

Colles de fibrine et matrices hémostatiques en contexte peropératoire

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Colles de fibrine et matrices hémostatiques en contexte peropératoire

Rédaction

Bertrand Allard
Louis-Charles Béland
Dave Corbin

Coordination scientifique

Julie Nieminen

Coordination économique

Loïg Gaugain

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Bertrand Allard, Ph. D.
Louis-Charles Béland, Ph. D.
Dave Corbin, M.A.

Coordonnatrice scientifique

Julie Nieminen, Ph. D.

Coordonnateur économique

Loïg Gaugain, M. Sc.

Directrice adjointe, volet innovation technologique et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Noémie Reine

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025
ISBN 978-2-555-00391-0 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Colles de fibrine et matrices hémostatiques en contexte peropératoire. État des connaissances rédigé par Bertrand Allard, Louis-Charles Béland et Dave Corbin. Québec, Qc : INESSS; 2025. 50 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, deux rencontres ont été tenues afin de permettre la participation d'un plus grand nombre de cliniciens. Les membres qui ont assisté aux séances sont :

Séance du 6 novembre 2024

D^r Alain Danino, chef du Service de chirurgie plastique, CHUM, Montréal

D^r Yves Langlois, chirurgien cardiaque, Hôpital général juif, Montréal

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologique et hépatobiliaire, CHUQ, Québec

D^{re} Marie-Claude Robert, chirurgienne ophtalmologiste, CHU Sainte-Justine, Montréal

Séance du 13 novembre 2024 :

D^r Claude-Edouard Châtillon, chef du Service de neurochirurgie, CHAUR, Trois-Rivières

D^r Hughes Jeanmart, chef du Service de chirurgie cardiaque, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

D^r Samuel Larrivée, chirurgien orthopédique, Hôpital Charles-Le Moyne, Montréal,

D^r Pascal Lavergne, neurochirurgien, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

D^r Abraham Moishe Liberman, chirurgien thoracique, CHUM, Montréal

D^r David Mathieu, chef du Service de neurochirurgie, CHUS, Sherbrooke

D^r Louis Perreault, chef du Service de chirurgie cardiaque, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal

D^r Marco Sirois, chef du Service de chirurgie thoracique, CHUS, Sherbrooke

D^r Marc Tewfik, chirurgien otorhinolaryngologue, Hôpital général juif, CUSM, Montréal

D^r Dominic Venne, chef du Service de neurochirurgie, CHU Sainte-Justine, Montréal

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Les conflits d'intérêts déclarés et pertinents au dossier sont les suivants :

Nom	Description du conflit
D ^{re} Marie-Claude Robert	Publication sur l'utilisation de colles de fibrine par rapport aux sutures pour la chirurgie du ptérygion. Développement d'une cornée artificielle injectable pouvant agir comme colle cornéenne (non commercialisée) Brevet : MPC-BASED COPOLYMERS AND HYDROGELS, AND USES THEREOF IN REGENERATIVE MEDICINE
D ^r Moishe Liberman	Consultant pour une entreprise qui développe de nouveaux bioadhésifs pour une utilisation en chirurgie (SherMatrix) Consultant pour Johnson & Johnson
D ^r Marc Tewfik	Membre de comité consultatif pour l'entreprise Stryker qui développe une colle tissulaire (Adherus) pour une utilisation en neurochirurgie (fermeture étanche de la dure-mère)
Tous les autres membres	Aucun conflit déclaré

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet état des connaissances.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
MISE EN CONTEXTE	1
MANDAT	3
1 MÉTHODOLOGIE.....	4
1.1 Questions d'évaluation	4
1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	4
1.3 Démarche de revue de la littérature	4
1.4 Description générale des études retenues.....	4
1.5 Qualité méthodologique des ECRA.....	5
1.6 Démarche de l'analyse économique	5
1.7 Démarches participatives	5
2 CONTEXTE PEROPÉRATOIRE AU QUÉBEC	7
2.1 Méthodes conventionnelles.....	7
2.2 Agents hémostatiques et adhésifs tissulaires topiques.....	8
3 DESCRIPTION DES COLLES DE FIBRINE ET DES MATRICES HÉMOSTATIQUES	9
3.1 Composition, présentation et mode d'application	13
3.2 Mode d'action	13
3.3 Indications courantes.....	14
4 DONNÉES SUR LA PERTINENCE CLINIQUE.....	16
4.1 Saignements chirurgicaux persistants.....	16
4.2 Fonction hémostatique	17
4.2.1 Temps d'obtention de l'hémostase et succès de l'hémostase	17
4.2.2 Autres paramètres sur l'efficacité hémostatique	18
4.2.3 Limites des études retenues sur la fonction hémostatique	18
4.3 Fermeture des incisions, collage tissulaire et fuites de liquides biologiques	19
4.4 Fonction d'imperméabilisation et d'adhésion	20
4.4.1 Fonction adhésive	20
4.4.2 Fonction imperméabilisante	20
4.4.3 Limites des études retenues sur la fonction adhésive et imperméabilisante	21
4.5 Résultats sur l'innocuité des colles de fibrine et des matrices hémostatiques	21
4.6 Interchangeabilité des produits	22
5 PORTRAIT D'UTILISATION DES COLLES DE FIBRINE ET DES MATRICES HÉMOSTATIQUES EN CONTEXTE PEROPÉRATOIRE AU QUÉBEC.....	24
5.1 Utilisation des colles et matrices en contexte hémostatique.....	24
5.2 Utilisation des colles et matrices pour l'imperméabilisation des incisions et le collage tissulaire.....	26

5.3	Utilisations spécifiques des préparations commerciales de colles et matrices disponibles au Québec	26
5.4	Volumétrie estimée à partir des données d'Héma-Québec	27
6	CONSIDÉRATIONS ASSOCIÉES À L'UTILISATION DES PRÉPARATIONS COMMERCIALES DE COLLES DE FIBRINE ET DE MATRICES HÉMOSTATIQUES	29
6.1	Considérations principales soulevées par les cliniciens consultés	29
6.2	Considérations secondaires soulevées par les cliniciens consultés	30
7	CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES	32
7.1	Constats tirés de la littérature économique	32
7.1.1	Coûts des fournitures chirurgicales et bénéfices pour la santé du patient.....	32
7.1.2	Évaluation des coûts et de l'efficacité des colles de fibrine comparativement aux autres méthodes d'hémostase et d'imperméabilisation	33
7.1.3	Évaluations comparatives des coûts et de l'efficacité des différentes matrices hémostatiques entre elles	34
7.1.4	Perspective des cliniciens	37
7.2	Prix des colles de fibrine et des matrices hémostatiques	38
7.3	Analyse des dépenses	38
7.3.1	Description de l'analyse.....	38
7.3.2	Résultats.....	40
7.3.3	Enjeux économiques spécifiques au contexte québécois.....	41
7.4	Limites et incertitudes de l'analyse.....	42
7.4.1	Perspective des cliniciens	42
	CONSIDÉRATIONS POUR UNE FUTURE SOLlicitation DE MARCHÉ.....	44
	CONCLUSION	45
	RÉFÉRENCES	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Colles de fibrine et matrices hémostatiques disponibles commercialement au Canada	10
Tableau 2	Volumes des colles de fibrine à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> pour 2023-2024, selon les données d'utilisation fournies par Héma-Québec.....	28
Tableau 3	Efficacité économique des colles de fibrine selon les études publiées par un fabricant.....	35
Tableau 4	Prix des colles de fibrine et matrices hémostatiques	38
Tableau 5	Principales hypothèses volumétriques de l'analyse des dépenses sur l'horizon de l'analyse de 3 ans	39
Tableau 6	Estimation des dépenses associées à l'utilisation des colles de fibrine et matrices hémostatiques inscrites à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Schéma simplifié de l'utilisation des colles de fibrine en contexte peropératoire au Québec	25
----------	---	----

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Au Québec, certains produits dérivés du sang, tels que les colles de fibrine et les matrices hémostatiques, sont utilisés pour la gestion des saignements et la fermeture des incisions en contexte peropératoire. Pour être distribués, ces produits doivent être ajoutés à la *Liste des produits du système du sang du Québec* (ci-après nommée la *Liste*) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Actuellement, la *Liste* comprend 3 colles de fibrine et 2 matrices hémostatiques. Deux de ces 5 produits ne sont pas disponibles. Les 3 produits disponibles proviennent d'un seul fournisseur, ce qui expose la chaîne d'approvisionnement à des risques de perturbations.

Dans le cadre d'une future sollicitation de marché, le MSSS a mandaté l'INESSS pour dresser le portrait de l'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en contexte peropératoire afin de mieux définir les besoins pour ce type de produits dans le système de santé québécois.

Méthodologie

Pour répondre aux questions d'évaluation, une revue rapide de la littérature scientifique a été réalisée à partir de publications répertoriées dans des bases de données bibliographiques et dans d'autres sources d'information. Une analyse économique basée sur l'exploitation des données de volumétrie d'Héma-Québec et le prix des colles de fibrine et matrices hémostatiques inscrites à la *Liste* a aussi été menée. De plus, un comité consultatif composé de 14 cliniciens exerçant dans diverses spécialités chirurgicales s'est penché sur les questions d'évaluation.

Contexte peropératoire au Québec

En contexte peropératoire, une mauvaise gestion de l'hémostase, de la fermeture des incisions ou encore du collage tissulaire peut entraîner des complications graves pour les patients. Les méthodes conventionnelles, telles que la compression manuelle, les agrafes, les sutures et l'électrocautérisation, sont généralement employées en première intention pour atteindre l'hémostase, coller des tissus ou pour assurer la fermeture étanche des incisions.

Lorsque ces méthodes conventionnelles sont impraticables, insuffisantes ou inadaptées pour combler les besoins, les chirurgiens ont recours à des agents hémostatiques et des adhésifs tissulaires topiques, y compris les colles de fibrine et les matrices hémostatiques.

Description des colles de fibrine et des matrices hémostatiques

Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont des produits dérivés du sang humain. Elles diffèrent dans leur composition en facteurs sanguins, leur présentation, leurs modes d'action, d'application et de préparation ainsi que dans leurs usages.

Les ingrédients actifs principaux des colles et matrices sont le fibrinogène et la thrombine. Ceux-ci permettent de reproduire les dernières étapes de la coagulation sanguine, soit la formation d'un caillot de fibrine qui favorise l'hémostase et d'adhésion des tissus. Ainsi les colles et matrices peuvent être utilisées en tant qu'agents hémostatiques ou comme colles tissulaires en fonction de la situation et du produit.

Selon leurs monographies, les colles de fibrine sont homologuées comme adjuvant à l'hémostase et au collage tissulaire en contexte peropératoire, en complément aux méthodes conventionnelles.

Données sur la pertinence clinique

Un mauvais contrôle des saignements peropératoires peut entraîner des complications graves pour les patients, telles que des infections, l'anémie, des insuffisances cardiaques, rénales et hépatiques, voire la mortalité. De même, une mauvaise gestion de l'adhésion des tissus et de l'imperméabilisation des incisions peut provoquer des fuites et des accumulations de liquides biologiques, avec des répercussions néfastes sur la santé des patients.

Les données issues des 50 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) retenus indiquent que les colles de fibrine et les matrices hémostatiques seraient généralement plus efficaces et plus rapides que les méthodes conventionnelles pour atteindre l'hémostase. Certaines études indiquent qu'elles seraient également plus efficaces que les méthodes conventionnelles pour l'adhésion de greffon et la réduction des fuites de liquides biologiques.

Cependant, en raison des biais méthodologiques et de la transposabilité limitée des résultats issus des ECRA retenus, le bénéfice clinique des colles de fibrine et des matrices hémostatiques sur les pertes sanguines, la gestion systémique des saignements (transfusion) ou les complications hémorragiques post-chirurgie reste incertain. Le faible nombre d'études ayant mesuré la fonction imperméabilisante ou adhésive limite l'évaluation de leurs bénéfices potentiels pour ces utilisations.

Par ailleurs, la rareté des études qui auraient comparé plusieurs colles et matrices entre elles rend difficile toute conclusion sur leur interchangeabilité.

Malgré ces limitations, les cliniciens consultés affirment que, dans leur pratique, les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont efficaces pour atteindre l'hémostase, pour coller des tissus et pour imperméabiliser des incisions. Ils considèrent également ces produits sécuritaires, un constat confirmé par les données issues de la littérature scientifique.

Portrait de l'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en contexte peropératoire au Québec

Au Québec, de nombreuses spécialités chirurgicales utilisent les colles de fibrine et les matrices hémostatiques dans leur pratique. Leurs utilisations varient en fonctions du type des interventions chirurgicales, des besoins à combler et des caractéristiques de chaque produit. En contexte hémostatique, elles sont généralement utilisées en dernier recours, à l'exception des neurochirurgies où leur utilisation est plus fréquente. En chirurgie ophtalmique, plastique, reconstructive et en neurochirurgie, elles sont employées de manière quasi systématique comme colle tissulaire et agent imperméabilisant.

Pour répondre aux besoins hétérogènes en termes d'hémostase, d'imperméabilisation et de collage tissulaire rencontrés dans leur pratique, les cliniciens soulignent l'importance d'avoir accès à une offre diversifiée de produits, y compris les colles et les matrices. D'après eux, chaque produit aurait sa propre niche d'utilisation. Actuellement, les cliniciens consultés jugent que les besoins de santé sont adéquatement comblés avec l'offre de produits disponibles dans leur pratique.

Considérations associées à l'utilisation des préparations commerciales de colles de fibrine et de matrices hémostatiques

L'utilisation des colles de fibrine en contexte peropératoire s'accompagne de plusieurs considérations d'ordre organisationnel. Celles-ci peuvent être des barrières ou des facilitateurs à leur accessibilité et à leur utilisation.

La majorité des cliniciens consultés estiment que la formation, l'obtention d'un consentement ainsi que la préparation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques ne freinent pas l'utilisation de ces produits.

Aspects économiques

La littérature économique souligne qu'il n'y a pas de lien établi entre les coûts des fournitures chirurgicales utilisées et les bénéfices escomptés pour le patient. De plus, une meilleure connaissance des coûts par les cliniciens les rendrait plus attentifs à l'utilisation des ressources, ce qui se traduirait par la réduction des dépenses. Les fluctuations de ces coûts seraient principalement attribuables aux préférences et à l'expérience des cliniciens, soulignant ainsi l'importance d'une utilisation judicieuse des colles de fibrine.

L'efficacité économique des colles de fibrine, comparativement aux autres méthodes d'hémostase, demeure incertaine, principalement en raison de la diversité des chirurgies réalisées et du très faible nombre d'analyses coût-utilité robustes publiées. Cette variabilité des contextes chirurgicaux et la faiblesse des études disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions quant à leur rapport coût-efficacité différentiel. Le constat est similaire lorsque les différentes colles sont comparées entre elles. En effet, la prédominance de la littérature financée par les fabricants et l'hétérogénéité

des méthodologies ne permettent pas une évaluation rigoureuse de l'efficacité économique.

L'analyse des coûts réalisée par l'INESSS estime le montant des dépenses publiques liées à l'acquisition de colles de fibrine à ■■■\$ pour l'année financière 2023-2024. Sur un horizon de 3 ans, les dépenses publiques pour approvisionner l'ensemble du Québec en colles de fibrine inscrites à la *Liste* pourraient atteindre un ordre de grandeur de ■■■\$. Dans le contexte québécois, la concentration actuelle du pouvoir de marché pourrait permettre au seul fabricant inscrit à la *Liste* de tirer profit de sa position dominante en bénéficiant d'une rente de monopole.

Considérations pour une future sollicitation de marché

Selon les cliniciens consultés, l'accès à une diversité de colles et de matrices est nécessaire pour répondre aux besoins en hémostase, en collage tissulaire et en imperméabilisation en contexte peropératoire. Ces produits ne seraient ni interchangeables entre eux ni avec d'autres agents hémostatiques et adhésifs tissulaires, ce qui les rend essentiels pour répondre à certaines situations rencontrées dans la pratique. En raison des limitations méthodologiques et du manque de transposabilité des études existantes, l'utilité clinique des colles et des matrices est difficilement appréciable, bien que les cliniciens les jugent efficaces et bénéfiques en contexte réel de soins.

Actuellement le nombre de colles et de matrices disponibles au Québec et inscrites à la *Liste* se limite à 3 produits, tous commercialisés par le même fabricant. En plus de générer un coût supplémentaire, l'absence d'autres options pour l'approvisionnement en colles et en matrices expose le réseau de la santé et des services sociaux à des risques considérables en cas de pénurie ou de perturbation dans la chaîne d'approvisionnement, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur la santé des patients.

