

**Intérêt de l'hémostatique chirurgical
autologue Vivostat®**

Avis du CEDIT

Décembre 2014

Alexandre Barna

Emmanuel Charpentier

Bjorn Fahlgren

Vincent Looten (interne de santé publique)

Pr. Loïc Guillevin

Table des matières

1.	Aspects réglementaire et avis du CEDIT de 2006.....	7
1.1.	Rappel du contexte réglementaire général.....	7
1.2.	Avis du CEDIT de septembre 2006.....	8
2.	Aspects techniques.....	8
2.1.	Description du système Vivostat®	8
2.2.	Propriétés physico-chimiques	10
2.3.	Modalités de préparation	10
2.4.	Aspects réglementaires de Vivostat®	10
3.	Aspects médicaux.....	11
3.1.	Rappel des données examinées dans l'avis du CEDIT de 2006	11
3.2.	Analyse de données et recommandations de la HAS de 2011.....	13
3.3.	Analyse des nouvelles données disponibles pour Vivostat®.....	15
3.4.	Expérience de l'utilisation de Vivostat® à l'AP-HP	18
4.	Aspects médico-économiques	19
5.	Aspects organisationnels	20
6.	Discussion	20
7.	Recommandations du CEDIT	21

RESUME

Le CEDIT a déjà évalué Vivostat® en 2006 et avait alors estimé que les données disponibles étaient insuffisantes pour recommander sa diffusion. Néanmoins, afin d'encourager l'évaluation des dispositifs médicaux innovants, le CEDIT avait recommandé que son utilisation soit accompagnée de la mise en place d'une étude clinique permettant de statuer sur une éventuelle diffusion de la technologie à l'AP-HP. Cette étude n'a pas été réalisée.

Suite à une saisine de la COMEDIMS, le CEDIT réévalue 8 ans plus tard l'intérêt de la colle de fibrine autologue Vivostat® de la société Vivostat A/S.

Aspect technique : les hémostatiques chirurgicaux peuvent être d'origine humaine (souvent appelées colles de fibrine), synthétique, animale ou végétale et peuvent avoir le statut de médicament ou de dispositif médical. Vivostat® est un dispositif médical constitué de fibrine autologue humaine (c'est-à-dire fabriqué à partir du propre sang du patient). Sa préparation réalisée en 23 minutes en pré- ou péri-opératoire permet d'obtenir 4 à 6 ml de colle de fibrine autologue à partir de 120 ml de sang du patient. Selon le rapport du CEDIT de 2006, Vivostat® présentait une plus grande adhésion instantanée et une meilleure élasticité in vitro que d'autres colles de fibrine d'origine humaine. De même, les dispositifs d'application de Vivostat® pouvaient présenter un taux de blocage moindre ainsi qu'une plus grande précision d'utilisation.

Aspect médical : peu de données ont été publiées depuis l'avis du CEDIT de 2006 et depuis l'avis de la HAS de 2011 sur les hémostatiques chirurgicaux. Les études montrent que l'utilisation des colles de fibrine apporte un gain modeste en termes d'aérostase et d'hémostase (pertes sanguines réduites en moyenne de 160 ml par intervention selon une revue Cochrane). Pour Vivostat® le gain net serait donc en moyenne d'environ 40 ml. Aucune étude n'apporte d'élément pouvant montrer une supériorité de Vivostat® en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux autres colles de fibrine. Le caractère autologue est avancé comme argument majeur pour son utilisation (moins d'effets indésirables infectieux et immunologiques), mais aucun élément scientifique n'est disponible pour le justifier. Par ailleurs, s'agissant d'un produit dont la production doit être anticipée, la nécessité de sélectionner avant l'intervention les patients les plus à même d'en tirer avantage (sur des critères encore non bien codifiés) influencera l'efficacité en pratique réelle de ce produit. A l'AP-HP, Vivostat® a été utilisé ces dernières années par deux hôpitaux (Pitié et HEGP), chez une dizaine de patients par an tout au plus.

Aspect médico-économique : selon les données disponibles, l'équipement nécessaire à la préparation de la colle autologue Vivostat® mobiliserait environ 40 000 euros (24000 dans le rapport du CEDIT de 2006). De plus, chaque kit à usage unique coûterait entre 400 et 450 euros (360 à 440 dans le rapport du CEDIT de 2006). Les prix des autres colles de fibrine

ayant le statut de médicaments sont négociés entre les firmes et les différents hôpitaux. Aucune étude médico-économique relative à Vivostat® n'a été retrouvée. En l'état actuel des données médicales, tout coût supérieur de Vivostat par rapport aux autres colles de fibrine serait le signe d'un rapport coût-efficacité défavorable. De même, la nécessité d'anticiper sa préparation pour une utilisation ensuite non certaine, serait susceptible de diminuer le rapport coût-efficacité en pratique réelle.

Aspect organisationnel : l'utilisation au bloc opératoire de Vivostat® implique la présence et l'entretien des différents appareils nécessaires directement et indirectement (stérilisation), processus plus complexe que le stockage et l'utilisation des autres colles de fibrine ayant un statut de médicament et qui sont pratiquement prêts à l'emploi.

Recommandations du CEDIT :

- Peu de données sont disponibles pour Vivostat® comparativement à celles publiées pour d'autres colles de fibrine d'origine humaine. En particulier, aucune étude n'a comparé directement Vivostat® à ces produits. Il s'agit donc d'un dispositif médical dont intérêt médical, médico-économique et organisationnel n'est actuellement pas avéré.
- Néanmoins, s'agissant d'un produit considéré comme potentiellement intéressant par les chirurgiens, le CEDIT considère que l'utilisation de Vivostat® devrait être rendue possible à l'AP-HP, à condition qu'elle se fasse dans le cadre d'une étude clinique comparative randomisée, ou à défaut d'une cohorte avec témoins historiques ou contemporains.
- Pour les besoins d'une telle étude, l'industriel devrait être invité à fournir le matériel nécessaire à sa réalisation. Les frais engendrés par la mise en place et la gestion de l'étude pourraient faire l'objet d'un examen dans le cadre de la procédure sur les dispositifs médicaux innovants mis en place récemment à l'AP-HP. Si l'option d'une réponse à un appel à projet national est privilégiée, un PRME semble adapté au stade actuel de développement de Vivostat®.

EXECUTIVE SUMMARY

The CEDIT, the hospital based HTA agency of the Paris University Hospital (AP-HP), has already assessed Vivostat® in 2006 and concluded at the time that the available data was insufficient to recommend its dissemination for clinical practice. However, in order to encourage the evaluation of innovative medical devices, the CEDIT has recommended its use to be undertaken into a clinical study, allowing a possible later dissemination and use. This clinical study was not realized.

Eight years later, the CEDIT assessed again the usefulness of the autologous fibrin sealant Vivostat® produced by Vivostat A/S.

