Bloch T. , *Prediction of blood volume in normal adult.* Surgery 1962. **62**: p. 224—32.
9. JB., G., *Estimating allowable blood loss: corrected for dilution.* Anesthesiology 1983. **58**: p. 277—80.
10. Agrawal S, D.N., Walker M, Gibson S, Lim C, Morgan CL, et al. Assessing the total costs of blood delivery to hospital oncology and haematology patients. Curr Med Res Opin 2006;22:1903—9., *Assessing the total costs of blood delivery to hospital oncology and haematology patients.* Curr Med Res Opin 2006. **22**: p. 1903—9.
11. ., N.P.V.P., *Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors.* International Orthopaedics, 2007. **31**: p. 39-44.
12. Wang GJ, H.D., Savory CG, Rosenberg AG, Mont MA, Burks SG, et al. , *Use of fibrin sealant to reduce bloody drainage and hemoglobin loss after total knee arthroplasty: a brief note on a randomized prospective trial.* J Bone Joint Surg Am, 2001. **83-A**: p. 1503—5.
13. Kluba, T., et al., *Fibrin sealants in orthopaedic surgery: practical experiences derived from use of QUIXIL((R)) in total knee arthroplasty.* Arch Orthop Trauma Surg, 2012. **132**(8): p. 1147-52.

14. P. Massin, C.S., C. Jeanrot, P. Boyer, *Does fibrin sealant use in total knee replacement reduce transfusion rates? A non-randomised comparative study*. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 2012. **98**: p. 180-185.
15. Han Jo Kim, M., M. Robson Fraser, MD, Barbara Kahn, NP, Stephen Lyman, PhD, and Mark P. Figgie, MD, *The Efficacy of a Thrombin-Based Hemostatic Agent in Unilateral Total Knee Arthroplasty A Randomized Controlled Trial*. J Bone Joint Surg Am. 2012;94:1160-5, 2012. **94**: p. 1160-5.