Conclusion

Considérant les risques en cas de pénurie et les coûts supplémentaires liés à l'approvisionnement auprès d'un unique fournisseur, ainsi que le besoin d'une offre diversifiée de produits et la non-interchangeabilité des colles et des matrices dans la pratique clinique, il serait envisageable d'étendre une future sollicitation de marché à d'autres fournisseurs de colles de fibrine et de matrices hémostatiques.

SUMMARY

Fibrin Sealants and Hemostatic Matrices in an Intraoperative Context

Background and Mandate

In Quebec, certain blood-derived products, such as fibrin sealants and hemostatic matrices, are used to manage bleeding and close incisions intraoperatively. To be distributed, these products must be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* (hereinafter referred to as the *List*) of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Currently, the *List* includes 3 fibrin sealants and 2 hemostatic matrices. Two of these 5 products are not available. The 3 available products come from a single supplier, which exposes the supply chain to the risk of disruption.

As part of a future market survey, the MSSS has mandated the INESSS to provide an overview of the use of fibrin sealants and hemostatic matrices in the intraoperative context, in order to better define the requirements for this type of product in the Quebec healthcare system.

Methodology

A rapid review of the scientific literature was conducted to answer the assessment questions, based on publications listed in bibliographic databases and other sources of information. An economic analysis based on Héma-Québec volumetric data and the price of *listed* fibrin sealants and hemostatic matrices was also conducted. In addition, an Advisory Committee made up of 14 clinicians from various surgical specialties addressed the assessment issues.

Intraoperative Context in Quebec

In the intraoperative context, poor management of hemostasis, incision closure and tissue adhesion can lead to serious complications for patients. Conventional methods, such as manual compression, stapling, suturing and electrocoagulation, are generally used as first-line methods to achieve hemostasis, tissue adhesion or tight incision closure.

When these conventional methods are impractical, insufficient or unsuitable to meet requirements, surgeons turn to topical hemostatic agents and tissue adhesives, including fibrin sealants and hemostatic matrices.

Description of Fibrin Sealants and Hemostatic Matrices

Fibrin sealants and hemostatic matrices are products derived from human blood. They differ in their blood factor composition, presentation, modes of action, application and preparation, and uses. The main active ingredients in sealants and matrices are fibrinogen and thrombin. These enable the final stages of blood coagulation to be

reproduced, i.e. the formation of a fibrin clot that promotes hemostasis and tissue adhesion. Sealants and matrices can therefore be used as hemostatic agents or tissue adhesives, depending on the situation and the product.

According to their monographs, fibrin sealants are approved as adjuvants for hemostasis and tissue adhesion in the intraoperative context, as a complement to conventional methods.

Data on Clinical Relevance

Poor control of intraoperative bleeding can lead to serious complications for patients, such as infections, anemia, heart, kidney and liver failure, and even mortality. Similarly, poor management of tissue adhesion and incision impermeabilization can lead to leakage and accumulation of biological fluids, with adverse repercussions on patient health.

Data from 50 randomized controlled trials (RCTs) indicate that fibrin sealants and hemostatic matrices are generally more effective and faster than conventional methods in achieving hemostasis. Some studies indicate that they are also more effective than conventional methods for graft adhesion and reducing leakage of biological fluids.

However, due to methodological biases and the limited transposability of results from selected RCTs, the clinical benefit of fibrin sealants and hemostatic matrices on blood loss, systemic bleeding management (transfusion) or post-surgical bleeding complications remains uncertain. The small number of studies that have measured the impermeabilizing or adhesive function limits the assessment of their potential benefits for these uses. In addition, the paucity of studies comparing various sealants and matrices makes it difficult to draw conclusions on their interchangeability.

Despite these limitations, the clinicians consulted state that, in their practice, fibrin sealants and hemostatic matrices are effective for achieving hemostasis, tissue adhesion and incision sealing. They also consider these products to be safe, a finding confirmed by data from the scientific literature.

Intraoperative Use of Fibrin Sealants and Hemostatic Matrices in Quebec

In Quebec, many surgical specialties use fibrin sealants and hemostatic matrices in their practices. Their use varies according to surgery type, medical needs to be met and characteristics of each product. In the hemostatic context, they are generally used as a last resort, with the exception of neurosurgery, where they are used more frequently. In ophthalmic, plastic, reconstructive and neurosurgery, they are used almost systematically as tissue adhesives and impermeabilization agents.

To meet the heterogeneous medical needs for hemostasis, impermeabilization and tissue adhesion encountered in their practice, clinicians stress the importance of having access to a diversified range of products, including sealants and matrices. In their view, each product has its own application niche. Currently, the clinicians consulted feel that the medical needs are adequately met by the range of products available in their practice.

Considerations Associated with the Use of Commercial Preparations of Fibrin Sealants and Hemostatic Matrices

The use of fibrin sealants in the intraoperative setting is associated with several organizational considerations. These may act as barriers or facilitators to their accessibility and use.

Most clinicians consulted feel that training, obtaining consent and preparing fibrin sealants and hemostatic matrices do not restrict the use of these products.

Economic Aspects

The economic literature indicates that there is no established link between the costs of surgical supplies used and the expected benefits for the patient. Moreover, clinicians' greater awareness of costs would make them more attentive to the use of resources, resulting in reduced expenditure. Fluctuations in these costs would be mainly attributable to clinicians' preferences and experience, highlighting the importance of judicious use of fibrin sealants.

The economic efficiency of fibrin sealants, compared with other hemostasis methods, remains uncertain, mainly due to the diversity of surgeries performed and the very small number of robust cost-utility analyses published. This variability of surgical contexts and the weakness of available studies prevent any conclusions to be drawn as to their differential cost-effectiveness. A similar observation can be made when comparing various sealants to each other. The predominance of literature financed by manufacturers and the heterogeneity of methodologies do not allow for a rigorous assessment of economic efficiency.

The cost analysis conducted by the INESSS estimates the amount of public expenditure associated with the acquisition of fibrin sealants at \$■ for the 2023-2024 fiscal year. Over a 3-year period, public spending to supply all of Quebec with *listed* fibrin sealants could reach an order of magnitude of \$■. In the Quebec context, the current concentration of market power could enable the only *listed* manufacturer to take advantage of its dominant position by benefiting from a monopoly rent.

Considerations for Future Market Solicitation

According to the clinicians consulted, access to a variety of sealants and matrices is necessary to meet the medical needs of hemostasis, tissue adhesion and impermeabilization in the intraoperative context. These products would be neither interchangeable with each other nor with other hemostatic agents and tissue adhesives, making them essential to address certain situations encountered in practice. Due to methodological limitations and the lack of transferability of existing studies, the clinical utility of sealants and matrices is difficult to assess, although clinicians consider them to be effective and beneficial in real-life care settings.

Currently, the number of *listed* sealants and matrices available in Quebec is limited to 3 products, all marketed by the same manufacturer. In addition to generating additional costs, the absence of other supply options for sealants and matrices exposes the health and social services network to considerable risk in the event of shortages or disruptions in the supply chain, which could have a negative impact on patients' health.

Conclusion

Considering the risks in the event of shortages and the additional costs associated with sourcing from a single supplier, as well as the need for a diversified product offering and the non-interchangeability of sealants and matrices in clinical practice, it would be conceivable to extend a future market solicitation to other suppliers of fibrin sealants and hemostatic matrix.

SIGLES ET ACRONYMES

ACU	Analyse coût-utilité
AVAQ	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
ECRA	Essai contrôlé à répartition aléatoire
HAS	Haute Autorité de Santé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LCR	Liquide céphalorachidien
MAR	Méta-analyse en réseau
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (le Ministère)
RCUD	Rapport coût-utilité différentiel
TCAM	Taux de croissance annuel moyen

MISE EN CONTEXTE

Contexte des produits du système du sang au Québec

Au Québec, la *Loi sur Héma-Québec et sur le Comité de biovigilance* exige que les produits dérivés du sang humain, comme les colles de fibrine et les matrices hémostatiques, soient inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* (désignée ci-après la *Liste*) avant d'être distribués¹.

Lorsque plusieurs produits inscrits sur la *Liste* ont des propriétés et des indications similaires, Héma-Québec peut lancer une sollicitation de marché afin de sélectionner un ou plusieurs produits pour un approvisionnement en continu et qui pourront être utilisés par les établissements de santé du Québec.

Historique des évaluations de l'INESSS sur les colles de fibrine et les matrices hémostatiques

Depuis 2016, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) décide d'ajouter ou non les produits à la *Liste* en se basant sur les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT).

Toutefois, les produits homologués et disponibles avant 2016 n'ont pas fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS. Ainsi, les colles de fibrine et les matrices hémostatiques actuellement inscrites à la *Liste*, soit Artiss^{MC} (Baxter), Evicel^{MC} (Omx Biopharm.), Floseal^{MC} (Baxter), Surgiflo^{MC} (Johnson & Johnson) et Tisseel^{MC} (Baxter), peuvent être distribuées par Héma-Québec en fonction du résultat de la sollicitation de marché. Même si elles sont inscrites à la *Liste*, la colle Evicel^{MC} et la matrice Surgiflo^{MC} ne sont pas disponibles au Québec à la suite d'un arrêt de commercialisation (Evicel) ou du résultat de la dernière sollicitation de marché (Surgiflo^{MC}).

Depuis 2016, 1 colle de fibrine et 1 matrice hémostatique ont été évaluées par l'INESSS. Un avis a été publié concernant la colle de fibrine humaine Vistaseal^{MC} (Johnson & Johnson) [INESSS, 2022]. Un avis a également été publié relativement à la matrice de collagène recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine Tachosil^{MC} (Corza Medical) [INESSS, 2016]. Pour ces 2 produits, l'INESSS n'a pas recommandé un ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les principaux arguments évoqués pour motiver les recommandations étaient les suivants :

- Le besoin de santé en hémostase en contexte chirurgical est adéquatement comblé.
- La qualité de la preuve pour établir l'équivalence d'efficacité et d'innocuité par rapport à celles des produits comparateurs déjà inscrits à la *Liste* est insuffisante.

¹ Consultable à : <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/lc/H-1.1%20/>."

Plus spécifiquement, bien que les colles de fibrine et les matrices hémostatiques évaluées par l'INESSS soient indiquées comme adjuvant hémostatique pour des chirurgies variées, les études permettant d'en évaluer l'efficacité et l'innocuité ne couvrent qu'un éventail restreint de spécialités chirurgicales. De plus, pour les colles de fibrine, les données concernant la fonction de colle tissulaire sont souvent limitées. L'absence de données comparatives permettant l'appréciation d'une équivalence thérapeutique a également été déplorée. Finalement, une incertitude a été soulignée quant à la comparabilité des colles de fibrine compte tenu de certaines caractéristiques distinctes entre les différentes colles.

MANDAT

Le mandat confié par le MSSS à l'INESSS s'inscrit dans le cadre d'une future sollicitation de marché menée par le Ministère pour l'approvisionnement en colles de fibrine et en matrices hémostatiques. L'information collectée permettra une prise de décision éclairée quant aux besoins liés à ces produits dans le système de santé québécois.

L'objectif de ce document est de brosser le portrait de l'utilisation en contexte peropératoire des colles de fibrine et des matrices hémostatiques inscrites à la *Liste* ou disponibles au Canada.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Questions d'évaluation

L'INESSS a formulé 3 questions principales auxquelles cet état des connaissances apporte des réponses :

- Quelles sont les similitudes et les différences entre les préparations commerciales de colles de fibrine et de matrices hémostatiques disponibles au Canada, inscrites ou non à la *Liste*, y compris leurs dispositifs d'application?
- Quel est le portrait de l'utilisation et de la pertinence clinique des préparations commerciales de colles de fibrine et de matrices hémostatiques déjà inscrites à la *Liste* ou disponibles au Canada?
- Quels sont les enjeux cliniques, économiques et organisationnels associés à l'utilisation des préparations commerciales des colles de fibrine et de matrices hémostatiques?

1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les produits inclus dans cet état des connaissances sont les colles de fibrine et les matrices hémostatiques actuellement commercialisées au Canada, inscrites ou non à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, ou qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS depuis 2016. Les produits exclus de cet état des connaissances sont les agents hémostatiques qui ne contiennent pas de thrombine ou de fibrinogène et les colles de fibrine autologues.

1.3 Démarche de revue de la littérature

La démarche comprend une revue rapide de la littérature scientifique et grise. Pour plus d'information, une méthodologie détaillée se trouve dans les annexes A à F du document *Annexes complémentaires*. La sélection, l'évaluation, l'extraction et la synthèse de l'information pertinente ont été effectuées par deux professionnels scientifiques.

1.4 Description générale des études retenues

La revue de la littérature a permis de repérer 47 essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) et 3 essais prospectifs non *randomisés* documentant l'efficacité des colles de fibrine et des matrices hémostatiques commercialisées au Canada dans un contexte peropératoire. Le nombre d'études retenues en fonction des produits, du type de chirurgie ou des paramètres d'efficacité ainsi qu'une description détaillée des résultats de chaque article sélectionné sont présentés dans les tableaux H-1, H-2 et H3 de l'annexe H du document *Annexes complémentaires*. Plus de la moitié des études retenues concernent les produits Tisseel^{MC} (14/50) et Floseal^{MC} (16/50), alors que les études sont moins nombreuses pour les autres produits : 8 pour Tachosil^{MC}, 5 pour Vistaseal^{MC},

4 pour Artiss^{MC} et 3 pour Surgiflo^{MC}. Parmi les 50 études repérées, la plupart ont été conduites en Europe ou aux États-Unis, et plusieurs sont des essais multinationaux.

La majorité des études retenues ont comparé l'efficacité des colles et des matrices par rapport aux techniques chirurgicales standards permettant d'atteindre l'hémostase, d'obtenir l'imperméabilisation ou le collage des tissus. Toutefois, 5 études ont utilisé une autre colle ou matrice comme comparateur et 12 ont comparé l'efficacité des colles et des matrices à celle d'un autre type d'agent hémostatique, notamment la cellulose oxygénée régénérée (Surgicel^{MC}), la gélatine porcine (Gelfoam^{MC}) ou l'acide tranexamique.

1.5 Qualité méthodologique des ECRA

Dans l'ensemble, les ECRA ont été jugés d'une qualité méthodologique modérée (Tableau E-1 et Figure E-1 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires*). Le principal biais observé provient de l'absence ou de l'impossibilité de maintenir l'insu pour les investigateurs ou évaluateurs en raison de l'aspect distinctif des colles et des matrices par rapport aux comparateurs. Ce type de biais pourrait altérer les résultats en faveur des traitements à l'étude, en particulier lorsque l'évaluation repose sur un paramètre impliquant une part de subjectivité comme le temps pour atteindre l'hémostase ou le succès de l'hémostase.

Une autre source de biais reconnue dans plusieurs études concerne l'absence ou le manque de détails concernant les écarts aux protocoles, qui ne permettent pas d'évaluer les impacts de ces écarts sur les résultats.

1.6 Démarche de l'analyse économique

L'analyse économique de l'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en contexte peropératoire pour la population québécoise repose principalement sur l'exploitation des données internes de volumétrie d'Héma-Québec pour l'année financière 2023-2024. Elle est également soutenue par l'historique de croissance des volumes d'utilisation observé au cours des 5 dernières années. De plus, les prix des colles et des matrices figurant à la *Liste des produits du système du sang du Québec* ont été compilés.

1.7 Démarches participatives

L'INESSS a consulté au total 14 cliniciens de diverses spécialités chirurgicales lors de 2 séances du comité consultatif. Tous les cliniciens consultés ont une expérience avec les colles de fibrine ou les matrices hémostatiques dans leur pratique. Les cliniciens ont été invités à s'exprimer sur leur utilisation de ces produits dans leur pratique et les enjeux associés à cette utilisation. Une synthèse narrative de l'information recueillie a été réalisée.

Les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles. Les conflits ont été gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Les conclusions sont issues de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

2 CONTEXTE PEROPÉRATOIRE AU QUÉBEC

De multiples complications peuvent survenir lors de procédures chirurgicales. La nature de ces complications varie en fonction du type d'intervention, de l'état de santé général du patient et des conditions spécifiques de l'opération. La présence de saignements peropératoires persistants, la fuite de liquides biologiques au niveau des sutures ainsi que la formation de séromes et d'hématomes à la suite des interventions sont des complications relativement fréquentes en contexte chirurgical [Edwards *et al.*, 2016].