Technical aspects: the surgical haemostatic agents have either a human origin (fibrin sealants), or a synthetic, animal or vegetal one, and have the legal status of drugs (medicines) or medical devices. Vivostat® is a medical device made on autologous human fibrin (extracted from the own blood of the patient). Its preparation takes 23 minutes before the surgical intervention and 120 ml of the patient's blood, and leads to a 4 to 6 ml fibrin sealant product. According to the 2006 assessment report of CEDIT, Vivostat® could have a better immediate adhesion and in vitro elasticity than other fibrin sealants. Moreover, at the time, the application system of Vivostat® blocked less frequently than other systems and the precision of use seemed better.

Clinical aspects: few clinical studies and data were published since the 2006 report of CEDIT and the 2011 report on surgical hemostatic agents released by the French National Authority of Health (HAS). The clinical studies available with fibrin sealants show that their use provides a modest benefit in terms of haemostasis and hemostasis (blood loss reduced on average by 160 ml per intervention according to a Cochrane review). For Vivostat®, the absolute benefit will thus be around 40 ml. No clinical study currently shows a better efficacy or safety compared with other fibrin sealants. The autologous nature of this product is used to emphasize its safety (less infectious and immunological side effects), but no scientific data supports this assumption. Besides, for this product whose preparation has to be anticipated, the necessity to select before the surgical intervention the patients most likely to benefit (on criteria not yet standardized) will influence the effectiveness of this product. At AP-HP, Vivostat® was used these last years by two hospitals (Pitié and HEGP) at around ten patients per year.

Economic aspects: according to the available data, the equipment needed for the preparation of Vivostat® would call up around 40,000 euros (24,000 in the 2006 CEDIT's report). Moreover, each single use kit would cost between 400 and 500 euros (360 at 440 in the 2006 report). The price of the other fibrin sealants with the status of drugs (medicines) is negotiated among firms and hospitals. No economic evaluation study on Vivostat® was found. Given the current clinical data available, a superior cost of Vivostat® would be a sign of an unfavorable cost-

effectiveness ratio in regard with other fibrin sealants. Moreover, the necessity to anticipate its preparation for a use that is then not certain would diminish the cost-effectiveness ratio in real clinical practice.

Organizational aspects: the use of Vivostat® into the operating room involves the presence and the maintenance of different devices and machines directly or indirectly (sterilization) needed, a more complex process than the storage and the use of other fibrin sealants which are virtually ready to be used.

Recommendations of CEDIT:

- Few data are available on Vivostat® compared with that published for other fibrin sealants. Moreover, no clinical study directly compared Vivostat® to these products. Vivostat® is thus a medical device whose clinical, economic and organizational benefits are not currently proved.
- Nevertheless, this product being considered as potentially interesting by surgeons, CEDIT considers that the use of Vivosta® should be made possible at AP-HP, providing that it is carried out into a randomized comparative clinical study, or at least into a cohort study compared with historical or contemporary references.
- For this study, the manufacturer is invited to provide the devices and machines needed. The costs involved to set up and manage the clinical study could be discussed as part of the procedure recently put in place at AP-HP in order to encourage the evaluation of innovative medical devices. If the possibility of a submission for a national call of proposals is favored, a “Programme de Recherche Médico-Economique” (PRME) seems compatible to the current stage of development of Vivostat®

Le CEDIT a été saisi par la COMEDIMS en juillet 2014 pour évaluer l'intérêt de la colle de fibrine autologue Vivostat®, suite à des demandes émanant de quelques services de chirurgie de l'AP-HP.

Pour rappel, le CEDIT a déjà évalué ce produit en 2006 suite à une demande de l'HEGP, et avait alors estimé que les données disponibles étaient insuffisantes pour recommander sa diffusion. Néanmoins, afin d'encourager l'évaluation des dispositifs médicaux innovants, le CEDIT avait recommandé que les équipes d'HEGP continuent à utiliser Vivostat®, sous réserve de mettre en place une évaluation clinique permettant de statuer sur une éventuelle diffusion de la technologie à l'AP-HP. Cette étude n'a pas été réalisée.

Méthode de travail : le présent avis répond spécifiquement à la saisine sur le dispositif Vivostat®, il ne réalise par une revue générale de l'ensemble des colles de fibrine et d'hémostatiques chirurgicaux. Le secrétariat scientifique du CEDIT a revu la littérature disponible jusqu'à début septembre 2014. Une réunion de travail avec le Pr. F. Le Pimpec Barthes (Chirurgie thoracique -HEGP), Pr. F. Koskas (Chirurgie vasculaire -Pitié), Pr. P. Leprince (Chirurgie cardiaque – Pitié), Pr. JM Siksik (Chirurgie digestive –Pitié), C. Fargeot (PUI – Pitié), P. Tilleul (PUI- Pitié) et des membres du secrétariat scientifique du CEDIT (A. Barna, E. Charpentier, V. Looten) a été organisée sur ce sujet le 28 novembre 2014. Aucun contact direct avec le fabricant n'a été pris.

1. Aspects réglementaire et avis du CEDIT de 2006

1.1. Rappel du contexte réglementaire général

Selon l'avis de la HAS de 2011(1), les hémostatiques chirurgicaux parfois appelés colles chirurgicales peuvent être d'origine :

- Humaine, appelés également colles de fibrine selon le terme anglais « fibrin sealants » (dont Quixil®, Evicel®, Tissucol kit®, Beriplast®, Tachosil®, Vivostat®),
- synthétique (dont Bioglue®, Glubro®, Omnex®, Coseal®, Vascuseal®),
- animale (dont Avitene®, Endoavitene®, Spongostan, Surgiflo, Floseal)
- végétale (dont Algosteril, Surgicel)

Tous ces produits d'origine diverse peuvent avoir le statut de médicament ou de dispositif médical :

- Les produits ayant le statut de médicament ont été évalués par la Commission de la Transparence et sont inscrits sur la liste agréée aux collectivités. Ils sont financés dans le cadre des groupes homogènes de séjour (GHS).
- Parmi les produits ayant le statut de dispositif médical, seul Algosteril®, compresses et mèches est actuellement inscrit sur la liste de produits et prestations remboursables

(LPPR). Ce produit est donc remboursable en ville sur prescription dans les indications précisées dans la LPP, mais ne fait pas l'objet d'une inscription sur la liste des produits remboursés en sus à l'hôpital. C'est donc dans le cadre des GHS que les hémostatiques chirurgicaux à statut de dispositif médical sont financés à l'hôpital.

- Parmi les produits d'origine humaine (colles de fibrine), seul Vivostat® a une origine autologue, c'est-à-dire fabriqué à l'aide du système fourni par le fabricant à partir du propre sang du patient, les autres étant produits à partir de sang de donateurs. Pour cette raison, seul Vivostat® a le statut de dispositif médical, les autres ayant le statut de médicament.