Au Québec, la gestion des saignements chirurgicaux et de la fermeture des incisions chirurgicales est réalisée à l'aide de multiples méthodes, outils et produits qui sont adaptés en fonction des caractéristiques cliniques des patients, du type de chirurgie ainsi que des modalités et du déroulement de l'intervention [Hammana, 2018].

Dans la panoplie d'options thérapeutiques disponibles permettant de favoriser l'hémostase, le collage tissulaire ou l'étanchéité des sutures, on trouve les colles de fibrine et les matrices hémostatiques.

2.1 Méthodes conventionnelles

En première intention, la gestion de l'hémostase, du collage tissulaire et de la fermeture des incisions chirurgicales repose généralement sur des méthodes conventionnelles mécaniques ou thermiques [Hammana, 2018; HAS, 2011] :

- Les méthodes mécaniques incluent la compression manuelle pour le contrôle des saignements ainsi que les sutures ou ligatures à l'aide de fils, agrafes ou clips pour refermer les plaies et les incisions ou coller des tissus. La mise en place de drains permet d'évacuer l'excédent de liquide et de limiter la formation de séromes.
- Les méthodes thermiques impliquent des outils spéciaux qui utilisent un courant électrique, des ultrasons ou un rayonnement infrarouge pour élever localement la température et cautériser les vaisseaux et les tissus en contact avec l'outil. Les outils les plus fréquemment utilisés sont l'électrocautère, la pince bipolaire ou encore le scalpel harmonique.

Selon les cliniciens consultés, les méthodes conventionnelles constituent le standard de soins. Dans une grande proportion de chirurgies, ces cliniciens affirment que la gestion des saignements et de la fermeture des incisions est assurée par les méthodes manuelles et thermiques conventionnelles, seules ou en association avec des agents hémostatiques et adhésifs tissulaires topiques.

2.2 Agents hémostatiques et adhésifs tissulaires topiques

Il existe différents types d'agents hémostatiques et d'adhésifs tissulaires qui ont des compositions, présentations et modes d'action distincts [Peralta *et al.*, 2023b; Hammana, 2018]. Les agents hémostatiques à action mécanique sont principalement constitués d'ingrédients d'origine animale et végétale, alors que les agents hémostatiques dits actifs, y compris les colles de fibrine et les matrices hémostatiques, contiennent des ingrédients d'origine humaine (voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires*). Les adhésifs tissulaires, quant à eux, sont généralement des produits synthétiques ou semi-synthétiques [Hammana, 2018].

D'après les cliniciens consultés, lorsque les méthodes conventionnelles sont impraticables, par exemple en raison de la localisation d'un saignement, ou insuffisantes pour atteindre l'hémostase, sceller efficacement les plaies ou coller des tissus, des agents hémostatiques ou des adhésifs tissulaires topiques doivent être utilisés. Dans certaines situations, ces derniers sont également choisis d'emblée, en association avec les méthodes conventionnelles, ou seuls, comme méthode de remplacement lorsque les approches manuelles ne sont pas adaptées.

En bref

- Les saignements persistants, les fuites de liquides biologiques et les défauts dans l'adhésion tissulaire sont à l'origine de multiples complications en contexte chirurgical.
- La gestion de l'hémostase, de l'adhésion et de l'imperméabilisation des tissus est d'abord assurée par des méthodes conventionnelles, mécaniques ou thermiques.
- Des agents hémostatiques et des adhésifs tissulaires topiques, comprenant les colles de fibrine et les matrices hémostatiques, peuvent être utilisés lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes ou impraticables.

3 DESCRIPTION DES COLLES DE FIBRINE ET DES MATRICES HÉMOSTATIQUES

Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques se caractérisent par la présence, dans leurs ingrédients, de protéines dérivées du sang humain. Les différentes préparations commerciales disponibles diffèrent dans leur présentation, leur composition en facteurs sanguins, leur mode de préparation, leur mode d'application et leurs usages.

Le [tableau 1](#) compare les différentes caractéristiques des colles de fibrine et des matrices hémostatiques disponibles commercialement au Canada.

Tableau 1 Colles de fibrine et matrices hémostatiques disponibles commercialement au Canada

	ARTISS^{MC}	FLOSEAL^{MC}	SURGIFLO^{MC*}	TACHOSIL^{MC}	TISSEEL^{MC}	VISTASEAL^{MC}
Fabricants / Distributeurs	Baxter Corporation	Baxter Corporation	Ethicon / Johnson & Johnson	Corza Medical	Baxter Corporation	Johnson & Johnson / Grifols et Ethicon
Type de produit	Colle de fibrine à prise lente	Gel hémostatique	Gel hémostatique	Matrice de collagène recouverte de fibrine	Colle de fibrine à prise rapide	Colle de fibrine
Homologation par Santé Canada	12-2016	2016	N.D.	03-2015	04-2016	03-2021
Inscrit à la Liste	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Population cible	Adultes et enfants	Adultes uniquement	Adultes uniquement	Adultes uniquement	Adultes et enfants	Adultes uniquement
Indications	▪ Colle tissulaire pour greffons de peau autologues et lambeaux de tissus ▪ Adjuvant hémostatique sous-cutané pour traiter des brûlures ▪ Adjuvant pour coller des lambeaux de peau pendant une rhytidectomie.	▪ Adjuvant hémostatique en chirurgie (sauf ophtalmique)	▪ Adjuvant hémostatique en chirurgie	▪ Adjuvant hémostatique en chirurgie ▪ Adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire	▪ Adjuvant hémostatique en chirurgie ▪ Adjuvant à l'imperméabilisation ou au collage des tissus ainsi que pour faciliter la cicatrisation lors de chirurgies	▪ Adjuvant hémostatique en chirurgie ▪ Adjuvant à la suture en chirurgie vasculaire ▪ Efficace chez les patients qui prennent de l'héparine
Usages (monographie)	Greffes de peau chez des patients avec brûlures, rhytidectomie	Chirurgies cardiaques, vasculaires, orthopédiques, nasales	Chirurgies variées	Chirurgies hépatiques, rénales, cardiovasculaires	Chirurgies abdominales, cardiovasculaires, orthopédiques, thoraciques et urologiques	Chirurgies variées
Formats	Seringue préremplie à 2 compartiments. Format de 2,4 ou 10 ml.	Trousse de 5 ml	8 ml	Emballage contenant 1 matrice (9,5 cm x 4,8 cm), 2 matrices (4,8 cm x 4,8 cm), 1 matrice (3 cm x 2,5 cm) ou 5 matrices (3 cm x 2,5 cm)	Poudre lyophilisée avec solvants de 2 ml, 4 ml, 10 ml ou solutions congelées de 2 ml, 4 ml et 10 ml	Seringues préremplies de 2 x 1ml, 2x 2 ml, 2 x 3 ml ou 2 x 5 ml

	ARTISS^{MC}	FLOSEAL^{MC}	SURGIFLO^{MC*}	TACHOSIL^{MC}	TISSEEL^{MC}	VISTASEAL^{MC}
Composition (agents hémostatiques)	Fibrinogène (H) 72-110 mg/ml Thrombine (H) 2,5-6,5 UI/ml Facteur XIII (H) 0,6-10 U/ml Aprotinine (S) 3 000 UIK/ml Fibronectine (H) 2-9 mg/ml Plasminogène (H) 40-120 ug/ml	Thrombine (H) <i>500 UI/ml</i>	Thrombine (H)	Fibrinogène (H) 5,5 mg/cm ² Thrombine (H) 2,0 UI/cm ² Collagène (E) 2,1 mg/cm ²	Fibrinogène (H) 72-110 mg/ml Thrombine (H) 500 UI/ml Facteur XIII (H) 0,6-10 U/ml Aprotinine (S) 3 000 UIK/ml Fibronectine (H) 2-9 mg/ml Plasminogène (H) 40-120 ug/ml	Fibrinogène (H) 80 mg/ml Thrombine (H) 500 UI/ml
Excipients cliniquement pertinents	Albumine (H) Nicotinamide	Gélatine (B)	Gélatine (P)	Albumine (H) Riboflavine	Albumine (H) Nicotinamide	Albumine (H)
Préparation	Décongélation lente à température ambiante ou rapide au bain-marie	Resuspension avec une solution de CaCl ₂ (thrombine) puis mélange avec la matrice gélatineuse bovine	Prêt à l'utilisation en 30 secondes après l'ajout de la solution de thrombine	Humecter la matrice dans une solution saline avant application	Reconstitution à l'aide de l'appareil FIBRINOTHERM OU d'un bain-marie pour 15 min. Si congelé, température ambiante durant 80 à 160 min ou bain-marie durant 5 à 12 min	Décongélation lente au réfrigérateur (7 à 10 heures), à température ambiante (70 à 90 min) ou rapide au bain-marie (5 min)
Administration	Topique; application au goutte à goutte ou par pulvérisation	Topique; application au goutte à goutte ou à l'aide d'une compresse humide	Topique, application goutte à goutte	Topique	Topique; application au goutte à goutte ou pulvérisation avec CO ₂	Topique; application au goutte à goutte ou pulvérisation sans CO ₂
Applicateur	Canule souple et pièce de raccordement (Duo ou Duploject Combi) ou système de vaporisation Tisseel/Artisss et régulateur de pression Easyspray	Canule standard ou souple	Canule souple ou applicateur endoscopique de 34 cm (produit séparé)	Pas d'applicateur nécessaire	Canule souple et pièce de raccordement (Duo ou Duploject Combi), système de vaporisation Tisseel/Artisss et régulateur de pression Easyspray, cathéters Duplocath ou le système Duplospray MIS	Canule souple ou applicateur endoscopique avec embouts remplaçables (35 cm rigide ou 45 cm souple)

	ARTISS^{MC}	FLOSEAL^{MC}	SURGIFLO^{MC*}	TACHOSIL^{MC}	TISSEEL^{MC}	VISTASEAL^{MC}
Entreposage	Au congélateur (- 20 °C)	Entre 2-25 °C	Produit lyophilisé stable durant 2 ans, si entreposé entre 2-25 °C	Stable à une température entre 2 et 30 °C. Pas besoin d'être réfrigéré. Ne pas congeler.	Entre 2 et 25 °C pour le format lyophilisé et au congélateur (- 0 °C) pour le format prérempli	Au congélateur (- 20 °C) à l'abri de la lumière
Stabilité après décongélation ou reconstitution	7 jours après décongélation (sachet non ouvert) 12 heures après réchauffement ou après avoir été retiré des sachets d'origine	Jusqu'à 8 heures après le mélange de la gélatine avec la thrombine.	N.D.	Jeter après ouverture	7 jours après décongélation (sachet non ouvert) 12 heures après réchauffement ou après avoir été retiré des sachets d'origine	Durant 48 heures entre 2 °C et 8 °C, ou 24 heures entre 20 °C et 25 °C

Abréviations : B : origine bovine; E : origine équine; H : origine humaine; N.D. : non disponible; P : origine porcine; S : synthétique; V : origine végétale *inscrit à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, mais non distribué par Héma-Québec. [Johnson & Johnson, 2024; 2021; Corporation Baxter, 2020; 2016; Corza Medical, 2015; Corporation Baxter, 2011].

3.1 Composition, présentation et mode d'application

Les colles de fibrine (Artiss^{MC}, Tisseel^{MC} et Vistaseal^{MC}) sont généralement des produits à deux composants, comprenant une colle protéinée issue de plasma humain et une solution de thrombine humaine, conservées séparément [Peralta *et al.*, 2023a]. La composition de la préparation de colle protéinée varie légèrement en fonction du produit et comprend principalement du fibrinogène ainsi que d'autres protéines plasmatiques d'origine humaine comme le facteur XIII, la fibronectine ou le plasminogène (voir [tableau 1](#)). Des ingrédients actifs supplémentaires comme l'aprotinine, un antifibrinolytique, sont parfois inclus dans la préparation de colle protéinée (Tisseel^{MC} et Artiss^{MC}) [Corporation Baxter, 2020; 2011]. Le fibrinogène et la thrombine sont les deux ingrédients actifs principaux des colles de fibrine et leurs concentrations respectives ont un impact sur les propriétés hémostatiques et adhésives ainsi que sur la vitesse de prise des colles. Une faible concentration de thrombine, comme dans le produit Artiss^{MC}, permet une prise lente (environ 1 minute) par opposition aux colles à prise rapide (Tisseel^{MC}, Vistaseal^{MC}) qui agissent en quelques secondes.

Les colles de fibrine se présentent le plus souvent sous la forme d'un liquide congelé ou d'un lyophilisat à resuspendre. Leur administration est faite par voie topique, au goutte à goutte ou par pulvérisation, à l'aide de canules souples, rigides ou d'applicateurs endoscopiques [Grifols, 2023; Corporation Baxter, 2020; 2011]. L'utilisation de dispositifs d'application ou d'applicateurs doubles (seringue à deux compartiments; porte-seringue double) assure un mélange optimal et extemporané des deux composants de la colle [HAS, 2023a; 2011].

Les matrices hémostatiques ne comportent qu'un seul composant actif et diffèrent dans leur présentation ou mode d'application. Dans le cas des préparations Surgiflo^{MC} et Floseal^{MC}, les produits se présentent sous forme d'une matrice gélatineuse fluide composée de gélatine bovine et de thrombine humaine uniquement [Ethicon, 2024; Corporation Baxter, 2016]. Ces deux matrices sont administrées par voie topique, au goutte à goutte ou sur une compresse humide.

Le produit Tachosil^{MC} est le seul produit qui se présente sous la forme d'une éponge composée d'une matrice de collagène équin recouverte de fibrinogène et de thrombine humains [Corza Medical, 2015]. Son utilisation ne requiert pas d'applicateur spécifique.

3.2 Mode d'action

Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques reproduisent la dernière étape de la coagulation sanguine qui consiste à transformer le fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine [Peralta *et al.*, 2023b; HAS, 2011]. Les monomères de fibrine produits s'agrègent ensuite pour former un caillot de fibrine insoluble et solide qui colmate les vaisseaux lésés, arrête les saignements et permet aux tissus d'adhérer ensemble. Ainsi, les colles et matrices permettent non seulement

de réaliser l'hémostase, mais également de coller des tissus et de sceller des plaies [Peralta *et al.*, 2023b].

3.3 Indications courantes

Selon leurs monographies, les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont homologuées par Santé Canada pour une utilisation chez l'adulte seulement, à l'exception de Artiss^{MC} et de Tisseel^{MC} dont l'usage est approuvé à la fois dans les populations adultes et pédiatriques. En raison du manque de données chez les femmes enceintes ou allaitantes, l'usage des colles de fibrine et des matrices hémostatiques n'est pas indiqué dans ces populations. Concernant la fonction hémostatique, les monographies recommandent l'usage topique des colles et des matrices contre les saignements d'intensité faible à modérée, de nature diffuse, associés à des structures sensibles ou survenant chez des patients atteints d'anomalies hémostatiques. Selon les monographies, les colles et matrices ne sont pas efficaces ni indiquées en cas d'hémorragie massive [Johnson & Johnson, 2021; Corporation Baxter, 2020; 2016; Johnson & Johnson, 2016; Corza Medical, 2015; Corporation Baxter, 2011].

Certains produits sont également indiqués comme traitement adjuvant pour renforcer et imperméabiliser des sutures ou pour coller des tissus dans le cadre de chirurgies vasculaires, de neurochirurgies ou de greffes de peau.

La Haute Autorité en Santé (HAS) en France appuie aussi l'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en tant qu'adjuvants à l'hémostase lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes [HAS, 2011]. La HAS ajoute que l'usage de ces produits dans la pratique française, préférentiellement aux méthodes conventionnelles, devrait être limité à certains cas particuliers ou certaines procédures chirurgicales, notamment dans le domaine de la neurochirurgie. La recherche de la littérature n'a pas permis de repérer de publications issues d'agences d'évaluation des technologies de la santé d'autres pays qui auraient dressé le portrait d'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques.

En bref

- Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont composées de protéines plasmatiques dérivées du sang humain. Le fibrinogène et la thrombine en sont les deux ingrédients actifs principaux.
- Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques favorisent l'hémostase et l'adhésion des tissus en reproduisant la dernière étape de la cascade de la coagulation sanguine.
- Les préparations commerciales de colles de fibrine et de matrices hémostatiques diffèrent dans leur présentation, leur composition en facteurs sanguins, leur mode de préparation, leur mode d'application et leurs usages.
- Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont indiquées en contexte peropératoire en tant qu'adjuvants à l'hémostase, à l'adhésion tissulaire et à l'imperméabilisation des plaies et des incisions lorsque les méthodes conventionnelles sont insuffisantes.

4 DONNÉES SUR LA PERTINENCE CLINIQUE

4.1 Saignements chirurgicaux persistants

L'incidence des saignements peropératoires persistants, non adéquatement contrôlés après l'application des méthodes chirurgicales conventionnelles, varie considérablement en fonction du type de chirurgie, des modalités de l'intervention et de facteurs de risque associés à l'état de santé des patients [Stokes *et al.*, 2011].

Le risque de saignement peropératoire serait plus fréquent chez les patients âgés, de sexe masculin, présentant des comorbidités (obésité, diabète, hypotension artérielle, maladie chronique cardiaque, rénale ou hépatique, cancer, coagulopathie, etc.) ou qui prennent des anticoagulants ou des antiplaquettaires [Smilowitz *et al.*, 2023; Parekh et Barton, 2010]. Selon les cliniciens consultés, les chirurgies sur certains types de tissus ou d'organes sont plus à risque de provoquer des saignements difficiles à contrôler (os, aorte, plexus veineux, parenchyme cérébral, etc.). D'après la littérature scientifique et les cliniciens consultés, certaines modalités de l'intervention, y compris la voie d'accès, le protocole d'anesthésie et l'expérience du chirurgien, modifient également le risque de saignement peropératoire [Marietta *et al.*, 2006].

Selon une étude rétrospective qui a analysé les données médico-administratives de plus de 1,5 million de chirurgies réalisées aux États-Unis, un saignement persistant lors d'une chirurgie cardiaque pourrait entraîner des complications chez 47,5 % des patients et dans environ 30 % des cas de chirurgie générale, vasculaire périphérique, thoracique, orthopédique ou d'organes solides [Stokes *et al.*, 2011]. Selon les cliniciens consultés, les saignements peropératoires persistants augmentent les risques d'infections et peuvent provoquer une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, en particulier si le recours à des transfusions a été nécessaire. Certains cliniciens précisent également qu'en chirurgie oncologique hépatobiliaire ou en chirurgie cardiaque la présence de saignements peropératoires est associée à de moins bons résultats cliniques et une augmentation de la mortalité. Dans leur pratique, les cliniciens consultés indiquent qu'une mauvaise gestion des saignements peropératoires augmenterait le temps de chirurgie, le volume des transfusions, la durée du séjour hospitalier et la fréquence des réinterventions, des observations appuyées par la littérature [Smilowitz *et al.*, 2023]. Ceci entraînerait des répercussions négatives sur les ressources des systèmes de santé, avec une augmentation significative des coûts par rapport aux chirurgies où les saignements sont limités ou bien maîtrisés [Stokes *et al.*, 2011].

4.2 Fonction hémostatique

La majorité des études retenues (38/50) avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité hémostatique des colles et des matrices sur les saignements d'intensité faible à modérée non adéquatement contrôlés par les méthodes de première intention, soit la compression manuelle, les sutures ou l'électrocoagulation. Les comparateurs incluaient ces mêmes méthodes conventionnelles, seules ou en combinaison, d'autres classes d'agents hémostatiques ou, plus rarement, une autre colle de fibrine ou matrices. À travers les études, les spécialités et procédures chirurgicales représentées étaient diverses, avec toutefois une proportion importante de chirurgies cardiovasculaires (11/38), orthopédiques (6/38), intra-abdominales (7/38), hépatiques (5/38) ou de la sphère otorhinolaryngologique (ORL) (4/38) (voir les tableaux H-1 et H-2 de l'annexe H du document *Annexes complémentaires*). Plusieurs types de paramètres d'évaluation principaux ont été employés pour apprécier le bénéfice potentiel des colles et des matrices sur l'hémostase locale, systémique, les complications postchirurgicales liées aux saignements ou la mobilisation des ressources du système de santé.

4.2.1 Temps d'obtention de l'hémostase et succès de l'hémostase

Le temps pour atteindre l'hémostase et la proportion de patients qui ont atteint l'hémostase dans un intervalle de temps précis suivant l'intervention (succès de l'hémostase) sont les 2 paramètres primaires d'évaluation les plus souvent employés pour évaluer l'efficacité hémostatique des colles et des matrices dans les ECRA retenus (24/38). Les résultats sur l'efficacité présentés dans les études qui ont employé ces 2 paramètres sont présentés dans le tableau H-2 de l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

Dans l'ensemble, les résultats présentés dans les différentes études sont concordants, malgré l'hétérogénéité des procédures chirurgicales et les différents types de colles et de matrices utilisées. En chirurgie cardiovasculaire, vasculaire périphérique, hépatique, intra-abdominale ou ORL, les conclusions des études indiquent que l'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en cas de saignements chirurgicaux persistants permet :

- de réduire de manière statistiquement significative le temps pour atteindre l'hémostase par rapport aux méthodes conventionnelles;
- d'augmenter de manière statistiquement significative le succès de l'hémostase, après un intervalle de temps allant de 3 à 15 minutes.

Après l'échec des approches de première intention, les colles et les matrices, telles que Floseal^{MC}, Tachosil^{MC}, Tisseel^{MC} et Vistaseal^{MC}, permettraient d'accélérer l'hémostase par rapport aux méthodes conventionnelles comme la compression manuelle, l'électrocoagulation ou les sutures. Le gain de temps se situerait entre 2 et 9 minutes, en fonction des procédures chirurgicales et du type de produit utilisé. Ces produits permettraient de doubler, voire de tripler, le succès de l'hémostase dans un intervalle de 3 ou 4 minutes par rapport aux méthodes conventionnelles. Pour ce même paramètre

d'évaluation, certaines colles ou matrices comme Floseal^{MC}, Tachosil^{MC} et Vistaseal^{MC} auraient également une efficacité supérieure à celle d'autres agents hémostatiques topiques comme Surgicel^{MC} [Lakshman *et al.*, 2020; Bjelović *et al.*, 2018; Genyk *et al.*, 2016] ou Gelfoam^{MC} [Nasso *et al.*, 2009; Weaver *et al.*, 2002; Oz *et al.*, 2000].

4.2.2 Autres paramètres sur l'efficacité hémostatique

Dans plusieurs études (14/38), l'efficacité hémostatique des colles et matrices a été évaluée avec des paramètres primaires d'évaluation, tels que le volume de sang perdu durant la chirurgie (7/38), le volume de drainage (2/38), la quantité d'unités de sang transfusé (1/38) ou encore l'incidence des complications liées aux saignements chirurgicaux (4/38) (voir le tableau H-2 de l'annexe H du document *Annexes complémentaires*).

Dans la moitié des études (8/14), l'utilisation des colles et des matrices n'a pas permis une diminution significative de ces paramètres par rapport aux comparateurs. Une baisse significative du volume de sang perdu (3/7), du volume de drainage (1/2) ou de la fréquence des complications (2/4) a néanmoins été observée avec des produits comme Tisseel^{MC}, Floseal^{MC}, ou Tachosil^{MC}, indépendamment du type de chirurgie. Une étude rapporte une réduction significative du nombre d'unités de sang transfusé [Romano *et al.*, 2015] dans des chirurgies d'arthroplastie du genou chez les patients traités avec Floseal^{MC} en comparaison avec les méthodes conventionnelles.

4.2.3 Limites des études retenues sur la fonction hémostatique

Bien que la plupart des études rapportent une amélioration statistiquement significative de la gestion locale de l'hémostase avec les colles de fibrine et les matrices hémostatiques, la pertinence clinique de ces résultats est incertaine. En effet, peu d'études de bonne qualité démontrent les bénéfices systémiques (volume des pertes sanguines) ou l'amélioration de paramètres de morbidité (complications hémorragiques) ou médico-économiques (durée des interventions et des séjours hospitaliers, recours à des transfusions) à la suite de l'utilisation des colles et matrices. L'usage de paramètres d'évaluation indirects, tels que le volume de drainage (tous liquides biologiques confondus), l'épaisseur des hématomes ou encore les variations d'hématocrite et d'hémoglobémie pré versus postchirurgie pour évaluer l'efficacité hémostatique des colles et des matrices peuvent être remis en question et générer de l'incertitude concernant les conclusions de certaines études.

Pour plusieurs produits, les essais pivots démontrant l'efficacité hémostatique des colles et des matrices datent de 15 ans ou plus, et peu d'études récentes ont été effectuées. La transposabilité des résultats au contexte québécois pourrait donc être limitée par l'évolution des techniques chirurgicales et du matériel utilisé. De plus, la transposabilité des résultats en contexte réel de soins pourrait également être limitée par l'utilisation des colles et des matrices en remplacement des techniques standards dans plusieurs études, alors qu'une utilisation complémentaire est préconisée dans les monographies.

Les cliniciens consultés sont en accord avec les limitations et les biais repérés dans les études retenues. Ils confirment que les modalités d'utilisation des colles et matrices en contexte hémostatique dans les essais cliniques contrôlés ne sont pas représentatives de la réalité clinique au Québec, ce qui limite la transposabilité des résultats observés. Toutefois, ils estiment que la réalisation d'études prospectives de meilleure qualité et reflétant plus fidèlement l'utilisation des colles et matrices dans la pratique clinique ne serait pas méthodologiquement et éthiquement envisageable étant donné leur usage en dernier recours. Dans ce contexte, certains cliniciens soulignent l'importance de se baser sur l'expérience des utilisateurs lors de l'évaluation des colles et matrices à des fins de remboursement. Selon eux, en contexte réel de soins, les colles et les matrices sont globalement efficaces pour contrôler les saignements, en particulier lorsque leur source est difficile d'accès, s'ils sont diffus ou localisés sur des surfaces cruentées. Elles permettraient d'atteindre l'hémostase plus rapidement que les méthodes conventionnelles, favorisant ainsi de meilleurs résultats cliniques pour les patients.

4.3 Fermeture des incisions, collage tissulaire et fuites de liquides biologiques

Selon les cliniciens consultés, l'étanchéité optimale des sutures et des incisions chirurgicales est essentielle pour réduire le risque de complications. L'incidence des complications varie en fonction du type d'intervention et du liquide concerné. Dans de rares cas, le manque d'adhésion des tissus peut mener à la déhiscence des plaies chirurgicales, une complication grave survenant chez 1 à 3 % des patients en fonction des interventions [Gillespie *et al.*, 2023].

En chirurgie gastro-intestinale, la prévalence des fuites biliaires ou de liquides gastriques se situerait entre 5 et 8 % lors de résections hépatiques [Dell *et al.*, 2016; Guillaud *et al.*, 2013] et autour de 1,5 % pour les gastrectomies en contexte néoplasique [Guillaud *et al.*, 2013].

En neurochirurgie ou lors d'interventions chirurgicales au niveau du rachis, la fuite de liquide céphalorachidien (LCR) est une complication commune dont la prévalence varie fortement en fonction du type d'intervention et de sa localisation. Lors de chirurgies intradurales de la colonne vertébrale, une fuite de LCR se produirait dans environ 8 % des cas [Jesse *et al.*, 2022] contre 32 % pour les chirurgies de décompression thoracique [Hu *et al.*, 2016]. De plus, selon les cliniciens consultés, en neurochirurgie, une étanchéité imparfaite des sutures peut mener à l'accumulation de LCR à l'extérieur du système nerveux (pseudoméningocèle), une complication qui favorise le développement de méningites et qui nécessite souvent une réintervention et un séjour hospitalier prolongé.

En chirurgie thoracique pulmonaire, les cliniciens mentionnent que les fuites d'air sont également un enjeu qui oblige à poser un drain et prolonge la durée du séjour hospitalier. Dans les cas de greffe de peau, certains cliniciens mentionnent que des réinterventions sont parfois causées par la déhiscence des greffons.

Les séromes sont des épanchements de liquide interstitiel et inflammatoire qui s'accumulent dans les cavités anatomiques créées par les interventions chirurgicales pour former une masse d'une grosseur variable. Il s'agit d'une complication fréquente qui survient dans 15 à 85 % des chirurgies mammaires néoplasiques et dans environ 10 % des abdominoplasties et des chirurgies réparatrices des hernies de la paroi abdominale [Kazzam et Ng, 2024]. La quantité de tissus lésés ou retirés lors de la chirurgie, une adhésion sous-optimale des tissus remaniés, un volume de drainage plus important lors des premiers jours suivant l'intervention et un indice de masse corporelle élevé pourraient augmenter le risque de développer un sérome postchirurgical [Papanikolaou *et al.*, 2022; Kuroi *et al.*, 2006].

Les fuites de liquide biologique au niveau des sutures et incisions chirurgicales sont associées à un risque accru d'infection et à la formation d'abcès qui ralentissent le processus de cicatrisation et provoquent des douleurs [Kazzam et Ng, 2024; Edwards *et al.*, 2016]. Il en est de même pour les séromes qui peuvent en plus avoir un impact fonctionnel sur la zone touchée lorsqu'ils sont volumineux. Plusieurs aspirations percutanées, effectuées en contexte ambulatoire, sont souvent requises pour traiter les symptômes des patients et totalement éliminer les séromes de grande taille [Kazzam et Ng, 2024; Papanikolaou *et al.*, 2022]. En cas de déhiscence des plaies, une réintervention est la plupart du temps nécessaire [Gillespie *et al.*, 2023].

4.4 Fonction d'imperméabilisation et d'adhésion

Une faible proportion d'études avait comme objectif principal d'évaluer la fonction imperméabilisante (6/50) ou la fonction adhésive / cicatrisante (3/50) des colles de fibrine.

4.4.1 Fonction adhésive

La colle à prise lente Artiss^{MC} est spécifiquement indiquée pour le collage de lambeaux ou de greffons de peau lors de chirurgies reconstructrices ou esthétiques [Corporation Baxter, 2011]. Plusieurs ECRA de bonne qualité méthodologique rapportent une amélioration significative de la cicatrisation et de l'adhésion des greffons grâce à l'utilisation de cette colle par rapport à celle d'agrafes [Foster *et al.*, 2008; Gibran *et al.*, 2007]. En chirurgie esthétique, l'utilisation de Artiss^{MC} en complément des méthodes conventionnelles a également permis de diminuer significativement le volume de drainage, ce qui illustre son utilité pour colmater et imperméabiliser les cavités provoquées par l'intervention [Hester *et al.*, 2013].

4.4.2 Fonction imperméabilisante

Une étude a évalué la fonction imperméabilisante de Tisseel^{MC} en neurochirurgie en mesurant l'occurrence des fuites de LCR. Dans cet essai prospectif, Tisseel^{MC} s'est montré moins efficace que Hemopatch^{MC} pour imperméabiliser la dure-mère et prévenir les fuites de LCR [Diaz-Molina *et al.*, 2020].

En chirurgie pancréatique et mammaire, l'usage des colles de fibrine en complément des méthodes conventionnelles ou en remplacement d'un dispositif de drainage, respectivement, n'a pas permis de diminuer l'occurrence des fuites de liquide gastrique [Schindl *et al.*, 2018] ou des séromes [Jain *et al.*, 2004].

4.4.3 Limites des études retenues sur la fonction adhésive et imperméabilisante

Selon certains cliniciens consultés, les limitations méthodologiques et de transposabilité des résultats seraient moindres dans les études évaluant les fonctions adhésives et imperméabilisantes des colles et des matrices, ces dernières étant utilisées dans des situations plus représentatives de la pratique clinique. Malgré le faible nombre d'études contrôlées disponibles, les cliniciens jugent que les colles de fibrine sont efficaces pour coller des tissus ainsi que pour renforcer ou imperméabiliser des sutures, notamment en neurochirurgie. En chirurgie ophtalmique et lors de greffe de peau, certains cliniciens estiment que la littérature existante appuie les bénéfices cliniques supérieurs des colles de fibrine par rapport aux sutures et agrafes.

4.5 Résultats sur l'innocuité des colles de fibrine et des matrices hémostatiques

Les effets indésirables associés aux colles de fibrine et aux matrices hémostatiques sont relativement rares, le plus souvent de bas grade et de même nature que ceux d'autres types d'agents hémostatiques ou que ceux associés aux méthodes conventionnelles. Les effets indésirables les plus fréquents sont les hématomes, les séromes et les infections. Un résumé des profils d'innocuité de ces produits et de leurs comparateurs dans les ECRA retenus est disponible à l'Annexe H du document *Annexes complémentaires*.