1.2. Avis du CEDIT de septembre 2006

Le CEDIT avait été saisi en 2006 par la COMEDIMS pour évaluer Vivostat®. Cette saisine faisait suite à une demande de référencement à l'AP-HP de ce dispositif médical après sa mise à disposition gratuite par l'industriel dans les services de chirurgie thoracique et cardiovasculaire de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP).

Dans son avis de septembre 2006 (2, 3), le CEDIT reconnaissait le caractère innovant qui réside dans l'automatisation de la fabrication, l'absence de composant d'origine bovine ou de thrombine exogène, et son mode d'application ergonomique. Un avantage identifié était l'automatisation de la fabrication autologue par rapport aux fabrications « artisanales » proposées jusqu'alors.

Le CEDIT estimait que les données d'évaluation concernant l'efficacité de Vivostat® étaient insuffisantes pour recommander sa diffusion. Néanmoins, afin d'encourager les pratiques d'évaluation des dispositifs médicaux innovants, le CEDIT recommandait que les équipes d'HEGP (saisisseurs) puissent continuer à utiliser Vivostat® sous réserve de mettre en place une évaluation clinique à cet effet qui permettrait de statuer sur une éventuelle diffusion de la technologie à l'AP-HP.

2. Aspects techniques

2.1. Description du système Vivostat®

Vivostat® est un système automatisé permettant de fabriquer une colle de fibrine autologue. Il est fourni par la société danoise Vivostat A/S.

Le système se compose de :

- une unité de préparation (ou unité processeur) : dispositif dans lequel le fibrinogène contenu dans le sang/plasma du patient est transformé en fibrine ;
- une unité d'application qui contrôle la délivrance de la colle de fibrine ;
- un kit de préparation jetable pour la préparation de la fibrine

- un kit d'application jetable servant à appliquer la colle de fibrine. Trois types d'applicateur sont disponibles : le Stylo-Spray, le stylo courbé Concorde et le prolongateur endoscopique avec un système rotatif qui permet d'appliquer la fibrine dans tous les directions de l'espace.

Pour le kit endoscopique, le cathéter d'application est inséré dans le manche de l'applicateur endoscopique. Le manche fourni est non stérile et doit être stérilisé avant chaque utilisation. Il est autoclavable à 121°C pendant 20 minutes d'après l'industriel.

Il existe actuellement deux types de produits de la gamme Vivostat® :

- Colle de fibrine autologue Vivostat®, objet de notre saisine
- Colle de fibrine enrichie en plaquettes et en facteurs de croissance Vivostat PRF® qui ne fait pas l'objet de la présente saisine. Vivostat PRF® permet d'obtenir une fibrine enrichie en plaquettes et en facteurs de croissance. Les facteurs de croissance contenus dans les plaquettes sont libérés dans le temps grâce à la fibrine qui assure un rôle de porteur et de support pour les plaquettes. La fibrine permet de contrôler l'application des plaquettes à l'endroit voulu, d'obtenir une libération des facteurs de croissance dans le temps et ainsi créer une matrice qui favorise l'angiogenèse. Selon l'industriel, ce système est indiqué dans les plaies chroniques, en chirurgie orthopédique et dans la chirurgie de la colonne vertébrale. Le kit à usage unique et le logiciel de l'unité processeur sont différents mais, pour l'utilisateur, les processus de préparation et d'application sont les mêmes. Vivostat PRF® n'avait pas fait l'objet de la saisine en 2006, et ne fait pas l'objet de la saisine de 2014.



Différents éléments du dispositif Vivostat®

2.2. Propriétés physico-chimiques

L'avis du CEDIT de 2006 mentionnait certaines propriétés intéressantes de la colle Vivostat® par rapport aux autres colles de fibrine d'origine humaine sous la réserve que les publications émanaient d'auteurs ayant des liens d'intérêts avec l'industriel.

Concernant la reproductibilité de la fabrication de Vivostat®, il était mentionné que les propriétés mécaniques de la colle étaient indépendantes de la concentration en fibrine des donneurs. Les autres colles de fibrine d'origine humaine ou animale ont les mêmes propriétés.

Concernant la cinétique de polymérisation, Vivostat® a été comparé à deux autres colles de fibrine d'origine humaine (TISSUCOL® et BERIPLAST®). La polymérisation plus rapide de Vivostat® par rapport à ces deux colles lui confère une plus grande force d'adhésion instantanée et une meilleure élasticité in vitro.

Une étude de 2002 a montré que le pourcentage de la colle administrée atteignant effectivement la cible (zone de 2cm²) est plus important pour Vivostat® (70% contre <20% pour les autres colles). Concernant l'impact sur les tissus, le système Vivostat® minimise la force du spray afin de minimiser certains effets tels que l'emphysème et l'embolie gazeuse. Néanmoins, cette affirmation reste une hypothèse.

Concernant la performance de l'application, la délivrance de la colle avec les systèmes Vivostat® permet de diminuer l'incidence de blocage de la colle dans le dispositif. Une étude sur 174 applications avait évalué cette incidence de 1,1%. Par comparaison, une étude de Dodd estimait les taux de blocage à 22.6% pour Tissucol® et entre 20 et 81% pour Beriplast®.

Au final Vivostat semble présenter des propriétés physico-chimiques intéressantes par rapport à d'autres colles de fibrine d'origine humaine telle que Tissucol® ou Beriplast®.

2.3. Modalités de préparation

Vivostat® consiste en la préparation péri opératoire automatisée en 23 minutes, de 4 à 6 ml de colle de fibrine autologue à partir de 120 ml de sang du patient. La concentration finale de fibrine est d'environ 20 mg/ml. Le prélèvement de sang peut être fait jusqu'à 4h avant la préparation de la fibrine dans l'unité processeur si le sang est stocké à température ambiante et jusqu'à 24h avant s'il est stocké au réfrigérateur à température contrôlée.

2.4. Aspects réglementaires de Vivostat®

Le marquage CE de Vivostat® date de 2000 au titre de la directive 93/42 (DM non implantable). Certaines composantes sont en classe IIa (kit Stylo-Spray™, kit endoscopique, kit cathéter 4-lumen, unité de préparation, unité d'application) et d'autres en classe III (kit de préparation RC).

Dans un communiqué de presse de février 2009, le PDG de Vivostat, indiquait : *“Over the past year Vivostat has prepared all the documentation necessary to submit an IDE to the FDA. It has been a tremendous undertaking and I am pleased that we are now ready to file the IDE*

application within the next three months. It is a major milestone towards getting our growth factor product for treatment of non-healing wounds on the US market". A notre connaissance il n'existe pas à ce jour d'autorisation FDA pour ce dispositif.

3. Aspects médicaux

S'interroger sur l'intérêt clinique de l'utilisation de Vivostat® amène à se poser plusieurs questions :

- Quel est l'intérêt des colles de fibrine par rapport aux autres hémostatiques chirurgicaux ?
- Quel sont les avantages et inconvénients du caractère autologue de Vivostat® par rapport aux autres colles de fibrine ?