Dans la grande majorité de ces ECRA, les auteurs estiment que les profils d'innocuité des colles et de leurs comparateurs (approches conventionnelles, autres colles et matrices ou autres agents hémostatiques) sont similaires. Deux des ECRA établissent la supériorité du profil d'innocuité des colles ou matrices (Tisseel^{MC} et Tachosil^{MC}) par rapport à leur comparateur respectif, lors de chirurgie de la thyroïde [Geraci *et al.*, 2019; Tartaglia *et al.*, 2016]. Une méta-analyse conclut plutôt que les profils d'innocuité de diverses colles de fibrine et matrices hémostatiques sont similaires à ceux de leurs comparateurs dans ce type de chirurgie [Zheng *et al.*, 2024]. Un ECRA suggère que la matrice Surgiflo^{MC} aurait un meilleur profil d'innocuité que les procédures standards lors d'une chirurgie ORL [El-Fattah *et al.*, 2020].

Certains procédés sont employés pour éliminer les particules virales lors de la production des colles et matrices à partir de produits sanguins. Selon les monographies des colles et des matrices incluses dans ce document [Johnson & Johnson, 2024; 2021; Corporation Baxter, 2020; 2016; Corza Medical, 2015; Corporation Baxter, 2011], les méthodes employées ne permettent pas d'éliminer totalement les particules virales, notamment les virus non enveloppés comme le parvovirus B19. Des infections virales pourraient ainsi survenir après leur utilisation, mais le lien causal entre l'infection et un procédé inefficace d'élimination virale n'est pas établi [Johnson & Johnson, 2021]. Dans

les ECRA retenus, aucune transmission virale n'a été observée [Lakshman *et al.*, 2020; Nenezić *et al.*, 2019; Bjelović *et al.*, 2018; Saha *et al.*, 2012; 2011].

Dans certaines colles de fibrine ou matrices hémostatiques, la présence d'ingrédients d'origine bovine, équine, porcine (gélatine et collagène) ou synthétique (aprotinine), pourrait empêcher leur usage chez les patients qui ont une hypersensibilité à l'un de ces composants. La production d'anticorps dirigés contre le collagène d'origine équine ou le fibrinogène est possible chez certains patients [Genyk *et al.*, 2016]. Indépendamment du produit utilisé, la plupart des études qui ont mesuré la production de ces anticorps ou colligé l'incidence des réactions d'hypersensibilité ne soulèvent pas ce problème [Ng *et al.*, 2023; Lakshman *et al.*, 2020; Bjelović *et al.*, 2018; Saha *et al.*, 2012; 2011].

Lors de l'application des colles avec un système de pulvérisation, des embolies gazeuses sont possibles [Johnson & Johnson, 2016]. De plus, selon les monographies, ces produits ne devraient pas être appliqués par voie intravasculaire en raison de risques d'évènements thromboemboliques potentiellement létaux [Johnson & Johnson, 2024; 2021; Corporation Baxter, 2020; 2016; Corza Medical, 2015; Corporation Baxter, 2011].

Les cliniciens consultés confirment que l'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en contexte peropératoire est sécuritaire. Ils ne font état que de quelques cas isolés de complications et d'effets indésirables. Certains cliniciens consultés affirment être au courant des risques de thromboembolie et évitent donc l'usage des colles de fibrine par pulvérisation dans les cas de forts saignements artériels ou lors de saignements provenant de plexus veineux.

4.6 Interchangeabilité des produits

En raison du faible nombre d'études qui ont comparé l'efficacité des colles et des matrices entre elles (2/50), il n'a pas été possible d'apprécier leur potentiel d'interchangeabilité. Aucune différence dans le succès de l'hémostase lors de chirurgies des tissus mous, ou dans la taille de l'hématome à la suite de chirurgies rénales, n'a été observée lorsque Vistaseal^{MC} et Evicel^{MC} [Balanescu *et al.*, 2024] ou Tisseel^{MC} et Tachosil^{MC} [Choi *et al.*, 2023] ont été comparées dans une même étude. Aucune autre donnée permettant de comparer directement l'efficacité hémostatique, adhésive ou imperméabilisante des différentes colles ou matrices entre elles n'a été repérée.

Dans les ECRA qui ont rapporté les effets indésirables des colles de fibrine et des matrices hémostatiques, la nature de ces effets ainsi que leur fréquence varient selon les procédures chirurgicales. De plus, certaines études ne distinguent pas les effets indésirables directement causés par ces produits de ceux provoqués par les procédures chirurgicales. Ainsi, l'hétérogénéité des données et des interventions chirurgicales rend difficile la comparaison des profils d'innocuité des différentes colles et matrices.

En bref

- La prévalence des complications peropératoires varie en fonction de plusieurs facteurs, dont la procédure chirurgicale, les caractéristiques cliniques des patients et le niveau d'expérience des chirurgiens.
- Pour les patients, ces complications peuvent entraîner plusieurs effets indésirables, dont des infections, de l'anémie, de l'insuffisance rénale et hépatique, des fuites de liquides biologiques, des déhiscences ou la mort.
- Compte tenu des biais méthodologiques et de la transposabilité limités des résultats issus des ECRA retenus, le bénéfice clinique des colles de fibrine et des matrices hémostatiques relativement aux pertes sanguines, à la gestion systémique des saignements (transfusion) ou aux complications hémorragiques postchirurgie est incertain.
- Le faible nombre d'études qui ont mesuré la fonction imperméabilisante ou adhésive des colles et des matrices limite l'évaluation de leurs bénéfices potentiels pour ces utilisations.
- Malgré les limitations des études publiées, les cliniciens consultés affirment que, dans leur pratique, les colles de fibrine sont efficaces pour atteindre l'hémostase, pour l'adhésion et l'imperméabilisation des tissus.
- Selon les données issues de la littérature et les données contextuelles, les colles de fibrine sont sécuritaires.

5 PORTRAIT D'UTILISATION DES COLLES DE FIBRINE ET DES MATRICES HÉMOSTATIQUES EN CONTEXTE PEROPÉRATOIRE AU QUÉBEC

Au Québec, les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont utilisées, notamment, dans les spécialités chirurgicales suivantes :

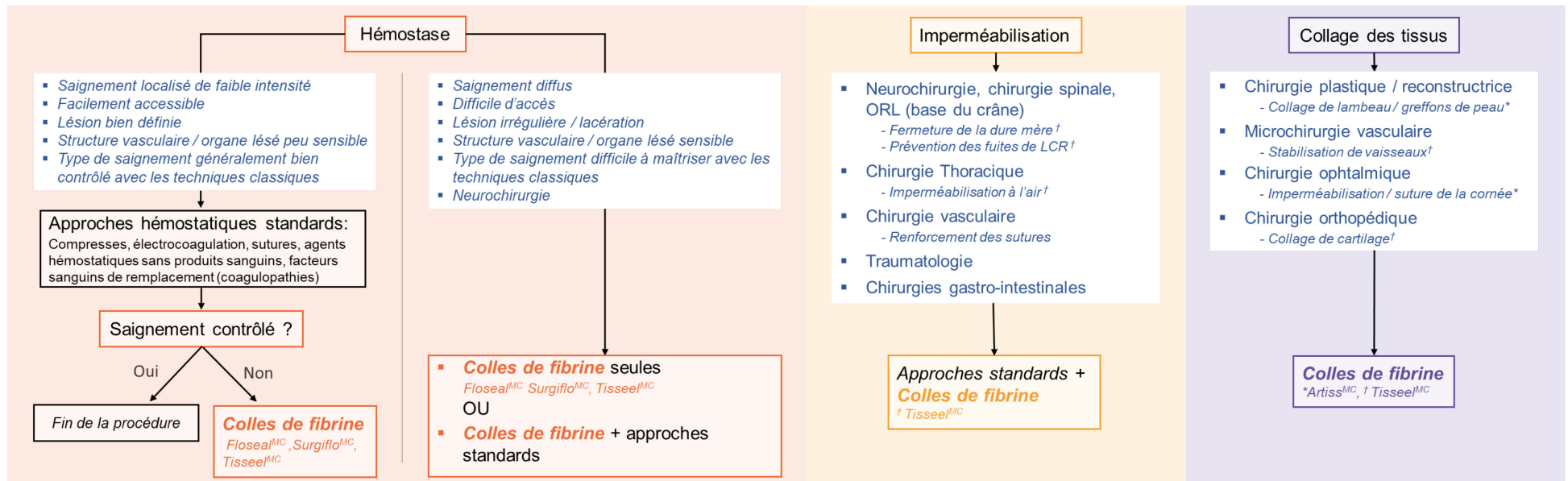
- Chirurgie cardiaque et vasculaire périphérique, chirurgie oncologique, chirurgie ophtalmique, chirurgie orthopédique, chirurgie ORL, chirurgie plastique et reconstructive, chirurgie thoracique, neurochirurgie, chirurgie spinale.

Les consultations menées ont permis d'établir un schéma d'utilisation des colles et matrices en contexte peropératoire québécois pour la gestion des saignements, de l'imperméabilisation des incisions ou du collage tissulaire ([Figure 1](#)). Ce schéma ne vise pas à encadrer la pratique, mais plutôt à décrire l'usage de ces produits dans diverses procédures chirurgicales selon la perspective des cliniciens consultés.

5.1 Utilisation des colles et matrices en contexte hémostatique

Selon les cliniciens consultés, la gestion de l'hémostase chirurgicale commence avant même le début de l'intervention, notamment par l'arrêt des médicaments antiplaquettaires et anticoagulants ou encore par l'administration de composés antifibrinolytiques. Dans une grande proportion de chirurgies, les cliniciens affirment que les saignements sont adéquatement contrôlés en appliquant les méthodes conventionnelles, seules ou en association avec des agents hémostatiques dépourvus d'ingrédients dérivés du sang. En effet, selon la majorité des cliniciens consultés, les colles et les matrices sont généralement employées en dernier recours, lorsque toutes les autres approches ont échoué et qu'il devient critique d'atteindre l'hémostase pour éviter des complications graves ou le décès des patients. Dans ces situations, l'accès aux colles de fibrine et aux matrices hémostatiques est nécessaire pour contrôler les saignements. En neurochirurgie, étant donné la sensibilité du système nerveux central aux hémorragies, mêmes mineures, les cliniciens consultés indiquent qu'ils utilisent parfois les colles et les matrices en première intention pour obtenir une hémostase rapide et réduire les risques de complications.

Figure 1 Schéma simplifié de l'utilisation des colles de fibrine en contexte peropératoire au Québec



5.2 Utilisation des colles et matrices pour l'imperméabilisation des incisions et le collage tissulaire

Pour la fermeture des incisions, l'imperméabilisation des sutures et le collage de tissus, les cliniciens consultés indiquent que les approches employées diffèrent en fonction du domaine chirurgical. Les sutures restent largement utilisées en chirurgie cardiovasculaire, pulmonaire, générale et oncologique. En neurochirurgie et dans toutes les chirurgies impliquant la fermeture de la dure-mère, l'utilisation des colles de fibrine est une pratique standard qui permet de sceller les lignes de suture et de prévenir les fuites de LCR. Selon certains cliniciens, les colles de fibrines sont également utilisées de manière quasi systématique en chirurgie plastique et reconstructrice, en chirurgie des grands brûlés et en chirurgie ophtalmologique. Dans ces spécialités, les colles de fibrine sont souvent employées en remplacement des approches standards pour favoriser l'adhésion de greffons, remplacer des sutures et colmater ou imperméabiliser des plaies. Dans certaines interventions en chirurgie orthopédique, les colles de fibrine peuvent aussi être employées pour fixer des greffes de cartilage au niveau des articulations.

5.3 Utilisations spécifiques des préparations commerciales de colles et matrices disponibles au Québec

Dans leur pratique, les cliniciens consultés utilisent une large gamme d'agents hémostatiques ou d'adhésifs tissulaires, y compris les colles de fibrine et les matrices hémostatiques. Tous ces produits diffèrent dans leur forme, consistance, vitesse de prise, composition et mode d'application. Selon les cliniciens consultés, chacune de ces caractéristiques influence le choix du produit à utiliser et permet d'adapter le traitement en fonction de chaque situation. Le choix du produit est également fortement lié au type de saignement rencontré et à la nature de l'organe lésé.

Selon les cliniciens consultés, les matrices Surgiflo^{MC} et Floseal^{MC} seraient utilisées uniquement comme agent hémostatique, alors que la colle Artiss^{MC} servirait uniquement comme colle tissulaire. La colle Tisseel^{MC}, quant à elle, serait utilisée à la fois à des fins hémostatiques, d'imperméabilisation ou de collage tissulaire. Dans leur pratique, les cliniciens consultés se servent exclusivement des préparations commerciales de colles et de matrices, et ils indiquent que les produits autologues de fibrine ne sont pas employés au Québec. Certains cliniciens consultés ayant pratiqué hors du Québec n'observent pas de différence entre la pratique québécoise et celles d'autres autorités quant aux méthodes pour atteindre l'hémostase ou pour sceller des incisions. D'autres cliniciens reconnaissent plutôt que l'utilisation spécifique de la colle Artiss^{MC} en chirurgie ophtalmique pourrait être spécifique à la pratique québécoise.

Les cliniciens consultés jugent que les besoins en termes d'hémostase, de collage tissulaire et d'imperméabilisation des plaies sont bien comblés avec les produits disponibles. Toutefois, certaines situations ne pourraient être résolues que par un produit spécifique. Chaque agent hémostatique et chaque colle tissulaire auraient une niche d'utilisation, de sorte que maintenir une offre diversifiée de produits est nécessaire pour combler adéquatement les besoins de santé en contexte peropératoire.

En bref

- En contexte hémostatique, les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont généralement utilisées en dernier recours, après l'échec des autres méthodes.
- Pour la fermeture des incisions, l'imperméabilisation des sutures et le collage de tissus, les colles de fibrine et les matrices hémostatiques sont utilisées fréquemment, en association ou parfois en remplacement des méthodes conventionnelles.
- Selon les cliniciens consultés, chacune des colles et matrices posséderait sa propre niche d'utilisation, rendant ainsi leur accessibilité indispensable. De plus, maintenir une offre diversifiée de produits serait essentiel pour combler adéquatement des besoins de santé variés en termes d'hémostase, d'imperméabilisation ou de collage tissulaire.

5.4 Volumétrie estimée à partir des données d'Héma-Québec

Le [tableau 2](#) présente les volumes d'utilisation des colles de fibrine et matrices hémostatiques pour l'année financière 2023-2024. Selon les données transmises par Héma-Québec, parmi les 5 produits inscrits à la *Liste*, seulement 3 colles et matrices sont actuellement distribuées dans les établissements de santé du Québec : Floseal^{MC}, Tisseel^{MC} et Artiss^{MC}. Ces produits sont tous commercialisés par le même fabricant, Baxter. La colle Evicel^{MC} a été retirée du marché en date de juin 2023², ce qui explique son volume d'utilisation marginal.

² Information tirée du site public dans le cadre d'un contrat avec Santé Canada
<https://www.drugshortagescanada.ca/discontinuance/203717> (consulté le 2024-11-25).

Tableau 2 Volumes des colles de fibrine à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour 2023-2024, selon les données d'utilisation fournies par Héma-Québec

Produit et format ^a	Utilisés	Délivrés, non utilisés ^b	Pertes	Total
Floseal ^{MC} VH 10 ml	■	■	■	■
Tisseel ^{MC c} Prima 10 ml	■	■	■	■
Prima 4 ml	■	■	■	■
Prima 2 ml	■	■	■	■
VH 10 ml	■	■	■	■
VH 4 ml	■	■	■	■
VH 2 ml	■	■	■	■
Artiss ^{MC c} Prima 4 ml	■	■	■	■
Prima 2 ml	■	■	■	■
VH 4 ml	■	■	■	■
VH 2 ml	■	■	■	■
Evicel ^{MC} 1 ml	■	■	■	■
Surgiflo ^{MC d}	■	■	■	■
TOTAL	15 241	115	906 (5,6 %)	16 262

ml : millilitres; VH : *Vapor Heated*; s. o. : sans objet.

a Bien que les colles de fibrine et matrices hémostatiques soient utilisées à différentes fins, soit pour gérer des saignements, comme colle tissulaire ou pour sceller des incisions, les données d'Héma-Québec ne distinguent pas ces usages. Les colles de fibrine Artiss^{MC} et Tisseel^{MC} sont disponibles en plusieurs volumes.

b Les colles délivrées comprennent les produits sortis de la banque d'Héma-Québec ainsi que ceux expédiés vers d'autres centres hospitaliers ou cliniques privées. Dans ces deux cas, le produit est retiré de la banque, mais il n'est pas nécessairement administré à ce stade.

c Les colles de fibrine Artiss^{MC} et Tisseel^{MC} sont disponibles en deux types de seringues doubles.

d Bien que Surgiflo^{MC} avec thrombine figure sur la *Liste*, il ne serait pas utilisé au Québec, car aucune sollicitation de marché n'est actuellement en vigueur avec Héma-Québec. Il serait offert dans un format de 8 ml.