Le présent avis répond spécifiquement à la saisine sur le dispositif Vivostat®, sans réaliser une revue générale de l'ensemble des colles de fibrine et d'hémostatiques chirurgicaux.

Après un rappel sur les éléments médicaux des rapports CEDIT 2006 et HAS 2011, cette section mettra en perspective les nouvelles données publiées sur Vivostat®.

3.1. Rappel des données examinées dans l'avis du CEDIT de 2006

La revue Cochrane de Carless publiée en 2003 (4) mentionnée dans le rapport du CEDIT en 2006, a été mise à jour en 2008. Elle a pour objectif de déterminer l'efficacité des colles de fibrine dans la réduction des pertes sanguines post-opératoires et la diminution des transfusions. Pour 18 essais cliniques analysés, comptabilisant 1°406 patients, il a été observé une réduction du recours à la transfusion pour les patients utilisant les colles de fibrine (Risque relatif (RR) 0.63, IC95%=[0.45 ; 0.88]) avec un risque absolue de 7% (IC95%=[2% ;13%]). Les résultats de 14 études ont été agrégées, comptabilisant 853 patients, permettant d'estimer le volume de sang conservé à 161mL par patient (IC95%=[98.25mL ;224.53mL]). L'utilisation des colles de fibrine n'était pas associée à une augmentation de risque d'infection du site opératoire (RR=0.61, 95% CI 0.24 to 1.58), d'infection en règle générale (RR 0.93, 95% CI 0.44 to 1.94), de la survenue d'hématomes (RR 0.46, 95% CI 0.18 to 1.18) et de décès (RR 0.85, 95% CI 0.38 to 1.89). La durée des séjours hospitalier n'était pas réduite (durée moyenne pondérée de la différence = -0.21 jours, IC95%=[-0.42 ;0.01]).

Une revue Cochrane de Serra-Mitjans (5) dans le domaine de l'aérostase, porte sur les colles chirurgicales en prévention des fuites aériques après résection pulmonaire chez des patients cancéreux. Cette revue effectuée en 2004 n'a pas été mise à jour depuis. Elle a regroupé 12 essais comptabilisant 1 097 patients. Une différence statistiquement significative a été observée en termes de réduction des fuites aériques. Mais aucune différence prouvée en termes de réduction de la durée d'hospitalisation. Dans cette revue, seule l'étude de Belboul de 2004 décrite ci-après concernait spécifiquement Vivostat®.

Parmi, les « essais cliniques » non comparatifs : l'étude de Schips en 2006 (6) est une série de cas de 10 patients ayant bénéficié d'une néphrectomie partielle par voie laparoscopique. Aucune différence significative n'a été observée entre les taux d'hémoglobine pré-opératoire et post-opératoire (14.9 contre 12.6 g/dL) et la créatininémie (0.91 contre 0.95 ng/mL). Le temps opératoire moyen était de 136 minutes (allant de 60 à 180 minutes) et aucune complication n'a été observée.

Parmi, les essais cliniques comparatifs randomisés :

L'étude de Kjaergard en 1998 (7) est un essai randomisé ayant inclus 24 patients bénéficiant d'un pontage coronarien. Le groupe Vivostat® était composé de 12 patients dont 1 perdu de vue car la préparation était accidentellement tombée par terre durant l'intervention. Le groupe témoin, composé de 12 patients, a reçu des hémostatiques conventionnels. Il n'a pas été trouvé dans l'article un descriptif précis des hémostatiques « conventionnels ». Un patient sur 11 a nécessité une transfusion en post opératoire contre 3 patients sur 12 dans le groupe témoin. 47 évènements indésirables ont été observés dont 20 dans le groupe Vivostat® et 27 dans le groupe de référence. Parmi ces évènements, 11 fibrillation atriales dont 5 dans le groupe Vivostat® et 6 dans le groupe de référence ; 5 anémies dont 2 dans le groupe Vivostat® et 3 dans le groupe de référence ; 5 épanchements pleuraux dont 2 dans le groupe Vivostat® et 3 dans le groupe de référence ; et enfin 3 pneumothorax dont 2 dans le groupe Vivostat® et 1 dans le groupe de référence. A 1 mois, aucun décès n'a été observé.

L'étude de Kjaergard en 2000 (8) est un essai randomisé ayant inclus 30 patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque avec sternotomie. Dans cette étude, chaque patient était son propre témoin et c'est le côté de la sternotomie qui était randomisé. D'un côté, Vivostat® était utilisé, de l'autre, aucun agent hémostatique n'était utilisé. Le temps moyen d'hémostase était de 43 secondes pour Vivostat® contre 180 pour le groupe de référence ($p < 0.001$). A la fin de l'opération, une hémostase complète était obtenue pour 24 côtés dans le groupe Vivostat® contre 4 pour le groupe de référence ($p < 0.001$). A noter que dans cette étude, tous les patients étaient sous héparine avant la chirurgie.

Les auteurs des deux études de Kjaergard ont des liens d'intérêt avec la société qui commercialise Vivostat® et en particulier le docteur Trumbull qui était le directeur médical de CovaTec, société qui commercialisait Vivostat® au moment de la réalisation de ces études.

Un essai de Hanks en 2003 (9) a été réalisé dans plusieurs disciplines chirurgicales, à savoir la chirurgie cardiothoracique, la chirurgie générale, la chirurgie gynécologique et obstétrique, et la chirurgie vasculaire. Il a inclus 69 patients dont 35 dans le groupe Vivostat® et 34 dans le groupe Surgicel. Le temps d'hémostase moyen était de 1.6 min pour le groupe Vivostat® contre 3.3 minutes pour le groupe Surgicel ($p < 0.0001$). Aucun geste d'hémostase

supplémentaire n'a été requis pour 94% des patients du groupe Vivostat® contre 65% des patients du groupe Surgicel.

Un essai randomisé de Drake en 2003 (10) a inclus 34 patients ayant effectué une chirurgie de prélèvement de lambeau de peau d'épaisseur. Chaque patient était son propre témoin. Un site de prélèvement était choisi et délimité en 2 zones. La colle Vivostat® était comparée à un agent hémostatique à base de thrombine, chacun étant appliqué à l'une de ces zones. Le temps médian d'hémostase pour le groupe Vivostat® était de 31 secondes contre 58 secondes pour le temps d'hémostase du groupe thrombine ($p=0.0012$) Aucun problème de cicatrisation n'était observé 1 semaine après l'intervention.

Un essai randomisé de Belboul en 2004 (11) a inclus 40 patients bénéficiant d'une lobectomie pulmonaire, 20 patients ont reçu Vivostat®. Le groupe de référence, constitué de 20 patients et peu décrit dans l'article, n'aurait pas reçu d'agent hémostatique. Le volume moyen de liquide (sang ou exsudat) récupérer par les drains thoracique était de 424 mL pour le groupe Vivostat® contre 782 mL pour le groupe témoin ($p<0.001$). La durée moyenne des drains était d'un jour pour le groupe Vivostat® contre 2 pour le groupe de référence. ($p=0.07$) Aucune différence significative entre les durées d'hospitalisation après intervention n'a été observée.

Un essai clinique non randomisé publié par Lassen en 2006 (12) a inclut 80 patients bénéficiant d'une arthroplastie primaire de la hanche. L'étude comparait un groupe où Vivostat était effectuée à un groupe témoin où aucun hémostatique local n'était utilisé. Initialement, une randomisation avait été effectuée affectant 44 dans le groupe Vivostat® et 36 dans le groupe témoin. Or des problèmes techniques ont rendu l'utilisation de Vivostat impossible pour 11 patients. Il a donc été effectué un appariement selon des données démographiques constituant deux groupes de 21 personnes. Le volume médian de transfusion de culots globulaires était le même dans les deux groupes (environ 271mL), de même que la durée d'hospitalisation médiane (7 jours). Ces données ont été utilisées dans la revue Cochrane de Carless.

3.2. Analyse de données et recommandations de la HAS de 2011

Selon l'avis de la HAS déjà cité, les colles chirurgicales sont utilisées pour réaliser l'hémostase, l'aérostase (empêcher la fuite d'air), le collage et le colmatage des tissus, et favorisent également la cicatrisation des plaies chirurgicales. Elles représentent un traitement d'appoint lorsque les techniques conventionnelles comme la compression, les sutures ou l'électrocoagulation sont insuffisantes.

Dans le cadre particulier de la réduction de l'aérostase en chirurgie thoracique, il n'existe pas de consensus sur le traitement à mettre en œuvre, d'où une place potentiellement plus importante des colles de fibrine.

Le champ d'utilisation très large et les nombreux facteurs de risque hémorragique liés à la fois au patient et à la chirurgie expliquent les multiples applications hospitalières possibles de ces produits.

Dans son avis, la HAS estime que le niveau de preuve des études a largement varié selon le type de produit et le type de chirurgie réalisée. Seuls les médicaments dérivés du sang (colles biologiques et éponge médicamenteuse), certaines colles synthétiques et un dispositif médical à base de gélatine associée à la thrombine ont été évalués dans au moins une étude de bon niveau de preuve, par rapport à un traitement contrôle.

Pour Vivostat, trois études (déjà analysées dans l'avis du CEDIT de 2006) ont été retenues, deux réalisées par Kjaergard pour la chirurgie cardiaque et vasculaire et une réalisée par Hanks pour des multiples indications. L'étude en chirurgie orthopédique réalisée par Lassen n'a pas été retenue à cause de l'importance des perdus de vue.

Dans son avis, la HAS estime qu'en l'état actuel des connaissances et en l'absence d'évaluation satisfaisante du bénéfice/risque dans ces situations, l'utilisation des hémostatiques chirurgicaux n'est pas recommandée :

- en l'absence de saignement identifié ;
- en présence d'un saignement identifié, en alternative aux méthodes conventionnelles d'hémostase chirurgicale.

Les hémostatiques chirurgicaux doivent être considérés uniquement comme des méthodes complémentaires aux techniques conventionnelles d'hémostase. La HAS préconise leur utilisation uniquement en dernière intention, en complément des méthodes conventionnelles, dans les situations de recours. Elles correspondent à des situations dans lesquelles la gestion de l'hémostase locale devient critique, malgré la mise en œuvre de toutes les méthodes conventionnelles d'hémostase utilisables. Selon la HAS, même si ces produits n'ont pas fait l'objet d'une évaluation spécifique (difficilement réalisable) dans ces situations à risque, leur niveau d'efficacité potentielle, même modeste, suffit à imposer leur utilisation face à l'absence d'autre thérapeutique disponible. Des cas particuliers, faisant l'objet d'une utilisation consensuelle ou de recommandations de sociétés scientifiques, ont également pu être distingués.

Afin de valider l'intérêt clinique de ces produits dans de nouvelles situations chirurgicales, des études cliniques, méthodologiquement bien construites, devraient être menées. Enfin, un meilleur suivi, avec le recueil des données sur l'exposition à ces produits, devrait être mis en place de manière systématique afin d'éviter une perte d'information utile.

La revue de la littérature et l'expérience des membres du groupe de travail n'ont pas permis de recommander, dans une situation donnée ou pour une population particulière, un produit ou une classe d'hémostatiques.

En l'absence de produit «idéal» et «multi-usage», il est nécessaire de rechercher quel est le produit le plus adapté à chaque situation clinique. En l'absence d'étude randomisée comparative intra-classe, et au vu des rares études randomisées comparatives interclasses de haut niveau de preuve, la supériorité d'un hémostatique par rapport à un autre n'a pu être établie.

Certains produits ont des limitations qui doivent être prise en compte dans leur usage. Ainsi, pour Vivostat®, la nécessité d'anticiper la préparation de fibrine autologue avec le VIVOSTAT (prélèvement sanguin de 120 ml et délai de 23 min de préparation) impose une utilisation systématique de du produit. Ces contraintes n'ont pas été jugées compatibles avec un besoin non prévisible dans les situations de recours.

3.3. Analyse des nouvelles données disponibles pour Vivostat®

Depuis l'avis de la HAS, une nouvelle recherche bibliographique retrouve les données suivantes :

Sur les hémostatiques chirurgicaux ayant le statut de médicament (ce qui n'est pas le cas de Vivostat®), l'**agence européenne EMA** a publié en 2012 (13) un rappel sur le risque d'embolie gazeuse liés à l'utilisation des sprays permettant d'appliquer les colles en particulier pour Tisseel®, Tissucol®, Artiss® et Beriplast®. Même si l'EMA ne mentionne pas les dispositifs d'application de Vivostat®, il n'existe pas d'argument technique permettant de distinguer les caractéristiques intrinsèques du système Stylo spray de Vivostat® et ceux des autres colles ayant menées aux conclusions de l'EMA.

L'utilisation de ces produits doit être par ailleurs conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et à l'avis de transparence qui réévalue le SMR du médicament tous les 5 ans pour le renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

Plus particulièrement sur Vivostat :

En chirurgie **cardiovasculaire**, la revue systématique de Rousou en 2013 (14) a recensé les essais publiés jusqu'en 2012. La seule disponible pour Vivostat® reste celle sur les interventions multiples réalisée par Hanks déjà analysée, qui inclut 29% de patients pour chirurgie cardiovasculaire. Par contre, cette revue retrouve de nombreuses études disponibles avec Tisseel®, une colle de fibrine d'origine humaine, et discute les bénéfices et les risques - immunologique et infectieux - de ce produit. La revue conclut que les colles de fibrine semblent globalement bien tolérées et bénéfiques en chirurgie cardiovasculaire, mais que la nécessité d'une grande étude randomisée contrôlée reste d'actualité. Cette revue n'apporte aucune information supplémentaire sur Vivostat®.