6 CONSIDÉRATIONS ASSOCIÉES À L'UTILISATION DES PRÉPARATIONS COMMERCIALES DE COLLES DE FIBRINE ET DE MATRICES HÉMOSTATIQUES

L'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en contexte peropératoire au Québec s'accompagne de diverses considérations, souvent d'ordre organisationnel, qui peuvent faciliter ou freiner leur usage par les cliniciens.

6.1 Considérations principales soulevées par les cliniciens consultés

- Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques permettraient de réduire l'usage des ressources humaines, matérielles et financières dans le réseau de la santé. Les cliniciens consultés sont d'avis que l'utilisation des colles et des matrices diminue le besoin en transfusions sanguines, réduit le temps opératoire, raccourcit la durée du séjour hospitalier et diminue la fréquence des réinterventions. Selon la pratique clinique dans certaines spécialités, l'utilisation de ces produits aurait permis d'éviter des réinterventions plusieurs mois après la chirurgie.
- L'usage des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en contexte réel de soins peut parfois dépasser leurs indications approuvées. Lorsque les méthodes conventionnelles ne répondent pas aux besoins de santé en contexte peropératoire, les cliniciens, se fiant à leur jugement, peuvent recourir à une utilisation hors indication de ces produits. Dans certaines situations, les cliniciens consultés préfèrent se servir des colles et des matrices en première intention, anticipant l'échec des méthodes conventionnelles. Compte tenu du profil d'innocuité acceptable des colles et matrices et des conséquences cliniques potentiellement néfastes pour les patients en cas de non-utilisation, les cliniciens consultés ne signalent pas de préoccupations majeures quant à leur utilisation hors indication.
- Les cliniciens consultés sont unanimement d'avis qu'une pénurie en colle de fibrine, même limitée à un seul produit, pourrait entraîner des répercussions négatives sur la pratique clinique et la santé des patients, y compris des décès. Certains cliniciens évoquent l'expérience vécue durant la pandémie de la COVID-19, marquée par des pénuries dues aux ruptures d'approvisionnement en produits médicaux, qui ont eu des effets néfastes sur la santé des patients.
- Dans les établissements de santé québécois, les colles de fibrine sont distribuées aux blocs opératoires depuis la banque de sang locale. Certains cliniciens consultés font part de procédures administratives et d'une gestion logistique particulièrement complexe pour la commande des colles de fibrine auprès des banques de sang. Ces cliniciens mentionnent que ces procédures freinent l'utilisation des colles de fibrine dans leur pratique et pourraient les mener à

envisager une autre option ne contenant pas d'ingrédients dérivés du sang. D'autres cliniciens, qui exercent dans des établissements différents, n'ont pas cette préoccupation.

6.2 Considérations secondaires soulevées par les cliniciens consultés

Sondés sur ces considérations, les cliniciens n'ont pas souligné d'enjeux majeurs pouvant freiner leur utilisation des colles de fibrine et de matrices hémostatiques :

- Alors que les monographies recommandent que les colles de fibrine et les matrices hémostatiques ne soient utilisées que par du personnel dûment formé, les cliniciens consultés mentionnent ne pas avoir eu besoin de formation particulière pour se servir efficacement de ces produits. L'absence de formation ne mènerait pas à des échecs d'hémostase ou d'adhésion des tissus avec les colles et les matrices.
- Selon les cliniciens consultés, l'utilisation des colles et matrices, en tant que produits dérivés du sang, requiert l'obtention du consentement du patient. La plupart des cliniciens consultés ne considèrent pas que l'obtention du consentement du patient est un enjeu qui pourrait limiter l'utilisation de ces produits dans leur pratique.
- Les cliniciens consultés reconnaissent que l'utilisation des colles de fibrine engendre un certain gaspillage de produit. Ce gaspillage serait principalement attribuable à un volume excédentaire demandé à la banque de sang ou à la formation prématurée d'un bouchon dans l'applicateur, ce qui rend inutilisable le volume restant dans la seringue. L'usage varié des colles de fibrine dans de multiples spécialités chirurgicales rend difficile l'estimation des volumes gaspillés au Québec. Cependant, les données disponibles sur les pertes de produits permettent d'établir un ordre de grandeur.
- Les colles de fibrine et les matrices hémostatiques doivent être préparées à partir d'une solution congelée ou d'un lyophilisat pour obtenir un produit utilisable en salle d'opération. Le mode de préparation n'oriente pas le choix des cliniciens consultés vers un produit plutôt qu'un autre. Selon les cliniciens consultés, la préparation des colles et des matrices ne constitue pas un enjeu dans la grande majorité des cas. Toutefois, certains d'entre eux évoquent des difficultés liées à la préparation lorsqu'elle est réalisée par du personnel qui a une expérience limitée, ce qui peut principalement entraîner un gaspillage du produit ou des retards dans la procédure chirurgicale.

- L'application des colles et des matrices requiert la plupart du temps la fixation d'un embout particulier aux seringues contenant les ingrédients actifs. Le type d'embout utilisé varie en fonction de l'intervention et du mode d'application souhaité (topique, endoscopique ou par pulvérisation). Selon les cliniciens consultés, la fixation adéquate des embouts est parfois problématique, mais corrigeable rapidement.

7 CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Une revue rapide de la littérature économique publiée sur les coûts et l'efficacité des colles de fibrine et des matrices hémostatiques, qu'elles soient utilisées à des fins hémostatiques, comme adhésif tissulaire ou agent d'imperméabilisation, en remplacement ou en complément des méthodes conventionnelles, a été réalisée par l'INESSS. Les études retenues abordent parfois l'utilisation de fournitures qui ne se limitent pas uniquement aux colles de fibrine. La méthodologie est détaillée dans les annexes A à C du document *Annexes complémentaires*.

7.1 Constats tirés de la littérature économique

Les constats issus de la littérature permettent de clarifier les avantages et enjeux associés à ces technologies selon 3 axes principaux :

- l'analyse des coûts des fournitures chirurgicales, notamment ceux des colles de fibrine, ainsi que des bénéfices qu'elles procurent aux patients;
- l'évaluation de l'efficacité des colles de fibrine comparativement à celle des autres méthodes d'hémostase et d'imperméabilisation;
- l'étude des coûts et de l'efficacité des diverses matrices hémostatiques entre elles.

Les constats de cette section reposent sur des études appliquant des méthodologies variées, dans des contextes hétérogènes, et ils s'appuient sur des données de qualité variable. Pour brosser un portrait global de l'utilisation des colles de fibrine, l'analyse économique rapporte les éléments disponibles sans évaluation approfondie de la qualité des études ni de leur transférabilité au contexte québécois. Ces constats, de nature générale, doivent donc être interprétés avec grande prudence, en tenant compte des limites inhérentes aux données analysées.

7.1.1 Coûts des fournitures chirurgicales et bénéfices pour la santé du patient

L'accès à l'information sur les coûts des équipements à usage unique par les cliniciens pourrait favoriser une meilleure utilisation des ressources [Dayan *et al.*, 2022]. Selon des travaux réalisés au Québec, l'utilisation d'un logiciel affichant en temps réel les coûts cumulés des fournitures à usage unique, y compris ceux des colles de fibrine, lors d'une chirurgie de lobectomie a permis de réduire de manière significative le coût total de l'intervention, sans compromettre les résultats peropératoires. Cette étude rapporte une économie moyenne sur le coût des fournitures par chirurgie de 946 \$ [781 \$; 1 110 \$] : ($P < 0,001$) pour les chirurgies du groupe traitement assujetti aux coûts en temps réel (3 224 \$ $\pm$ 747 \$, contre 4 170 \$ $\pm$ 1 023 \$ pour les chirurgies du groupe témoin, sans impact sur les résultats intra et postopératoires.

De plus, selon les travaux de Balakrishnan et ses collaborateurs [Balakrishnan *et al.*, 2021], la variation des préférences des cliniciens en matière de fournitures serait la principale cause de la fluctuation des coûts des interventions. Or, aucun lien établi n'a été démontré entre l'utilisation de fournitures chirurgicales et les résultats cliniques pour les patients. Dans leurs travaux menés dans un contexte américain, les auteurs concluent que l'utilisation d'agents hémostatiques³ lors d'une néphrectomie partielle n'était pas associée à une réduction des taux de complications hémorragiques [Durant *et al.*, 2020].

Malgré l'impact considérable des fournitures chirurgicales à usage unique sur les coûts des interventions, l'étude de Parnes et ses collaborateurs [Parnes *et al.*, 2015] suggère que les cliniciens n'en sont pas informés. Un questionnaire anonyme a été distribué à 43 participants du département d'ORL de 2 universités canadiennes. Il a révélé que seulement 29,9 % des estimations de coût pour diverses fournitures, y compris la colle Tisseel^{MC}, étaient précises (écart inférieur à 50 % avec le coût réel). La majorité des participants (82 %) ont exprimé le désir d'obtenir davantage d'information.

7.1.2 Évaluation des coûts et de l'efficacité des colles de fibrine comparativement aux autres méthodes d'hémostase et d'imperméabilisation

Bouhout et ses collaborateurs [Bouhout *et al.*, 2022] ont démontré que, pour le traitement chirurgical du ptérygion sur 164 yeux de patients québécois (ophtalmologie, Artiss^{MC}), l'utilisation de la colle de fibrine à prise lente entraîne des économies nettes grâce à une réduction significative de la durée de l'intervention. Les résultats rapportent un coût total moyen par intervention de 2 735 \$ pour les sutures seules, de 2 230 \$ pour la colle de fibrine seule, et de 1 997 \$ pour la méthode combinée. Selon les auteurs, le gain de temps sur la durée de l'intervention pourrait permettre de réaliser 20 % d'interventions supplémentaires en utilisant la colle de fibrine contrairement aux sutures seules. Les auteurs soulignent cependant certaines limites, telles que le caractère rétrospectif de l'étude, la taille de son échantillon, relativement réduite, et l'absence de répartition aléatoire.

Les travaux de Scardino et ses collaborateurs [Scardino *et al.*, 2019], en arthroplastie de la hanche (orthopédie, Evicel^{MC}), et de Corral et ses collaborateurs [Corral *et al.*, 2016] en chirurgies des tissus mous et hépatiques (chirurgie générale ou interne, Evarrest^{MC}), partagent ce constat général d'économies provenant de la réduction de la durée du séjour hospitalier grâce à l'utilisation de colles de fibrine. Les économies moyennes observées étaient respectivement de 3 827 \$ et 4 615 \$ par patient, par rapport aux méthodes d'hémostase, d'adhésion et d'imperméabilisation habituelles. Cependant, ces études présentent plusieurs limites méthodologiques. Par exemple, l'étude de Corral et ses collaborateurs repose sur les données de plusieurs essais cliniques portant sur différentes colles de fibrine.

³ Plusieurs types d'agents hémostatiques et colles tissulaires ont été utilisés durant cette période, y compris : Surgicel^{MC}, Floseal^{MC}, Nu-Knit^{MC}, Snow^{MC}, Evicel^{MC}, Arista^{MC}, Tisseel^{MC}, BioGlue^{MC} et Avitene^{MC}.

Toutefois, il n'est pas possible de généraliser ces économies à l'ensemble des types de chirurgie. Ainsi, les travaux de Merchán-Galvis et ses collaborateurs [Merchán-Galvis *et al.*, 2022] portant sur les chirurgies consécutives à une fracture du fémur (orthopédie, Evicel^{MC}) démontrent que l'utilisation de la colle de fibrine n'est pas efficiente, étant à la fois légèrement plus coûteuse (+ 24 \$) que l'acide tranexamique et moins efficace (- 0,02 AVAQ). Le coût unitaire d'un traitement par colle de fibrine, nettement supérieur à celui de l'acide tranexamique (604 \$ contre 19 \$), est en grande partie compensé par la réduction de la durée du séjour hospitalier et du nombre de complications.

7.1.3 Évaluations comparatives des coûts et de l'efficience des différentes matrices hémostatiques entre elles

Selon les travaux de Ye et ses collaborateurs [Ye *et al.*, 2023], les patients du groupe Surgiflo^{MC} ont utilisé un nombre moyen plus élevé d'unités de sang transfusées par intervention ($1,5 \pm 0,6$) que ceux du groupe Floseal^{MC} ($1,3 \pm 0,6$; $p = 0,002$), entraînant ainsi un coût moyen par chirurgie supérieur de 123 \$ ($p < 0,001$). Aucune différence significative à propos de l'efficacité n'a été observée entre les matrices Floseal^{MC} et Surgiflo^{MC} concernant le taux de transfusion sanguine, le temps opératoire, les pertes sanguines estimées ou les niveaux d'hémoglobine postopératoires dans les chirurgies lombaires. L'étude réalisée dans un contexte américain présente certaines limites, telles que son caractère rétrospectif, la participation d'un seul clinicien et l'absence de comparaison de l'efficacité clinique par volume.

Plusieurs études, financées par des fabricants, ont comparé l'efficience économique des différentes colles de fibrine. Le [tableau 3](#) présente sommairement les principales caractéristiques et les résultats économiques de ces études. Il convient toutefois de préciser que l'INESSS n'a pas formulé de jugement sur ces études. De plus, les résultats obtenus sont fortement tributaires de plusieurs facteurs, notamment le type de chirurgie, le contexte, l'intervention, les comparateurs ainsi que la méthodologie employée. Ce tableau vise à extraire les messages clés issus d'articles complexes comportant de multiples variables, afin de soutenir le processus décisionnel.

Tableau 3 Efficience économique des colles de fibrine selon les études publiées par un fabricant

Type de chirurgie	Étude Fabricant	Devis Contexte Données	Intervention	Comparateur	Principaux résultats économiques
Chirurgie cardiaque	[Iannitti <i>et al.</i> , 2021] <i>Baxter</i>	Coût-conséquence, Royaume-Uni	Floseal ^{MC}	Surgice ^{MC}	Diminution des coûts nets par chirurgie de 4 007 \$
Chirurgie cardiaque	[Tackett <i>et al.</i> , 2014] <i>Baxter</i>	Coût-conséquence, États-Unis	Floseal ^{MC}	Agents hémostatiques topiques non fluides, tels que le Gelfoam ^{MC}	- Diminution des coûts nets de 15 149 \$ par chirurgie - Diminution des complications et des réinterventions - Diminution des transfusions sanguines et du temps en salle d'opération
Chirurgie cardiovasculaire	[Danker <i>et al.</i> , 2022] <i>Johnson & Johnson</i>	Rétrospective, 11 536 patients américains entre 2013 et 2018	Surgiflo ^{MC}	Floseal ^{MC}	- Augmentation des temps opératoires de 6,6 minutes - Réduction des coûts de 3 357 \$ en raison de la diminution des réadmissions
Chirurgies de la colonne vertébrale	[Makhija <i>et al.</i> , 2017a] <i>Baxter</i>	Coût-conséquence, États-Unis	Floseal ^{MC}	Surgiflo ^{MC} avec thrombine	- Diminution des coûts incriminaux annuels de 295 \$ pour les chirurgies majeures et de 88 \$ pour les chirurgies sévères - Diminution des transfusions sanguines et du temps opératoire
Chirurgie de la colonne vertébrale	[David <i>et al.</i> , 2015b] <i>Johnson & Johnson</i>	Corrélation, 24 882 patients américains	Surgiflo ^{MC} avec thrombine	Floseal ^{MC}	- Diminution des coûts hospitaliers sur la marge extensive de 487 \$ - Diminution additionnelle de ces coûts sur la marge intensive de 42 \$ pour chaque heure de chirurgie additionnelle - Dépense moyenne inférieure de 206 \$ par centre hospitalier
Chirurgies diverses	[Iannitti <i>et al.</i> , 2021] <i>Baxter</i>	Rétrospective, 94 500 patients américains entre 2017 et 2018	Agents hémostatiques actifs ^a	Agents hémostatiques conventionnels ^b	- Diminution des taux de saignement - Diminution des coûts hospitaliers

Type de chirurgie	Étude Fabricant	Devis Contexte Données	Intervention	Comparateur	Principaux résultats économiques
8 types de chirurgie	[Corral <i>et al.</i> , 2015] <i>Johnson & Johnson</i>	Corrélation, 14 251 cas de saignements majeurs incontrôlés aux États-Unis	Plusieurs agents hémostatiques, y compris ceux à base de fibrine	s.o.	- Coûts hospitaliers plus élevés pour les saignements incontrôlés [39 244 \$; 99 431 \$], comparativement aux saignements contrôlés [23 381 \$; 73 926 \$] - Utilisation accrue des ressources (séjours, fournitures et réopérations) pour les saignements incontrôlés

* Tous les coûts sont présentés en dollars canadiens de 2025.

a Inclus le Floseal^{MC}, Tisseel^{MC}, Evicel^{MC} et Surgiflo^{MC}.

b Par exemple, le Surgicel^{MC}, Gelfoam^{MC} et Surgifoam^{MC}.

7.1.4 Perspective des cliniciens

Les cliniciens consultés estiment pertinentes les études économiques qui intègrent les coûts associés aux transfusions sanguines et aux ressources chirurgicales nécessaires, notamment le temps d'utilisation du bloc opératoire, dans les analyses comparatives des colles de fibrine, des matrices hémostatiques et de leurs options de remplacement.

Plusieurs d'entre eux ont témoigné avoir développé, avec l'expérience, une sensibilité accrue aux coûts élevés des fournitures médicales utilisées en chirurgie. Ils soutiennent la nécessité et la volonté des cliniciens d'être mieux informés à ce sujet afin de réduire les coûts tout en préservant la priorité qui demeure la santé des patients.

En bref

- Il n'y a pas de lien établi entre les coûts des fournitures chirurgicales utilisées et les bénéfices escomptés pour le patient.
- Les fluctuations des coûts des fournitures chirurgicales seraient principalement attribuables aux préférences et à l'expérience des cliniciens.
- Une meilleure connaissance de ces coûts par les cliniciens les rendrait plus attentifs à l'utilisation des ressources, ce qui se traduirait par une réduction des dépenses.
- L'efficacité des colles de fibrine et des matrices hémostatiques demeure incertaine, en raison principalement de la diversité des chirurgies réalisées.
- Dans certaines interventions chirurgicales, les colles et les matrices favorisent des économies en réduisant la durée du séjour hospitalier.
- L'efficacité comparative des différentes colles et matrices entre elles est incertaine en raison de méthodes hétérogènes et d'une littérature présentant des conflits d'intérêts.

7.2 Prix des colles de fibrine et des matrices hémostatiques

Le [tableau 4](#) suivant fait état des prix des colles de fibrine et des matrices hémostatiques disponibles au Canada. Le coût moyen des méthodes conventionnelles d'hémostase, d'adhésion et d'imperméabilisation n'a pas été estimé en raison de la diversité des agents utilisés. Leur usage dépend notamment du type de chirurgie, de la gravité du saignement et de l'état peropératoire du patient, limitant ainsi la pertinence d'une estimation uniforme faite à partir d'une littérature limitée.

Tableau 4 Prix des colles de fibrine et matrices hémostatiques

Intervention de santé ^a	Prix unitaire ^b	Prix par ml	Source
Colles de fibrine – inscrites à la Liste			
Floseal ^{MC} (Baxter)	■ \$	■ \$	Héma-Québec
Tisseel ^{MC} (Baxter)	■ \$	■ \$	
Artiss ^{MC} (Baxter)	■ \$	■ \$	
Evicel ^{MC} (Johnson & Johnson)	■ \$	■ \$	
Surgiflo ^{MC} (Johnson & Johnson)	188 \$	23,51 \$	[David <i>et al.</i> , 2015a] [Makhija <i>et al.</i> , 2017b] ^c
Colles de fibrine et matrices hémostatiques – non inscrites à la Liste			
Vistaseal ^{MC} (Johnson & Johnson)	■ \$	■ \$	Fabricant ^d
Tachosil ^{MC} (Corza Medical)	■ \$	s.o.	Fabricant ^d

Liste : Liste des produits du système du sang du Québec; ml : millilitre.

* Tous les coûts sont présentés en dollars canadiens de 2025.

a Les prix unitaires varient en fonction du format, soit 2, 4, 8 ou 10 ml.

b Les prix présentés ne tiennent pas compte des ressources organisationnelles liées aux procédures logistiques et à la gestion administrative assurées par Héma-Québec. De plus, bien que les colles de fibrine et matrices hémostatiques soient utilisées à différentes fins – pour gérer des saignements, comme colle tissulaire ou pour sceller des incisions – les données d'Héma-Québec ne distinguent pas ces usages.

c Il s'agit du coût moyen issu des études, soit de 23,63 \$ [David *et al.*, 2015b] et de 23,38 \$ par millilitre [Makhija *et al.*, 2017a]. À noter que Ye et ses collaborateurs [Ye *et al.*, 2023] ont employé un coût par ml inférieur également dans un contexte américain, soit de 10,84 \$.

d Les prix de ces interventions proviennent de l'évaluation de Vistaseal^{MC} réalisée en 2022 [INESSS, 2022], ainsi que de celle de Tachosil^{MC} réalisée en 2016 [INESSS, 2016]. Lors de ces évaluations, l'INESSS a communiqué avec les fabricants Johnson & Johnson et Corza Medical, respectivement, qui ont confirmé un prix ou une fourchette de prix applicables au Québec. Ces prix n'ont pas été actualisés.

7.3 Analyse des dépenses

7.3.1 Description de l'analyse

Une analyse des dépenses a été réalisée par l'INESSS afin d'estimer l'ordre de grandeur des dépenses liées à l'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques inscrites sur la Liste. L'analyse, qui tient compte d'un nombre limité d'hypothèses, prend en considération les coûts à partir des volumes présentés en [section 5.4](#). Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans, et l'an 1 correspond à l'année financière 2024-2025.

L'analyse est réalisée selon la perspective du système de soins de santé québécois, en se limitant aux coûts directs associés à l'acquisition des colles de fibrine et des matrices hémostatiques. Les intrants économiques additionnels liés aux fournitures nécessaires, dont l'utilisation varie en fonction de la pratique clinique, sont présentés à titre informatif à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*⁴. Ils sont exclus de l'analyse des dépenses, faute d'hypothèses jugées suffisamment robustes.

Le [tableau 5](#) présente un résumé des principales hypothèses volumétriques de l'analyse des dépenses.

Tableau 5 Principales hypothèses volumétriques de l'analyse des dépenses sur l'horizon de l'analyse de 3 ans

Paramètres	Hypothèse			
Volumétrie (en ml)				
Volume moyen annuel de colles de fibrine ou de matrices hémostatiques par usage final	utilisées	129 493 (95,2 %)		
	délivrées	919 (0,7 %)		
	délivrées mais non utilisées (pertes, dommages)	5 652 (4,2 %)		
	Totaux	136 065		
Proportions				
Distribution des colles de fibrine ou agents hémostatiques par usage final		Utilisés	Délivrés	Pertes
	Floseal ^{MC}	%	%	%
	Tisseel ^{MC}	%	%	%
	Artiss ^{MC}	%	%	%
	Evicel ^{MC}	%	%	%

* Tous les coûts sont présentés en dollars canadiens de 2025.

Les principaux paramètres de cette analyse sont les suivants :

- **Projections volumétriques à partir des millilitres réels** – Afin de projeter les volumes sur l'horizon de 3 ans de l'analyse pour chacun des produits, soit jusqu'en 2026-2027, les taux de croissance annuelle moyens (TCAM) calculés à partir des données historiques ont été employés. Lorsque des projections pour 2024-2025 étaient disponibles dans les données d'Héma-Québec, elles ont également été intégrées. Les TCAM obtenus sont de ■ % pour Floseal^{MC}, ■ % pour Tisseel^{MC}, ■ % pour Artiss^{MC} et ■ % pour Evicel^{MC}. La forte diminution pour Evicel^{MC} s'explique par son retrait du marché, ce qui entraîne une baisse continue de son volume d'utilisation jusqu'à extinction.

⁴ Baxter rend disponible une liste de prix de 2022 destinée au National Health Service (NHS) du Royaume-Uni. Cette liste permet d'estimer la surcharge de coûts associée à l'approvisionnement en fournitures potentielles pour un réseau de taille plus réduite, comme celui du Québec. Disponible à : <https://www.baxterhealthcare.co.uk/sites/g/files/ebysai1286/files/2022-02/Baxter%20UK%20List%20Prices%201st%20April%202022.pdf> (site consulté le 2024-11-13).

- **Prix des produits inscrits à la *Liste*** – Sur l’horizon de 3 ans projeté, il est présumé que les prix des produits inscrits sur la *Liste* continueront d’augmenter selon la croissance moyenne observée (et pondérée par le volume) au cours des 3 dernières années financières. Cette croissance est estimée à un TCAM de ■■ %, calculé à partir des données réelles d’Héma-Québec jusqu’en 2024-2025.
- **Analyse de sensibilité** – L’analyse de sensibilité repose sur la variation de 2 hypothèses principales : les prix des intrants et la volumétrie. Pour les prix des intrants, les scénarios inférieur et supérieur ont été établis en fonction du taux de croissance annuel moyen minimal et maximal observé au cours des 3 dernières années financières parmi les catégories de produits inscrits à la *Liste*, soit respectivement ■■ et ■■ %. Pour la volumétrie, une variation de ± 25 % a été appliquée sur l’horizon de projection de 3 ans.

7.3.2 Résultats

En fonction des hypothèses retenues, le coût approximatif pour approvisionner l’ensemble du Québec en colles de fibrine et matrices hémostatiques est estimé ■■ \$ en 3 ans. Pour l’année financière 2023-2024, il est estimé que le coût a atteint ■■ \$ afin de disposer d’environ 118 000 millilitres de produits. Ces dépenses représentent, sur une base annuelle, une somme projetée de ■■ \$ la 1^{re} année et de ■■ \$ la 3^e année de l’horizon prévu. En tenant compte des variations dans une large fourchette de prix et de volumes, le coût du scénario inférieur est estimé à ■■ \$, tandis que celui du scénario supérieur s’élève à ■■ \$. Les résultats sont détaillés au [tableau 6](#) ci-dessous.

Tableau 6 Estimation des dépenses associées à l'utilisation des colles de fibrine et matrices hémostatiques inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

	Actuel	Projections			
		An 1	An 2	An 3	Total 3 ans
Volumes (ml)^a					
Floseal ^{MC}					
Tisseel ^{MC}					
Artiss ^{MC}					
Evicel ^{MC}					
TOTAL^a	117 551	127 555	135 850	144 790	408 195
Coûts					
Floseal ^{MC}	\$	\$	\$	\$	\$
Tisseel ^{MC}	\$	\$	\$	\$	\$
Artiss ^{MC}	\$	\$	\$	\$	\$
Evicel ^{MC}	\$	\$	\$	\$	\$
TOTAL	\$	\$	\$	\$	\$
Analyses de sensibilité	Scénario inférieur ^b				\$
	Scénario supérieur ^c				\$

ml : millilitres.

* Tous les coûts sont présentés en dollars canadiens de 2025.

a Bien que les prix varient selon les formats et types, chaque produit présente un coût identique par millilitre. Les différents formats pour chaque produit sont détaillés dans le [tableau 3](#).

b Le scénario inférieur de l'analyse de sensibilité repose sur une croissance projetée des prix des produits inscrits à la *Liste* de % sur l'horizon de 3 ans, ainsi qu'une diminution de 25 % du volume projeté de produits.

c Le scénario supérieur est établi en tenant compte d'une croissance projetée des prix de % sur 3 ans, ainsi qu'une augmentation de 25 % du volume projeté de produits. Malgré l'hypothèse basée sur le taux de croissance annuel moyen maximal au cours des 3 dernières années financières parmi les catégories de produits inscrites à la *Liste*, la fourchette supérieure pourrait être plus élevée en cas de demande accrue à court terme à la suite de la sollicitation de marché. L'analyse de sensibilité supérieure demeure cohérente avec l'objectif de présenter des estimations reflétant des ordres de grandeur.

7.3.3 Enjeux économiques spécifiques au contexte québécois

Les cliniciens consultés ont exprimé des préoccupations quant aux impacts significatifs sur la santé des patients en cas de pénurie de ces produits (voir [section 6](#)). Le réseau de la santé et des services sociaux s'expose à des risques considérables en cas de pénurie ou de perturbation dans la chaîne d'approvisionnement. De plus, les perspectives recueillies permettent de prévoir qu'à défaut d'autres options pour l'approvisionnement, le principal fournisseur pourrait tirer profit de la structure monopolistique actuelle du marché. Une telle situation, où les conditions politiques ou économiques confèrent à un seul fournisseur une position dominante sur le marché, engendre une rente de monopole⁵. Celle-ci se traduit par un gain pour le fabricant et un coût supplémentaire assumé par l'acheteur, qui est dans ce cas Héma-Québec. La croissance des prix au cours des 3 dernières années financières, pondérée par le volume des produits inscrits sur la *Liste*, s'élève à % selon les données d'Héma-Québec⁶.

⁵ Consultable à : <https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8422836/monopole> et <https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/502214/rente-economique> (consultés le 2024-11-28).

⁶ L'évolution de la hausse des prix de % a été calculée en tenant compte de la quantité relative de chaque produit. Cette approche permet de refléter plus précisément l'impact des variations de prix, qui diffère d'une catégorie à l'autre, en tenant compte de l'importance relative de chaque produit dans le volume total.

7.4 Limites et incertitudes de l'analyse

- **Défis de modélisation dans l'évaluation de l'efficacité** – Les études recensées ne constituent pas toutes des analyses coût-utilité (ACU), et celles qui en sont mettent en évidence les défis liés à la modélisation dans un contexte englobant diverses chirurgies, populations et contextes nationaux. Ce survol de la littérature contribue à mieux cerner les enjeux économiques associés à ces produits, mais il révèle également que les ACU sont difficilement adaptées pour répondre adéquatement aux questions soulevées, alors que celles-ci nécessitent une évaluation comparative rigoureuse par rapport à un standard pour une maladie spécifique.
- **Limites inhérentes à l'analyse des dépenses** – L'analyse des dépenses associées à l'utilisation des colles de fibrine réalisée par l'INESSS ne constitue pas une analyse d'impact budgétaire évaluant les conséquences de l'introduction d'une intervention de santé. Par conséquent, elle inclut seulement les coûts directs associés à l'acquisition des colles de fibrine selon la perspective du système public de soins de santé québécois. Par exemple, elle ne prend pas en considération les coûts supplémentaires liés à l'utilisation de fournitures additionnelles pour certaines chirurgies ou spécialités, ni à l'augmentation de l'usage de produits sanguins en cas de pénurie, momentanée ou généralisée, des colles de fibrine, ni les variations dans les ressources humaines mobilisées. Toutefois, cette dernière considération est intégrée dans l'analyse des coûts de plusieurs études économiques qui ont cherché à évaluer l'efficacité de ces produits, telle que rapportée précédemment.
- **Les estimations économiques représentent des ordres de grandeur plutôt que des prévisions budgétaires** – Les estimations présentées constituent des ordres de grandeur et doivent être interprétées comme telles. Les données fournies par Héma-Québec ont été intégrées lorsque disponibles.

7.4.1 Perspective des cliniciens

Les cliniciens du comité consultatif soulignent l'importance de tenir compte des contraintes logistiques et administratives associées à la gestion d'une banque de produits du système du sang, qui génèrent des coûts supplémentaires, advenant une analyse économique de l'efficacité.

Certains cliniciens du comité consultatif estiment que restreindre l'offre de produits actuellement diversifiés pour des motifs économiques serait une erreur.

En bref

- L'analyse des dépenses réalisée par l'INESSS estime que les dépenses publiques liées à l'acquisition de colles de fibrine et de matrices hémostatiques sont évaluées à ■■■ \$ pour l'année financière 2023-2024.
- Sur un horizon de 3 ans, les dépenses publiques pour approvisionner l'ensemble du Québec en colles et matrices inscrites à la *Liste* pourraient atteindre ■■■ \$.
- Le réseau de la santé et des services sociaux s'expose à des risques considérables en cas de pénurie ou de perturbation de la chaîne d'approvisionnement.
- Le principal fournisseur pourrait tirer profit de la structure monopolistique actuelle du marché.