En chirurgie **digestive**, aucune étude n'a été réalisée avec Vivostat. Globalement sur les colles de fibrine, deux méta-analyses récentes n'ont pas mis en évidence de différence en termes de

mortalité, de réinterventions ou de durée de séjour, en cas d'intervention hépatique (15) ou de résection pancréatique (16).

En chirurgie **orthopédique**, une étude randomisée et une méta-analyse ont été retrouvées :

L'étude d'Antuna en 2013 (17) est un essai randomisé chez des patients subissant une arthroplastie pour rupture de la coiffe des rotateurs, a comparé l'efficacité en termes de résultats fonctionnels et critères anatomiques de l'application de Vivostat PRF® (n=14) par rapport à la prise en charge sans Vivostat PRF® (n=14). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes jusqu'à deux mois. Il s'agissait ici d'une part d'une étude pilote et d'autre part c'est Vivostat PRF® et non pas Vivostat® qui était évalué.

Une méta-analyse de Wang en 2014 (18) incluant 641 patients provenant de 8 essais randomisés, s'est intéressée à l'intérêt de l'efficacité et à la sécurité de l'utilisation des colles de fibrine dans les arthroplasties totales de genoux. L'utilisation de colle de fibrine réduit significativement le recours au drainage postopératoire, de transfusion, améliore la récupération des mouvements mais ne diminue pas les pertes sanguines. Cette étude ne met en évidence aucune différence en termes d'effet secondaire. Mais l'objet de cette méta-analyse était le recours aux colles de fibrine en général et non spécifique à Vivostat®.

En chirurgie **rénale**, aucune étude comparative n'a été trouvée. Hevia a publié en 2013 (19) une série de cas de 45 patients subissant une néphrectomie partielle laparoscopique, retrouvant des résultats selon eux encourageants en termes de sécurité. Aucune hémorragie post-opératoire ni insuffisance rénale n'ont été observées. Un patient a dû être transfusé suite à un hématome rétropéritonéal. Aucune étude comparative n'a été retrouvée dans le cadre des chirurgies rénales.

En **neurochirurgie**, une série de cas et une étude rétrospective sont retrouvées :

Une série de cas de Cavallo en 2014 (20) relate la prise en charge de 9 patients présentant une fuite de LCR suite à une intervention de la base du crâne par abord endonasale. Il développe la technique employée et affirme qu'il serait intéressant d'investiguer cette approche.

Une étude rétrospective de Valentin Tomazic en 2014 (21), a rassemblé 73 patients bénéficiant d'une chirurgie de réparation de fuite de LCR secondaire (« cerebrospinal fluid leak » ou CSF-leak) à une chirurgie de la base du crâne par voie d'abord endonasale. Parmi ces 73 patients traités entre 2009 et 2012, 40 patients bénéficiaient du système Vivostat®, 33 de colle de fibrine conventionnelle. Le taux de succès après la première intervention était de 75.8% pour le système Vivostat® versus 85% pour les colles de fibrine conventionnelles (non autologues). Après cette première intervention, 59 patients étaient guéries, pour les autres une seconde intervention était réalisée. Le taux de succès après la seconde intervention était de 90.9% pour Vivostat contre 92.5% pour la colle conventionnelle. L'étude conclut que Vivostat®

offrait des avantages pratiques en particulier par ses dispositifs d'application de la colle, mais que l'utilisation des colles de fibrine ne pouvait se substituer à un geste chirurgicale complet. Dans cette étude, Vivostat® n'offre donc pas plus d'avantage que les colles de fibrine conventionnelles.

En chirurgie **thoracique**, deux essais randomisés sont trouvés :

L'étude de Belcher en 2010 (22) est un essai randomisé ayant comparé l'aérostase obtenue par Vivostat® à celle obtenue par BioGlue® dans le cadre des brèches post-opératoires (« post-operative air leak »). Les critères de jugements principaux sont le temps jusqu'au retrait du drain pleural et la durée de l'hospitalisation. Les critères de jugements secondaires étaient les complications post-opératoires. Cette étude a inclus 102 patients entre 2005 et 2007. Concernant le temps jusqu'au retrait du drain pleural, il était de 5 (1–32) jours dans le groupe BioGlue® contre 5 (1–34) jours dans le groupe Vivostat® ($p=0.473$). La durée médiane d'hospitalisation était de 8 (3–22) jours pour BioGlue® versus 7 (2–29) jours pour Vivostat®, ($p=0.382$). Aucune différence significative en termes de survenue de complications (20 patients BioGlue® versus 19 patients Vivostat®, $p=0.839$). L'étude concluait à l'absence de différence significative entre Vivostat® et BioGlue®.

L'étude de Moser en 2008 (23), un essai clinique en simple aveugle portant sur l'aérostase, incluait 24 patients emphysémateux subissant une chirurgie de réduction de volume par videothoracoscopie. Chaque patient était son propre témoin puisque la chirurgie était bilatérale. Pour chaque patient, Vivostat® était utilisé sur un côté, tandis qu'aucun traitement substitutif n'était appliqué sur le côté controlatéral. La chirurgie n'était donc pas en aveugle. Le critère d'évaluation était une échelle semi-quantitative de 1 à 4 prenant en compte la fuite d'air, évalué par 2 observateurs en aveugle du traitement reçu. Pour chaque patient, 4 évaluations par observateurs, soit 8 évaluations au total, étaient réalisées dans les 48h suivant la chirurgie. On obtenait alors un score pouvant aller de 0 à 32 pour chaque patient. La moyenne des scores de sévérités était de 4.7 pour le groupe traité contre 16 pour le groupe témoin ($p=0.001$). Le taux de fuite aérique prolongée (durée > 7 jours) était de 4.5% pour Vivostat® versus 31.8% pour le témoin ($p=0.03$). La durée moyenne de drainage était de 2.6 jours pour Vivostat® versus 5.6 jours pour le témoin ($p<0.001$). 3 décès sont survenues au cours de l'étude ; 1 patient par embolie pulmonaire 24h après l'intervention, 1 pneumopathie infectieuse 10 jours après l'intervention, et le 3^e patient décédé 13 jours après l'intervention sur hémorragie intracrânienne. Les conditions méthodologiques de cette étude amènent à considérer ces résultats avec prudence (notamment échelle semi-quantitative, traitement en simple aveugle et 3 décès sur 24 patients)

En chirurgie **ORL, stomatologie**, aucune étude n'a été retrouvée avec Vivostat®

En résumé, les études publiées depuis 2011 sur Vivostat® apportent quelques informations supplémentaires mais ne sont pas de nature à remettre en cause l'analyse et les recommandations de la HAS de 2011.

Afin d'éviter toute confusion dans l'interprétation de ces études, il faut distinguer 3 utilisations cliniques distincts : Vivostat® pour l'hémostase, Vivostat® pour l'aérostase et Vivostat® utilisé dans des situations spécifiques (Vivostat PRF®, ou mélange Vivostat® avec chimiothérapie par exemple).

Concernant l'hémostase, les études disponibles concernant l'utilisation de Vivostat® permettent tout au plus de répondre à la question de faisabilité d'une étude clinique. Les indications d'utilisation de colle chirurgicale sont diffuses et souvent laissées à l'intuition du chirurgien.

Concernant l'aérostase, les études disponibles donnent des résultats encourageants qui pourraient faire l'objet d'un essai clinique comparatif et randomisé. La question de faisabilité étant déjà traitée, une série de cas n'apporterait aucune information supplémentaire.

Concernant les utilisations plus spécifiques de Vivostat® comme par exemple Vivostat PRF® ou bien un mélange de Vivostat® avec des médicaments, ces questions sont de l'ordre de la recherche clinique. Des études de faisabilités pourraient apporter des informations supplémentaires si l'idée serait novatrice et non publiée.

3.4. Expérience de l'utilisation de Vivostat® à l'AP-HP

Selon les informations transmises par les PUI, Vivostat® a été utilisé ces dernières années chez un nombre très limité de patients, à la Pitié (un patient en chirurgie cardiaque, quelques patients en chirurgie viscérale et, récemment, un patient en chirurgie hépatique) et à HEGP (quelques patients en chirurgie thoracique en 2005), soit en tout une dizaine de patients par an, au maximum.

L'équipe du Pr Le Pimpec Barthes avait rédigé un protocole de recherche pour l'évaluation de Vivostat® comme aérostatique s'appuyant sur leur expérience de l'utilisation de cette colle mise à disposition par l'industriel. Ce protocole n'a pas pu être financé dans le cadre d'un programme national de recherche clinique.

Concernant l'utilisation de Vivostat® comme hémostatique, les équipes consultées bien qu'intéressées par ce produit et demandeuses d'évaluation, ne sont pas en mesure d'affirmer une éventuelle utilité faute d'avoir pu y avoir accès. Les dispositifs d'application de colle Vivostat® (Stylo spray) ont particulièrement intéressés ces équipes.

Certaines applications de Vivostat® ont été évoquées lors de la rencontre avec les praticiens concernés comme son utilisation dans les médiastinites lorsque la colle entre dans la composition d'un mélange enrichi en leucocytes et plaquettes, ou dans certains protocoles de mélange de Vivostat® avec des chimiothérapies en utilisation topique.

Récemment, l'industriel est entré en contact avec les pharmaciens de la Pitié Salpêtrière

4. Aspects médico-économiques

Lors du rapport du CEDIT de 2006, aucune étude médico-économique relative à Vivostat® n'avait été retrouvée. Seul un abstract d'un congrès européen de pharmacie en 2005 (Caruba) avait comparé le coût de la procédure avec Tissucol® et celui avec Vivostat®. L'analyse comparative a porté sur 309 patients ayant reçu du Tissucol® dans le cadre d'interventions des services de chirurgie cardiovasculaire et thoracique de l'HEGP entre le 1^{er} janvier et le 30 mai 2005. Cette analyse avait montré que l'utilisation de Vivostat® était moins chère que Tissucol® pour des interventions nécessitant au minimum 7mL de Tissucol (350 € contre 512 €)

Actuellement et selon les données disponibles, l'achat de l'équipement nécessaire à la préparation de la colle autologue Vivostat® nécessiterait l'immobilisation d'une somme d'environ 40.000 euros (24.000 dans le rapport du CEDIT de 2006). De plus, chaque kit à usage unique coûterait entre 400 et 450 euros (360 à 440 dans le rapport du CEDIT de 2006). Les prix des autres colles de fibrine ayant le statut de médicaments sont négociés entre les firmes et les différents hôpitaux.

En termes médico-économiques, aucune étude ou donnée ne permet aujourd'hui de comparer Vivostat® aux deux alternatives qui sont l'absence d'utilisation de ce type de produits ou l'utilisation d'une autre colle de fibrine. Dans la revue systématique réalisée par Rousou (*op.cit.*) pour la chirurgie cardiovasculaire, l'auteur soulève la question de la possibilité d'une réduction des coûts chirurgicaux, grâce à une réduction des transfusions et de produits de sang, du temps opératoire et des complications post-opératoire par une utilisation des colles de fibrine. Aucune donnée ne permet actuellement d'étayer cette hypothèse.

En réalité, les incertitudes médico-économiques dépendent de l'aspect médical, de l'incertitude sur l'efficacité relative et au bénéfice apporté au patient. Par conséquent, il semble probable qu'en l'état actuel des données médicales par rapport aux autres colles de fibrine, tout prix ou coût supérieur de Vivostat® pourrait être le signe d'un rapport coût-efficacité défavorable par rapport aux autres colles de fibrine.

Par ailleurs, s'agissant d'un produit dont les caractéristiques nécessitent d'anticiper la préparation et donc impliquant une utilisation systématique du produit une fois préparé, la sélection des patients les plus à même d'en tirer avantage augmentera le bénéfice et donc également le rapport coût-efficacité de ce produit. Les critères pour de tels choix ne sont pas actuellement codifiés.

5. Aspects organisationnels

L'utilisation au bloc opératoire de Vivostat® implique la présence et l'entretien des différentes appareils nécessaires (ex : unités « processeur » décrite dans les aspects techniques), processus beaucoup plus compliqué que le stockage et l'utilisation des autres colles de fibrine ayant un statut de médicament. D'ailleurs, l'étude de Lassen en 2006 était construite comme essai clinique randomisé, et c'est à cause des difficultés organisationnelles que 11 patients n'ont pas pu recevoir Vivostat®. Ceci a contraint les investigateurs à réajuster leur analyse.

6. Discussion

Le peu d'éléments nouveaux publiés ces dernières années sur la colle de fibrine autologue Vivostat® n'est pas de nature à remettre en cause les recommandations de la HAS de 2011. La HAS estimait qu'aucun produit ne peut être individualisé par rapport aux autres, mais en même temps que les limites propres à chaque produit doivent être prises en considération.

Selon l'analyse réalisée par le CEDIT, Vivostat® présente des avantages mais également des inconvénients par rapport aux autres colles de fibrine :

Avantages :

- Absence de composant d'origine animale ou de thrombine exogène. Il s'agit en effet d'une préparation autologue, ayant comme avantage d'éliminer la source d'un risque d'infection virale ou d'une réaction immunitaire. Mais aucune preuve directe d'un tel bénéfice de Vivostat® sur les autres colles de fibrine n'est actuellement disponible.
- Un avantage identifié dans le rapport du CEDIT de 2006 était l'automatisation de la fabrication autologue par rapport aux fabrications « artisanale » proposées jusqu'alors.

Inconvénients :

- Vivostat® semble moins bien évalué du point de vue clinique que les autres colles de fibrine : au niveau européen (marquage CE contre une AMM et une réévaluation EMA pour les comparateurs) comme au niveau national (pas d'évaluation HAS alors que nous disposons d'avis de transparence pour les comparateurs). De même, Vivostat® ne bénéficie pas d'une autorisation de la FDA, contrairement à d'autres colles de fibrine. De plus, lors de la recherche bibliographique, le CEDIT a constaté qu'un plus grand nombre d'études semble avoir été publié récemment pour d'autres colles d'origine humaine que pour Vivostat®
- Afin de préparer ce produit, le patient est supposé donner 120 ml de son sang avant ou au début de l'intervention. Comparés aux pertes évitées pendant l'intervention, estimées dans la revue Cochrane de 2008 à une moyenne de 161 ml par intervention, le gain moyen absolu serait de 40 ml avec Vivostat®.

- Comme l'a déjà remarqué la HAS dans son avis de 2011, la nécessité d'anticiper la préparation de la colle de fibrine autologue impose une utilisation systématique du produit. Cette contrainte n'est pas jugée compatible avec un besoin non prévisible dans les situations de recours (Cf. aspects médical)
- En plus de l'inconvénient de ne pas pouvoir répondre à des situations non prévisibles voire urgentes, la nécessité d'anticiper sa préparation, pour une utilisation ensuite non certaine ou sur des patients qui ne tireraient pas un bénéfice maximal, serait susceptible de diminuer l'efficacité comme le rapport coût-efficacité en pratique réelle.

Vivostat® est un dispositif médical qui n'a jamais eu d'efficacité clinique clairement démontrée. Une démarche d'évaluation ne peut se faire que dans le cadre d'une étude comparative pouvant prendre les formes suivantes : études randomisées ou cohortes avec témoins historiques ou contemporains. Les comparateurs pertinents seraient soit une autre colle de fibrine d'origine humaine, soit l'absence d'utilisation de colle chirurgicale. Dans ce dernier cas, l'absence de l'utilisation d'une autre colle chirurgicale doit être argumentée. La réalisation d'une telle étude doit être encadrée par un méthodologiste expérimenté.

7. Recommandations du CEDIT

- Peu de données sont disponibles pour Vivostat® comparativement à celles publiées pour d'autres colles de fibrine d'origine humaine. En particulier, aucune étude n'a comparé directement Vivostat® à ces produits. Il s'agit donc d'un dispositif médical dont l'intérêt médical, médico-économique et organisationnel n'est actuellement pas avéré.
- Néanmoins, s'agissant d'un produit considéré comme potentiellement intéressant par les chirurgiens, le CEDIT considère que l'utilisation Vivostat® devrait être rendue possible à l'AP-HP, à condition qu'elle se fasse dans le cadre d'une étude clinique comparative randomisée, ou à défaut d'une cohorte avec témoins historiques ou contemporains.
- Pour les besoins d'une telle étude, l'industriel devrait être invité à fournir le matériel nécessaire à sa réalisation. Les frais engendrés par la mise en place et la gestion de l'étude pourraient faire l'objet d'un examen dans le cadre de la procédure sur les dispositifs médicaux innovants mis en place récemment à l'AP-HP. Si l'option d'une réponse à un appel à projet national est privilégiée, un PRME semble adapté au stade actuel de développement de Vivostat®.

Bibliographie

1. Rapport d'évaluation technologique "Hémostatiques chirurgicaux" HAS juin 2011
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/rapport_hemostatiques_27052011_vd.pdf
2. Recommandation du CEDIT 2006: "Un dispositif médical intégrant la préparation automatisée d'une colle de fibrine autologue Vivostat®" <http://ancien-credit.aphp.fr/servlet/siteCedit?Destination=reco&numArticle=06.01/Re1/06>
3. Poster CEDIT à Euro Pharmat 2007 : http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_nantes/posters_nantes/40posternantes.pdf
4. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Re.* 2003;(2):CD004171
5. Serra-Mitjans M, Belda-Sanchis J, Remi-Porta R. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003051
6. Schips L, Dalpiaz O, Cestari A, Lipsky K, Gidaro S, Zigeuner R, Petritsch P. Autologous Fibrin Glue Using the Vivostat System for Hemostasis in Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2006;24
7. Kjaergard HK et al. Vivostat system autologous fibrin sealant: preliminary study in elective coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;66(2):482-6.
8. Kjaergard HK et al. Bleeding from the sternal marrow can be stopped using vivostat patient-derived fibrin sealant. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1173-5
9. Hanks JB et al. A comparison of the haemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant with oxidized cellulose (Surgicel) in multiple surgical procedures. *Eur Surg Res* 2003;35(5):439-44.
10. Drake DB, Wong LG. Hemostatic effect of Vivostat patient-derived fibrin sealant on split-thickness skin graft donor sites. *Annals of Plastic Surgery* 2003; 50:367-372
11. Belboul A, Dernevik L, Aljassim O, Skrbic B, Radberg G, Roberts D. the effect of autologous fibrin sealant (Vivostat) on morbidity after pulmonary lobectomy : a prospective randomised, blinded study. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2004; 26: 1187-1191
12. Lassen MR et al. A pilot study of the effects of Vivostat patient-derived fibrin sealant in reducing blood loss in primary hip arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12(3):352-7.
13. EMA 2012 :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/12/WC500136251.pdf
14. Rousou JA. Use of fibrin sealants in cardiovascular surgery: a systematic review. *J Card Surg.* 2013 May;28(3):238-47.
15. Sanjay P et al. Systematic review and meta-analysis of haemostatic and biliostatic efficacy of fibrin sealants in elective liver surgery. *J Gastrointest Surg.* 2013 Apr;17(4):829-36

-
16. Orci LA et al. Systematic review and meta-analysis of fibrin sealants for patients undergoing pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2014 Jan;16(1):3-11
 17. Antuña S1, Barco R Platelet-rich fibrin in arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective randomized pilot clinical trial. *Acta Orthop Belg*. 2013 Feb;79(1):25-30.
 18. Wang et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and reserach* 2014,9 :36
 19. Hevia M et al. Haemostasis control during laparoscopic partial nephrectomy without parenchymal renorrhaphy: the VIVOSTAT experience. *Actas Urol Esp*. 2013 Jan;37(1):47-53
 20. Cavallo LM1, Solari D The Awake Endoscope-Guided Sealant Technique with Fibrin Glue in the Treatment of Postoperative Cerebrospinal Fluid Leak After Extended Transsphenoidal Surgery: Technical Note. *World Neurosurg*. 2013 Jan 8
 21. Tomazic PV1, Edlinger S, Vivostat®: an autologous fibrin sealant as useful adjunct in endoscopic transnasal CSF-leak repair. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Aug 8.
 22. Belcher E et al. A prospective, randomized trial comparing BioGlue and Vivostat for the control of alveolar air leak. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jul;140(1):32-8.
 23. Moser C1, Opitz I Autologous fibrin sealant reduces the incidence of prolonged air leak and duration of chest tube drainage after lung volume reduction surgery: a prospective randomized blinded study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Oct;136(4):843-9