CONSIDÉRATIONS POUR UNE FUTURE SOLLICITATION DE MARCHÉ

Cet état des connaissances brosse le portrait d'utilisation des colles de fibrine et des matrices hémostatiques en contexte peropératoire au Québec. L'analyse des données issues de la littérature et les consultations effectuées ont permis d'identifier plusieurs éléments clés concernant leurs utilisations et les besoins associés à ce type de produits :

- L'accès à différents types de colles et de matrices est essentiel pour répondre aux besoins en hémostase, collage tissulaire et imperméabilisation en contexte chirurgical. Les cliniciens consultés estiment qu'une offre diversifiée de produits est nécessaire pour s'adapter aux différentes situations rencontrées dans leur pratique.
- Les biais méthodologiques et la transposabilité limitée des résultats issus des essais contrôlés empêchent d'évaluer adéquatement l'utilité clinique des colles et des matrices. Cependant, en contexte réel de soins, les cliniciens consultés considèrent que ces produits sont efficaces pour arrêter les saignements, coller des tissus et imperméabiliser des incisions.
- Le faible nombre d'études comparatives limite l'évaluation de l'interchangeabilité des colles et des matrices. Selon les cliniciens consultés, les différences en termes de consistance, de mode d'application, de vitesse de prise et de composition confèrent à ces produits des propriétés et usages difficilement interchangeables.
- Les perspectives recueillies indiquent que la fréquence et le mode d'utilisation des colles et des matrices varient en fonction des spécialités chirurgicales, des besoins à combler et des caractéristiques de chaque produit. Selon les cliniciens consultés, certaines situations ne pourraient être résolues que par un produit spécifique.
- La littérature économique suggère que les coûts des fournitures chirurgicales utilisées n'ont pas d'impact direct sur les bénéfices pour les patients. De plus, l'efficacité économique des colles et des matrices, tant par rapport aux autres méthodes conventionnelles qu'entre elles, demeure incertaine.
- L'INESSS estime que les dépenses publiques liées à l'acquisition des colles de fibrine et des matrices hémostatiques s'élevaient à ■■■ \$ pour l'année financière 2023-2024. Sur un horizon de 3 ans, ce coût est estimé à ■■■ \$.
- Actuellement le nombre de colles et de matrices disponibles au Québec se limite à 3 produits, tous commercialisés par le même fabricant. En plus de générer un coût supplémentaire, l'absence d'autres options pour l'approvisionnement en colles et en matrices expose le réseau de la santé et des services sociaux à des risques considérables en cas de pénurie ou de perturbation dans la chaîne d'approvisionnement, ce qui pourrait compromettre la santé des patients.

CONCLUSION

Considérant les risques et les coûts supplémentaires liés à l'approvisionnement auprès d'un fournisseur unique, combinés au besoin d'une offre diversifiée de produits et la non-interchangeabilité des colles et des matrices dans la pratique clinique, il serait envisageable d'étendre une future sollicitation de marché à d'autres fournisseurs de colles de fibrine et de matrices hémostatiques.

RÉFÉRENCES

- Balakrishnan AS, Hampson LA, Bell AM, Baghdanian AH, Baghdanian AA, Meng MV, Odisho AY. Evaluating the impact of surgical supply cost variation during partial nephrectomy on patient outcomes. *Translational Andrology and Urology* 2021;10(2):765-74.
- Balanescu L, Gajdobranski D, Sretenovic A, Kalinova K, Vajda P, Fibrin Sealant Pediatric Surgery Study G, et al. A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Single-blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Fibrin Sealant Grifols in Achieving Hemostasis in Pediatric Surgery. *J Pediatr Surg* 2024;59(11):161639.
- Bjelović M, Ayguasanosa J, Kim RD, Stojanović M, Vereczkei A, Nikolić S, et al. A Prospective, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fibrin Sealant Grifols as an Adjunct to Hemostasis as Compared to Cellulose Sheets in Hepatic Surgery Resections. *J Gastrointest Surg* 2018;22(11):1939-49.
- Bouhout S, Kam J, Robert MC, Harissi-Dagher M. Cost-effectiveness analysis : fibrin glue versus sutures for conjonctival fixation during pterygion surgery. *Can J Ophthalmol* 2022;57(1):41-6.
- Choi YS, Sorkhi SR, Choi SW, Kim KS, Cho HJ. Are hemostatic agents for selective cases of tubeless percutaneous nephrolithotomy necessary for access tract control? A randomized control trial. *Int Urol Nephrol* 2023;55(5):1093-100.
- Corporation Baxter. Monographie de produit ArtissMC. Mississauga. Révisé en 2022.
- Corporation Baxter. Monographie de produit FlosealMC. Mississauga. 2016.
- Corporation Baxter. Monographie de produit TisseelMC. Mississauga. 2020.
- Corral M, Ferko N, Hogan A, Hollmann SS, Gangoli G, Jamous N, et al. A hospital cost analysis of a fibrin sealant patch in soft tissue and hepatic surgical bleeding. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016;8:507-19.
- Corral M, Ferko N, Hollmann S, Broder MS, Chang E. Health and economic outcomes associated with uncontrolled surgical bleeding: a retrospective analysis of the Premier Perspectives Database. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:409-21.
- Corza Medical. Monographie de produit TachosilMC. Düsseldorf. Révisé en 2022.
- Danker W, Kelkar SS, Marston XL, Aggarwal J, Johnston SS. Real-world economic and clinical outcomes associated with current hemostatic matrix use in spinal surgery. *J* 2022;11(17):1231-40.
- David G, Lim S, Gunnarsson C, Kocharian R, Roy S. Similar patient outcomes yet different hospital costs between flowable hemostatic agents. *Journal of Medical Economics* 2015a;18(9):735-45.
- David G, Lim S, Gunnarsson C, Kocharian R, Roy S. Similar patient outcomes yet different hospital costs between flowable hemostatic agents. *J Med Econ* 2015b;18(9):735-45.

- Dayan G, Soder SA, Dahan Z, Langleben I, Pollock C, Mignault A, et al. Surgical Cost Awareness Program Study: Impact of a Novel, Real-Time, Cost Awareness Intervention on Operating Room Expenses in Thoracoscopic Lobectomy. *J Am Coll Surg* 2022;235(6):914-24.
- Dell AJ, Krige JE, Jonas E, Thomson SR, Beningfield SJ, Kotze UK, et al. Incidence and management of postoperative bile leaks: A prospective cohort analysis of 467 liver resections. *S Afr J Surg* 2016;54(3):18-22.
- Diaz-Molina J, Martinez R, Gonzalez-Vargas P, Calero L, Azevedo A, Conde C. Tisseel versus Hemopatch for dural sealing in neurosurgery. A prospective study in a tertiary center. *Neurochirurgie* 2020;66(6):429-34.
- Durant AM, Lehman E, Robyak H, Merrill SB, Kaag MG, Raman JD. Hemostatic agent use during partial nephrectomy: trends, outcomes, and associated costs. *International Urology and Nephrology* 2020;52(11):2073-8.
- Edwards SJ, Crawford F, van Velthoven MH, Berardi A, Osei-Assibey G, Bacelar M, et al. The use of fibrin sealant during non-emergency surgery: a systematic review of evidence of benefits and harms. *Health Technol Assess* 2016;20(94):1-224.
- El-Fattah AMA, Ebada HA, Tawfik A. Surgiflo(®) may have a potential impact on the healing process in cricotracheal resection anastomosis. *Clin Otolaryngol* 2020;45(6):870-6.
- Ethicon. Spécification de produit - Surgiflo. 2024.
- Foster K, Greenhalgh D, Gamelli RL, Mazingo D, Gibran N, Neumeister M, et al. Efficacy and safety of a fibrin sealant for adherence of autologous skin grafts to burn wounds: results of a phase 3 clinical study. *J Burn Care Res* 2008;29(2):293-303.
- Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK, Jr., Sher LS, Tetens V, Chapman WC. Fibrin Sealant Patch (TachoSil) vs Oxidized Regenerated Cellulose Patch (Surgicel Original) for the Secondary Treatment of Local Bleeding in Patients Undergoing Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Surg* 2016;222(3):261-8.
- Geraci G, D'Orazio B, Chiarenza S, Agrusa A, Salamone G, Buscemi S, et al. Efficacy of fibrin sealant in thyroid surgery. Is drainage still necessary? *Ann Ital Chir* 2019;90:100-5.
- Gibran N, Luteran A, Herndon D, Lozano D, Greenhalgh DG, Grubbs L, et al. Comparison of fibrin sealant and staples for attaching split-thickness autologous sheet grafts in patients with deep partial- or full-thickness burn wounds: A phase 1/2 clinical study. *Journal of Burn Care and Research* 2007;28(3):401-8.
- Gillespie BM, Harbeck EL, Sandy-Hodgetts K, Rattray M, Thalib L, Patel B, et al. Incidence of wound dehiscence in patients undergoing laparoscopy or laparotomy: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care* 2023;32(Sup8a):S31-s43.
- Grifols. Monographie de produit - Vistaseal. 2023.

- Guillaud A, Pery C, Campillo B, Lourdais A, Sulpice L, Boudjema K. Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections. *HPB (Oxford)* 2013;15(3):224-9.
- Hammana IL, L. Adhésifs tissulaires: Utilité locale et chirurgicale. « Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) Centre hospitalier de l'Université de Montréal Note de synthèse 2018;
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation des hémostatiques chirurgicaux [site Web]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2011. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1069650/fr/evaluation-des-hemostatiques-chirurgicaux.
- Hester TR, Jr., Shire JR, Nguyen DB, Gerut ZE, Chen AH, Diamond J, et al. Randomized, controlled, phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of fibrin sealant VH S/D 4 s-apr (Artiss) to improve tissue adherence in subjects undergoing rhytidectomy. *Aesthet Surg J* 2013;33(4):487-96.
- Hu P, Yu M, Liu X, Liu Z, Jiang L, Wei F, Chen Z. Cerebrospinal Fluid Leakage after Surgeries on the Thoracic Spine: A Review of 362 Cases. *Asian Spine J* 2016;10(3):472-9.
- Iannitti DA, Kim C, Ito D, Epstein J. Impact of an active hemostatic product treatment approach on bleeding-related complications and hospital costs among inpatient surgeries in the United States. *Journal of Medical Economics* 2021;24(1):514-23.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). TachosilMC - Amélioration de l'hémostase [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/16-Tachosil.pdf (consulté le 2024-07-05).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). VistasealMC - Saignement peropératoire [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2022. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-sur-vistasealmc-saignement-peroperatoire.html> (consulté le 2024-05-30).
- Jain PK, Sowdi R, Anderson ADG, MacFie J. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *British Journal of Surgery* 2004;91(1):54-60.
- Jesse CM, Schermann H, Goldberg J, Gallus M, Hani L, Raabe A, Schar RT. Risk Factors for Postoperative Cerebrospinal Fluid Leakage After Intradural Spine Surgery. *World Neurosurg* 2022;164:e1190-e9.
- Johnson & Johnson. Monographie de produit EvicelMC. Markham. 2016.
- Johnson & Johnson. Monographie de produit VistasealMC. Markham. Révisé en 2023.
- Johnson & Johnson. Fiche de produit SurgifloMC. Markham. 2024.
- Kazzam ME et Ng P. Postoperative Seroma Management. Dans : StatPearls. Treasure Island (FL) : 2024. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36256748>.

- Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, Saito S. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(4):197-206.
- Lakshman S, Aqua K, Stefanovic A, Djurdjevic S, Nyirády P, Osváth P, et al. A Prospective, Single-Blind, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fibrin Sealant Grifols as an Adjunct to Hemostasis During Soft Tissue Open Surgery. *J Invest Surg* 2020;33(3):218-30.
- Makhija D, Rock M, Ikeme S, Kuntze E, Epstein JD, Nicholson G, et al. Cost-consequence analysis of two different active flowable hemostatic matrices in spine surgery patients. *J Med Econ* 2017a;20(6):606-13.
- Makhija D, Rock M, Ikeme S, Kuntze E, Epstein JD, Nicholson G, et al. Cost-consequence analysis of two different active flowable hemostatic matrices in spine surgery patients. *Journal of Medical Economics* 2017b;20(6):606-13.
- Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc* 2006;38(3):812-4.
- Merchán-Galvis A, Posso M, Canovas E, Jordán M, Aguilera X, Martinez-Zapata MJ. Quality of life and cost-effectiveness analysis of topical tranexamic acid and fibrin glue in femur fracture surgery. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23(1):827.
- Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, Romano V, Visicchio G, De Filippo CM, et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix sealant in cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2009;88(5):1520-6.
- Nenezic D, Ayguasanosa J, Menyhei G, Tamás H, Mátyás L, Muluk S, et al. A prospective, single-blind, randomized, phase III study to evaluate the safety and efficacy of Fibrin Sealant Grifols as an adjunct to hemostasis compared with manual compression in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2019;70(5):1642-51.
- Ng EP, Tung KL, Yip SL, Tse MS, Kwok TK, Wong KK. A prospective randomised controlled trial evaluating prophylactic FloSeal, a gelatin and thrombin-based haemostatic matrix, in postoperative drain output and blood transfusion in transforaminal lumbar interbody fusion surgery. *Eur Spine J* 2023;32(7):2282-7.
- Oz MC, Cosgrove DM, 3rd, Badduke BR, Hill JD, Flannery MR, Palumbo R, Topic N. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group. *Annals of Thoracic Surgery* 2000;69(5):1376-82.
- Papanikolaou A, Minger E, Pais MA, Constantinescu M, Olariu R, Grobbelaar A, Lese I. Management of Postoperative Seroma: Recommendations Based on a 12-Year Retrospective Study. *J Clin Med* 2022;11(17)
- Parekh AK et Barton MB. The challenge of multiple comorbidity for the US health care system. *Jama* 2010;303(13):1303-4.
- Parnes JA, Yeh DH, Glicksman JT, Tewfik MA, Sowerby LJ. Surgeon-estimated costs of common consumables in otolaryngology. *Laryngoscope* 2015;125(12):2690-4.
- Peralta E, Cochran A, Collins KA. Fibrin sealants. *UpToDate* 2023a;

- Peralta E, Cochran A, Collins KA. Overview of topical hemostatic agents and tissue adhesives. UpToDate 2023b;
- Romano CL, Monti L, Logoluso N, Romano D, Drago L. Does a thrombin-based topical haemostatic agent reduce blood loss and transfusion requirements after total knee revision surgery? A randomized, controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23(11):3337-42.
- Saha SP, Muluk S, Schenk W, 3rd, Burks SG, Grigorian A, Ploder B, et al. Use of fibrin sealant as a hemostatic agent in expanded polytetrafluoroethylene graft placement surgery. *Ann Vasc Surg* 2011;25(6):813-22.
- Saha SP, Muluk S, Schenk W, 3rd, Dennis JW, Ploder B, Grigorian A, et al. A prospective randomized study comparing fibrin sealant to manual compression for the treatment of anastomotic suture-hole bleeding in expanded polytetrafluoroethylene grafts. *J Vasc Surg* 2012;56(1):134-41.
- Scardino M, Martorelli F, D'Amato T, Fenocchio G, Simili V, Grappiolo G, et al. Use of a fibrin sealant within a blood-saving protocol in patients undergoing revision hip arthroplasty: effects on post-operative blood transfusion and healthcare-related cost analysis. *Int Orthop* 2019;43(12):2707-14.
- Schindl M, Fugger R, Gotzinger P, Langle F, Zitt M, Stattner S, et al. Randomized clinical trial of the effect of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy. *British Journal of Surgery* 2018;105(7):811-9.
- Smilowitz NR, Ruetzler K, Berger JS. Perioperative bleeding and outcomes after noncardiac surgery. *Am Heart J* 2023;260:26-33.
- Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MF, Hammond J. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res* 2011;11:135.
- Tackett SM, Sugarman R, Kreuwel HT, Alvarez P, Nasso G. Hospital economic impact from hemostatic matrix usage in cardiac surgery. *J Med Econ* 2014;17(9):670-6.
- Tartaglia N, Di Lascia A, Lizzi V, Cianci P, Fersini A, Ambrosi A, Neri V. Haemostasis in Thyroid Surgery: Collagen-Fibrinogen-Thrombin Patch versus Cellulose Gauze - Our Experience. *Surgery Research and Practice* 2016;2016 (no pagination)
- Weaver FA, Hood DB, Zatina M, Messina L, Badduke B. Gelatin-thrombin-based hemostatic sealant for intraoperative bleeding in vascular surgery. *Ann Vasc Surg* 2002;16(3):286-93.
- Ye IB, Thomson AE, Smith RA, Pease TJ, Chowdhury N, Donahue J, et al. FLOSEAL Versus SURGIFLO in Lumbar Surgery: Similar Outcomes, Different Costs in a Matched Cohort Analysis. *World Neurosurg* 2023;
- Zheng X, Wang F, Su YC, Xu CY, Wang MZ. Efficacy and safety of fibrin sealant application in patients undergoing thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC surg* 2024;24(1):122.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca