



**HAL**  
open science

## Les agents hémostatiques locaux

Véronique Michelard

► **To cite this version:**

Véronique Michelard. Les agents hémostatiques locaux. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02415340

**HAL Id: dumas-02415340**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02415340>**

Submitted on 17 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>



115 015704 9

*2<sup>e</sup> exemplaire*

Université Joseph FOURIER GRENOBLE I - Science Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

Année 1993

N° D'ORDRE

*7026*

**LES AGENTS HÉMOSTATIQUES  
LOCAUX**

THÈSE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I  
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

**Mlle MICHELARD Véronique**

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 09 juin 1993

devant M le Professeur CALOP J., Président du jury  
Mme BARTOLI M., Maître de conférences  
Mme DOMINGEON I., Pharmacien d'officine





*A mon Président de thèse*

*Monsieur le Professeur J. CALOP*

*Mes remerciements pour avoir accepté de présider cette thèse.*

*Je rends hommage à la qualité de son enseignement et à toute l'attention dont il entoure les étudiants.*

*Il m'a appris la rigueur professionnelle.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.*

*A mon Maître de thèse*

*Mme M. BARTOLI, Maître de conférences*

*Je lui dois le sujet de cette thèse.*

*J'ai eu la chance de pouvoir la préparer sous sa direction.*

*Je la remercie d'avoir entouré ce travail de sa compétence et de ses précieux conseils.*

*Je la prie de trouver ici mes remerciements et l'expression de ma respectueuse reconnaissance.*

*A Isabelle DOMINGEON, Pharmacien d'officine*

*Je la remercie d'avoir accepté de juger cette étude. Son avis de praticienne m'est très précieux.*



*A mon grand-père...*

*A mes proches.*

*A mes amis.*

*Je remercie les Laboratoires :*

- Biotransfusion*
- Brothier*
- Fandre*
- Fournier*
- Immuno France*
- Johnson / Johnson*
- Urgo*

*Pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail et pour la documentation qu'ils m'ont gentiment procurée.*

# PLAN

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

### PARTIE I : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>16</b>
<b>I. L'HÉMOSTASE PRIMAIRE</b>	<b>17</b>
I.1. LE TEMPS VASCULAIRE	17
I.2. LE TEMPS PLAQUETTAIRE	19
<b>II. LA COAGULATION PLASMATIQUE</b>	<b>28</b>
II.1. DÉFINITION	28
II.2. PHYSIOLOGIE	28
II.3. PRINCIPAUX INHIBITEURS DE LA COAGULATION	34
<b>III. LA FIBRINOLYSE</b>	<b>36</b>
III.1. DÉFINITION	36
III.2. PRINCIPAUX FACTEURS MIS EN JEU	36
III.3. MÉCANISMES DE LA FIBRINOLYSE	37
<b>IV. LA CICATRISATION</b>	<b>40</b>
IV.1. INTRODUCTION	40
IV.2. DÉFINITION	41
IV.3. DEUX TYPES DE CICATRISATION	41
IV.4. FACTEURS INTERVENANT SUR LA QUALITÉ DE LA CICATRICE	46
IV.5. FACTEURS NÉFASTES À LA CICATRISATION	47
IV.6. FACTEURS FAVORISANT LA CICATRISATION	47
<b>CONCLUSION</b>	<b>49</b>

### PARTIE II : LES AGENTS HÉMOSTATIQUES LOCAUX CLASSIQUES : MONOGRAPHIES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>51</b>
<b>L'ALGINATE DE CALCIUM</b>	<b>53</b>

<b>I. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>53</b>
I.1. ORIGINE	53
I.2. CHIMIE	54
I.3. EXTRACTION ET FABRICATION DE L'ALGINE	55
I.4. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	56
<b>II. UTILISATION</b>	<b>57</b>
II.1. SITE D'ACTION	57
II.2. MODE D'ACTION	57
II.3. FORMES GALÉNIQUES	60
II.4. INDICATIONS	61
II.5. EFFETS INDÉSIRABLES	62
II.6. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	62
II.7. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	62
<b>CELLULOSES OXYDÉES</b>	<b>64</b>
<b>I. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>64</b>
I.1. ORIGINE	64
I.2. CHIMIE	65
I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	66
I.4. RÉACTIONS CHIMIQUES	66
I.5. RÉACTIONS D'OXYDATION	66
<b>II. SORBACEL®</b>	<b>67</b>
II.1. FABRICATION	67
II.2. SITE ET MODE D'ACTION	67
II.3. PRÉSENTATION ET FORMES GALÉNIQUES	69
II.4. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	69
II.5. INDICATIONS	70
II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	70
<b>III. SURGICEL®</b>	<b>71</b>
III.1. FABRICATION	71
III.2. SITE ET MODE D'ACTION	71
III.3. PRÉSENTATIONS ET FORMES GALÉNIQUES	71
III.4. PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES	72
III.5. AVANTAGE ET INCONVÉNIENTS	74
III.6. INDICATIONS	74

<b>IV. CONCLUSION</b>	<b>74</b>
<b>TANINS ET ANTIPYRINE</b>	<b>75</b>
<b>I. LES TANINS</b>	<b>75</b>
<b>I.1 GÉNÉRALITÉS</b>	<b>75</b>
I.1.1 ORIGINE	75
I.1.2 CHIMIE	77
I.1.3 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	80
I.1.4 EXTRACTION	80
<b>I.2 UTILISATION</b>	<b>81</b>
I.2.1 SITE D'ACTION	81
I.2.2 MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE	81
I.2.3 FORMES GALÉNIQUES	83
I.2.4 MODE D'EMPLOI	83
I.2.5 INDICATIONS	83
I.2.6. EFFETS INDÉSIRABLES ET CONTRE INDICATIONS	84
<b>II. LA PHÉNAZONE / ANTIPYRINE</b>	<b>84</b>
<b>II.1. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>84</b>
II.1.1. ORIGINE	84
II.1.2. CHIMIE	84
II.1.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	85
<b>II.2. UTILISATION</b>	<b>86</b>
II.2.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE	86
II.2.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	87
II.2.3. INDICATIONS	87
II.2.4. CONTRE INDICATIONS	87
II.2.5. EFFETS INDÉSIRABLES	88
II.2.6. POSOLOGIE	88
II.2.7. FORMES GALÉNIQUES	88
II.2.8. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	88
<b>III. CONCLUSION</b>	<b>90</b>
<b>LES COLLAGÈNES</b>	<b>91</b>

<b>I. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>91</b>
I.1. ORIGINE	91
I.2. CHIMIE	93
<b>II. UTILISATION</b>	<b>94</b>
II.1. SITE ET MODE D'ACTION	94
II.2. L'INDUCTION DE LA CICATRISATION	96
II.3. BIODÉGRADATION DU CAILLOT DE COLLAGÈNE	96
II.4. INDICATIONS ET UTILISATIONS	97
II.5. POSOLOGIE, CONTRE INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES	100
II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	100
<b>III. CONCLUSION</b>	<b>101</b>
<b>SOLUTION COLLOÏDALE DE CYTOZYME</b>	<b>102</b>
<b>I. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>102</b>
I.1. ORIGINE	102
I.2. CHIMIE	102
I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	103
<b>II. UTILISATION</b>	<b>103</b>
II.1. MODE D'ACTION	103
II.2. FORMES GALÉNIQUES	104
II.3. POSOLOGIE	104
II.4. INDICATIONS	105
II.5. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	105
<b>III. CONCLUSION</b>	<b>105</b>
<b>LES GÉLATINES</b>	<b>106</b>
<b>I. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>106</b>
I.1. ORIGINE	106
I.2. PHYSICO-CHIMIE	106
<b>II. UTILISATION</b>	<b>107</b>
II.1. SITE D'ACTION	107
II.2. MODE D'ACTION	107

II.3. RÉSORPTION TISSULAIRE	109
II.4. FORMES GALÉNIQUES	110
II.5. INDICATIONS, CONTRE INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES	110
II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	111
III. CONCLUSION	111

## **LA THROMBINE** 112

I. GÉNÉRALITÉS	112
I.1. ORIGINE	112
I.2. STRUCTURE CHIMIQUE	112
II. UTILISATION	113
II.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE	113
II.2. RÉSORPTION PHYSIOLOGIQUE	115
II.3. FORMES GALÉNIQUES	116
II.4. INDICATIONS	117
II.5. CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES	117
II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	117
III. CONCLUSION	118

## **LES VENINS DE SERPENTS** 119

I. GÉNÉRALITÉS	119
I.1. ORIGINE	119
I.2. CHIMIE	119
I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	120
II. UTILISATION	120
II.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE	120
II.2. FORMES GALÉNIQUES	121
II.3. POSOLOGIE	121
II.4. INDICATIONS	122
II.5. CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES	122
II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	122
III. CONCLUSION	122

<b>L'ADRENALONE</b>	<b>123</b>
<b>I. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>123</b>
I.1. ORIGINE	123
I.2. CHIMIE	123
I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	125
<b>II. UTILISATION</b>	<b>125</b>
II.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE	125
II.2. FORMES GALÉNIQUES	127
II.3. COMPOSITION	127
II.4. INDICATIONS	127
II.5. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	128
<b>III. CONCLUSION</b>	<b>128</b>

<b>L'EAU OXYGÉNÉE H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>129</b>
--	------------

<b>I. GÉNÉRALITÉS</b>	<b>129</b>
I.1. ORIGINE	129
I.2. CHIMIE	131
I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	132
<b>II. UTILISATION</b>	<b>133</b>
II.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE	133
II.2. FORMES GALÉNIQUES	133
II.3. INDICATIONS	134
II.4. CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	134
II.5. AUTRES UTILISATIONS	135
II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	135
II.7. CONCLUSION	135

## PARTIE III : LES COLLES HÉMOSTATIQUES

### INTRODUCTION

#### CHAPITRE I

#### LES COLLES ARTIFICIELLES

<b>I. LES COLLES G.R.A.</b>	<b>138</b>
I.1. UTILISATION	138
I.2. INDICATIONS	138
I.3. CONTRE-INDICATIONS	139
I.4. AVANTAGES INCONVÉNIENTS	139
I.5. LES COLLES GR-GLY	139
<b>II. LES COLLES ACRYLIQUES</b>	<b>140</b>
II.1. HISTOACYL BLEU	140

#### CHAPITRE II

#### LES COLLES BIOLOGIQUES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>141</b>
<b>I. TISSUCOL TVI®</b>	<b>142</b>
I.1. FICHE SIGNALÉTIQUE	142
I.2. PRÉSENTATION	142
I.3. PROVENANCE ET SÉLECTION DES BIOMATÉRIAUX	143
I.4. UTILISATIONS ET PROPRIÉTÉS DES ÉLÉMENTS ENTRANT DANS SA COMPOSITION	144
I.5. MODE D'ACTION DES PRODUITS EMPLOYÉS DANS TISSUCOL TVI®	147
I.6. PRÉSENTATION DU PRODUIT ET DES APPAREILS PERMETTANT SON UTILISATION	155
I.7. RÉSORBABILITÉ ET INDUCTION DE LA CICATRISATION	162
I.8. LES PRODUITS ADJUVANTS DE TISSUCOL®	164
I.9. INDICATIONS, CONTRES-INDICATIONS	166
I.10. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS	167
<b>II. FIBROGEL CONGELÉ® / BIOCOL®</b>	<b>168</b>
II.1. FIBROGEL®	168
II.2. BIOCOL®	169
<b>III. LA TRANSGLUTINE</b>	<b>169</b>

III.1 COMPOSITION	170
III.2 PRÉSENTATION	170
III.3 CONSERVATION	170
III.4 UTILISATION	171
III.5 MODE D'ACTION	171
III.6 PROPRIÉTÉS - INDICATIONS	171
<b>CONCLUSION</b>	<b>171</b>

#### PARTIE IV : DISCUSSION

<b>INTRODUCTION</b>	<b>173</b>
<b>I. LES HÉMOSTATIQUES LOCAUX : DISCUSSION</b>	<b>174</b>
I.1 DÉFINITION DE L'HÉMOSTATIQUE LOCAL IDÉAL	174
I.2 RÉCAPITULATIF DES ACTIVITÉS HÉMOSTATIQUES ET CICATRISANTES	174
I.2.1 Tableau récapitulatif	174
I.2.2 Illustrations expérimentales	175
I.3 ESSAI DE CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE	176
<b>II. ASPECT OFFICINAL</b>	<b>178</b>
II.1 QUEL HÉMOSTATIQUE DOIT ÊTRE CONSEILLÉ?	178
II.1.1 Critères du choix et raisonnement	178
II.1.2 Quel est l'hémostatique local qui doit parfaire une trousse à pharmacie ?	181
II.2 A L'OFFICINE : QUEL COMPORTEMENT AVOIR FACE À UN SAIGNEMENT ?	181
II.2.1 Les grandes étiologies du saignement	181
II.2.2 Critères permettant d'évaluer une brèche dite "officinale"	185
<b>CONCLUSION</b>	<b>190</b>

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

#### BIBLIOGRAPHIE

**INTRODUCTION  
GÉNÉRALE**

De tout temps et dans toutes les civilisations le sang a été considéré comme le symbole de la vie. Perte de sang étant synonyme de mort, un moyen efficace pour arrêter un saignement a toujours fait l'objet de recherches. Ainsi les moyens les plus précoces ont été utilisés tels que l'application d'algues fraîches ou de lambeaux de muscles sur la plaie.

Les hémostatiques sont, aujourd'hui encore, un centre d'intérêt pour la recherche, et de nouvelles technologies de pointes sont mises au point. Ce travail a pour but de faire une synthèse de tous les hémostatiques disponibles actuellement, comprenant aussi bien les hémostatiques simples tels l'eau oxygénée, que les plus évolués comme les colles biologiques.

Nous présenterons tout d'abord un rappel sur la physiologie de l'hémostase, ce qui nous permettra de mieux comprendre les modes d'actions des produits présentés.

La deuxième partie de ce travail présente, sous forme de monographies, les différentes molécules actives. Cette présentation permet une approche plus pratique des hémostatiques locaux, tant en ce qui concerne leur aspect chimique, pharmacologique que galénique. Bien que certains produits aient un usage uniquement hospitalier, nous les avons inclus dans cette partie afin de traiter plus complètement le sujet.

Nous avons consacré une partie entière aux colles hémostatiques car celles-ci ont un mode d'action particulier. Ce sont en outre des produits de haute technologie qui méritent une attention particulière.

Suite à cette synthèse bibliographique, nous avons, dans la dernière partie, proposé une classification pharmacologique des hémostatiques locaux car lors de nos recherches nous n'avons trouvé aucune classification les concernant. Il nous est apparu qu'elle pouvait, en effet être nécessaire. Dans cette partie nous avons également abordé des problèmes plus pratiques tels que l'attitude à adopter face à un saignement et le choix du conseil en officine.

## **PARTIE I**

# **RAPPELS PHYSIOLOGIQUES**

## INTRODUCTION

En ce qui concerne les rappels physiologiques, il est important de détailler plus particulièrement les mécanismes physiologiques de réparation d'une brèche vasculaire. Ceci permettra de faciliter la compréhension des modes d'action des hémostatiques traités par la suite.

Tout commence par la rupture de l'endothélium vasculaire.

Secondairement à une brèche vasculaire, un mécanisme de réparation physiologique est mis en œuvre. Il se décompose en trois phénomènes distincts appelés hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse.

L'hémostase primaire et la coagulation se déroulent parallèlement et simultanément. La fibrinolyse débute tardivement, lorsque les deux processus précédents ont été largement mis en place. Les trois étapes ont chacune un rôle qui leur est propre. L'hémostase primaire conduit à la formation du clou plaquettaire, la coagulation conduit à la formation d'un réseau de fibrine et, enfin, la fibrinolyse conduit à la lyse du caillot fibrino-plaquettaire constitué au cours des deux étapes précédentes.

Ces phénomènes vont être suivis d'une dernière phase qui est intimement liée à la fibrinolyse et au mécanisme d'action de nombreux hémostatiques, c'est l'étape de cicatrisation qui permet la remise à neuf du tissu lésé. Cette étape sera détaillée dans le contexte d'une brèche cutanée. En effet, le mécanisme d'action de la cicatrisation est presque semblable pour tous les tissus. C'est pourquoi la brèche cutanée restant la plus fréquente à l'officine, c'est elle qui sera prise comme exemple et étudiée plus particulièrement.

## I. L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Elle se décompose en deux temps successifs. Un temps vasculaire qui est en fait une vasoconstriction, et un temps plaquettaire lui même divisé en trois mécanismes :

- L'adhésion des plaquettes au sous endothélium.
- L'activation plaquettaire.
- L'agrégation plaquettaire. (18)

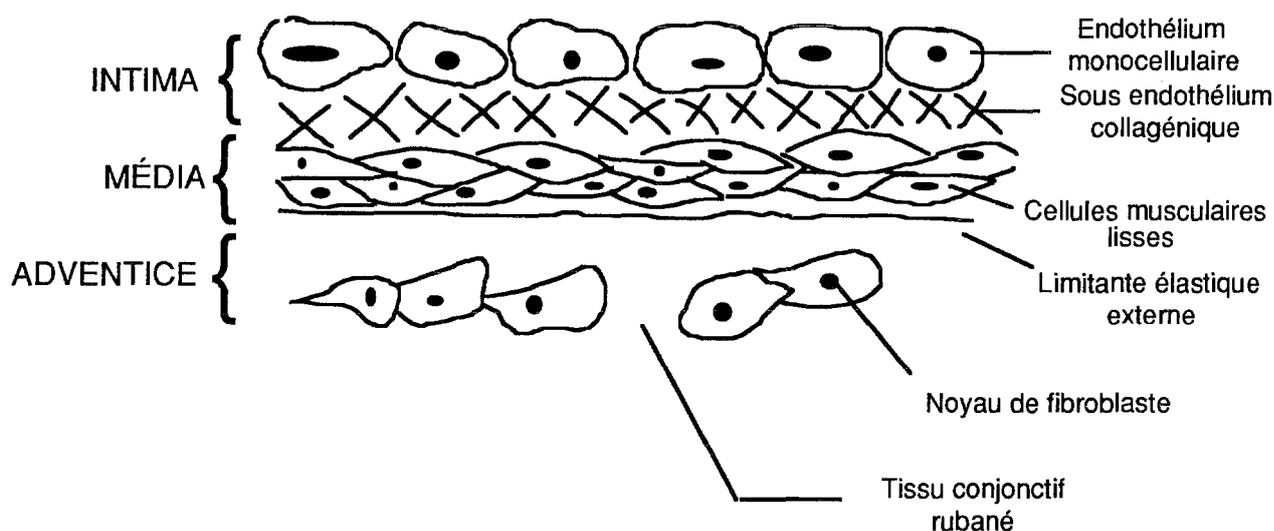
### I.1. LE TEMPS VASCULAIRE

C'est un phénomène transitoire dont la durée est variable en fonction du diamètre du vaisseau abîmé. (38)

Dans de fines artérioles, la vasoconstriction est capable de réduire de plus de 50% la lumière vasculaire. (61). La vasoconstriction est induite d'une part par un mécanisme de stimulation immédiat du système sympathique et d'autre part par des substances vasoconstrictrices d'origine plaquettaires comme l'adrénaline, la sérotonine et le thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). (61, 18)

De ce temps vasculaire, il découle une diminution du diamètre du vaisseau ainsi que du débit sanguin au niveau de la brèche.

#### I.1.1. Histologie de la paroi vasculaire



**Schéma N° 1 : Coupe histologique de la paroi vasculaire**

Il faut noter que seules les artérioles et les veinules ont cette structure. Leur épaisseur et leur diamètre moyen sont respectivement de 10  $\mu\text{m}$  et de 25  $\mu\text{m}$ . Par contre, les capillaires sont constitués d'une seule couche de cellules endothéliales liées à la membrane basale. Leur diamètre n'est alors que de 8  $\mu\text{m}$ . (61)

### **I.1.2. Rôle des différentes couches de la paroi vasculaire**

#### **I.1.2.1. La monocouche de cellules endothéliales**

C'est une barrière à perméabilité sélective. Elle permet la captation des amines biogènes et par conséquent un contrôle de la vasomotricité.

De plus elle synthétise d'une part, des facteurs vasoactifs comme le facteur Von Willebrand et des prostaglandines (PGI<sub>2</sub>), et d'autre part, des inhibiteurs physiologiques de la coagulation comme le cofacteur II de l'héparine, l' $\alpha$  macroglobuline, la thrombomoduline et des inhibiteurs de la fibrinolyse.

#### **I.1.2.2. Le sous endothélium**

Il est composé de plusieurs types de protéines :

- Les collagènes : six types de collagènes existent, se différenciant par leur degré d'oxydation.

Le collagène est une protéine riche en hydroxyproline, à structure hélicoïdale. (8)

- De la fibronectine : glycoprotéine dimérique dont la présence est toujours associée au collagène. Elle joue un rôle important dans la cohésion des cellules du tissu conjonctif.

- De microfibrilles : leur nature biochimique est encore peu connue, en tout cas elle est proche de celle du collagène. (61)

- D'élastine

Ce complexe est thrombogène et une fois mis à nu, il va initier tout le processus hémostatique.

## I.2. LE TEMPS PLAQUETTAIRE

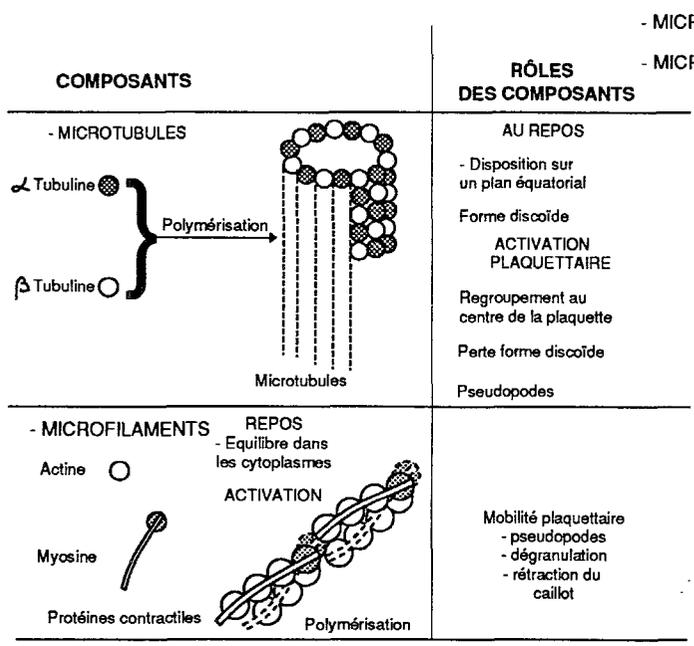
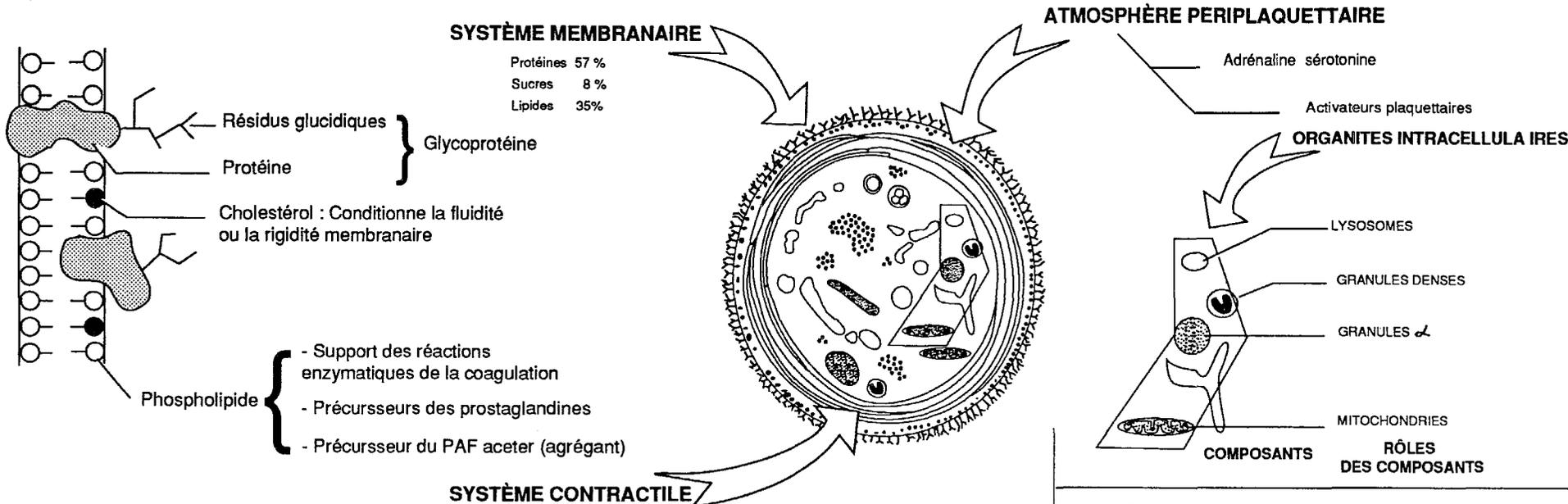
Il se décompose en trois phases : une phase d'adhésion, une phase d'activation et une phase d'agrégation plaquettaire.

### I.2.1. Rappels sur la structure plaquettaire

Cf. schéma N° 2 : récapitulatif de la structure et du rôle des composants plaquettaires. (7)

<b>Glycoprotéines</b>	<b>Fonctions</b>
Glycoprotéine Ia	Permet l'adhésion des plaquettes au collagène vasculaire
Glycoprotéine Ib	Permet l'adhésion des plaquettes aux microfibrilles sous endothéliales, en présence du facteur Willebrand et de calcium
Glycoprotéine IIb IIIa	Glycoprotéine dépendante du calcium. Après activation plaquettaire, le site récepteur au fibrinogène est dévoilé ce qui permet l'agrégation des plaquettes entre elles

**Tableau N° 1 : Rôles et fonctions des glycoprotéines**



**PLAQUETTE COUPE LONGITUDINALE**

Schéma N° 2

COMPOSANTS	RÔLES DES COMPOSANTS
<b>LYSOSOMES</b>	Enzymes hydrolytiques Stockage des enzymes
<b>GRANULES DENSES</b>	- ADP - ATP - Sérotonine - CA 2+
<b>GRANULES <math>\alpha</math></b>	Protéines spécifiques à la plaquette : - $\beta$ -globulines - Facteur IV
	Protéines existant en milieu plasmatique - Fibrinogène - Facteur Willebrand - Fibronectine
	- Facteur V
	Autres - Albumine - Immunoglobulines
<b>MITOCHONDRIES</b>	ATP (Energie)

Stockage des enzymes  
Activateur plaquettaire  
Energie  
Inducteur de l'agrégation

Activité - Inhibition de la prostacycline  
Antihéparinique

Protéines adhésives (entrant dans l'adhésion plaquettaire)

Facteur de la coagulation

Source d'énergie ATP  
Sièges des phosphorylations oxydatives

**PLAQUETTE AU REPOS**

Le granule a un rôle de stockage des composants

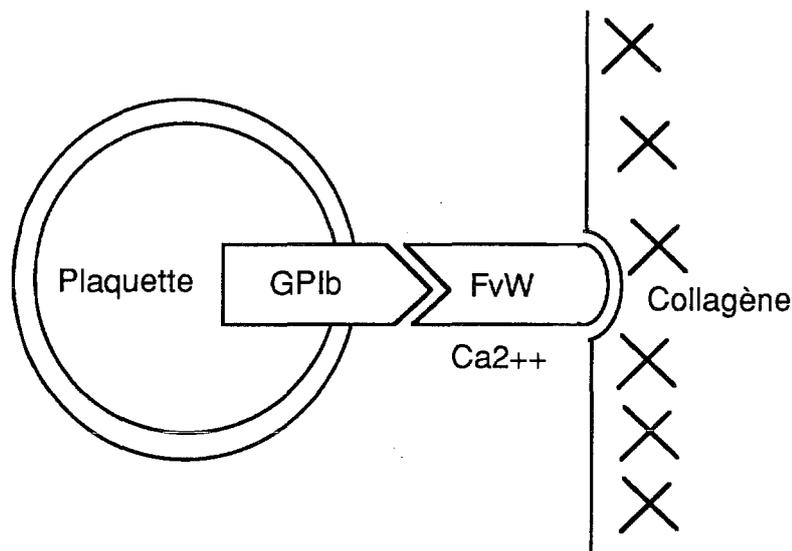
**PLAQUETTE ACTIVÉE**

Dégranulation et déversement de ces composants dans le milieu extracellulaire

### 1.2.2. La phase d'adhésion

C'est la phase pendant laquelle les plaquettes vont se fixer au sous endothélium mis à nu.

L'adhésion est possible par l'intermédiaire des glycoprotéines plaquettaires. Le facteur Ia se fixe au collagène et le facteur Ib se fixe aux microfibrilles. Le facteur Willebrand synthétisé par la cellule endothéliale et le calcium sont nécessaires à cette dernière réaction.



**Schéma N° 3 : Adhésion de la plaquette au sous endothélium par la glycoprotéine Ib (61)**

### 1.2.3. la phase d'activation plaquettaire

Elle est induite par de nombreux stimuli qui, en fonction de leur intensité, provoqueront une réaction plaquettaire réversible ou non.

Si la stimulation est suffisante pour que la réaction soit irréversible on observe la fusion des membranes plaquettaires puis leur dégranulation ou phénomène de "release".

### I.2.3.1. Les activateurs plaquettaires

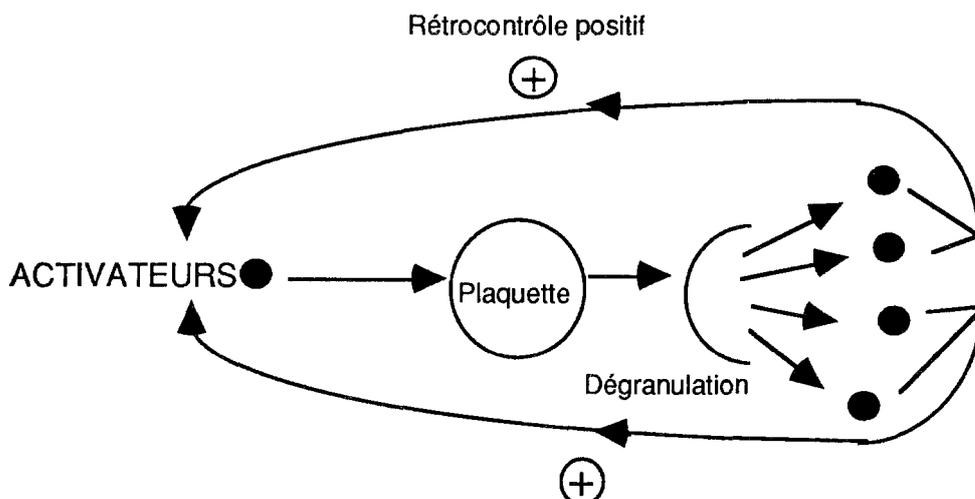
Ils sont nombreux. Les principaux sont :

- L'ADP qui peut être sécrété par la cellule endothéliale lésée, on parle alors d'ADP extrinsèque, ou bien il est libéré pendant la dégranulation plaquettaire, on parle alors d'ADP intrinsèque.
- La thrombine.
- Le collagène mis à nu par la brèche.
- Le thromboxane A<sub>2</sub> sécrété par les plaquettes. (18)

Sont aussi activateurs plaquettaires les analogues des prostaglandines proagrégantes, l'adrénaline, l'acide arachidonique et le PAF acéter (Platelet activating Factor). (61)

Certaines substances ont aussi pour rôle d'amplifier l'activation plaquettaire. Ce sont des substances activatrices concentrées dans la plaquette et libérées dans le milieu extérieur à la suite d'une stimulation.

La concentration des produits activateurs in situ augmente, de nombreuses autres plaquettes peuvent être activées. Ces produits sont la sérotonine, l'ADP et enfin le plus puissant le PAF acéter.



**Schéma N° 4 : Amplification du phénomène d'activation plaquettaire (61)**

### I.2.3.2. Mécanismes d'activation plaquettaire

L'activation plaquettaire suit le même schéma d'activation que celui de toutes les autres cellules.

Chaque activateur, par une voie qui lui est propre, se fixe sur un récepteur membranaire de la plaquette. Le stimulus induit la mise en jeu de plusieurs types de molécules.

- Les phospho-inositides (IP) membranaires qui, suite à l'attaque de la phospholipase C, libèrent du diacyl glycérol (DAG) et de l'inositol tri phosphate ou IP<sub>3</sub>. Ce dernier étant un second messenger cellulaire, joue un rôle sur la mobilisation du calcium intracellulaire.

- Les nucléotides cycliques: le plus connu étant l'AMPc, fabriqué à partir d'ATP qui a subi l'action d'une enzyme : l'adényl cyclase.

L'AMPc induit l'inhibition de toute forme d'activation plaquettaire puisqu'une des conséquences de l'élévation de son taux est l'augmentation du stockage du calcium intra-cytoplasmique.

Les activateurs plaquettaires diminuent donc la concentration d'AMPc intra-cytoplasmique.

- Le calcium ionisé. Lorsque la plaquette est au repos, sa concentration intra-cytoplasmique est très basse. Il est concentré dans le système tubulaire dense par l'influence de l'AMPc.

Les canaux sont ouverts par l'action de l'IP<sub>3</sub>, lui-même dépendant de la liaison activateur - récepteur membranaire.

Les conséquences de cette activation sont :

- Le changement de forme de la plaquette par dépolymérisation des micro tubules et l'émission de pseudopodes.

- La contraction du système contractile induisant la centralisation des granules intra-plaquettaires, la fusion des membranes et la dégranulation.

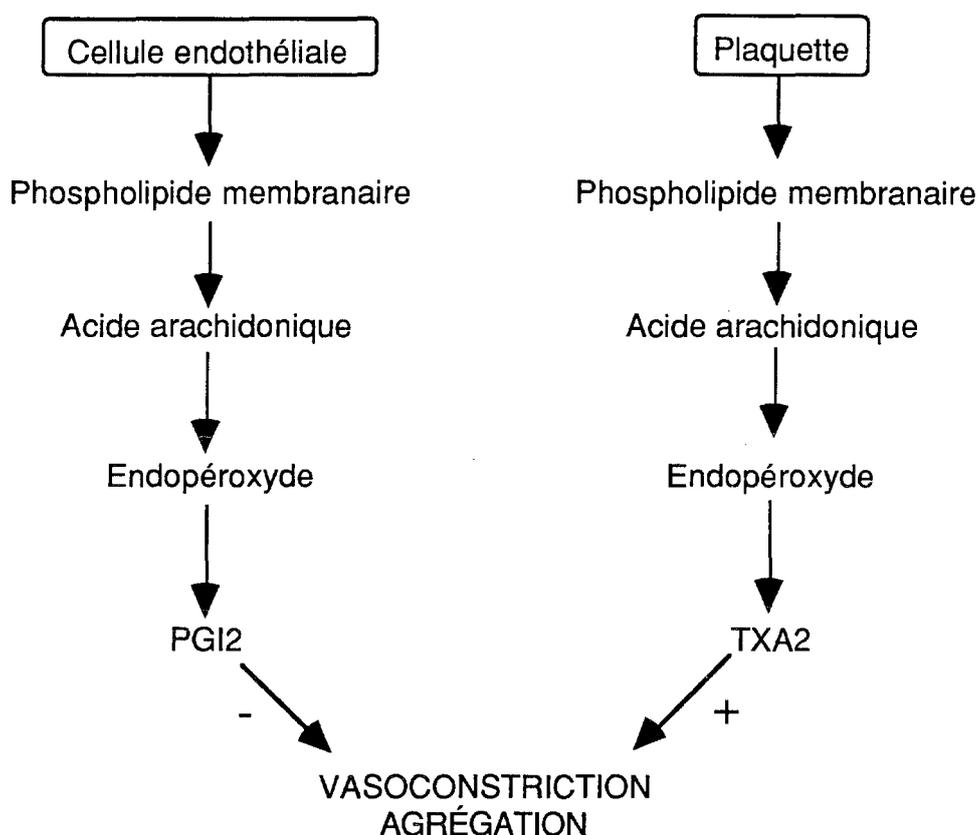
- Le réarrangement membranaire permettant le démasquage de la GP IIb IIIa et du facteur 3 plaquettaire. Ce dernier étant mis à nu secondairement à un mouvement de "flip-flop".

- La synthèse de prostaglandines notamment du thromboxane A<sub>2</sub> dont l'activité potentialise l'activation plaquettaire.

### I.2.3.3. Mécanismes de régulation

Plusieurs mécanismes sont mis en jeu pour éviter un emballement du phénomène et par conséquent des risques de thrombose. Parmi ces mécanismes, le plus important est le concept de la balance PGI<sub>2</sub> / TXA<sub>2</sub> : La brèche vasculaire met à nu le sous endothélium proagrégant. Dans les conditions normales, les cellules endothéliales fabriquent une prostaglandine, la PGI<sub>2</sub>, dont l'activité est antiagrégante et vasodilatatrice. Les plaquettes n'adhèrent donc pas à la paroi vasculaire.

Par contre, une fois la cellule endothéliale lésée, la production de PGI<sub>2</sub> diminue et les plaquettes sécrètent du thromboxane A<sub>2</sub> proagrégant. On a :



**Schéma N° 5 : Balance TXA<sub>2</sub> / PGI<sub>2</sub> (18)**

Cet équilibre joue un rôle important aussi bien dans l'activation que dans l'agrégation plaquettaire que nous étudierons par la suite.

Un autre mécanisme, à activité plus indirecte, pour éviter l'emballement du phénomène est l'inhibition de la formation des activateurs et notamment celle de la thrombine. Un inhibiteur important de la thrombine est l'antithrombine

III. Elle se fixe sur les sites arginine et sérine de la thrombine donnant un complexe thrombine - antithrombine III inactif et irréversible. (61).

Il existe d'autres inhibiteurs de la thrombine :

- Le cofacteur II de l'héparine qui forme un complexe stable avec la thrombine (Thrombine- cofacteur II).

- L' $\alpha$ 1-antitrypsine.

- L' $\alpha$ 2-macroglobuline.

- C1 inactivateur.

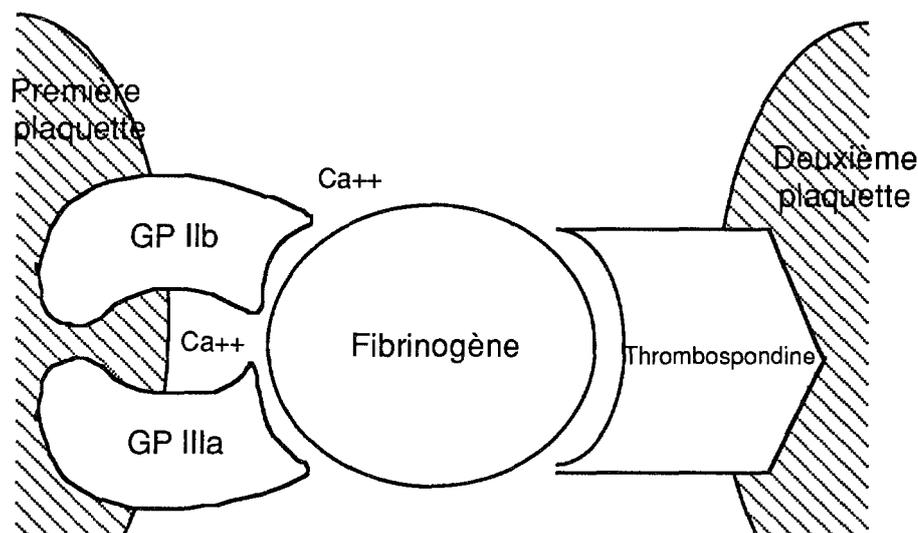
Les trois derniers inhibiteurs ont une activité antithrombinique plus faible.

Le dernier mécanisme de régulation mis en jeu est celui des produits de dégradation de la fibrine qui exercent une activité de rétrocontrôle négatif. Enfin l'EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) qui inhibe les fonctions plaquettaires joue aussi un rôle dans cette régulation. Il augmente le taux de GMP cyclique intra-plaquettaire par stimulation de la guanylate cyclase et en déphosphorylant les chaînes légères de la myosine.

#### I.2.4. La phase d'agrégation plaquettaire

L'agrégation fait suite au mécanisme d'activation plaquettaire et correspond au phénomène d'adhésion inter-plaquettaire.

Suite à l'émission de pseudopodes, les sites récepteurs au fibrinogène de la glycoprotéine IIb IIIa sont dévoilés. En présence de calcium, cette liaison permet la formation de ponts inter-plaquettares.



**Schéma N° 6 : Mécanisme moléculaire de l'agrégation : le pont asymétrique inter-plaquettaire (61)**

La glycoprotéine IIb IIIa fait partie du groupe des cytoadhésines. Elle est présente sur les plaquettes mais aussi sur les cellules endothéliales et reconnaît le fibrinogène, la fibronectine et le facteur Willebrand.

La glycoprotéine IIIb serait (ce n'est encore qu'une hypothèse) le récepteur de la thrombospondine, protéine adhésive contenue dans les granules  $\alpha$  (61).

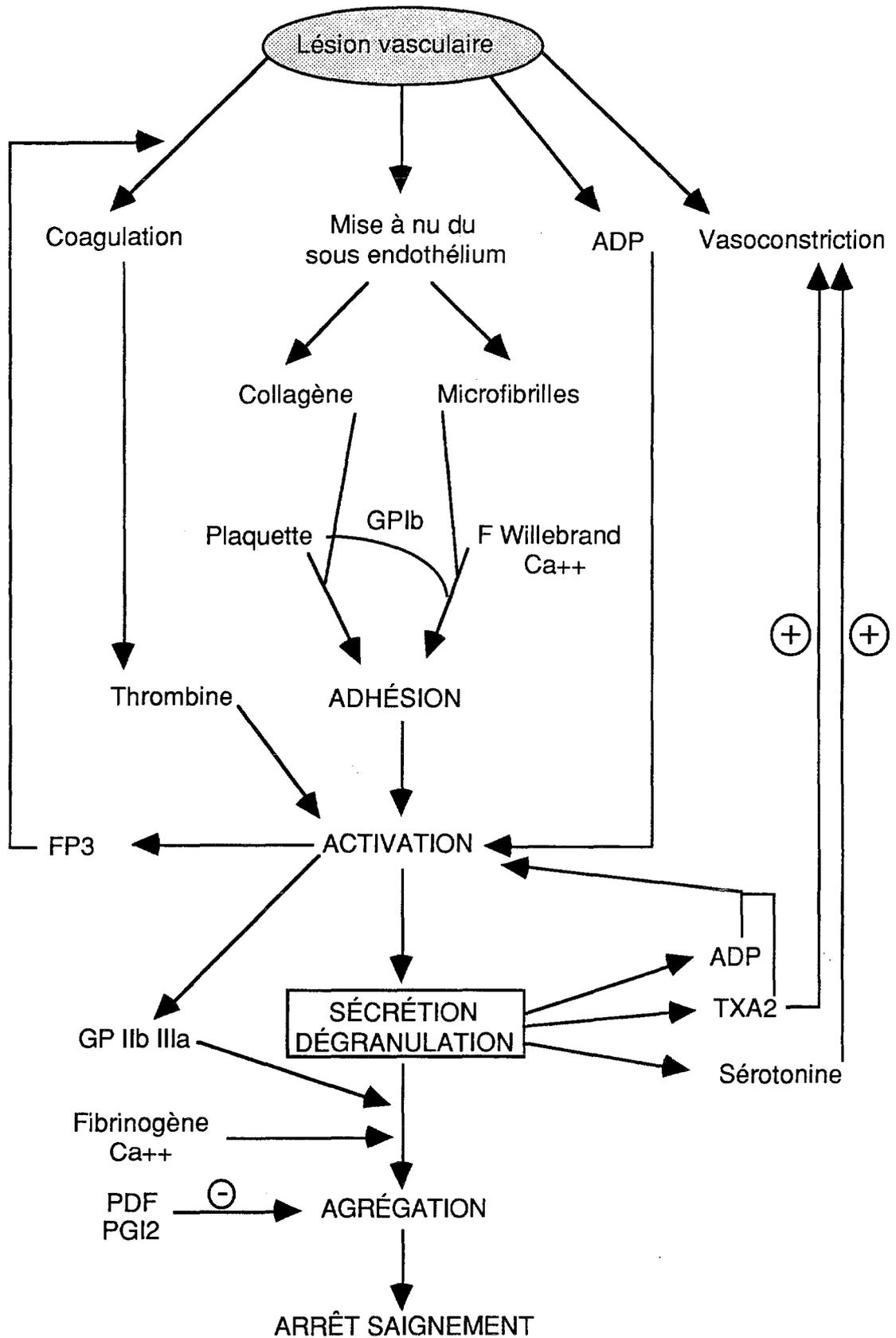
La réversibilité ou l'irréversibilité de l'agrégation est due à la qualité et à l'intensité du stimulus primaire. Par exemple, le stimulus est induit par l'ADP. Le relâchement ou la contraction de la plaquette induisant un phénomène réversible ou irréversible est conditionné par la quantité de calcium intracytoplasmique mobilisé, indispensable à l'activation du système contractile intra-plaquettaire. La concentration calcique est fonction du taux d'AMPc (deuxième messenger), lui-même conditionné par le taux de prostaglandines synthétisées par la cellule endothéliale, ainsi que par les prostaglandines d'origine plaquettaire.

Deux cas se présentent :

Premier cas : La cellule endothéliale secrète des prostaglandines du genre PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> activatrices de la formation d'AMPc intra-plaquettaire. Ce taux élevé d'AMPc permet l'activation d'une protéine kinase intracytoplasmique capable de phosphoryler une protéine du système tubulaire dense qui capte et qui garde le calcium. Le calcium n'est plus disponible et l'agrégation est réversible.

Deuxième cas : La plaquette secrète du TXA<sub>2</sub>, le stimulus a été suffisamment fort pour qu'il y ait libération des granules intra-plaquettaires et donc libération d'ADP intrinsèque qui potentialise l'activation. L'ADP contenu dans les granules denses est libéré et agit comme un stimulus secondaire. L'agrégation est activée, le calcium est libéré. D'autre part les granules  $\alpha$  libèrent de la thrombospondine, molécule qui stabilise les microagrégats plaquettaires. (18)

L'hémostase primaire permet donc grâce au colmatage de la brèche, un arrêt du saignement. Ceci est dû à la formation du Thrombus blanc ou clou plaquettaire.



**Schéma N° 7 : Physiologie de l'hémostase primaire (18)**

## II. LA COAGULATION PLASMATIQUE

### II.1. DÉFINITION

Son rôle consiste en la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Elle aboutit à la formation du caillot et permet l'arrêt définitif de l'hémorragie. (28)

### II.2. PHYSIOLOGIE

La formation de la thrombine est l'étape déterminante. Elle va demander l'aide d'un certain nombre de facteurs de la coagulation qui, sur les surfaces phospholipidiques, participent à une cascade de réactions : la coagulation.

On distinguera :

- La voie intrinsèque de la coagulation. Les facteurs mis en jeu sont tous d'origine sanguine.
- La voie extrinsèque de la coagulation pour qui le point de départ est un facteur tissulaire. (49)

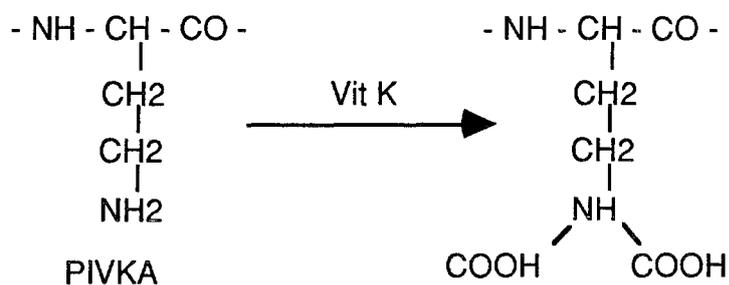
#### II.2.1. Les facteurs intervenants

Ce sont des molécules de nature variable, le plus souvent protéiques. Ces facteurs sont symbolisés par un chiffre romain suivi d'un "a" lorsqu'ils sont activés.

Parmi ces facteurs quatre sont dits "vitamine K dépendants". Cette vitamine permet la  $\gamma$  carboxylation des résidus glutamiques situés près de la partie -NH<sub>2</sub> terminale de la chaîne peptidique. Cette  $\gamma$  carboxylation sera nécessaire à la fixation du calcium ionisé sur les micelles phospholipidiques.

S'il y a carence en vitamine K, ces facteurs ne sont pas fonctionnels et sont appelés PIVKA (Protein Induced Vitamine K Antagonist).

On a :



On distingue également huit facteurs qui sont des pro enzymes ; quatre qui sont appelés facteurs de contact.; ce sont les facteurs XI, XII , le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et la prékallicréine (PK); sept qui ont une activité sérine protéase; ce sont les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII et PK et enfin un facteur qui possède une activité transglutaminase, c'est le facteur XIII.

NATURE	PROPRIÉTÉS						
	Numéro	Synonyme	Lieu de synthèse	Vit K dép	Taux plasmatique	Présence dans sérum	1/2 vie
PROTÉIQUE	I	Fibrinogène	Foie	NON	2-4 g/l	NON	3 - 5 J
	II	Prothrombine	Foie	OUI	100-150 mg/l	NON	3 - 4 J
	V	Proaccéléline	Foie + SRH	NON	<10 mg/l	NON	15 - 24 H
	VII	Proconvertine	Foie	OUI	<1 mg/l	OUI	4 - 6 H
	VIII	Facteur antihémophilique A	Foie	NON	10-15 mg/l	NON	12 - 18 H
	IX	Facteur antihémophilique B	Foie	OUI	3-5 mg/l	OUI	18 - 30 H
	X	Facteur Stuart	Foie	OUI	10-15 mg/l	OUI	40 - 50 H
	XI	Facteur Rosenthal	Foie	NON	<10 mg/l	OUI	60 H
	XII	Facteur Hageman	Foie	NON	<10 mg/l	OUI	48 - 60 H
	XIII	Facteur stabilisation de la fibrine	Foie	NON	20-30 mg/l	NON	4 - 8 J
	KHMP	Facteur Fitzgerald	-	NON	70 - 190 mg / l	-	-
	PK	Facteur Fletcher	Foie	NON	40 - 50 mg / l	-	-
MINÉRALE	IV	Calcium					
LIPIDIQUE	FP3	Facteur 3 uniquement plaquettaire					
	III	Thromboplastine tissulaire ubiquitaire à toutes les cellules					

**Tableau N° 2 : les facteurs de la coagulation (61)**

## **II.2.2. Déroulement de la coagulation**

La cascade de réactions constituant la coagulation se divise en trois étapes. La première étape a lieu selon deux voies, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. Les deux voies aboutissent à la formation d'une enzyme appelée prothrombinase.

La deuxième étape conduit à la formation d'une autre enzyme : la thrombine. Enfin la dernière étape aboutit à la formation de la fibrine. C'est le fibrinogène qui est le substrat final de la coagulation, sa structure sera étudiée plus précisément par la suite.

### **II.2.2.1. Première étape formation de la prothrombinase**

#### **II.2.2.1.1. Par la voie intrinsèque**

Deux facteurs, la prékallicroïne et le facteur XI circulent dans la plasma associés au KHPM. Lorsque ce complexe est en contact avec une surface chargée négativement, comme par exemple le sous endothélium mis à nu, il s'immobilise sur cette surface. Il y a adsorption des facteurs contacts. En se fixant, le facteur XII démasque ses sites enzymatiques sensibles à la kallicroïne et est ainsi activé en XIIa. Le facteur XIIa a une activité sérine protéase capable d'hydrolyser à la fois la prékallicroïne en kallicroïne et le facteur XI en facteur XIa. Le KHPM, chargé positivement, va potentialiser ces réactions. (Cf. schéma N° 11 p 24 ).

Le facteur XIa active le facteur IX en IXa. Le facteur IX est vitamine K dépendant. Par son radical  $\gamma$  carboxyl glutamique, il s'immobilise en présence de calcium et du facteur VIIIa sur les micelles phospholipidiques : c'est le complexe ténasique. Ce complexe est capable d'activer le facteur X en Xa. Le Xa fait partie intégrante de la prothrombinase en association avec le facteur Va, le calcium et un phospholipide plaquettaire.

#### **II.2.2.1.2. Par la voie extrinsèque**

Cette voie met en jeu, sur un micelle phospholipidique, la thromboplastine ou facteur III, le facteur VII et du calcium ionisé.

Le facteur VII se fixe avec le calcium sur les phospholipides tissulaires activant ainsi le facteur VII en VIIa. Le facteur VIIa active alors le facteur X en Xa.

#### II.2.2.2. Deuxième étape : formation de la thrombine

Le facteur II se fixe sur la prothrombinase en présence d'ions calcium, provoquant ainsi le clivage de la prothrombine en thrombine ou facteur IIa. La thrombine est l'enzyme centrale de la coagulation. Elle exerce un effet feed back positif sur sa propre formation. Son substrat est le fibrinogène.

##### II.2.2.2.1. Le fibrinogène : structure et transformation

Il est important de détailler cette molécule car elle est non seulement le substrat final de la coagulation, mais de plus c'est un élément indispensable à certains hémostatiques étudiés par la suite.

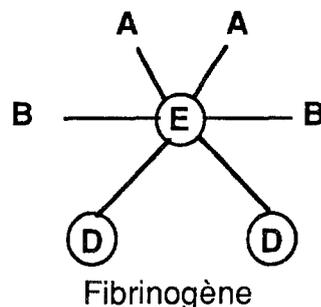
Le fibrinogène est une glycoprotéine.

Son poids moléculaire est 340 000 Daltons.

Sa concentration plasmatique est de 2 - 4 g / l.

C'est une molécule dimérique dont les monomères sont reliés par des ponts disulfures, chaque monomère étant composé de trois chaînes peptidiques  $A\alpha, B\beta$  et  $\gamma$ . On peut représenter le fibrinogène par  $(A\alpha, B\beta \gamma)_2$ .

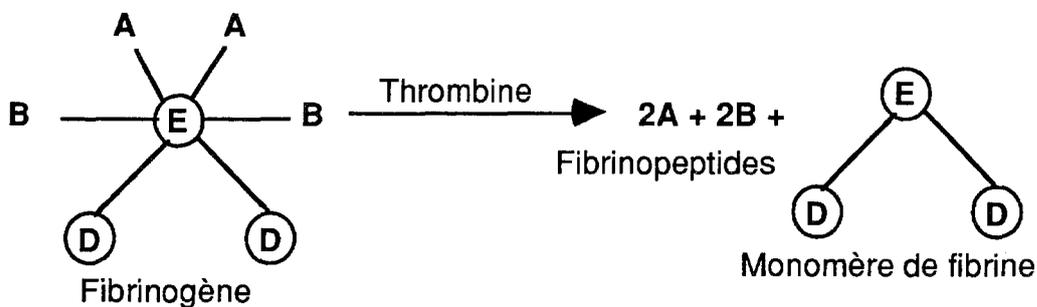
Selon le modèle de Hall Slayter, le fibrinogène est représenté par un nodule central E ou domaine E, et par deux nodules latéraux D ou domaines D. Ces nodules sont de tailles diverses et sont reliés par des filaments de nature protéique. la structure tertiaire du fibrinogène peut donc être représentée par :



Par action d'une enzyme, la thrombine, les chaînes sont clivées préférentiellement sur les sites Arginine - Glycocolle. Les fragments produits après cette attaque sont :

- $(\alpha, \beta \gamma)_2$  qui correspond au monomère de fibrine.
- Deux peptides A de 16 acides aminés chacun.
- Deux peptides B de 14 acides aminés chacun.

Les peptides A et B sont encore appelés fibrinopeptides.



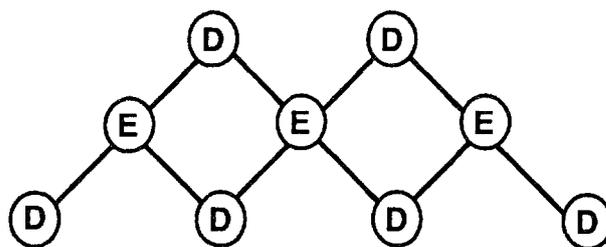
**Schéma N° 8 : Clivage du fibrinogène par la thrombine (18)**

### II.2.2.3. Troisième étape : formation de la fibrine

Les monomères de fibrine, constitués dans l'étape précédente, se lient entre eux par liaisons hydrogène donnant lieu à une molécule de fibrine soluble dans l'urée.

Cette polymérisation se fait aussi bien de façon latérale que longitudinale. Ainsi se développe un plan constitué de mailles de fibrine.

Il se forme donc le polymère suivant :



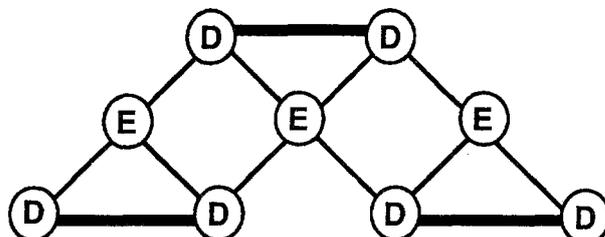
**Schéma N° 9 : Fibrine instable selon la représentation de H. Slayter (18)**

Parallèlement à cela, la thrombine en présence de calcium va activer le facteur XIII en XIIIa. XIIIa agit comme une transglutaminase et crée des

liaisons peptidiques covalentes entre les deux chaînes  $\gamma$  des deux monomères de fibrine.

De ce fait, le réseau va pouvoir s'étendre de façon tridimensionnelle. Le polymère de fibrine qui en résulte est stable et insoluble dans l'urée.

La fibrine emprisonne dans ses mailles des plaquettes et de nombreux autres éléments permettant la formation du caillot fibrino-plaquettaire.



**Schéma N° 10 : Représentation de la fibrine insoluble (18)**

### **II.3. PRINCIPAUX INHIBITEURS DE LA COAGULATION**

Toujours pour éviter un emballement du phénomène, des molécules ont une activité inhibitrice sur certains facteurs.

#### **II.3.1. L'antithrombine III**

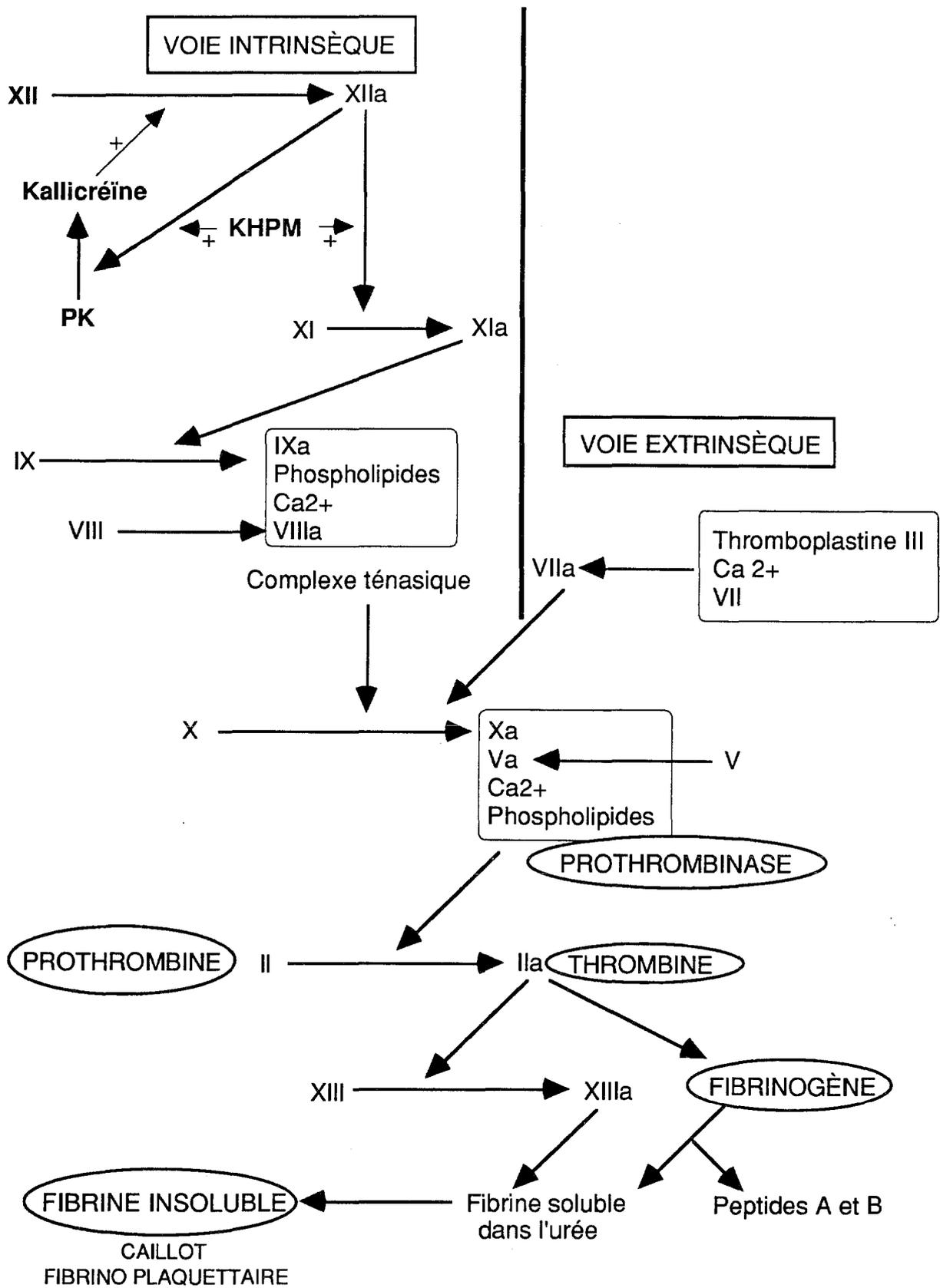
C'est l'inhibiteur principal. Elle inhibe la thrombine, le facteur Xa et les autres sérine protéases sauf le facteur VIIa.

#### **II.3.2. La protéine C**

La protéine C, une fois activée par la thrombine, a une activité inhibitrice sur les facteurs Va et VIIIa de la coagulation. L'activité de la thrombine est accélérée par un cofacteur : la thrombomoduline. Ceci explique son activité anticoagulante. L'inhibition des facteurs se fait en présence de calcium et de son cofacteur : la protéine S.

#### **II.3.3. Autres inhibiteurs**

Ce sont l' $\alpha_1$  antitrypsine qui inhibe les sérines protéases, les C1 inhibiteurs estérases qui inhibent les facteurs XIIa, XIa et la plasmine, et l' $\alpha_2$  macroglobuline qui inhibe la thrombine, la kallikréine et la plasmine. (18, 61).



**Schéma N° 11 : Schéma récapitulatif de la coagulation**

### **III. LA FIBRINOLYSE**

#### **III.1. DÉFINITION**

La fibrinolyse est le mécanisme qui permet la dégradation de la fibrine formée pendant la coagulation, ainsi que la reperméabilisation des vaisseaux. (18).  
La lyse du caillot de fibrine résulte de l'action protéolytique d'une enzyme : la plasmine.

#### **III.2. PRINCIPAUX FACTEURS MIS EN JEU**

##### **III.2.1. Le plasminogène**

C'est le précurseur de l'enzyme active : la plasmine.  
C'est une  $\alpha_2$  globuline.

Le plasminogène existe dans le plasma humain sous forme libre ou complexée à la HRGP (glycoprotéine riche en histidine). Sa concentration est d'environ 200 mg par litre.

##### **III.2.2. La plasmine**

C'est le produit central de la fibrinolyse qui permet la digestion de la fibrine par action protéolytique.

Sa structure est bicaténaire et composée d'une chaîne lourde -NH<sub>2</sub> terminale et d'une chaîne légère comportant le site enzymatique.

##### **III.2.3. Les activateurs de la fibrinolyse**

###### **III.2.3.1. Activateur tissulaire du plasminogène : tPA**

D'origine endothéliale il a une activité protéolytique. Au repos dans le plasma, il est complexé avec un inhibiteur [tPA-inhibiteur].

Si la cellule endothéliale est lésée, donc stimulée, il y a sécrétion active de tPA qui sature l'inhibiteur plasmatique. On aura du tPA libre, son activité aura lieu sous forme d'un complexe ternaire [tPA - fibrine - plasminogène].

### III.2.3.2. La pro-urokinase (Pro-UK)

C'est une sérine protéase constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 411 acides aminés.

In vivo, son processus d'activation en urokinase bicaténaire est peu connu.

L'activité thrombolytique de la pro-urokinase est supérieure à celle de l'urokinase.

### III.2.3.3. Les facteurs contacts

La formation de kallicréine est responsable de l'activation du plasminogène en plasmine et de la pro-urokinase en urokinase.

## III.2.4. Les principaux inhibiteurs de la fibrinolyse

### III.2.4.1. L' $\alpha_2$ antiplasmine

C'est le principal inhibiteur, son activité est immédiate. Son affinité pour le site enzymatique de la plasmine est très forte.

### III.2.4.2. L' $\alpha_2$ macroglobuline

C'est une glycoprotéine qui a pour rôle d'inactiver la plasmine en excès lorsque toute l' $\alpha_2$  antiplasmine est saturée. (37, 61)

## III.3. MÉCANISMES DE LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse se déroule en deux étapes distinctes, l'activation du plasminogène en plasmine et la dégradation de la fibrine par la plasmine.

### III.3.1. Activation du plasminogène en plasmine

La structure quaternaire du plasminogène se décompose en cinq boucles à haute affinité pour les résidus Lysine de la fibrine. Se constitue donc un complexe [Fibrine - plasmine - plasminogène].

A partir de ce complexe deux voies sont possibles pour arriver à la plasmine active : c'est le système contact et surtout la kallicréine qui intervient dans cette activation.

### III.3.1.1. La voie directe

C'est la première voie d'activation du plasminogène. La kallibréine, formée à la suite de la lésion vasculaire, active directement le plasminogène en plasmine.

### III.3.1.2. La voie indirecte

Dans la deuxième voie d'activation du plasminogène, la kallibréine agit en activant la pro-urokinase en urokinase qui est un puissant activateur du plasminogène. A noter que la plasmine formée peut aussi transformer la pro-urokinase en urokinase.

### III.3.1.3. Activation tissulaire du plasminogène

Cette activation est effectuée par le tPA (activateur tissulaire du plasminogène), synthétisé par la cellule endothéliale. C'est un puissant activateur du plasminogène.

Il est important de dire que, une fois libérée, la plasmine assure un rétrocontrôle positif sur sa propre formation.

## III.3.2. La dégradation de la fibrine par la plasmine

La dégradation de la fibrine par la plasmine est le stade terminal.

A ce stade l'activité pro coagulante au niveau de la brèche devient inexistante.

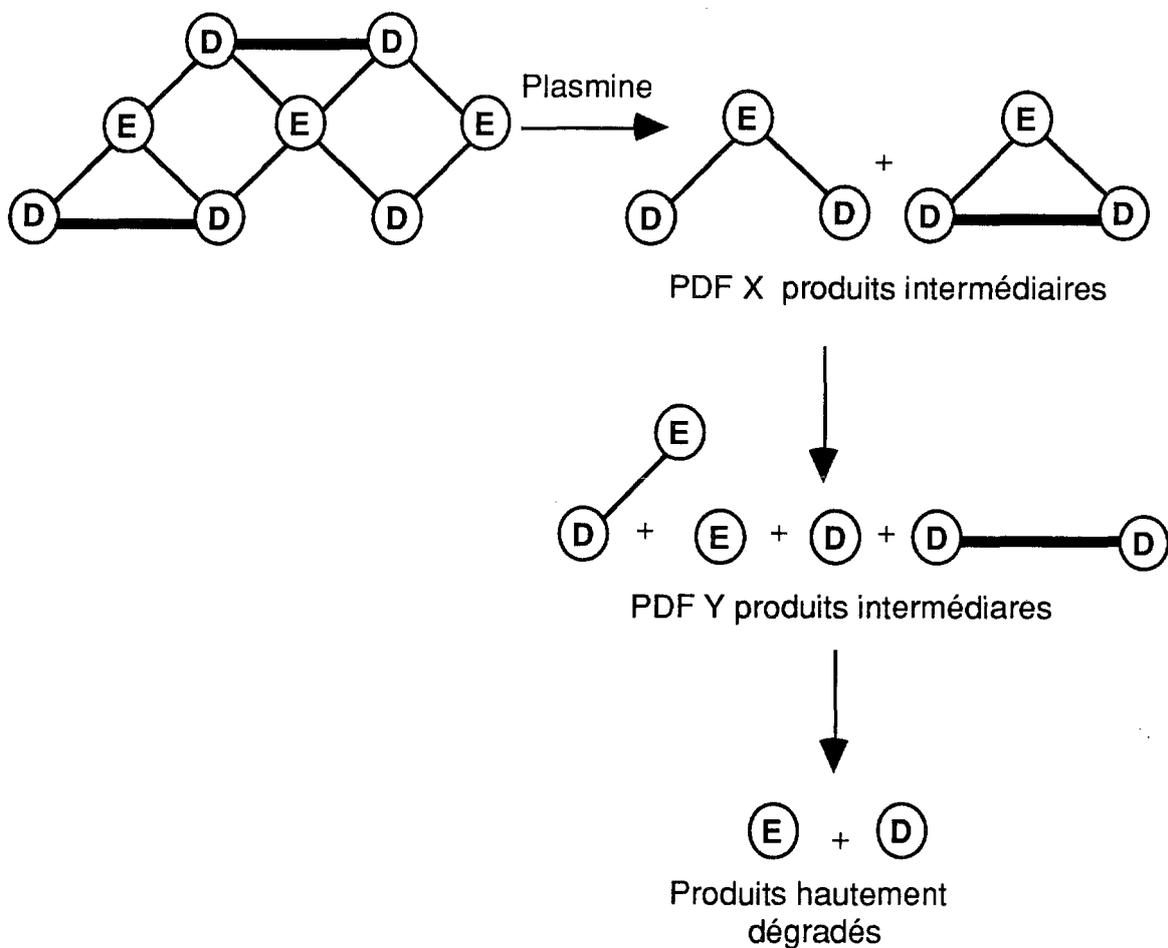
Une fois formée, la plasmine attaque le polymère de fibrine et libère de petits fragments moléculaires : les produits de dégradation de la fibrine ou PDF. (18).

Différents produits de dégradation sont obtenus en fonction de l'intensité et de la durée de l'attaque par la plasmine. Les produits de dégradation X et Y sont des fragments précoces de grosse taille, alors que les produits de dégradation D et E, ou fragments tardifs, sont de plus petite taille. (Cf. schéma N° 12, p 43)

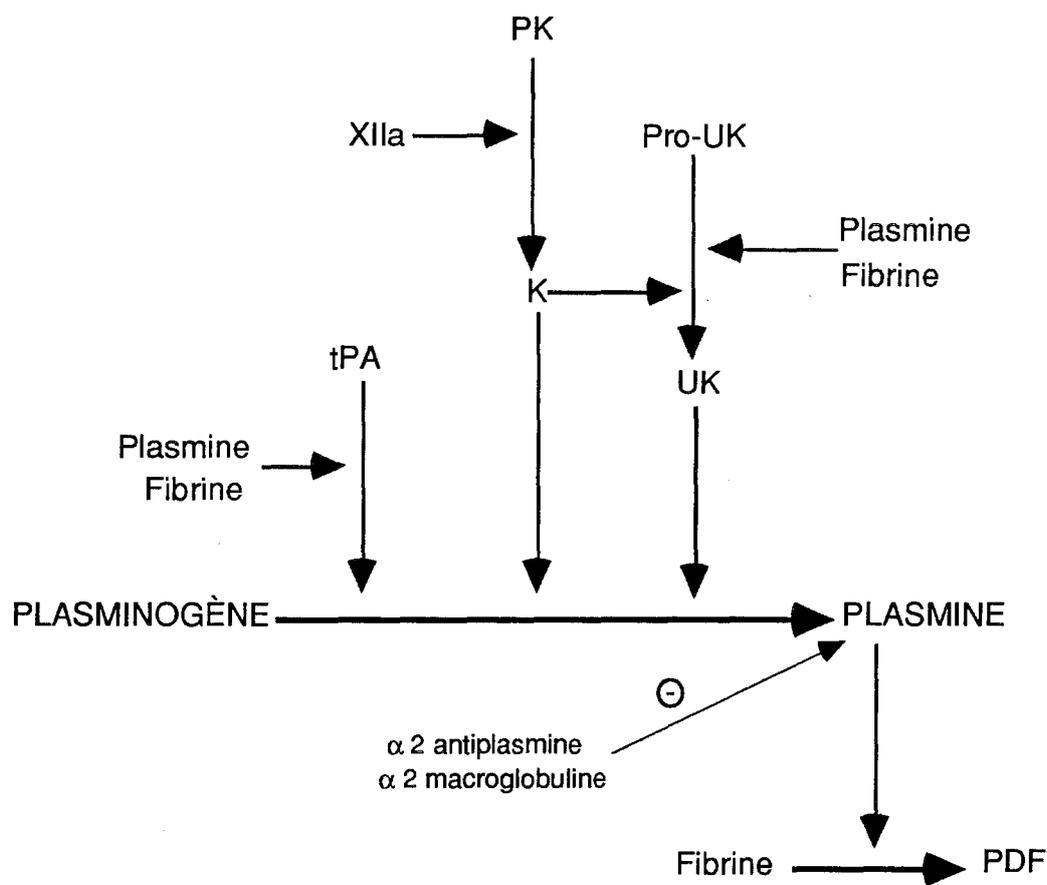
Plus précisément, c'est le côté C terminal des chaînes peptidiques  $\alpha, \beta, \gamma$  de la fibrine qui est attaqué et qui libère les fragments de chaîne peu dégradés X et

Y. Plus tard X et Y sont dégradés en produits D et E. C'est l'ensemble de ces produits qui constitue les produits de dégradation de la fibrine.

Ces produits ont une activité antithrombotique, ils empêchent la polymérisation de la fibrine et ont une activité antiagrégante pour les plaquettes.



**Schéma N° 12 : Dégradation de la fibrine par la plasmine (18)**



**Schéma N° 13 : Schéma général de la fibrinolyse (61)**

## IV. LA CICATRISATION

### IV.1. INTRODUCTION

La cicatrisation est un mécanisme intimement lié à l'hémostase et par conséquent aux hémostatiques.

En effet, ils vont conditionner le bon déroulement, la bonne qualité et la rapidité de la cicatrisation. Il est donc important de détailler cette dernière étape.

Comme il a été dit précédemment, elle sera étudiée dans le cadre d'une plaie cutanée.

## IV.2. DÉFINITION

La cicatrisation physiologique fait chronologiquement suite à la coagulation d'une brèche tissulaire. Selon le type de plaie elle permet de rapprocher les berges de la plaie ou de combler la lésion par des néotissus dans le but de protéger les tissus sous-jacents.

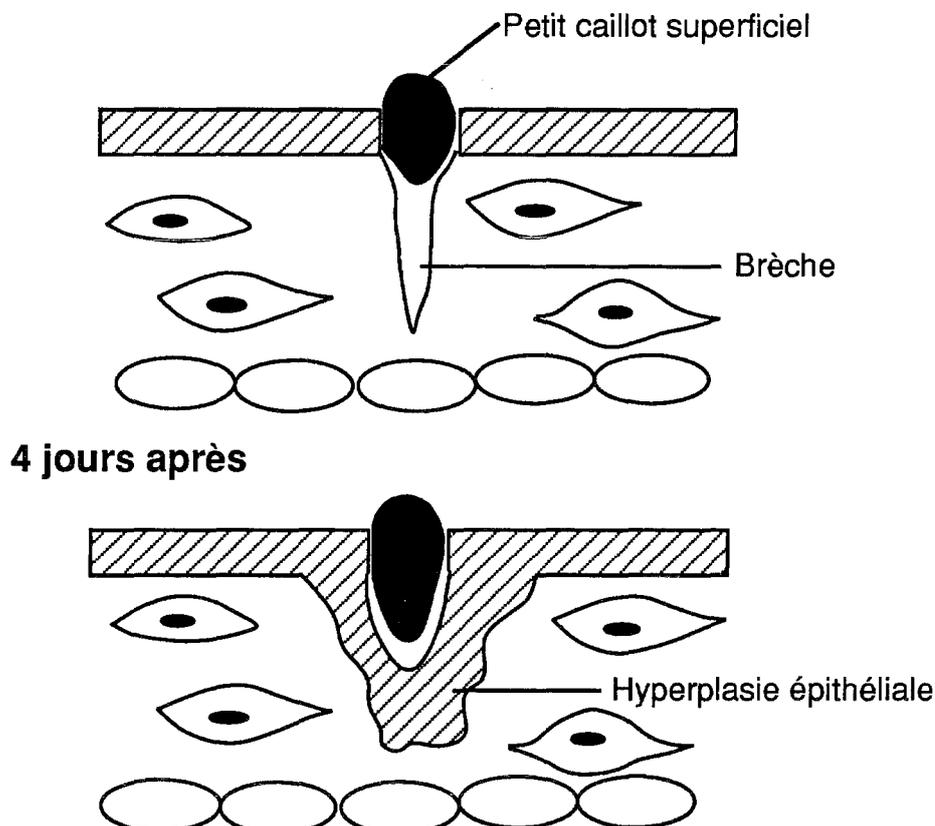
## IV.3. DEUX TYPES DE CICATRISATION

### IV.3.1. La cicatrisation par première intention

Elle est caractérisée par le fait qu'il n'y a pas de perte de substance. (30)  
Plusieurs conditions doivent être remplies pour pouvoir dire que la plaie cicatrise par première intention :

- Les berges de la plaie doivent être bord à bord.
- Aucun corps étranger ne doit être intercalé entre les berges.
- La plaie doit être aseptique.

Avec ce type de cicatrisation, on assiste à une prolifération tissulaire épithéliale.



**Schéma N° 14 : La cicatrisation par première intention (51)**

Vers le dixième jour, la plaie est apparemment cicatrisée. En fait, les phénomènes inflammatoires sont terminés, mais la réaction rétractile des tissus de voisinage dure bien plus longtemps.

La cicatrice évolue et il est contre-indiqué de pratiquer de nouvelles interventions avant le sixième mois de réparation. Elle deviendra inapparente seulement au bout d'un an. (49)

#### **IV.3.2. La cicatrisation par seconde intention**

Elle est caractérisée par une perte de substance entre les berges, espace qui devra être comblé par un néotissu. (30)

Les berges sont écartées, ce type de cicatrisation peut être induit par des accidents tels qu'une brûlure, un ulcère ou un arrachement.

Deux phases la caractérisent.

##### **IV.3.2.1. La phase de détertion**

C'est une phase de type inflammatoire qui permet un autonettoyage de la plaie.

Les polynucléaires éliminent par phagocytose les débris tissulaires et tous les corps étrangers qui empêchent le bourgeonnement de la plaie. Ce mécanisme est indispensable à la formation d'un néotissu. Il dure environ 3 à 4 jours.

Plus ce phénomène est rapide, plus la cicatrisation sera précoce.

##### **IV.3.2.2. La phase de réparation**

Elle consiste en la fermeture de la plaie. On assiste à la contraction des berges, au bourgeonnement et à l'épidermisation de la plaie.

Cette phase débute vers le quatrième ou cinquième jour. Elle est découpée en trois étapes:

- La réparation dermique.
- La réparation de la membrane basale.
- La réparation épithéliale.

#### IV.3.2.2.1. La réparation dermique

Elle correspond à la formation du bourgeon charnu qui est composé d'un infiltrat de cellules sanguines, d'un réseau de néocapillaires, de fibroblastes, de collagène et de substance fondamentale.

L'infiltrat de cellules sanguines se compose :

- De polynucléaires neutrophiles qui sont présents dès les premières heures et qui forment en surface une couverture cellulaire. Ils assurent la défense tissulaire entre la 48<sup>e</sup> et la 78<sup>e</sup> heure environ puis meurent et sont retrouvés en surface au niveau de la croûte.

Ces cellules ont pour rôle la défense antibactérienne, la phagocytose et donc l'élimination des tissus fibrineux, et ils pourraient activer la cicatrisation en stimulant la prolifération fibroblastique.

- De polynucléaires éosinophiles qui sont présents vers le 7<sup>e</sup> jour. Leur activité est de lyser les fibres de collagène.

- De macrophages dont la concentration est élevée vers le 3<sup>e</sup> jour. Ils sont d'origine tissulaire ou sont des monocytes sanguins attirés par des facteurs chimiotactiques tels que le collagène natif.

Ils ont pour rôle d'éliminer les déchets par phagocytose, de produire de la fibronectine capable d'attirer les fibroblastes vers la plaie, et ils seraient responsables de la sécrétion de la Macrophage Dependent Fibroblast Stimulating Activity (MFSA) qui stimule la prolifération des fibroblastes et par conséquent la production de collagène.

- De plaquettes qui, fixées sur le collagène, s'agrègent et relarguent leur contenu. (51, 39)

Le réseau de néocapillaires : L'angiogénèse se fait entre le 5<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour.

La stimulation cellulaire se fait avec le même facteur de croissance que celui des cellules épithéliales.

Ces néocapillaires ont pour rôle d'apporter de l'oxygène et des éléments nutritifs in situ. Leur activité diminue quand la synthèse du collagène diminue, les besoins étant moins importants.

Le réseau de fibroblastes : Ils sont présents au niveau de la brèche dès les premières heures et atteignent une activité de multiplication intense vers la 72<sup>e</sup> heure.

Ils proviennent du tissu mésenchymateux et subissent des modifications. Le réticulum endoplasmique granuleux, le Golgi et les mitochondries sont présents en très grande quantité.

Leur rôle est de synthétiser du collagène, de l'élastine et des glycoprotéines, c'est à dire les substances de la matrice extra cellulaire.

Plusieurs facteurs influencent la multiplication des fibroblastes comme par exemple la néovascularisation qui, en augmentant la pression en oxygène, délimite la zone de multiplication. En effet, plus on s'éloigne du centre de la plaie, plus la pression diminue et moins les fibroblastes prolifèrent. D'autres facteurs sont mis en présence. Ce sont les facteurs sécrétés par les plaquettes, le MSFA, la fibronectine et le facteur de croissance des fibroblastes. (24)

La substance fondamentale : Elle est constituée de macromolécules synthétisées par les fibroblastes. Elle va constituer la matière péri cellulaire.

Elle est composée de polysaccharides de type mucopolysaccharides et de composants fibrillaires tels que les collagènes.

Ce phénomène apparaît vers le 4 ou 5<sup>e</sup> jour.

Le collagène est une molécule importante car elle permet de donner aux tissus toutes leurs propriétés de résistance.

Ainsi le bourgeon charnu est formé et comble la perte de substance. Petit à petit, quand tout les éléments ci-dessus auront suffisamment joué leur rôle, la fréquence des synthèses et des mitoses va décroître jusqu'à retrouver un rythme de croissance semblable à celui des autres tissus.

#### **IV.3.2.2.2. La réparation de la membrane basale**

Elle est constituée de collagène, de fibronectine et de laminine. La membrane basale va permettre la jonction entre le derme et l'épiderme.

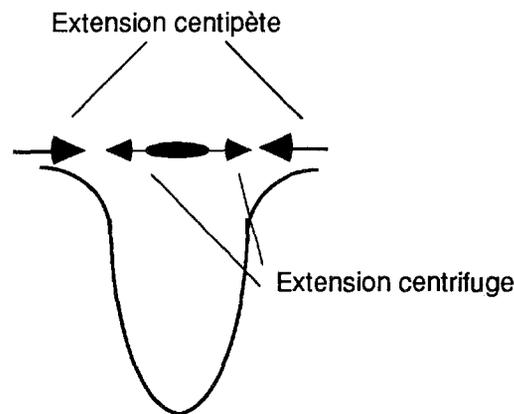
Au début, la fibrine est en contact direct avec les cellules migratrices de l'épiderme. Petit à petit, un espace se crée entre les deux couches et, vers la 16<sup>e</sup> heure apparaissent des filaments d'ancrage entre les couches.

On assistera plus tard à l'apparition de la lamina densa et les fibrilles d'ancrage.

#### IV.3.2.2.3. La réparation épidermique

L'épithélium lui aussi va se reformer. Pour cela, la couche cellulaire prendra forme suite à la migration des kératinocytes préexistants sur les berges de la plaie.

Cette migration est toujours centripète. Par contre, s'il reste quelques petits îlots épithéliaux au centre de la plaie, la migration sera centrifuge. On aura :



**Schéma N° 15 : Extension cellulaire lors de la réépithélialisation**

Ces kératinocytes vont subir des variations morphologiques pendant la migration. Ils vont s'épaissir, s'aplatir et perdre leur caractère fonctionnel.

Dans les millimètres adjacents à la plaie, le coefficient de mitoses est multiplié par 17. Ces cellules ont perdu leurs propriétés de kératinisation, mais elles deviennent capables de phagocyter. En effet, elles possèdent des vacuoles lysosomiales et pourront nettoyer les débris restants.

De plus, elles auraient dans leurs vacuoles, des enzymes capables de lyser le collagène et la fibrine, en effet, ces cellules pénètrent le caillot fibrino-plaquettaire. La migration cellulaire se poursuit en ayant pour guide le réseau de fibrine.

Il faut noter qu'une molécule joue un rôle important à ce niveau, c'est la fibronectine. Associée à la fibrine, elle sert, elle aussi, de support à la migration ; de plus elle aurait une activité stimulatrice de la migration.

### Les activateurs de l'épithélialisation :

- L'Epidermal Growth Factor ou EGF : C'est un polypeptide qui augmente la synthèse de l'ARN et le taux global des protéines sans modifier la teneur cellulaire en ADN. (30)

- L'AMPc qui contrôle les mitoses.

- Les prostaglandines PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>1</sub> qui stimulent et augmentent la synthèse de l'ADN.

- Les polyamines : spermine, spermidine, putrescine qui sont impliquées dans la prolifération et la différenciation tissulaire.

L'arrêt de l'épithélialisation : Lorsque les tissus de même nature se rencontrent, la prolifération s'arrête par inhibition de contact.

Suite à cette migration cellulaire, on assistera à une prolifération de ces cellules et à leur maturation. (51, 39)

#### **IV.4. FACTEURS INTERVENANT SUR LA QUALITÉ DE LA CICATRICE**

- La plaie elle même : sa profondeur et sa localisation.

- Les berges de la plaie doivent être rapprochées du mieux possible.

- La plaie doit être saine, aucun corps étranger ne doit s'intercaler entre les berges.

- L'âge : plus le blessé est jeune, plus la vitesse de cicatrisation est rapide.

On calcule la rapidité de cicatrisation par "l'index de cicatrisation", selon la formule :

$$i = \frac{S - S'}{S} \cdot \frac{1}{t - \sqrt{T}}$$

avec - S = Surface de la plaie

- S' = Surface de la plaie mesurée t jours plus tard

- t = Temps écoulé entre deux mesures

- T = Durée totale de la cicatrisation

- La race : Les races pigmentées ont tendance à avoir des cicatrices hypertrophiées ou même chéloïdes.

Les méditerranéens ont tendance à avoir des cicatrices pigmentées.

#### **IV.5. FACTEURS NÉFASTES À LA CICATRISATION**

##### **IV.5.1. Les pathologies chroniques**

- Le diabète : l'hyperglycémie retarde la cicatrisation.
- L'insuffisance rénale induit une mauvaise cicatrisation due à l'existence d'un phénomène ischémique, de même que les troubles hépatiques, les hémopathies comme les leucémies ou anémies, les troubles hormonaux tels que le syndrome de Cushing et les intoxications chroniques comme l'imprégnation éthylique ou le tabagisme (intoxication à l'oxyde de carbone).
- Certaines maladies du collagène sont responsables d'une mauvaise cicatrisation.
- Une baisse des défenses immunitaires peut diminuer la vitesse de cicatrisation. Par exemple une personne ayant un traitement à base de corticoïdes.

##### **IV.5.2. Certaines régions anatomiques**

Les régions anatomiques à vascularisation pauvre ont un processus de cicatrisation très lent.

##### **IV.5.3. Les états de malnutrition**

La malnutrition induit des carences en vitamine C, A, B (surtout la vitamine B5) et des carences en oligo-éléments comme le zinc qui ralentissent la cicatrisation.

##### **IV.5.4. Les problèmes mécaniques**

C'est le cas quand la plaie est placée à un endroit anatomique qui est très sollicité par le mouvement comme les plis de flexion, ou lorsque la plaie est soumise à un gonflement tissulaire type œdème, ce qui empêche la mise en contact des berges.

#### **IV.6. FACTEURS FAVORISANT LA CICATRISATION**

Il faut éliminer tout ce qui pourrait gêner la cicatrisation, il faut donc une asepsie parfaite de la plaie, ainsi que sa protection avec un pansement.

- La cicatrisation est favorisée par une augmentation de la température au point de lésion.

- Effectuer des points ou rapprocher les berges avec des strips dès que cela est possible. (30)

## CONCLUSION

Hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse sont trois phénomènes étroitement liés les uns aux autres. Chacun par un mécanisme qui lui est propre permet un colmatage, une consolidation du caillot et une reperméabilisation des tissus lésés.

La cicatrisation est un mécanisme à part, mais étroitement lié aux trois précédents. En effet, une bonne cicatrisation est fonction de la qualité de l'hémostase et notamment du facteur XIII.

Ces phénomènes sont complexes et nécessitent de nombreuses enzymes et nombreux mécanismes de régulation.

## **PARTIE II**

**LES AGENTS  
HÉMOSTATIQUES  
LOCAUX CLASSIQUES :  
MONOGRAPHIES**

## INTRODUCTION

La multitude de produits utilisés comme hémostatiques locaux et leur hétérogénéité en ce qui concerne leur origine et leur mécanisme d'action nécessite pour chacun d'entre eux une étude détaillée.

Une dizaine de produits, c'est à dire la plupart des hémostatiques locaux vont être étudiés.

Chaque produit sera présenté de façon approfondie dans une monographie qui, à la manière d'une fiche signalétique, regroupera le maximum de renseignements. Chaque monographie sera constituée d'une première partie concernant des généralités à propos de la molécule, son origine, sa chimie et ses propriétés physico-chimiques. Une seconde partie plus pharmaceutique indiquera les propriétés pharmacologiques, les indications, les effets indésirables, les différentes formes galéniques et les modes d'actions.

Parmi les produits étudiés tous ne sont pas accessibles en officine, certains sont réservés à l'usage hospitalier mais leur importance tant au niveau de leur mode d'action, qu'au niveau de leur efficacité est telle qu'il est nécessaire de les étudier afin que notre travail soit plus complet.

D'autre part les hémostatiques locaux n'ayant encore jamais fait l'objet d'une classification pharmacologique, leur approche se fera en fonction de leur origine .

Vont se succéder :

### 1 - Les hémostatiques locaux d'origine végétale :

- L'alginate de calcium
- Les celluloses
- Les tanins

### 2 - Les hémostatiques locaux d'origine animale :

- Le collagène
- Le cytozome

- La gélatine
- La thrombine
- La reptilase

3 - Les hémostatiques locaux d'origine chimique :

- L'adréalone
- L'eau oxygénée

Afin d'être le plus pratique possible, chaque produit est étudié dans le cadre de la spécialité dont il fait partie. Ceci permettant une approche plus simple pour aborder ce dont il sera question dans la quatrième partie : Le conseil à l'officine.

## L'ALGINATE DE CALCIUM

### SPÉCIALITÉS

- ALGOSTÉRIL® : Laboratoires Brothier.
- COALGAN® : Laboratoires Brothier SA.
- HÉMOSTATIQUE US® : Laboratoires Pharmastra SA.
- SORBSAN® : Laboratoires du mercurochrome.
- STOP HÉMO® : Laboratoires Brothier SA.
- TROPHIDERM® : Laboratoires Brothier SA.
- URGO HÉMO® : Laboratoires Urgo

## I. GÉNÉRALITÉS

### I.1. ORIGINE

L'alginate est un produit extrait d'algues sous-marines telles que :

- Des algues de l'ordre des Fucales, famille des Fucacées comme
  - *Fucus Serratus*
  - *Fucus Vésiculosus*.

Ces algues sont dioïques et poussent dans les mers froides et tempérées de l'hémisphère Nord.

- Des algues de l'ordre des Laminariales, famille des Laminariacées comme
  - *Laminaria Saccharina*
  - *Laminaria Hyperborea*
  - *Laminaria Digitala*

Ces algues sont coriaces, à stipe cylindrique qui s'élargit vers le sommet (29).

Dans la plante, l'alginate forme un complexe avec un cation de nature variable et avec une protéine. On a [ Protéine - Alginate de X ], X pouvant être du potassium ( $K^+$ ), du sodium ( $Na^+$ ), du calcium ( $Ca^{++}$ ) ou du magnésium ( $Mg^{++}$ ).

Après la récolte, les algues subissent un séchage thermique qui provoque une perte aqueuse de 25 à 80 %. Le produit fini subira une stérilisation qui permettra son utilisation sur des plaies internes ou externes. Le mécanisme de stérilisation pratiqué, est une stérilisation par la chaleur humide. Cette technique ne pourra pas être utilisée pour d'autres hémostatiques comme la cellulose et la gélatine qui seraient alors dénaturés. (8)

## **I.2. CHIMIE**

L'alginate de calcium est un polyuronate d'acide D mannuronique et de l'acide L gluluronique reliés par des liaisons  $\alpha$  1-4 ou  $\beta$  1-4 (polymère linéaire)

### **I.2.1. Historique de la découverte de la structure chimique de l'alginate**

Les premiers à avoir découvert les propriétés de l'alginate furent les ramasseurs d'algues qui, en Orient, pratiquaient cette activité depuis des siècles.

En effet, bien que constamment soumis à l'action agressive de l'eau de mer, leurs plaies ne se creusaient pas et guérissaient rapidement.

On en déduisit que cela était dû à l'activité du suc d'algues qu'ils appliquaient sur leurs plaies; suc connu à l'époque pour ses propriétés cicatrisantes.

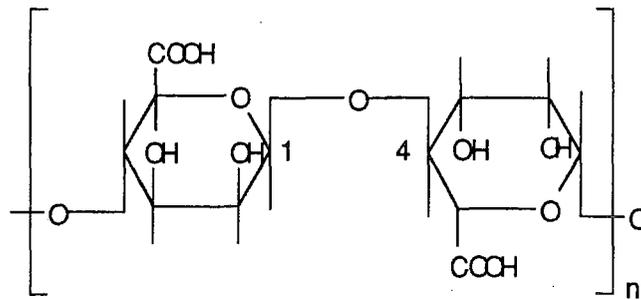
- En 1880, Stanford fut le premier à découvrir l'algine. (60)

- En 1930, Nelson et Cretcher découvrent que c'est un polymère de l'acide D mannuronique.

- En 1944, Astury découvre la structure générale du produit grâce aux rayons X.

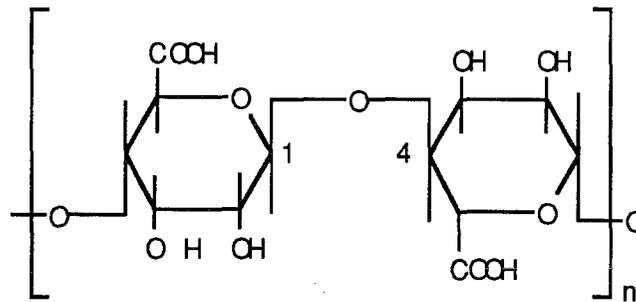
La formule est  $(C_6H_8O_6)_n$ , avec  $80 < n < 83$ .

La répartition des acides dans l'espace se fait sous la forme d'une double hélice très lâche ce qui permet un accès facile aux différents radicaux chimiques.(29)



Acide mannuronique (14)

- En 1955, Fischer et Dorfel, après avoir fait une chromatographie sur papier avec un solvant pyridine / Acétate d'éthyle / Acide acétique / Eau, dans les proportions respectives de 5 / 5 / 1 / 3, V / V, ont mis en évidence l'acide  $\beta$ 1 gluluronique dans la molécule d'alginate (14, 29, 44)



Acide gluluronique

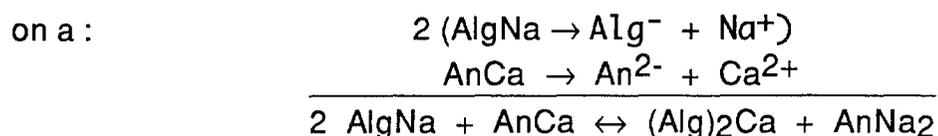
Avec le rapport :  $\frac{\text{Acide mannuronique}}{\text{Acide gluluronique}} = x$

x varie selon l'origine végétale de l'alginate, il peut être compris entre 0,5 et 2,5.

### I.3. EXTRACTION ET FABRICATION DE L'ALGINE

Suite au séchage des thalles, on procède à un lavage à l'eau pure. Cette opération est suivie d'une agitation des thalles à 50 °C, en milieu alcalin ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). On obtient des molécules d'alginate de sodium solubles dans l'eau pure, qui seront séparées des thalles par précipitation dans une solution de chlorure de calcium.

C'est ce précipité, insoluble dans l'eau pure, qui est utilisé comme hémostatique.



Avec Alg = Radical alginique

An = Radical anionique bivalent ou deux radicaux anioniques monovalents

Dans le sens 1, c'est à dire de la gauche vers la droite, la réaction entraîne une gélification du produit.

Dans le sens 2, c'est à dire de la droite vers la gauche, la réaction entraîne une liquéfaction du produit.

C'est dans le sens 1 que sera orientée la réaction pour obtenir de l'alginate de calcium pur et solide. (14)

Enfin le produit final est une ouate constituée d'une multitude de brins d'alginate de 30 à 40 micromètres de longueur. (49)

#### I.4. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

- Le produit officinal est une poudre blanc-jaunâtre, inodore et insipide. (29)

-  $K_a = 20 \cdot 10^{-5}$ .

- Solubilité : L'alginate est insoluble dans l'eau à l'état brut mais soluble suite à la salification par différents cations tels que :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ .

De même il est soluble dans les solutés de bicarbonate de sodium à 1,26% et de citrate de sodium à 1%.

- Viscosité : Plus la chaîne est longue , plus la viscosité augmente.

La viscosité augmente aussi avec la concentration en alginate, avec l'acidification du milieu et elle diminue avec la température. (14)

- Le poids moléculaire moyen est d'environ 200 000. (13)

- Dans l'eau, l'alginate a la propriété de gonfler en absorbant environ cent fois son poids sec. (60)

## II. UTILISATION

### II.1. SITE D'ACTION

Le temps de saignement d'une plaie mesuré par la méthode de Duke est de  $76 \pm 22$  secondes en présence d'eau distillée. Il est de 10 secondes avec une solution d'acide alginique à 5%.

Nous en concluons que le radical alginique possède des propriétés hémostatiques marquées.

D'autre part, l'hémoglobine en présence des fibres d'alginate forme un complexe qui se présente sous la forme d'une masse gélatineuse. Cette formation, rapide dans sa construction, a lieu sur le point précis de la lésion et la recouvre complètement.

Le bouchon gélatineux va permettre d'une part d'empêcher le reflux sanguin, et d'autre part d'immobiliser les plaquettes in situ. (14)

L'hémostase est obtenue en moins de trois minutes dans les conditions normales et son effet n'est pas perturbé par les traitements anticoagulants.

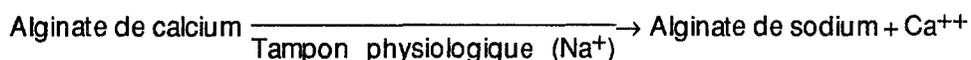
L'alginate de calcium raccourcit le temps de céphaline activée (l'activateur étant le kaolin).

Par contre, il n'y a aucun effet sur le temps de Quick qui explore la voie extrinsèque de la coagulation. (49)

### II.2. MODE D'ACTION

Tout d'abord, l'action va être réalisée par l'absorption de l'exsudât sanguin sur la ouate d'alginate très hydrophile. Les fibres vont gonfler et former un gel qui emprisonne de petits amas plaquettaires. La capacité d'absorption de l'alginate est 10 à 50 fois son poids sec.

Une étude in vitro montre que l'alginate de calcium relargue, en moins d'une minute, 70% de ses ions calcium selon la réaction suivante :



Les plaquettes ainsi emprisonnées sont stimulées. Elles se déforment et s'agrègent améliorant ainsi le colmatage de la brèche.

La forte adhésion des plaquettes aux fibres d'alginate laisse disponible le facteur III plaquettaire, ce qui a été démontré par une diminution du temps de Stypven. A ce niveau, l'étude microscopique des plaquettes montre des granulations regroupées au centre. La plaquette est prête à libérer ses granules.

C'est l'alginate de sodium formé qui accroît l'agrégation, il précipite le fibrinogène in situ et diminue le temps de fibrino-formation en augmentant la vitesse de la formation fibrine. La pression, appliquée sur les surfaces de contact, active le mécanisme d'action de la coagulation. (9)

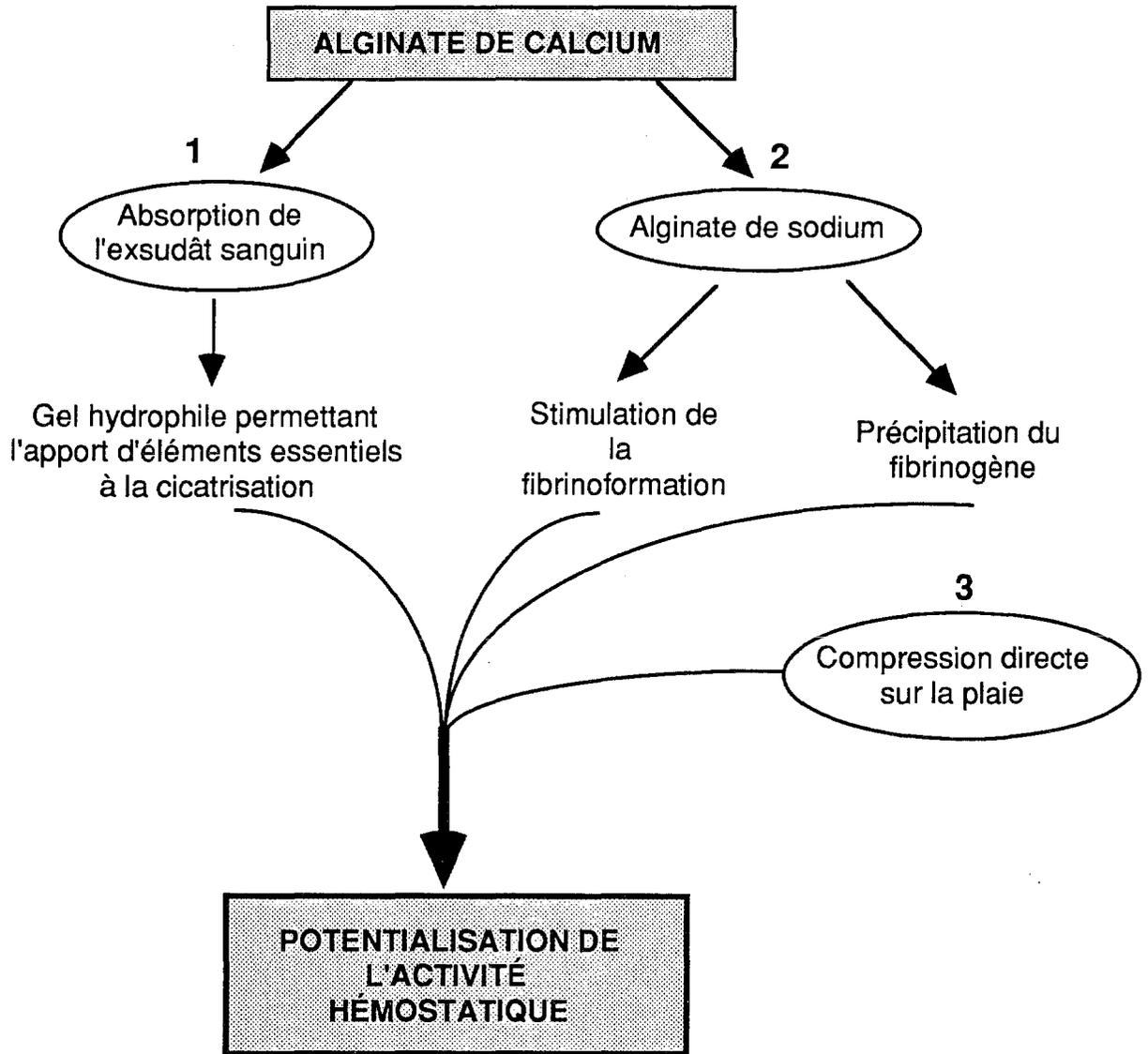
Ces effets sur la coagulation sont proportionnels à la masse moléculaire et à la concentration de l'alginate de calcium in situ. Petit à petit l'alginate de calcium forme un gel semi-perméable semblable à un réseau de mailles. (49). Le gel formé assure une protection thermique et mécanique de la plaie. De plus, en contact avec l'exsudât sanguin (ultrafiltrat plasmatique), il permet le drainage des éléments essentiels au développement cellulaire. Il sert de barrière et évite les contaminations bactériennes de la plaie. Il assure aussi son assèchement progressif, favorisant ainsi la cicatrisation :

La compresse maintient sur la plaie un taux d'humidité favorable au phénomène de détertion, la formation du bouchon charnu est accélérée, ainsi que la réépithalisation. Enfin, les fibres seront résorbées par phagocytose. (49)

En conclusion, l'alginate de calcium permet une hémostase précipitée

- En accélérant l'agrégation plaquettaire
- En diminuant le temps de coagulation.

De plus il accélère le phénomène de cicatrisation.



**Schéma N° 16 : Mécanismes d'action hémostatiques de l'alginate de calcium**

### II.3. FORMES GALÉNIQUES

De nombreuses formes galéniques existent sur le marché :

- COALGAN<sup>®</sup> : ouate stérile, boîte de 5 sachets dosés à 0,4 g d'alginate de calcium.
- ALGOSTÉRIL<sup>®</sup> : compresses, boîte de 10  
Trois formats : 5 cm X 5 cm  
10 cm X 10 cm  
10 cm X 20 cm
- HÉMOSTATIQUE US<sup>®</sup> : ouate stérile, boîte de 6 sachets dosés à 300 mg
- SORBSAN<sup>®</sup> : Compresses  
Trois formats : 5 cm X 5 cm, boîte de 5 unités  
10 cm X 10 cm boîte de 10 unités  
10 cm X 20 cm boîte de 10 unités
- STOP HÉMO<sup>®</sup> : - Compresses : boîte de 3 unités dosées à 0,4 g en alginate de calcium.  
- Pansements : Boîte de 8 pansements de 3 cm X 2,5 cm.  
- Spray : Contenant en totalité 9 g d'alginate de calcium.  
- Poudre : Flacon poudreux contenant en totalité 4 g d'alginate de calcium.
- TROPHIDERM<sup>®</sup> : Poudre pour usage externe contenant en totalité 4 g d'alginate de calcium.
- URGO HÉMO<sup>®</sup> : Pansements tout prêts, boîtes de 15 pansements de trois formats différents et dosés à 13 mg par cm<sup>2</sup>.

Il faut noter que les conditionnements sont sous formes unitaires pour une meilleure hygiène et pour permettre de conserver une bonne stérilité.

La forme galénique a une grande importance et son choix nécessite réflexion. Ce choix sera fait en fonction de la plaie :

- Une plaie étendue et suintante, de type brûlure nécessite l'application d'une forme poudre qui pourra assécher la plaie tout en la colmatant.
- Un fort saignement nécessite une compresse appliquée avec pression;
- Pour les épistaxis et autres saignements muqueux, on préférera la mèche de gaze qui s'introduit dans la cavité à traiter. Tout en arrêtant le saignement, elle permettra le drainage des produits sanguins et des exsudats.

Le choix de la forme est donc fonction de:

- l'importance du saignement
- L'étendue de la plaie
- L'accessibilité.

#### **II.4. INDICATIONS**

L'alginate de calcium est utilisé comme hémostatique d'action locale et rapide. Il sera utilisé pour :

- Les épistaxis.
- Les hémorragies dentaires.
- Les plaies superficielles et autres hémorragies externes.
- Les escarres.
- Les ulcères variqueux.
- Les brûlures avec exsudats.

##### **II.4.1. Indications particulières**

- Grâce à son pouvoir gonflant, gélifiant et sa non absorption intestinale, on peut l'utiliser dans le traitement de l'obésité en procurant une sensation de satiété.
- Son pouvoir couvrant, lorsqu'il est présenté en solutions colloïdales, lui confère la propriété d'adhérer et de protéger la muqueuse gastrique en cas d'ulcère.
- Il est encore utilisé comme excipient dans l'industrie pharmaceutique, alimentaire et cosmétique.

## **II.5. EFFETS INDÉSIRABLES**

Il n'existe pas d'effets indésirables suite à son utilisation en usage externe. Par contre, son utilisation par voie orale induit un effet laxatif et peut d'autre part interférer avec l'absorption intestinale du calcium.

## **II.6. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- Il présente peu d'incompatibilités sauf avec les ammoniums quaternaires et les ions métalliques. De ce fait, la désinfection préalable d'une plaie avec du dakin (alcalin) ou avec différents agents moussants (ammoniums quaternaires) sera à éviter.

- Il ne faut pas poser la ouate sur une plaie infectée.

## **II.7. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

### **II.7.1. Avantages**

- Bon hémostatique.
- Bonne tolérance tissulaire.
- Compatible avec l'utilisation d'antibiotiques.
- Stérilisable à l'autoclave.
- Peut servir de support physique à d'autres hémostatiques.

### **II.7.2. Inconvénients**

L'usage préalable d'antiseptiques alcalins est incompatible.

Pour conclure sur l'efficacité de l'alginate de calcium, nous citerons l'étude réalisée par les professeurs S.D. Blain, P. Jarvis, M. Salomon et C. Mc Collum du "département of surgery charing cross and west minister medical school, London UK".

L'expérience avait pour but de tester l'efficacité de l'alginate de calcium par rapport à une gaze chirurgicale normale. Cent patients ont été randomisés et opérés de cholecystectomie, de mastectomies simples ou de hernies inguinales.

Les pertes sanguines ont été parfaitement calculées en recueillant tout le sang imprégné sur les compresses.

La médiane des pertes est significativement réduite avec l'alginate de calcium : 72 (2 - 181) ml par rapport aux gazes classiques 91 (3 - 329) ml.

Le temps opératoire est sensiblement écourté. Il est de 35 (13 - 70) minutes pour l'alginate de calcium au lieu de 47 (37 - 95) minutes pour les gazes simples.

Le nombre de gazes utilisées reflète en quelque sorte les pertes sanguines et les quantités sont largement réduites lorsque l'alginate de calcium est utilisé.

A noter que les variations de ces chiffres sont moins significatives en cas de hernies inguinales.

Ces résultats prouvent la bonne activité hémostatique de l'alginate de calcium. (55)

De plus, une autre étude comparative a été effectuée entre l'alginate de calcium, la cellulose oxydée et les collagènes. Les temps d'arrêt de saignements ont été comparés suite à l'action de ces produits sur trois plaies identiques faite expérimentalement sur des animaux. On a pu conclure que le temps mis par l'alginate de calcium pour arrêter le saignement est le plus court. (9)

L'alginate utilisé en tant qu'hémostatique n'est qu'un petit aspect de son champ d'application. Il est, en effet, utilisé dans de nombreux secteurs industriels et c'est pourquoi il est encore au centre de nombreuses recherches.

## CELLULOSES OXYDÉES

### SPÉCIALITÉS

- SURGICEL® : Laboratoires Johnson / Johnson.
- SORBACEL® : Laboratoires Fandre.

## I. GÉNÉRALITÉS

### I.1. ORIGINE

La cellulose est l'élément essentiel de nombreux produits végétaux. Elle est le constituant fondamental et le plus abondant des cellules des plantes supérieures. Ainsi les toiles de coton et les fibres végétales furent utilisées depuis l'antiquité pour fabriquer du fil, des tissus ou encore du papier.

Au début du vingtième siècle, les grands progrès de la chimie et de la physico-chimie permirent à la cellulose de subir de nombreuses transformations.

Aujourd'hui, les films, les vernis, le collodion, les résines à mouler et autres produits de ce type sortent directement d'industries qui traitent les dérivés cellulosiques. (19).

La principale origine botanique de la cellulose est le cotonnier, de la famille des Malvacées, genre *Gossypium Herbaceum et arboreum* d'origine asiatique et du genre *Gossypium Hisutum et Bardadense* d'origine américaine.

Les parties utilisées sont les poils et la graine. Le coton est une plante herbacée à fleurs de type 5. Le fruit est une capsule renfermant 5 à 7 graines recouvertes de poils fins et longs (1 à 5 cm) constituant le coton. La fibre de coton brut est composée à 90% de cellulose.

A savoir que le coton cardé est écri et recouvert d'une pellicule cireuse imperméable à l'eau. Une fois débarrassé de cette pellicule et blanchi, il devient le coton hydrophile, répertorié à la pharmacopée. (60).

## I.2. CHIMIE

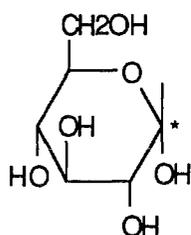
Trois éléments essentiels constituent la cellulose. Ce sont : le carbone, l'hydrogène et l'oxygène tous trois reliés en groupements  $C_6H_{10}O_5$ .

Ces groupements de formule brute semblable à celle du glucose polymérisé sont des monomères : structure de base de la macromolécule de cellulose (polymère). Celle-ci peut donc s'hydrolyser libérant des sous unités glucose ( $C_6H_{12}O_6$ ).

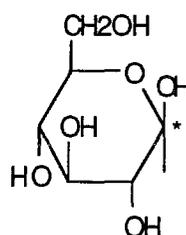
Ce polymère a une masse moléculaire M.

avec  $M = 162 \times n$  et  $2000 < n < 3000$ . La cellulose est un polymère linéaire de n glucoses, chaque maillon étant relié à l'autre par des liaisons  $\beta$  1- 4. (19).

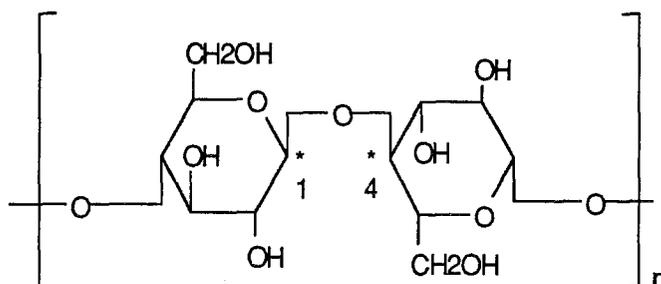
Il existe deux polymères du glucose car il renferme un carbone asymétrique :



$\alpha$  glucose



$\beta$  glucose



Polymère  $\beta$  1 - 4

### I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

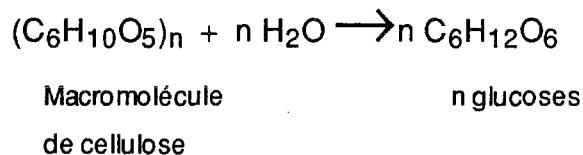
La cellulose est un solide blanc. Elle a la propriétés d'absorber la vapeur d'eau en quantité croissante selon l'état hygrométrique de l'atmosphère. Son état d'hydratation dépend aussi des traitements subis au niveau industriel, notamment le raffinage. En effet, plus la molécule de cellulose est pure et plus son hydrophilie est croissante. Plongées dans l'eau, les fibres subissent un gonflement transversal; par contre, en longueur elles sont très peu modifiée. (19)

### I.4. RÉACTIONS CHIMIQUES

Les gazes de celluloses utilisées comme hémostatiques vont subir des traitements qui vont leur conférer certaines propriétés :

#### I.4.1. Réaction d'hydrolyse

Nous avons la réaction suivante :



Cette réaction explique comment ces gazes sont résorbées par l'organisme.

### I.5. RÉACTIONS D'OXYDATION

Elles donnent des composés appelés oxycelluloses. Différents agents oxydants peuvent être utilisés.

Selon les conditions d'oxydation, l'attaque portera :

- Soit sur des fonctions alcool primaire, aboutissant en fin de réaction à des fonctions acides carboxyliques sans qu'il n'y ait rupture de la chaîne moléculaire.

La chaîne est affaiblie et la coupure de celle-ci peut se produire si la fibre est placée en milieu alcalin.

- Soit sur les fonctions alcool secondaire, dans ce cas on aboutit à l'ouverture du cycle et à des fonctions acides carboxyliques; il y a

dénaturation du produit. Cette réaction n'est donc pas utilisée dans la fabrication des gazes hémostatiques.

- Soit sur les fonctions alcool tertiaire ce qui débouche, comme pour les fonctions alcool secondaire, à l'ouverture de la chaîne. Cette réaction n'est donc pas utilisée non plus. (22)

Deux gazes d'oxycellulose sont employées :

- SORBACEL® Gaze résorbable d'oxycellulose neutralisée.
- SURGICEL® Gaze résorbable de cellulose régénérée oxydée.

## **II. SORBACEL®**

### **II.1. FABRICATION**

SORBACEL® est fabriqué à partir de fibres de coton ordinaire. Le coton est traité par un gaz nitreux et de nombreux radicaux alcool primaire sont oxydés pour donner des fonctions acides carboxyliques.

De cette réaction résulte l'apparition de points de fragilité sur la chaîne qui, en présence de molécules d'eau, provoque sa dépolymérisation et donc la libération de fractions solubles. Cette réaction explique la résorption du SORBACEL®.

D'autre part, les fonctions acides carboxyliques produites précédemment auraient une activité nécosante sur les tissus, c'est pourquoi le produit est ultérieurement neutralisé par un sel de calcium. Son pH est donc proche de 7, d'où le nom de "gaze résorbable neutralisée".

### **II.2. SITE ET MODE D'ACTION**

L'action hémostatique de SORBACEL® est une action locale. En effet, elle ne peut être active que s'il y a altération d'un tissu et production d'un exsudat tissulaire.

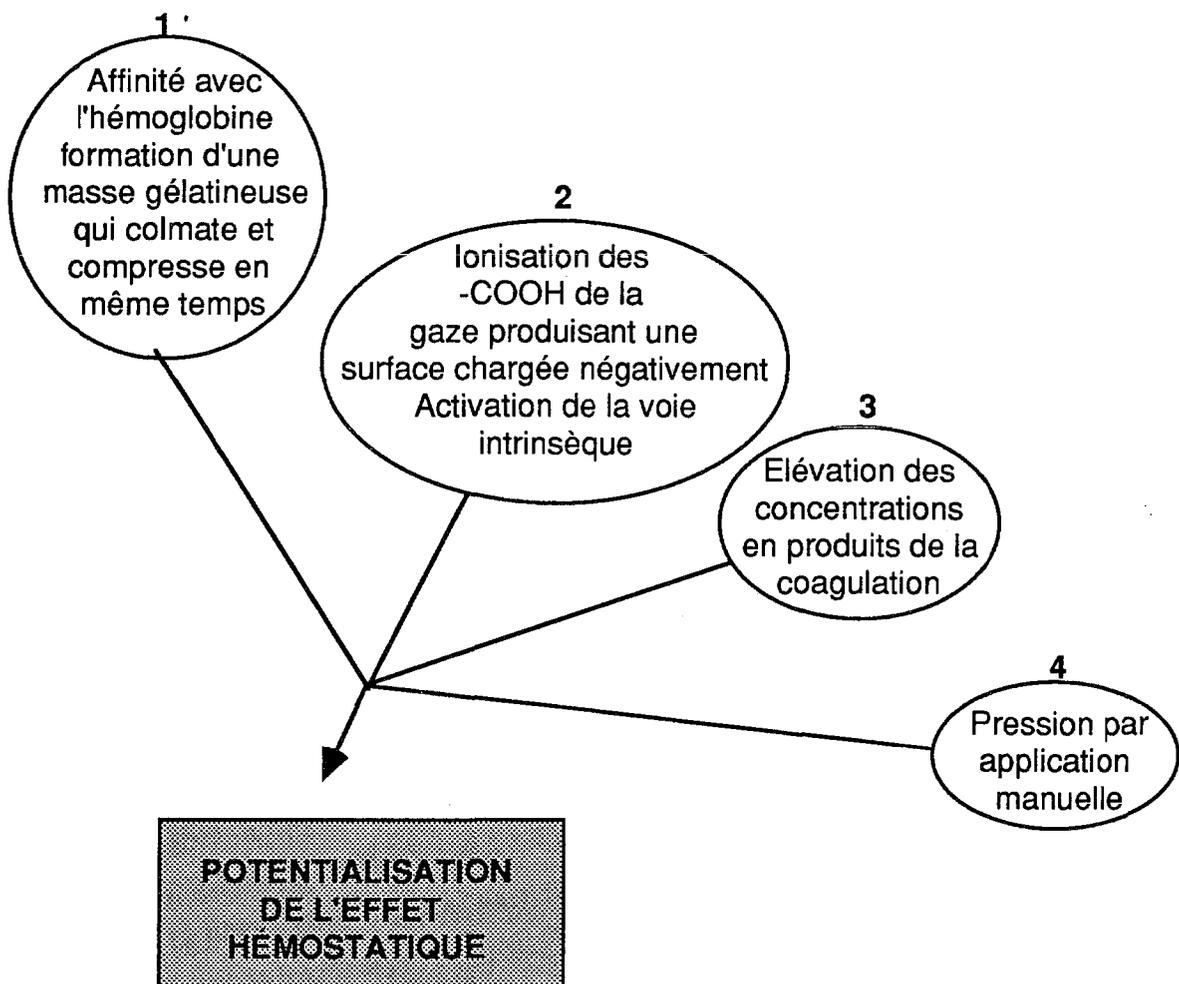
Les fibres de cellulose permettent un colmatage de la brèche et ont une activité hémostatique induites par plusieurs mécanisme :

1 - La cellulose a une grande affinité pour l'hémoglobine. La gaze s'imbibe de sang, gonfle et forme une masse gélatineuse brunâtre à forte affinité pour la surface altérée. Cette masse favorise l'adhésion et la pression au niveau de la brèche, obstrue les petits vaisseaux d'où un effet hémostatique immédiat.

2- La gaze présente de nombreux groupements carboxyles qui, au pH sanguin, sont ionisés laissant une surface chargée négativement. Cette charge négative induit la stimulation de la voie intrinsèque par activation des facteurs XI et XII. (49)

3 - Les fibres de cellulose assurant le colmatage vont servir de supports aux différents produits sanguins pour assurer l'hémostase. Ces fibres arrêtent les plaquettes et les facteurs de la coagulation et les emprisonnent sur place en forte concentration. D'où une activité hémostatique intense en ce point.

4 - L'application de la gaze entraîne par voie de conséquence une compression des capillaires sous-jacents et donc un moindre écoulement sanguin.



**Schéma N° 17 : mécanismes d'action hémostatiques des celluloses**

### II.3. PRÉSENTATION ET FORMES GALÉNIQUES

SORBACEL® se présente sous forme de compresses, de gazes ou de mèches toutes teintées en bleu pour éviter les confusions dans les blocs opératoires.

- Compresses de gaze : 7 x 7,5 cm 8 cm d'épaisseur.
- Bande de gaze : 3 x 1 cm 4 cm d'épaisseur.
- Bande de gaze : 5 x 1 cm 4 cm d'épaisseur. usage hospitalier

Le choix entre les différentes formes se fera en fonction de la brèche et du lieu où elle a été formée. Les compresses sont plus indiquées pour un écoulement en nappe sur une surface étendue et les mèches pour des brèches fines et difficiles d'accès.

Les compresses sont stérilisées par du formaldéhyde et sont présentées sous emballage stérile.

### II.4. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

SORBACEL® est sensible :

- à la lumière.
- à la chaleur.
- à l'humidité

Il faudra donc le stocker dans des endroits frais et secs et à l'obscurité.

Les délais d'utilisation sont de :

- 1 an à l'air libre
- 3 ans en chambre frigorifique (3 - 5 °C)

N.B. : Le pH proche de la neutralité permet une utilisation simultanée du SORBACEL® avec des produits sensibles aux pH acides comme la thrombine ou les antibiotiques.

Il est important de connaître quelques précautions d'emploi dans l'utilisation chirurgicale :

- Au niveau des cavités osseuses, les possibilités de résorption sont très faibles, aussi les tampons placés dans ces régions doivent être ôtés.

- Au niveau du petit bassin, du fait de la multitude de germes existant à proximité et les fréquentes infections dans cette région anatomique, l'emploi de tampons en grande quantité est déconseillée.

- Au niveau de la loge prostatique, les sondes peuvent être obstruées par de la gaze mise à proximité. Il est conseillé jusqu'à ce qu'il y ait un écoulement urinaire normal de faire régulièrement des irrigations par solutés de chlorure de sodium. La cellulose à ce niveau sera dissoute par le contact avec l'urine.

## **II.5. INDICATIONS**

- Tamponnement des hémorragies en nappes.
- Hémorragies peu visibles et difficilement accessibles.
- Drainage des plaies infectées. Dans ce cas on utilisera une mèche qui, par capillarité, draine les exsudats infectés de la cavité.

Son utilisation est très répandue en :

- Chirurgie abdominale (rupture de foie, splénectomie, etc...).
- Chirurgie O.R.L.
- Chirurgie maxillo-faciales.

qui sont les plus consommatrices de ce type d'hémostatiques.

## **II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

### **II.6.1. Avantages**

- Son pH est neutre d'où un effet peu nécrosant.
- Possibilités d'utilisation simultanée avec des antibiotiques.
- La multiplicité des tailles des compresses permet un choix précis.
- La coloration des compresses évite toutes confusions.

### **II.6.2. Inconvénients**

- Une grande fragilité à l'air et une sensibilité à la température nécessitant des précaution importantes de manipulations.
- Une résorption limitée surtout au niveau osseux et prostatique.

### III. SURGICEL®

#### III.1. FABRICATION

C'est une cellulose régénérée oxydée. Elle est obtenue par dissolution d' $\alpha$  cellulose pure dans un solvant organique puis régénérée en milieu acide. Ensuite elle subit une oxydation contrôlée au moyen d'acide nitrique. Il n'y a pas de neutralisation pour ce produit.

#### III.2. SITE ET MODE D'ACTION

Le mécanisme d'action est semblable à celui du SORBACEL® du fait de leurs propriétés très proches.

#### III.3. PRÉSENTATIONS ET FORMES GALÉNIQUES

Il existe deux présentations différentes : SURGICEL® et SURGICEL® 2. Leur différence provient de leur procédé de tricotage. La composition des fibres est identique dans les deux cas. Ce qui varie c'est leur diamètre. Nous avons :

	<b>SURGICEL®</b>	<b>SURGICEL 2®</b>
Fil de rayonne	150 deniers	60 deniers
Mailles	18 pour 2,54	40 pour 2,54
Grammage	100g / m <sup>2</sup>	200g / m <sup>2</sup>
Épaisseur	0,3 mm	0,45 mm
Résistance	2 Kg / cm <sup>2</sup>	6 Kg / cm <sup>2</sup>

**Tableau N° : 3 Comparaison des caractéristiques de Surgicel® et de Surgicel 2®**

SURGICEL® est deux fois plus léger, 1,5 fois moins épais et 3 fois moins résistant que SURGICEL® 2.

**SURGICEL®** : Boîte de 12 compresses

- 1,5 x 5 cm
- 7,5 x 5 cm
- 35 x 5 cm
- 20 x 10 cm

**SURGICEL® 2** : Boîte de 12 compresses

- 2,5 x 7,5 cm
- 7,5 x 10 cm

SURGICEL® 2 permet une hémostase rapide (5 mn) et absorbe de gros saignements. Du fait de sa résistance il pourra être suturé.

SURGICEL® : son tricot étant plus souple, il permet un colmatage plus précis de la brèche par sa grande maniabilité. Il pourra aussi être utilisé sous forme de mèche.

La stérilisation de ces bandes est réalisée par rayonnements  $\gamma$ .

Péremption : 2 ans.

Usage hospitalier.

#### III.4. PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES

Une propriété importante de SURGICEL® est à souligner, c'est son activité antibactérienne. (inexistante pour SORBACEL).

Plusieurs études ont été réalisées prouvant cette activité. Citons celle du Docteur Peter Dineen. Il utilise dix agents infectieux :

- *Proteus vulgaris*.
- *Clostridium perfringens*.
- *Bacteroides fragilis*.
- *Staphylococcus aureus*.
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Klebsiella iatrogena*.
- *Echerichia coli*.
- *Streptococcus  $\beta$  hémolytique*.

L'étude compare les effets

- d'une éponge de gélatine absorbable
- de la thrombine topique
- de SURGICEL®
- d'un témoin : tissu tricoté de cellulose non oxydée

Résultats

	Activité antibactérienne	
	Produits à tester	Témoin
SURGICEL®	+	-
Gélatine	-	-
Thrombine	-	-

**Tableau N° 4 : Résultats comparatifs de l'activité antibactérienne de trois hémostatiques locaux**

On observe une action moindre sur *Klebsiella* et *Echerichia coli* ainsi qu'une faible zone d'inhibition sur le Staphylocoque.

D'autres études in vivo sur cochons d'Indes albinos ont prouvé les mêmes résultats.

Conclusion

SURGICEL® possède une réelle activité antibactérienne. Ceci s'explique par le pH acide de cette gaze hémostatique induisant une activité bactériostatique du milieu en contact. (27)

D'autre part une étude a été pratiquée par M.A. Deschamp surveillant hygiéniste et Mr Perret du laboratoire de bactériologie de l'hôpital Claude Bernard. Cette étude a voulu prouver le délai d'efficacité antibactérienne de la gaze après différents temps d'incubation : 5 mn, 30 mn et 24 H à 37°C.

L'expérience a été réalisée sur trois germes :

- *Staphilocoque coagulase +* .
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Acinetobacter*.

Témoin de l'expérience : une compresse stérile de même taille.

Conclusion

Un temps très court de contact suffit pour qu'il y ait une activité antibactérienne: 5 mn suffisent. (26)

### **III.5. AVANTAGE ET INCONVÉNIENTS**

#### **III.5.1. Avantages**

- Activité antibactérienne de la gaze, d'autant plus que cette activité est quasiment immédiate.
- Bonne activité hémostatique.
- Nombreuses formes galéniques d'où un choix qui permet d'adapter la gaze à la lésion.

#### **III.5.2. Inconvénients**

- Cette gaze n'est pas neutralisée, il y a un risque de nécrose tissulaire.
- Pas de possibilité d'ajouter des antibiotiques car il y a des incompatibilités physico-chimiques.
- Gaze difficilement utilisable sur des tissus osseux à cause de son pH.

### **III.6. INDICATIONS**

- Chirurgie digestive.
- Chirurgie vasculaire.
- Chirurgie cardiaque.
- Chirurgie O.R.L.
- Chirurgie plastique.
- Chirurgie gynécologique.

## **IV. CONCLUSION**

La cellulose oxydée est un très bon hémostatique, mais elle peut entraîner des réactions inflammatoires au point d'application ce qui peut poser des problèmes sur un grand champ opératoire.

D'autre part, elle est plus chère et moins bien résorbée que l'alginate de calcium. Elle reste malgré tout très utilisée du fait de ses nombreuses indications chirurgicales.

## TANINS ET ANTIPYRINE

### I. LES TANINS

#### SPÉCIALITÉS

- HEC<sup>®</sup> pommade : Laboratoires Chauvin Blache

#### I.1 GÉNÉRALITÉS

##### I.1.1 ORIGINE

###### I.1.1.1 Historique

Les tanins sont connus depuis longtemps dans le tannage des peaux. Ils rendent le cuir imputrescible, c'est à dire résistant à l'eau, à la chaleur et à l'abrasion. Ils étaient largement utilisés en maroquinerie.

Aujourd'hui, le tannage des peaux se fait à l'aide de composés minéraux. (13)

###### I.1.1.2 Botanique

Les tanins sont très répandus dans le règne végétal et sont prédominants dans la composition de plantes issues des familles des Polygonacées, Myrtacées, Rosacées, Rubiacées et Légumineuses.

Selon la plante, la drogue est variable. Ce peut être le rhizome, les feuilles, les fleurs, l'écorce...

On peut noter que leur concentration est élevée dans les tissus âgés ou pathologiques comme dans la galle du chêne. (60)

Quelques plantes sont largement utilisées en thérapeutique :

###### I.1.1.2.1 Le chêne à galle

*Quercus infectaria*, famille des Fagacées.

C'est un arbre méditerranéen dont le bourgeon est infecté par la ponte des œufs d'un hyménoptère. La larve induit la prolifération cellulaire du tissu

végétal et forme une galle, c'est à dire une excroissance sphérique attachée à la feuille.

Cette galle contient des acides galliques et ellagiques utilisés dans différentes préparations officinales. (58, 59)

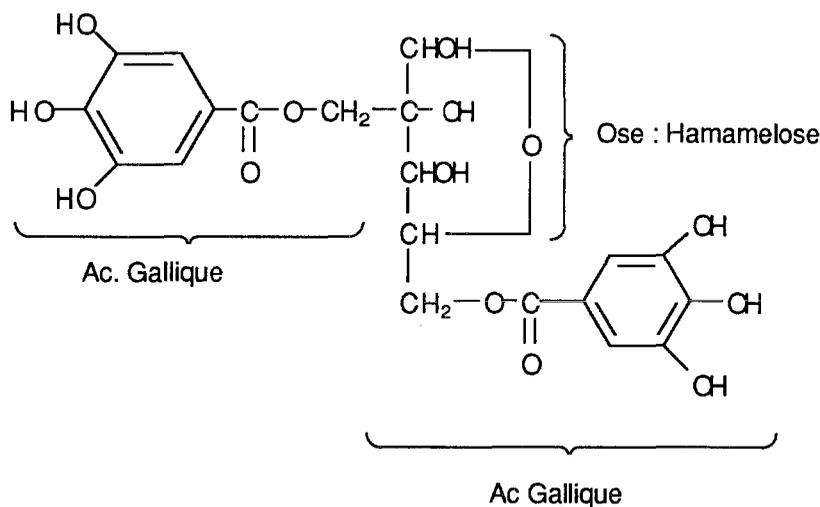
#### I.1.1.2.2 L'hamamelis

*Hamamelis virginica*, famille des Hamamelidacées.

C'est un petit arbuste ligneux de quelques mètres de haut. Il pousse au Canada et au nord des États Unis.

On utilise la feuille et l'écorce.

La feuille contient 7 à 10% de tanins galliques et des dérivés flavonoïques. Le principal composé est l'hamamelitanin : (5, 58)



L'écorce contient des hamamelitanins et de l'acide gallique libre.(29)

#### I.1.1.2.3 Le ratanhia

*Krameria triandra*, famille des Kramériacées.

Il contient 10% de tanins condensés dans la racine.

#### I.1.1.2.4 Le marron d'inde

*Aesculus hippocastanum*, famille des Hippocastanacées.

La graine et les téguments sont riches en tanins catéchiques

D'autres plantes sont utilisées pour la production de tanins.

Ce sont le Sumac (15% de tanins hydrolysables, le myrobalans (20% de tanins), le Gambir dont les feuilles sont riches en catéchine pure, et enfin l'acacia à cachou comportent dans son extrait aqueux 10 à 12% de flavone -3 ol et 25 à 30% de tanins condensés. (13, 58)

## **I.1.2 CHIMIE**

### **I.1.2.1 Définition d'un tanin**

Les tanins sont des substances phénoliques représentées par différentes structure chimiques, à saveur astringente et ayant la propriété de rendre la peau imputrescible.

Leur poids moléculaire doit être compris entre 500 et 3 000, poids moléculaire leur permettant de s'insérer entre les protéines de la peau au cours du tannage. (60)

### **I.1.2.2 Mécanisme du tannage**

C'est un mécanisme intéressant à détailler. On dit qu'il y a tannage, lorsqu'il y a formation de liaisons entre la molécule de tanin et les protéines de la peau. Le premier type de liaisons mis en place sont des liaisons hydrogène créées entre la charge électropositive de la fonction phénol du tanin et les sites électronégatifs des protéines.

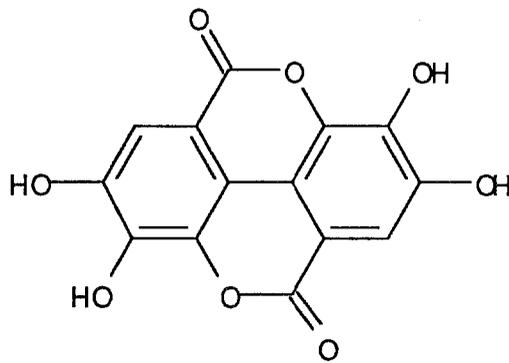
Le deuxième type de liaisons serait dû à une oxydation de la fonction phénol en fonction quinone capable de former des liaisons covalentes avec des molécules du type du collagène. Cette liaison tanin - collagène est responsable des propriétés de la peau traitée, c'est à dire résistance et imperméabilité. (13)

Une classification chimique a été mise en place distinguant deux types de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés.

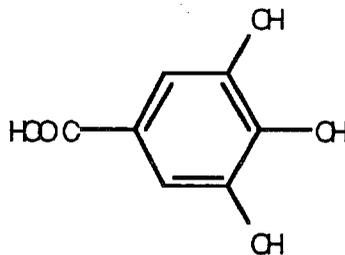
### I.1.2.3 Les tanins hydrolysables

Ce sont des polyesters de glucides et d'acides phénols (sucre + aglycone). Cet ester peut subir une hydrolyse. Selon la nature de l'acide phénol on distinguera :

- Les tanins ellagiques (acide ellagique) ou ellagitanins.
- Les tanins galliques (acide gallique) ou gallotanins.



Acide ellagique



Acide gallique ou acide tri hydroxy-3,4,5 benzoïque

Les tanins ellagiques sont beaucoup plus fréquents dans la nature. Leur structure laisse à penser qu'ils résultent d'un couplage entre deux molécules d'acide gallique. (13)

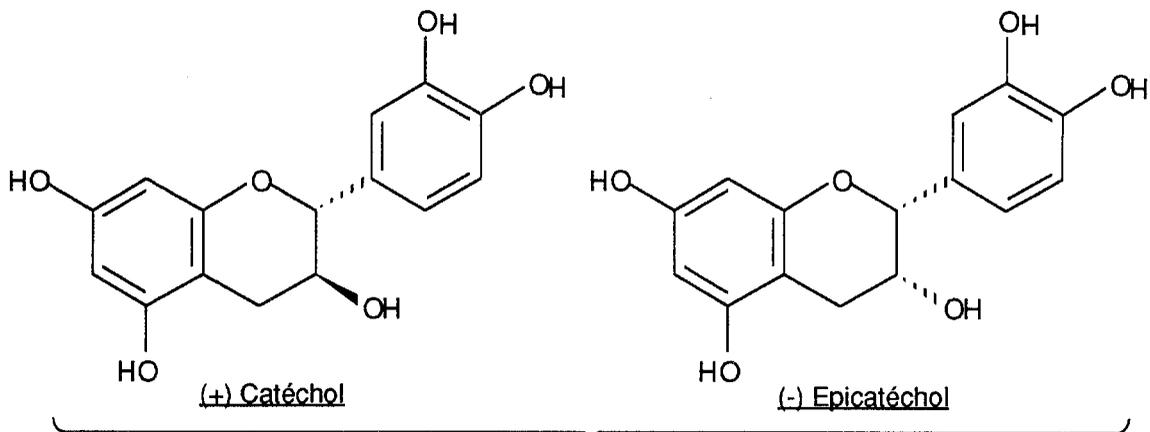
### I.1.2.4 Les tanins condensés

Leur structure est proche de celle des flavonoïdes. Ils ne sont pas hydrolysables, ce qui veut dire que la fonction ester n'existe pas. Il n'y a pas d'oses dans leur structure.

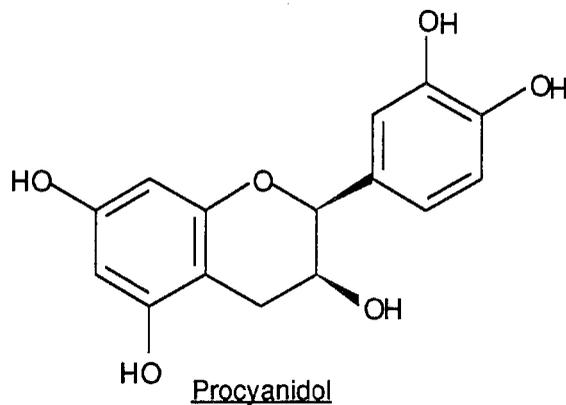
On les qualifie de condensés car ils ont tendance à se polymériser.

Leur structure comporte :

- Deux molécules ou plus de flavanne- 3 -ols : catéchines
- ou - Deux ou plusieurs molécules de flavanne -3,4 diols : proanthocyanidols.



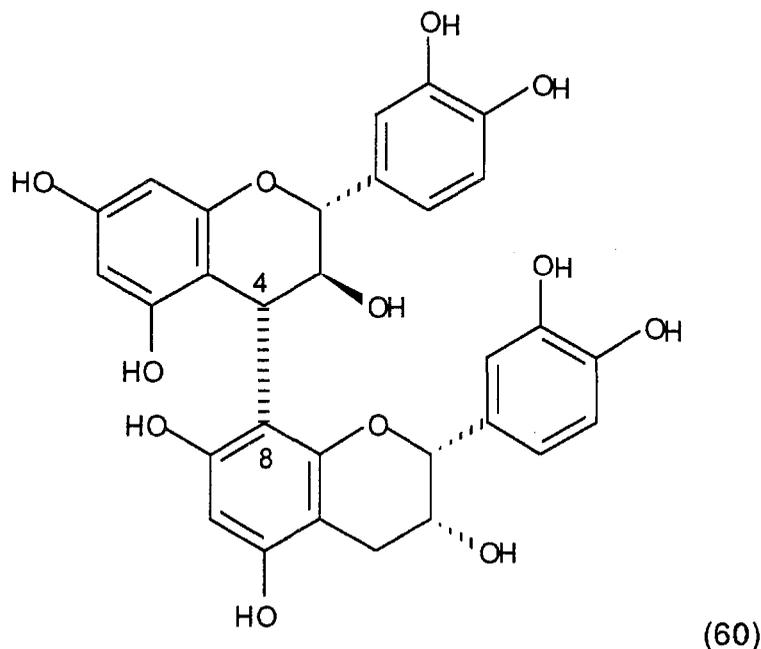
4 isomères sont possibles suite à l'association de deux catéchols



Les catéchols en tant que monomères n'ont pas de propriétés tannantes, ce ne sont pas des tanins.

Les procyanidols n'existent pas en tant que monomères, ils existent au moins sous formes de biflavannes, l'union se faisant entre les carbonnes 4 et 8 ou 4 et 6.

Exemple : liaison entre les carbone 4 et 8.



### I.1.3 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les tanins sont des substances solubles dans l'eau, donnant des solutions colloïdales. Le degré de solubilisation sera fonction du degré de polymérisation des tanins.

Ils précipitent avec les métaux lourds.

Ils sont solubles dans l'alcool et insolubles dans les solvants apolaires. (60)

Les gallotanins en présence d'iodate de potassium donnent une coloration rose.

Les ellagitanins donnent une réaction colorée en présence d'acide nitreux.

Ils précipitent en présence d'eau de chaux, de protéines, de tungstate de sodium, mais aussi en présence d'alcaloïdes ce qui explique leur utilisation comme antidote de certaines intoxications.

Ces propriétés expliquent le mécanisme d'extraction.

### I.1.4 EXTRACTION

L'extraction des tanins se fait par différents types de solutions. Des solutions hydro - alcooliques pour les tanins condensés, et des solutions eau / acétone pour les tanins hydrolysables.

La purification se fera par différentes méthodes chromatographiques :

- Chromatographie sur gel de Sephadex pour les tanins condensés.
- Par C.L.H.P. pour les esters de l'acide ellagique.(13)

On peut aussi les récupérer par un mélange hydro - alcoolique additionné d'éther ou d'acétone, ceci donnant lieu à une solution officinale appelée tanins à l'éther.

## **I.2 UTILISATION**

### **I.2.1 SITE D'ACTION**

Le point d'impact des tanins déposés directement sur la plaie est tout le système protéique de la brèche et de ses abords, c'est à dire aussi bien les protéines tissulaires que sanguines.

### **I.2.2 MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE**

#### **I.2.2.1 Mode d'action des tanins**

Les tanins appliqués sur une plaie vont, par précipitation protéique, avoir le pouvoir d'agglutiner les hématies en formant un "pseudo caillot" et de fabriquer, avec les protéines mises à nue, une barrière imperméable qui empêche un écoulement sanguin trop important. Ceci permet en plus une protection contre les agents infectieux et les chocs mécaniques.

D'autre part, il est important de parler de la propriété vasoconstrictrice des tanins sur les petits capillaires superficiels, qui induit une potentialisation de l'effet antihémorragique.

Les tanins condensés ont un effet stabilisant sur le collagène: effet veinoprotecteur.

#### **I.2.2.2 Mode d'action de l'extrait fluide d'hamamélis**

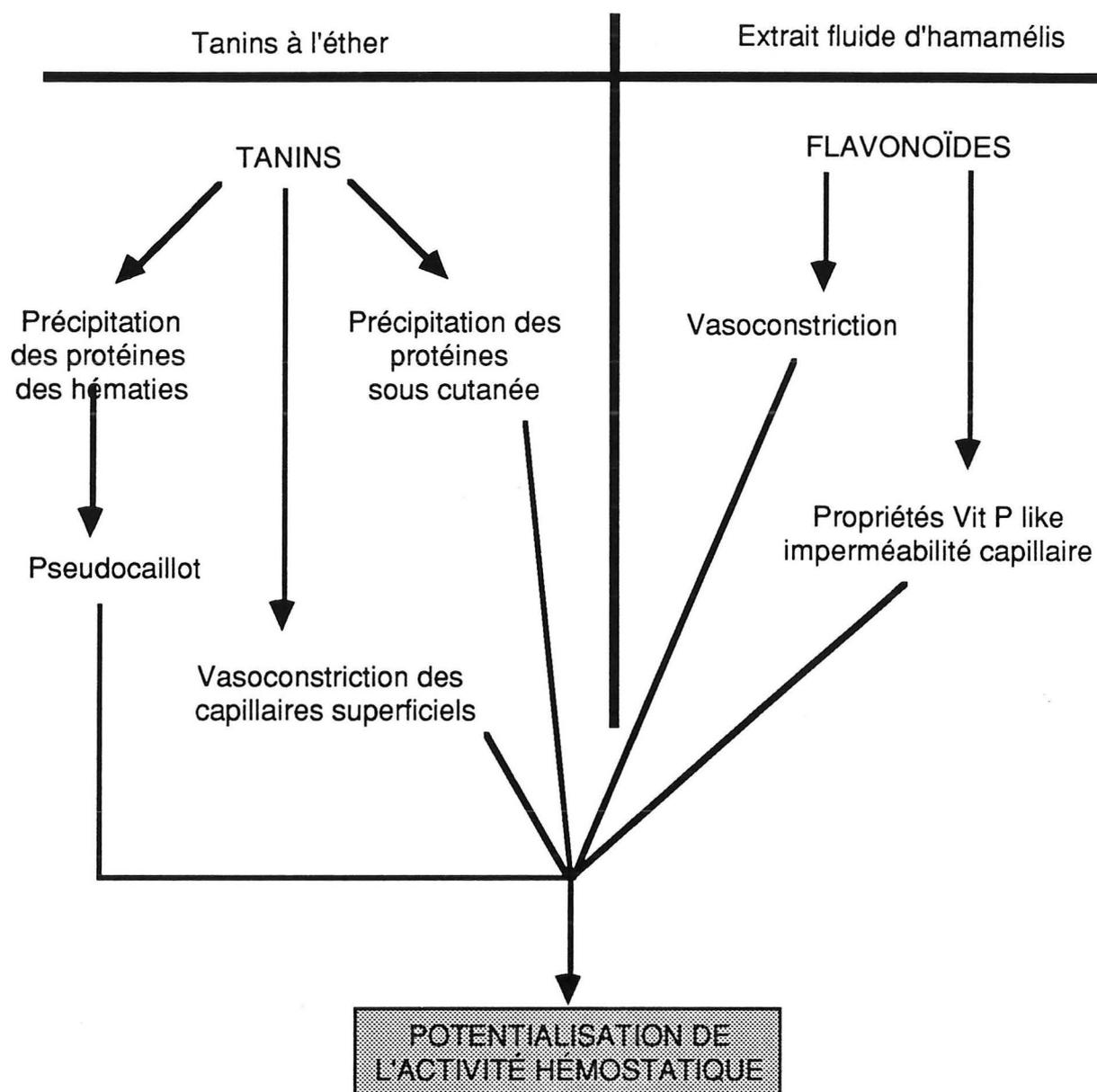
C'est un autre principe actif important de la pommade HEC®.

Parmi les composants extraits de l'hamamélis, deux catégories de produits sont à évoquer.

Premièrement, cette plante est riche en tanins ce qui explique en partie ses propriétés hémostatiques.

Deuxièmement, l'hamamélis est aussi très riche en flavonoïdes. Ce sont des hétérosides à propriétés "vitamine P like" qui induisent à la fois une activité vasoconstrictrice surtout au niveau des capillaires et une activité veinotonique c'est-à-dire une activité qui permet la protection, la résistance et la diminution de la perméabilité de la paroi vasculaire.

L'hamamélis a aussi une activité antibactérienne due à la présence de gallate d'éthyle dans sa composition. (29)



**Schéma N° 18 : Activités hémostatiques des tanins et des flavonoïdes de la pommade HEC®**

### **I.2.3 FORMES GALÉNIQUES**

En ce qui concerne les spécialités qualifiées "d'hémostatiques" pour lesquelles les principes actifs sont des tanins, il n'en existe qu'une : la pommade HEC®.

Elle se présente sous la forme d'un tube de 25g dont la composition est :

- Tanins à l'éther	12,50 g
- Extrait fluide d'hamamélis	0,75 g
- Phénazone	0,75 g
- Excipient	QSP 100 g

### **I.2.4 MODE D'EMPLOI**

Elle peut s'employer sur les plaies, les coupures et les ulcérations en applications directes. Elle peut être employée directement sur les muqueuses nasales et rectales.

Le renouvellement des applications se fera en fonction de l'état et des besoins de la plaie. Si la brèche est difficile à atteindre, on pourra imprégner des mèches de gazes.

### **I.2.5 INDICATIONS**

#### **I.2.5.1 Indications hémostatiques**

On peut utiliser la pommade HEC® sur les plaies, les coupures, les hémorroïdes saignantes et même douloureuses, les épistaxis, les ulcérations cutanées ou muqueuses et enfin en prévention des lésions nasales sous atmosphère corrosive.

#### **I.2.5.2 Indications particulières des tanins**

Ils ont aussi des propriétés antimicrobiennes, antifongiques, antidiarrhéïques (par voie orale) et enfin, ils sont utilisés comme antidotes dans le cas d'intoxications aux métaux lourds et aux alcaloïdes.

### I.2.6. EFFETS INDÉSIRABLES ET CONTRE INDICATIONS

On ne relève aucun effet secondaire, ni aucune contre-indication. On pourra simplement éviter l'usage de la pommade chez les sujets allergiques à l'un des constituants de la pommade comme la phénazone.

## II. LA PHÉNAZONE / ANTIPYRINE

### SPÉCIALITÉS

- HEC<sup>®</sup> pommade : Laboratoire Chauvin
- Ovules sédohémostatiques du Dr Jouve<sup>®</sup> : Laboratoires Fison

### II.1. GÉNÉRALITÉS

#### II.1.1. ORIGINE

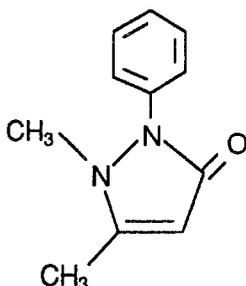
Antipyrine : Dénomination commune Française

Phénazone : Dénomination commune internationale

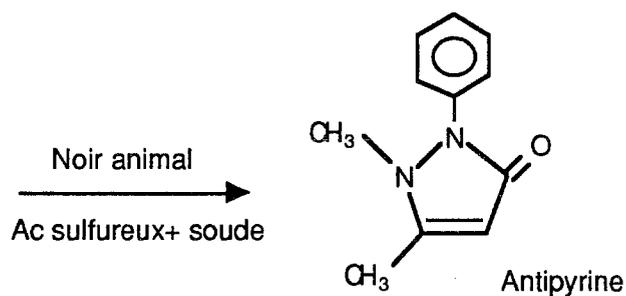
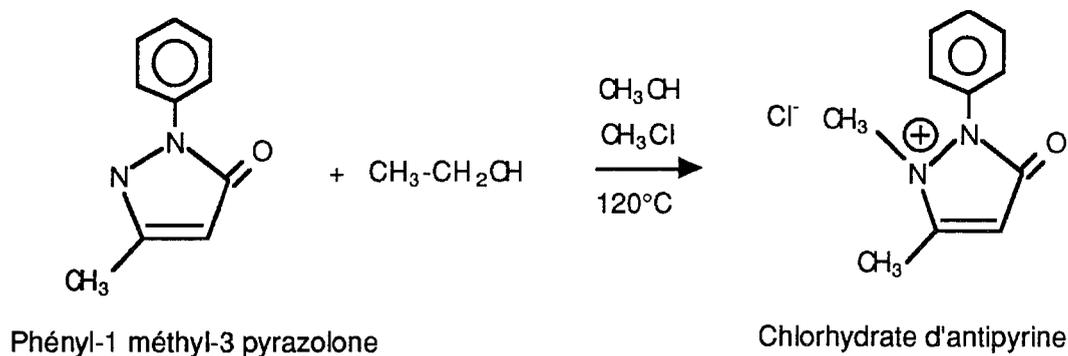
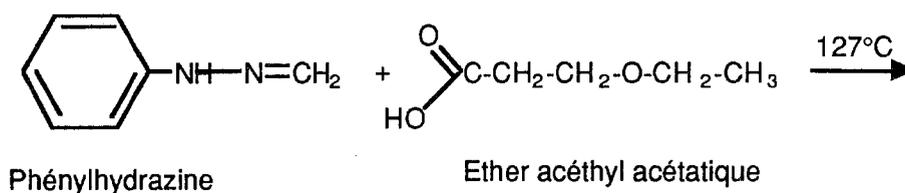
C'est un produit chimique issu de synthèse

#### II.1.2. CHIMIE

Phényl-1 diméthyl-2, 3 pyrazolone-5



La molécule est obtenue par la réaction de 100 g de phénylhydrazine avec 125 g d'éther acétylacétique, à chaud. On obtient la formation de Phényl-1 méthyl-3 pyrazolone sur lequel réagit de l'éthanol pour obtenir la phénazone.



### II.1.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

C'est une substance de poids moléculaire de 188,2 qui cristallise en lamelles ou en prismes incolores.

Son point de fusion est de 111 - 112°C.

Sa saveur est amère.

L'antipyrine est soluble dans l'eau froide, le chloroforme, l'alcool à 90° et dans l'éther.

La teneur minimale en antipyrine pure pour pouvoir la qualifier "d'officinale" doit être de 99%.

Elle présente des incompatibilités chimiques avec le camphre, les phénols, la caféine, l'hexamine et la pipérazine.

## II.2. UTILISATION

### II.2.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE

La phénazone est utilisée depuis longtemps pour ses propriétés hémostatiques. Cette propriété a fait l'objet de nombreuses hypothèses. Certains auteurs pensaient que cela provenait du fait qu'elle avait un effet vasoconstricteur mais cela n'a jamais été démontré. (16)

Une deuxième hypothèse était de dire que l'antipyrine a la capacité de se lier à une protéine plaquettaire formant un complexe plaquette / antipyrine, ce complexe étant considéré comme antigénique, suivit d'une attaque par des anticorps anticomplexe et par le système du complément aboutissant à une lyse plaquettaire et à la libération des produits qu'elle renferme. Ces produits permettent l'accélération du processus hémostatique.

La seule contradiction à cette hypothèse est que seuls les sujets sensibilisés à l'antipyrine, c'est à dire qui subissent des purpuras thrombopéniques aigus suite à l'ingestion d'antipyrine, seraient sensibles à son activité hémostatique. (52)

Enfin d'autres auteurs ont pensé que la concentration de la solution d'antipyrine pouvait avoir une conséquence. En effet, il est connu que l'antipyrine à faible dose et par voie orale est un anticoagulant antithrombinique. Une variation de concentration serait peut être à la base d'un mode d'action opposé. En fait ce qui fut démontré est que, pour la voie orale, l'effet anticoagulant est proportionnel à la concentration. (32)

Par contre une étude in vitro fut réalisée et elle permit d'expliquer l'activité coagulante de l'antipyrine appliquée par voie orale. En mélangeant une solution fortement concentrée en antipyrine avec du sang total, on peut remarquer une hémolyse ou plutôt, un phénomène particulier où les hématies s'agglomèrent, perdent leur membrane et leur forme discoïde. Le magma qui s'est formé se retrouve en surface, tel un globule lipidique.

L'extraction de ce magma montre qu'il est très visqueux et collant. Ceci a permis de conclure que c'est cette glu qui est responsable du pouvoir hémostatique de l'antipyrine. En effet, en usage local, la solution concentrée

induit la formation de cet agglomérat sur toute la surface à traiter. Ceci va, telle une colle, colmater la brèche empêchant d'autres pertes sanguines et l'initiation de l'hémostase.(33)

### **II.2.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

Outre ses propriétés hémostatiques, l'antipyrine est utilisée comme analgésique et antipyrétique.

Elle réduit la sensibilité douloureuse.

### **II.2.3. INDICATIONS**

- Par voie externe elle est utilisée comme hémostatique dans les saignements en nappe, les hémorroïdes, les épistaxis, les métrorragies et autres types de saignements considérés comme externes.

- Sa propriété antipyrétique n'apparaît que par voie orale.

- Sa propriété analgésique permet son utilisation aussi bien par voie locale que par voie orale. Cette propriété est intéressante. En effet, la présence d'antipyrine dans la pommade HEC® va permettre non seulement une potentialisation de l'effet hémostatique des tanins, mais aussi va permettre de calmer la douleur. Une double action très intéressante en ce qui concerne la crise hémorroïdaire.

- La pommade HEC® pourra aussi être utilisée en prévention des saignements, ceci nécessitant un traitement de fond d'au moins deux à trois mois.

### **II.2.4. CONTRE INDICATIONS**

Elle est contre-indiquée en cas d'allergie à l'antipyrine, ou en cas d'intolérance car elle provoque des érythèmes bulleux des mains et de la bouche, des troubles digestifs, des vertiges et des étourdissements pouvant aller jusqu'au coma.

Par voie orale elle est formellement contre-indiquée chez les malades atteints d'hémopathie.

### **II.2.5. EFFETS INDÉSIRABLES**

Par voie orale, elle peut induire un état d'ébriété et d'excitabilité.

### **II.2.6. POSOLOGIE**

- En usage externe, on préconise le renouvellement des applications en fonction des exigences thérapeutiques.

Par contre pour les ovules sedohémostatiques<sup>®</sup>, la posologie est de 1 ovule au coucher les 6 premiers jours du cycle à renouveler pendant 4 mois.

- Par voie orale, on préconise une posologie usuelle de 0,25 g à 0,5 g par prise sans dépasser 1 g par 24 heures.

La posologie maximale est de 4 g / 24h.

### **II.2.7. FORMES GALÉNIQUES**

Pour l'usage externe, les formes galéniques sont des solutions, pommades, suppositoires ou ovules.

Pour la pommade HEC<sup>®</sup> : Tube de 25 g contenant 0,75 g d'antipyrine pour 100 g de pommade.

Pour les ovules Sedohémostatiques<sup>®</sup> : Boîte de 6 ovules dosés à 1,5 g d'antipyrine par ovule.

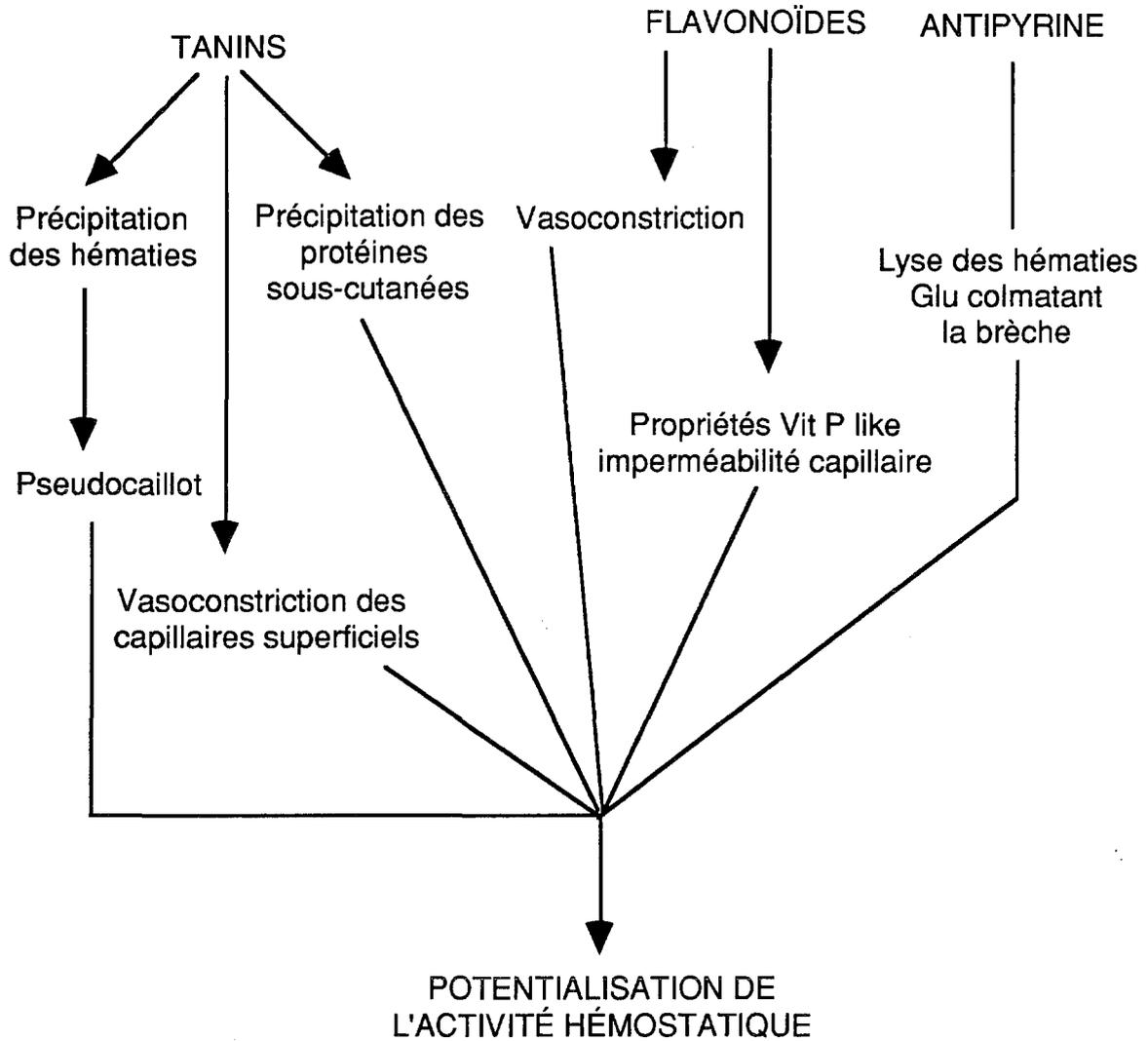
### **II.2.8. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

#### **II.2.8.1. Avantages**

- Bon analgésique
- L'activité analgésique associée à l'activité hémostatique est intéressante.

#### **II.2.8.2. Inconvénients**

- Produit utilisable que sur de petites surfaces.
- La voie orale peut provoquer des risques allergiques graves.



**Schéma N° 19 : Activité hémostatique totale de la pommade HEC®**

### III. CONCLUSION

D'après ce schéma on peut noter que de nombreux mécanismes s'enchevêtrent induisant tous un effet hémostatique. Chaque composant a son effet propre.

Le seul problème concernant l'utilisation pratique de ce produit est qu'il n'est applicable que sur des plaies de petites tailles et sur des saignement bénins de types épistaxis.

Ce ne sera pas vraiment ce que l'on peut appeler "l'hémostatique d'urgence", mais son utilisation régulière permet un traitement de fond très valable, notamment sur les épistaxis chroniques.

## **LES COLLAGÈNES**

### **SPÉCIALITÉS**

- COLGEN® : Laboratoires Immuno France.
- PANGEN® : Laboratoires Fournier.

## **I. GÉNÉRALITÉS**

### **I.1. ORIGINE**

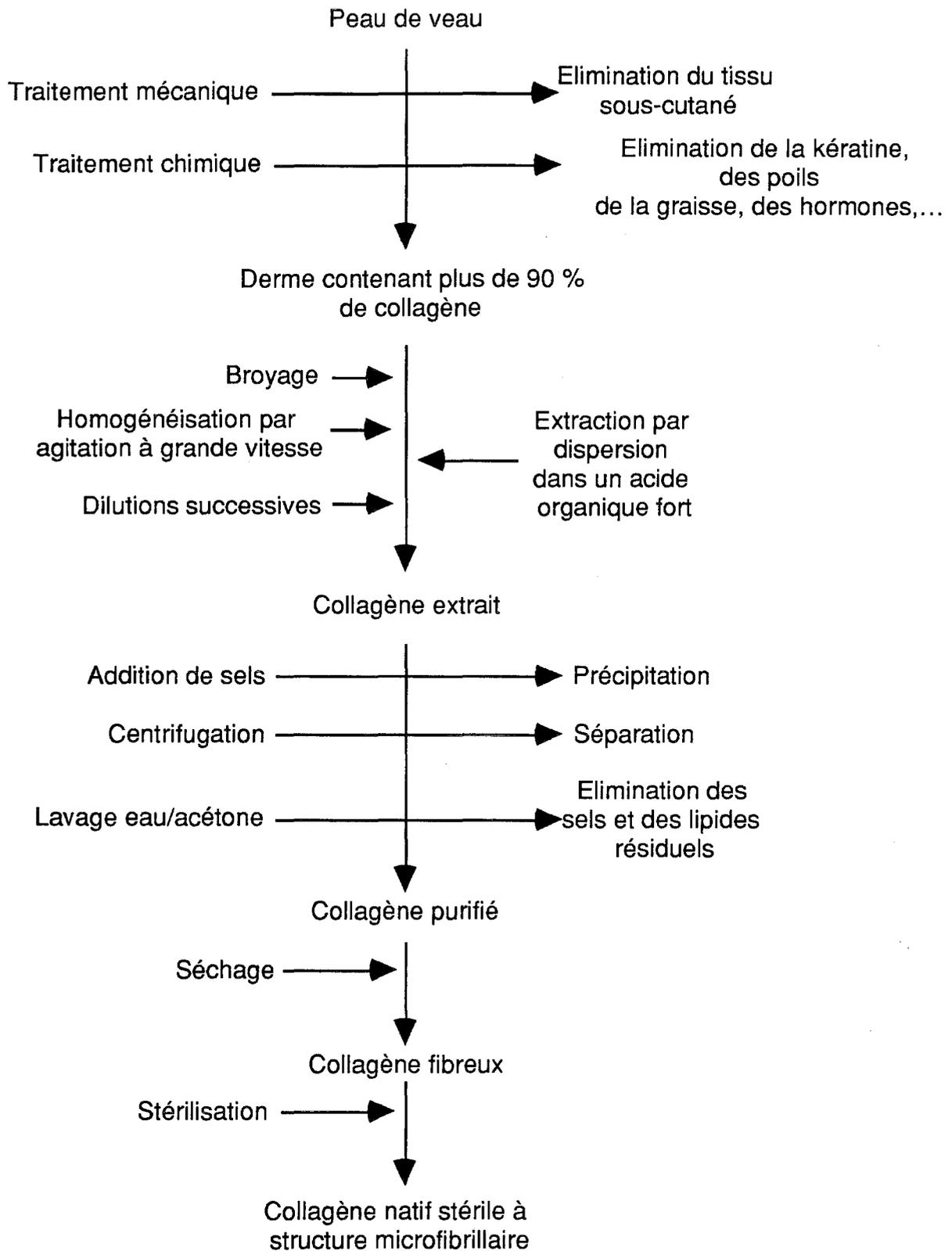
Le collagène est la molécule responsable de la résistance du tissu conjonctif, des cartilages et des tendons. C'est le composant principal de la matrice extra cellulaire.

La production du collagène dans l'organisme est précédée par la formation d'une très grosse molécule : le pro-collagène. Il est dégradé par des enzymes spécifiques : des collagénases, donnant les différents types de collagènes. (8)

Ce matériau est préparé à partir du collagène contenu en grande quantité dans le derme bovin, et est purifié selon une méthode qui permet de conserver sa configuration hélicoïdale. Il est présenté à l'état de chlorhydrate. (49)

Le collagène est extrait en subissant l'action de différentes solutions d'acides organiques, sans que la température de traitement ne dépasse 32°C (température inférieure à la température de dénaturation).

Il sera ensuite purifié par filtrations et centrifugations successives. (49)



**Schéma N° 20 : Mécanisme d'extraction du collagène (69)**

Ce mode d'extraction permet d'obtenir un matériau assimilable à du collagène natif, sous forme d'une poudre blanche d'aspect fibreuse et pratiquement inodore.

Après lyophilisation, la stérilité est obtenue par l'action des rayons  $\gamma$ . (12). Pour PANGEN<sup>®</sup> l'irradiation se fait aux doses de 2,5 à 2,8 Mrad.

## 1.2. CHIMIE

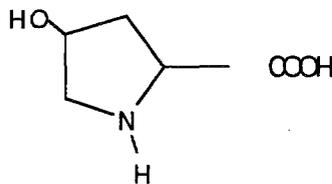
La structure du collagène est micro fibrillaire à configuration hélicoïdale (triple hélice).

Il existe dans la nature environ quinze types de collagènes qui se différencient en fonction de leurs caractéristiques structurales et de leur origine métabolique. (10)

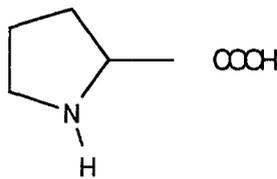
Cette molécule est une association d'acides aminés et de sucres. Ceci explique la multiplicité des combinaisons. (8)

Les principaux acides aminés constitutifs sont :

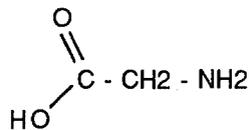
- L'hydroxyproline



- La proline



- Le glycocolle



La séquence Proline-Hydroxyproline-glycocolle est responsable des propriétés élastiques du collagène.

Les sucres sont des polymères du glucose et des polymères du galactose.

### **I.2.1. Composition chimique**

Les pourcentages énoncés ci-dessous sont ceux des produits contenus dans une éponge de collagène : (69)

- Eau : 10 - 15 %
- Azote : supérieur à 17%
- Protéines : supérieures à 91%
- Matières minérales : inférieures à 2%
- Hydroxyproline :  $12,5 \pm 0,5\%$
- Collagène :  $93,2 \pm 3,7\%$

## **II. UTILISATION**

### **II.1. SITE ET MODE D'ACTION**

Que le collagène soit natif ou dénaturé, le mode d'action hémostatique reste le même, mais seul le collagène natif est doté de propriétés particulières concernant la résorption et l'effet cicatrisant. (49).

Suite à sa lyophilisation le collagène est devenu très hydrophile et absorbe rapidement l'eau exsudée par la plaie. La compresse s'imbibe jusqu'à former un pseudo-gel. Ce pseudo-gel sert à la fois de barrière artificielle contre une exsudation trop importante et de bouchon colmatant la plaie, contre d'éventuelles contaminations bactériennes.

Une autre activité hémostatique, et simultanée à celle énoncée ci-dessus, va potentialiser l'arrêt du saignement. En effet, le collagène est un facteur thrombogène naturel qui induit la voie endogène de la coagulation. De la même façon que le collagène endogène, le collagène exogène (c'est à dire celui apporté par la compresse) va participer aux processus d'adhésion plaquettaire (et par conséquent d'agrégation), ainsi qu'à celui de la cicatrisation.

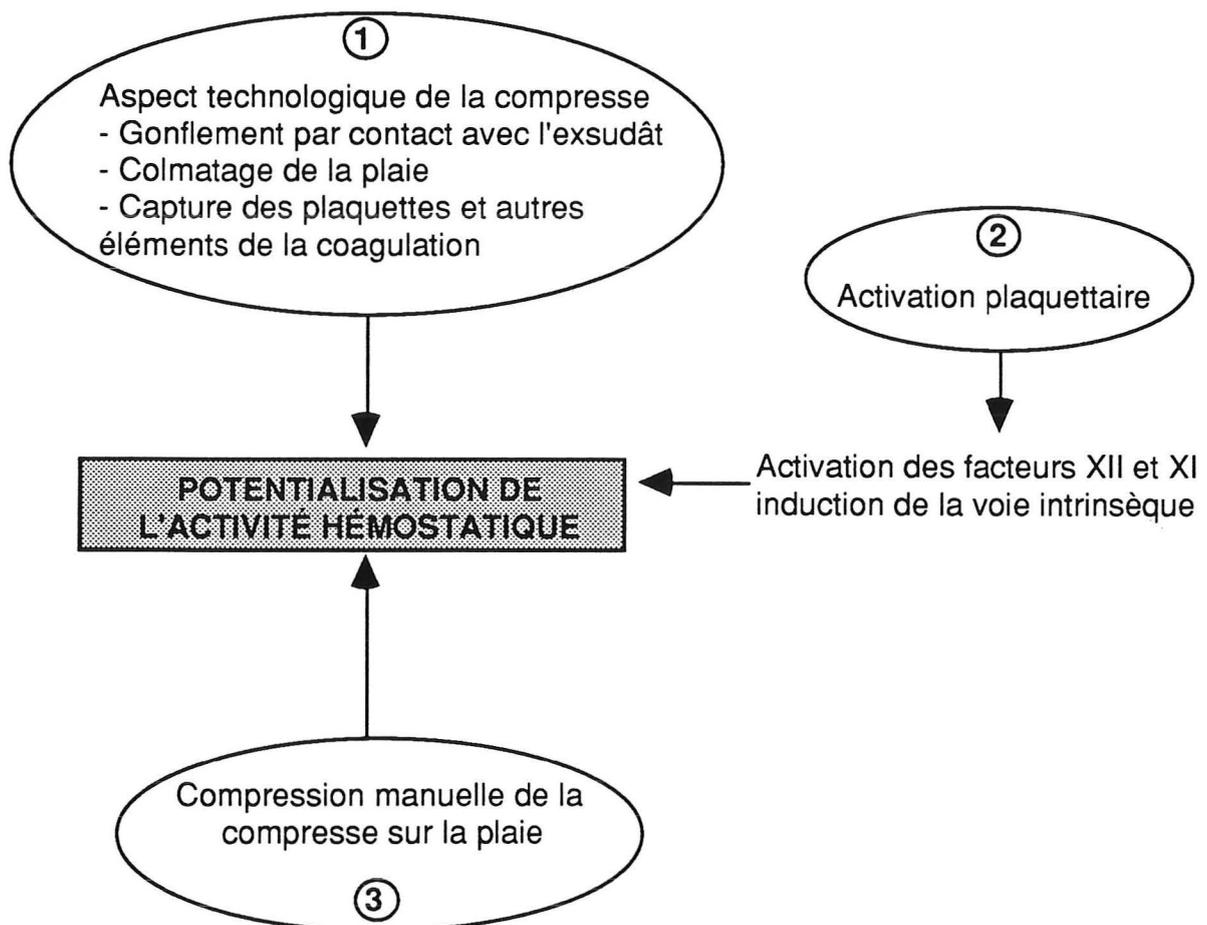
La compresse de collagène posée sur la brèche est immédiatement en contact avec l'écoulement sanguin. Le réseau poreux constitué par les microfibrilles permet aux plaquettes d'avoir une surface optimale permettant leur adhésion. Une fois prises dans ce filet, elles y restent avec une

concentration bien supérieure à celle du sang dans les conditions normales. C'est la phase d'adhésion. (56)

Peu après, (une à deux minutes), elles s'agrègent et libèrent, par phénomène de release, les facteurs plaquettaires responsables de l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation. En effet, les plaquettes stimulées en présence des facteurs contact provoquent l'activation du facteur XII par la prékallicréine en présence de KHPM. (61)

On aboutit à la formation de la fibrine et donc, au caillot fibrino-plaquettaire. (69, 46)

L'action mécanique de compression de l'éponge sur la plaie favorise aussi l'activité hémostatique.



**Schéma N° 21 : Récapitulatif des activités hémostatiques du collagène**

## II.2. L'INDUCTION DE LA CICATRISATION

Une fois l'arrêt du saignement effectué, commence le phénomène de cicatrisation.

La multiplication des fibroblastes est accélérée d'une part par certains activateurs libérés par les plaquettes (35), et d'autre part par le tampon de collagène qui sera utilisé par les fibroblastes comme une matrice qui favorise la multiplication.

Cette matrice sera aussi un guide pour la croissance capillaire. Ceci a été vérifié par des études histologiques montrant une haute prolifération cellulaire au niveau de la surface interne de la compresse. (69)

## II.3. BIODÉGRADATION DU CAILLOT DE COLLAGÈNE

Seul le collagène natif a la propriété d'être biodégradable. En effet, plus on assiste à la création de liaisons entre les molécules de collagène, moins celui-ci pourra être résorbé.

Une étude comparative entre le collagène et la cellulose oxydée a été effectuée par les professeurs A. Boukari, Ch. Diss et R. Haag de l'UER d'odontologie de Strasbourg.

Cette étude montre qu'avec le collagène, 24 heures après une extraction dentaire, les berges fibromuqueuses sont bien rapprochées et sans signes de souffrances. 8 jours après, le site d'opération révèle une très bonne tolérance ainsi qu'un aspect de la plaie tout à fait acceptable.

Par contre, les plaies soumises à de l'oxycellulose ont, 24 heures après l'opération, un aspect nettement moins beau. Les berges sont beaucoup plus turgescents et l'on peut voir des restes de matériau hémostatique.

Ceci confirme les dires de Chapvil et coll. qui en 1973 indiquaient une amélioration rapide du cycle de fermeture de la plaie suite à l'utilisation de collagène. (12, 42)

### Explications

La dégradation progressive du collagène se fait par deux mécanismes distincts

- 1- Par destruction enzymatique
- 2- Par phagocytose

1- La chaîne protéique du collagène, en raison de sa structure hélicoïdale, ne peut pas être scindée par des enzymes protéolytiques. Elle ne pourra être attaquée que par des enzymes spécifiques : les collagénases. (8, 49, 35)

Ces enzymes auraient une action en deux temps. Dans un premier temps on assisterait à l'attaque des chaînes protéiques au 3 / 4 de leur longueur à partir de l'extrémité N-terminale, puis, dans un deuxième temps, à la coupure des liaisons et à la destruction de la structure hélicoïdale.

Les fibrilles de collagène restantes sont attaquées par des enzymes lysosomiales relarguées dans le milieu par les cellules inflammatoires telles que les macrophages et les granulocytes. Ces enzymes sont les collagénases et l'aminopeptidase. A elles deux, elles digèrent complètement le collagène.

Les fibroblastes ont aussi une activité type collagénase. Le temps de digestion sera fonction du poids moléculaire. Plus le poids est élevé, plus le temps mis pour la digestion est long. (69). Le temps moyen de résorption est de trois semaines environ.

Ce phénomène de biodégradation stimule l'activité des fibroblastes et induit de ce fait une cicatrisation rapide.

## 2- La Phagocytose

Les cellules capables de phagocyter vont terminer de nettoyer la plaie des fibrilles de collagène restantes.

En conclusion, la biodégradabilité et la biocompatibilité du collagène permettent de dire qu'il peut être appliqué sur n'importe quel site anatomique.

## **II.4. INDICATIONS ET UTILISATIONS**

### **II.4.1. Indications**

Les indications du collagène sont surtout d'ordre chirurgical :

- Hémorragies viscérales.
- Neurochirurgie.
- Chirurgie vasculaire, osseuse, O.R.L., dentaire. (49)

L'autorisation de mise sur le marché des compresses stériles de collagène spécifie leur utilisation dans les cas suivants:

- Hémostase lorsque celle-ci est non réalisable ou pas souhaitable par des moyens conventionnels.
- Hémorragies diffuses, capillaires, en nappe.
- Hémorragie des tranches parenchymateuses ou des organes déchirés.
- Hémorragie à travers une prothèse.
- Hémorragie de sutures vasculaires. (35)

#### **II.4.2. Indications particulières**

Le collagène n'est pas contre indiquée chez les hémophiles. C'est pourquoi on peut l'utiliser sans problème.

En 1977, Evans note une efficacité du collagène chez un hémophile.

En 1976, Zucker et Mason ont obtenu des résultats positifs sur un sujet atteint de la maladie de Willebrand.

En 1979, Parkins et coll. obtiennent des résultats chez un patient atteint de la maladie de Glanzman. (12)

#### **II.4.3. Utilisations et formes galéniques**

##### **II.4.3.1. Utilisations**

Il faut commencer par effectuer un nettoyage soigneux de la plaie avant l'application de la compresse.

Dans le cas d'une forme poudre, il faudra saupoudrer en couches superposées jusqu'à ce que la plaie soit complètement recouverte. Les applications devront se faire en couches très minces, il est possible ensuite d'effectuer, à l'aide d'une gaze de collagène, un geste de compression durant 2 à 5 minutes.

L'usage de la compresse est indiqué pour induire une hémostase sur des plaies profondes telles que des cavités kystiques.

L'usage de la poudre est plutôt indiqué sur des surfaces suintantes ou peu accessibles.

Comme il a été dit ci-dessus, les deux formes sont parfois utilisées en même temps, par exemple en cas d'hémorragies diffuses.

Sa biodégradabilité étant bonne, il est inutile de retirer l'implant pendant la cicatrisation.

Le collagène peut être associé sans problème à des antibiotiques, il n'existe pas d'incompatibilité.

Par contre, il est nécessaire de prendre certaines précautions pendant son utilisation, entre autre il faut utiliser des instruments très secs car, une fois mouillé, le collagène colle aux doigts et aux ustensiles.(12)

#### II.4.3.2. Autres utilisations

Dans les cas suivants, c'est plutôt l'activité cicatrisante qui est recherchée :

- Le collagène injectable est utilisé en chirurgie esthétique pour regonfler le pli des rides, ce qui permet de les atténuer. Il est aussi employé dans le traitement esthétique des becs de lièvre, du contours des lèvres et des greffes de peau.

Ce collagène est un collagène bovin responsable de 3 % des réactions d'hypersensibilité bien qu'un test systématique soit effectué avant l'intervention.

- Le collagène sous forme de compresse est appliqué sur des lésions type brûlures, à titre de peau de substitution. (35)

#### II.4.3.3. Formes galéniques

- PANGEN® (17)

Formes compresses

- 5 X 7 X 0,6 cm contenant 0,3 g de collagène. Boîtes de 10 compresses.

- 2,5 X 3,5 X 0,6 cm dosé à 0,07 g de collagène. Boîtes de 10 compresses.

- 10 X 7 X 0,3 cm dosé à 0,3 g de collagène. Boîtes de 10 compresses.

- 1,3 X 1,3 X 1 cm (cube) dosé à 0,026 g de collagène. Boîtes de 24 compresses.



Forme poudre

- Boîte de 10 flacons poudreurs stériles dosés à 0,4 g (46).
- Conservation 3 ans. Agréé collectivité.

- COLGEN®

Forme compresses non tissées

- 5 X 3 cm : Boîte de 10 compresses dosées à 0,128 g.
- 5 X 7 cm : Boîte de 10 compresses dosées à 0,298 g.
- 10 X 12 cm : Boîte de 5 compresses dosées à 1,020 g.

Forme poudre

- Boîte de 10 flacons dosés à 0,4 g. Conservation 5 ans à température ambiante.

A l'étranger d'autres spécialités existent présentant le collagène sous forme de solution, de dispersion, de gel ou de film.

## **II.5. POSOLOGIE, CONTRE INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**

### **II.5.1. Posologie**

La quantité de collagène utilisée est variable. Elle sera fonction de l'étendue et de la profondeur de la plaie. (49)

### **II.5.2. Contre-indications**

La seule contre-indication est l'hypersensibilité au collagène

### **II.5.3. Effets Indésirables**

Des formations d'abcès, d'hématomes, de granulomes et même de fibroses ont été rapportées. Ceci, consécutivement à l'emploi d'une trop grande quantité d'hémostatique. (49)

## **II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

### **II.6.1. Avantages**

- Hémostatique valable. (21, 17)

- Bonne biodégradabilité. (42)
- Pas de surinfection des plaies suite à leur traitement par le collagène En effet, par ces propriétés physico-chimiques, il entraîne un afflux de globules blancs au niveau de la plaie.
- Très bonne activité cicatrisante.
- Utilisation possible en cas de maladies hypocoagulantes.
- Compatible avec l'utilisation d'antibiotiques.
- Utilise peu de produit.

### **II.6.2. Inconvénients**

- Peut provoquer une réaction d'hypersensibilité rapide chez certains patients.
- La manipulation instrumentale est difficile et doit se faire dans des conditions parfaitement anhydres.

## **III. CONCLUSION**

On peut conclure que le collagène est un très bon hémostatique. L'évolution de son champ d'application se fera dans le sens où son application sera conjointe avec un autre hémostatique de contact. En effet, il est déjà courant d'associer une forme poudre avec une forme compresse.

En chirurgie dentaire, pour permettre l'hémostase au niveau d'une alvéole profonde, on saupoudre le fond de l'alvéole avec une poudre de collagène et on comble l'orifice par une gaze d'oxycellulose.

Enfin, les laboratoires Immuno France indiquent de plus en plus l'association COLGEN®/TISSUCOL® (colle de fibrine). Cette colle a pour effet d'activer l'hémostase mais aussi de combler la plaie. Le collagène, en poudre ou en compresse, aura la propriété de colmater les contours de la plaie. Il est, en effet, intéressant de potentialiser les activités hémostatiques des différents produits en associant leurs propriétés ainsi que leurs formes galéniques.

**SOLUTION COLLOÏDALE DE CYTOZYME****SPÉCIALITÉ**

- HÉMOSTATIQUE ERCÉ® : Laboratoire Robert et Carrière

**I. GÉNÉRALITÉS****I.1. ORIGINE**

Le cytozime est une substance présente aussi bien dans le règne animal que végétal.

Dans le règne animal, il a été mis en évidence dans des tissus musculaires et ganglionnaires, mais aussi dans le thymus, les testicules, les plaquettes, les leucocytes et l'endothélium vasculaire.

Les propriétés hémostatiques du cytozime musculaire étaient d'ailleurs utilisées depuis longtemps sans connaître l'identité du principe actif. En effet, autrefois, en cas de saignement il n'était pas rare d'utiliser des lambeaux de muscle en application locale.

Dans le règne végétal, Summer a pu extraire un cytozime très actif à partir d'une plante appelée *Canavalia ensiformis*. (15)

Le cytozime est donc une substance ubiquitaire.

Actuellement il est extrait à partir de la matière cérébrale animale. (49)

**I.2. CHIMIE**

Le cytozime est aussi appelé Thromboplastine ou facteur III de la coagulation. C'est un complexe macromoléculaire de nature lipoprotéique.

Sa structure se divise en une fraction glycoprotéique (apoprotéine III) constituée d'une seule chaîne et de poids moléculaire voisin de 50 KD et d'une fraction lipidique dont la partie active est constituée de

phosphatidyléthanolamine et de phosphatidylcholine (fractions de structure proche de celle du groupe des céphalines). (61)

### **I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES**

D'après de nombreux chercheurs comme Hayen et coll. (15) qui sont à l'origine de sa découverte, le cytozème serait soluble dans les solutions lipidiques et aurait une fraction soluble dans l'alcool absolu renfermant tous les azotes aminés (caractéristique des céphalines) et une fraction insoluble dans l'acétone.

D'autre part, son chauffage à une température de 100°C ne produit aucune altération.

## **II. UTILISATION**

### **II.1. MODE D'ACTION**

Il est bien connu que la thromboplastine (cytozème) est un facteur d'initiation de la coagulation. Une lésion vasculaire induit la libération de thromboplastine tissulaire. En contact avec le sang, elle se lie au facteur VII et au calcium circulant, formant ainsi un complexe capable d'activer le facteur X de la coagulation.

La thromboplastine est le facteur d'initiation de la voie extrinsèque de la coagulation. Un apport massif en thromboplastine sur la brèche accélère considérablement le processus de la coagulation (Cf. Schéma de la coagulation )

Par contre en ce qui concerne son activité lorsqu'il est administré per os, elle reste encore sujette à hypothèse (15).

En effet, comment le cytozème peut-il garder son activité hémostatique après avoir passé la barrière digestive ?

Une solution à ce problème pourrait être la structure chimique du cytozème. En effet, la fraction moléculaire soluble dans l'alcool absolu reste tout aussi active que le cytozème lui même. Ceci permet d'avancer l'hypothèse de Zun qui est : "parmi le groupe des phosphatides, seul le groupe des céphalines a une activité cytozymique proprement dite, les lécithines, n'intervenant pas dans la genèse de l'agent qui transforme le fibrinogène en fibrine, potentialiseraient simplement leur action." (15)

## II.2. FORMES GALÉNIQUES

Deux formes seulement sont utilisées:

- En ampoules buvables :

Présentées dans un coffret de 6 ampoules de 10 ml chacune et dosées telles que 10 ml de solution lipocolloïdales de cytozime soit titrée physiologiquement pour que 1 ml de solution soit capable de coaguler 20 ml de sang en 20 secondes.

- En mèches imprégnées de produit.

Les voies intra-veineuses et sous-cutanées n'ont pas fait l'objet de forme galénique. En effet, la voie parentérale est formellement contre indiquée, le cytozime s'est révélé toxique par cette voie produisant non seulement une douleur très vive au point d'injection mais aussi une raideur passagère du membre.

## II.3. POSOLOGIE

Le mécanisme d'action par voie orale étant peu connu, le calcul d'une posologie de manière rigoureuse est donc très difficile. (15) C'est pourquoi les ampoules de la spécialité HÉMOSTATIQUE ERCÉ® sont dosées par rapport à un témoin tel que 10 ml de solution lipocolloïdale de cytozime coagule 200 ml de sang en 20 secondes.

On prévoit donc pour une posologie générale : 10 ml de solution par jour pendant 3 à 4 jours.

Dans certains cas particuliers, la posologie est variable.

Pour des soins préopératoires (surtout O.R.L.) on préconise 10 ml par jour les trois jours précédant l'intervention.

Pour des soins post opératoires : 10 à 20 ml de solution en 24 H.

Pour les épistaxis : 10 à 20 ml en 24 heures et au besoin associer localement un méchage.

Pour les métrorragie : 10 ml par jour pendant les trois jours qui précèdent la date présumée des règles avec possibilité d'augmenter la posologie si besoin.

Dans le cas des hémorragies graves, il est préférable d'avoir recours à des moyens hémostatiques plus performants. Aucun incident toxique n'a été relevé suite à une administration importante, elle est sans danger. C'est d'ailleurs un des rares hémostatiques administrable par voie orale qui soit en vente libre.

#### **II.4. INDICATIONS**

L'application locale a été pendant longtemps la seule voie utilisée. Elle reste encore la voie d'administration prépondérante avec de très bon résultats. L'administration per os s'est avérée très efficace et sans danger, de ce fait les champs d'applications ont été élargis.

En applications locales, le cytozime est utilisé pour les épistaxis, les hémorragies en nappe et autres saignements cutanéomuqueux.

Administré per os, il est utilisé en préparation chirurgicale pour les hémoptysies ou encore pour des hémorragies d'origines gynécologiques.

#### **II.5. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

##### **II.5.1. Avantages**

C'est un hémostatique de qualité qui s'administre, au besoin, per os sans danger, aucun effet secondaire n'ayant été relevé.

##### **II.5.2. Inconvénients**

Sa posologie est peu précise

### **III. CONCLUSION**

Ce qui caractérise le cytozime, c'est son aspect hypothétique, tant au point de vue de son mode d'action par voie orale que de ses posologies.

Tous les critères qui le caractérisent sont peu précis mais il reste tout de même très efficace par son activité directe sur le mécanisme de la coagulation.

## **LES GÉLATINES**

### **SPÉCIALITÉ**

- SPONGEL® réservé à l'usage hospitalier

#### **I. GÉNÉRALITÉS**

##### **I.1. ORIGINE**

La gélatine est une substance protéique de même type que celle des collagènes. Tout comme ces derniers, la matière première est extraite du veau.

La gélatine est fabriquée à partir d'un isomère de l'ossein, molécule présente dans les os, les tendons, les cartilages et les tissus conjonctifs. Cet isomère, chauffé à l'autoclave en présence d'eau à 120°C, est à la base de la fabrication de la gélatine. Elle est donc le résultat d'une hydrolyse partielle des matières premières d'origine protéique.

##### **I.2. PHYSICO-CHIMIE**

La gélatine est :

- Incolore, inodore et insipide.
- Insoluble dans l'eau froide.
- Soluble dans l'eau chaude par ébullition prolongée.
- En présence du réactif de Millon il ne doit pas y avoir de coloration, c'est à dire pas de groupement tyrosine.

Sa pureté sera mise en évidence par sa non coloration en présence du soluté de Millon. En effet, ce réactif met en évidence les radicaux tryptophanes.

Mise dans l'eau froide, la gélatine a la propriété de gonfler en absorbant 5 à 10 fois son poids en eau, pour donner une masse gélatineuse. Dans l'eau chaude, elle va se dissoudre pour donner une solution colloïdale qui prendra en masse après refroidissement.

Lorsque l'on fouette une solution pure de gélatine, on obtient une masse poreuse qui, même après séchage, conserve sa structure aérée. Celle-ci une fois stérilisée permet d'obtenir une éponge de gélatine souple et flexible.

Cette éponge a des propriétés d'hydrophilie accrues. 9 mg d'éponge absorbe environ cinquante fois son poids en sang. C'est pourquoi ce sont les éponges de gélatine qui sont commercialisées sous le nom de SPONGEL®.

L'éponge de gélatine n'est pas friable, elle peut être facilement coupée aux dimensions voulues.(49)

## **II. UTILISATION**

### **II.1. SITE D'ACTION**

Découpée à la dimension de la brèche, l'éponge de gélatine posée sur la plaie pourra exercer ses propriétés hémostatiques.

Son site d'action est uniquement la plaie. Elle n'active, ni induit aucune réaction chimique.

### **II.2. MODE D'ACTION**

La porosité de ce produit permet une importante absorption sanguine donnant une masse visqueuse. L'éponge devient volumineuse et va adhérer parfaitement aux contours de la lésion. La gelée ainsi formée à la propriété de colmater, tel un bouchon, toute la plaie.

L'écoulement sanguin est fortement ralenti. Ce simple phénomène physique permet d'avoir une haute concentration en facteurs de la coagulation au niveau de la surface. On obtient donc une forte concentration en plaquettes, suivie de leur adhésion et de leur agrégation permettant la libération de thromboplastine, elle même stimulant la formation de thrombine.

En quelques minutes, le bouchon de gélatine sera d'autant mieux fixé à la plaie que la fibrine précipite tout autour du tampon, entre la marge cutanée et la pellicule de gélatine.

Un caillot fibrino-plaquettaire est formé, le saignement est arrêté.

Ce que l'on peut dire, c'est que l'action de cette éponge de gélatine est surtout due à l'importante augmentation de sa viscosité induite par le contact sanguin.

Il est important de souligner que la gélatine, étant un collagène dénaturé, n'a plus le pouvoir d'induire l'agrégation plaquettaire comme peut le faire le collagène.

Une étude a été réalisée par les Professeurs E. Solhiem, O.G. Anfisen, H. Holmsen et E. Bergen en Norvège.

Ce travail montre l'action de différents hémostatiques locaux sur l'activation plaquettaire. Les chercheurs utilisent une solution saturée d'hémostatique local redissoute dans 0,15 M de chlorure de sodium. Le tout est homogénéisé par ultrasons.

En même temps, le sang frais est recueilli chez plusieurs patients et mis en solution avec du citrate de sodium. Après centrifugation de la solution, un concentré plaquettaire est obtenu. C'est sur ce concentré que l'expérience est réalisée.

200 µl de concentré plaquettaire sont mélangés à 50 µl de solution hémostatique. La solution obtenue est comparée à un témoin contenant 200 µl de concentré plaquettaire mélangés à 50 µl de chlorure de sodium 0,15 M. Les deux tubes sont connectés à un système agrégométrique traduisant l'agrégation plaquettaire sous forme de graphique.

Dans la suite de l'expérience, adrénaline et ADP (agonistes plaquettaires) sont ajoutés en concentrations variables dans la solution à analyser.

#### Résultats :

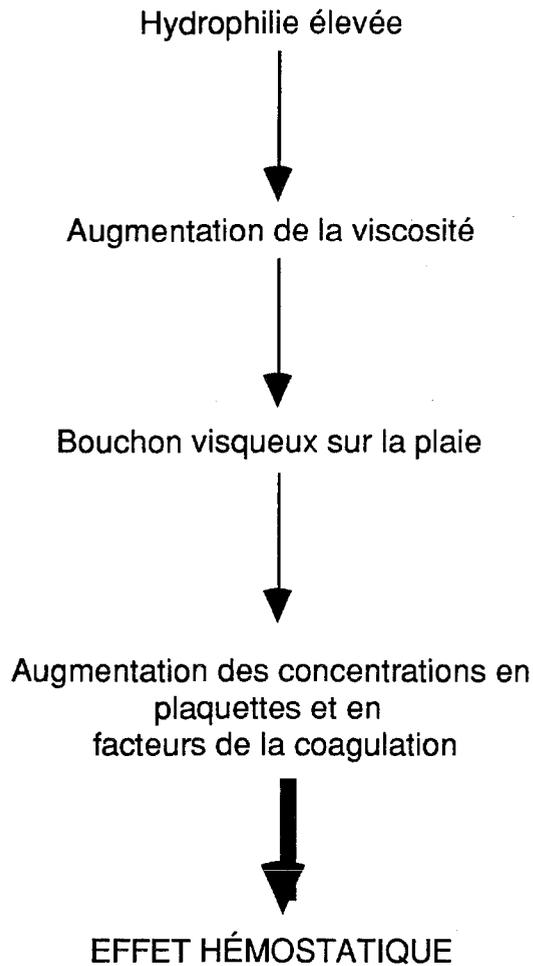
La gélatine seule n'induit aucune agrégation. Suite à l'adjonction d'ADP ou d'adrénaline on constate un faible pouvoir d'agrégation de la gélatine par rapport au collagène. Ce dernier donne une réponse très marquée.

On peut en déduire que la gélatine permet simplement de concentrer sur place les plaquettes et les facteurs de la coagulation, mais n'induit qu'une très faible agrégabilité plaquettaire. (66)

On a aussi montré qu'à part le phénomène de compression que l'on peut obtenir avec un cube d'éponge de gélatine, la forme galénique n'a que peu d'influence sur le mode d'action hémostatique. En effet, une solution de gélatine déposée sur la plaie induit les mêmes résultats qu'une solution imbibée sur une compresse.

En fait le mode d'action des gélatines est tout à fait physique et mécanique. (49)

En résumé on a :



**Schéma N° 22 : Mode d'action hémostatique de la gélatine**

### II.3. RÉSORPTION TISSULAIRE

On a montré que la résorption tissulaire de la gélatine est assez longue. Cette résorption commence le sixième jour après l'implantation de l'éponge. Durant les cinq premiers jours, elle reste intacte, l'éponge est imbibée de sang et adhère aux tissus lésés.

La résorption maximale a lieu le douzième jour. La masse gélatineuse est envahie de fibroblastes et de lymphocytes. Un néotissu ainsi qu'un important phénomène de phagocytose se met en place. Au bout du seizième jour, on ne retrouve plus de fragments macroscopiques qui ont été éliminés par phagocytose et par digestion par des enzymes protéolytiques. Il apparaît un tissu fibreux hautement vascularisé.

Un phénomène de cicatrisation prend donc place. Tout est achevé en cinq à six semaines.

En conclusion on note une longue mise en route du processus de résorption d'où un retard important de l'élimination totale de l'éponge de gélatine et donc, un retard de cicatrisation du tissu.

## **II.4. FORMES GALÉNIQUES**

Ce produit est réservé à l'usage hospitalier  
Il se présente sous forme de barrettes de tailles variables.

## **II.5. INDICATIONS, CONTRE INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**

### **II.5.1. Indications**

L'éponge de gélatine est utilisée dans de vastes domaines

- Chirurgie viscérale
- Chirurgie O.R.L.
- Saignements en nappe ou hémorragies abondantes .
- Elle agit comme substitut du tissu détruit.

### **II.5.2. Indications particulières**

- On peut l'utiliser pour provoquer des embolies artérielles en aval de zones traitées par chimiothérapie.
- Elle est l'un des composants de la colle hémostatique GRF : Gélatine - résorcine - formaldéhyde. (Cf. partie III) (49)

### **II.5.3. Effets indésirables**

Extraite de tissus animaux, elle peut être porteuse de germes comme par exemple celui du tétanos.

En chirurgie de l'oreille, elle forme une masse amorphe induisant une réaction inflammatoire, ce qui provoque une réaction de la membrane tympanique.

En chirurgie cérébrale, elle peut induire la formation de granulomes qui augmentent la pression intracrânienne.

## **II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

### **II.6.1. Avantages**

- Hémostatique valable
- Sa consistance élastique permet une préformation et une meilleure adaptation à l'anatomie de la brèche.
- Elle n'est pas toxique.
- Elle peut être additionnée à d'autres produits hémostatiques.
- Produit dépourvu d'antigénicité.

### **II.6.2. Inconvénients**

- Résorption lente.
- N'induit pas d'activation plaquettaire.
- Utilisation délicate en otochirurgie et en chirurgie cérébrale.
- Elle retarde la cicatrisation.
- Elle n'adhère jamais totalement à la plaie et il y a toujours présence d'un saignement résiduel.
- Elle peut être responsable de fibroses suite à des adhésions. Ceci a été relevé au niveau péri urétéral.
- Totalement dépourvue d'activité antibactérienne.

## **III. CONCLUSION**

L'éponge de gélatine est un hémostatique intéressant du fait qu'elle absorbe rapidement une grande quantité de sang.

Par contre son utilisation doit être réduite à de petits saignements ou à de très petites opérations chirurgicales. En effet, sa résorption est trop lente, et cela peut entraîner les complications suivantes :

- Fibroses.
- Rétraction de la membrane tympanique.
- Augmentation de la pression intracrânienne.

Ce produit peut être utilisé à l'officine pour traiter de petits saignements, mais son utilisation en chirurgie doit être réfléchie.

## **LA THROMBINE**

### **SPÉCIALITÉS**

- Thrombase houdé 100<sup>®</sup> : Laboratoire Houdé.
- Thrombase houdé 500<sup>®</sup> : Laboratoire Houdé.
- Autres produits : voir chapitre des colles biologiques

Les deux premières spécialités ne sont actuellement plus sur le marché, mais l'importance de leur mode d'action ainsi que leur utilisation dans les colles biologiques exige, malgré tout, une étude approfondie.

### **I. GÉNÉRALITÉS**

#### **I.1. ORIGINE**

L'existence de la thrombine a été mise en évidence par Schmidt en 1890. En 1933, Mellanby introduit des préparations à base de thrombine en thérapeutique. C'est en 1943 que de fortes concentrations en thrombine bovine stérilisée furent mises sur le marché en tant qu'hémostatique.

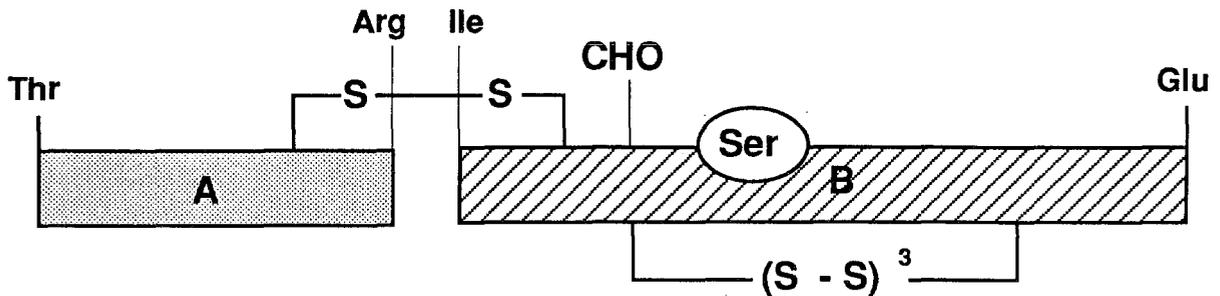
Aujourd'hui, elle est fabriquée à partir de prothrombine animale bovine ou équine, qui est activée par de la thromboplastine tissulaire en présence de chlorure de calcium. La thrombine qui en résulte est stérilisée par filtration puis lyophilisée. (49)

#### **I.2. STRUCTURE CHIMIQUE**

La thrombine est une enzyme de type sérine protéase et de structure glycoprotéïque. Elle est composée de deux chaînes protéiques A et B reliées entre elles par un pont disulfure. Elle contient en tout 308 acides aminés et son poids moléculaire est de 38 000 Daltons.

La chaîne A comporte 49 acides aminés et son poids moléculaire est de 6 000 Daltons.

La chaîne B comporte 259 acides aminés et son poids moléculaire est de 20 000 Daltons. C'est cette seconde chaîne qui comprend le groupement sérine.



**Schéma N° 23 : Structure générale de la thrombine (61)**

## II. UTILISATION

### II.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE

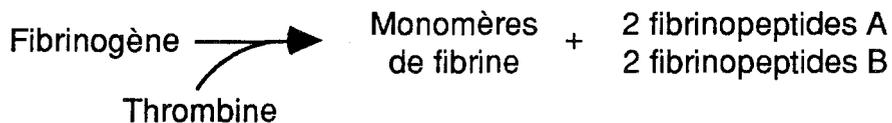
A l'état normal, la thrombine circule dans le sang sous la forme d'un proenzyme : la prothrombine. (Voir 1<sup>ère</sup> partie)

L'apport local de thrombine court-circuite la cascade de réactions en amont ce qui permet la transformation rapide du fibrinogène en fibrine in situ et l'accélération du processus feed back positif.

#### II.1.1. Transformation du fibrinogène en fibrine

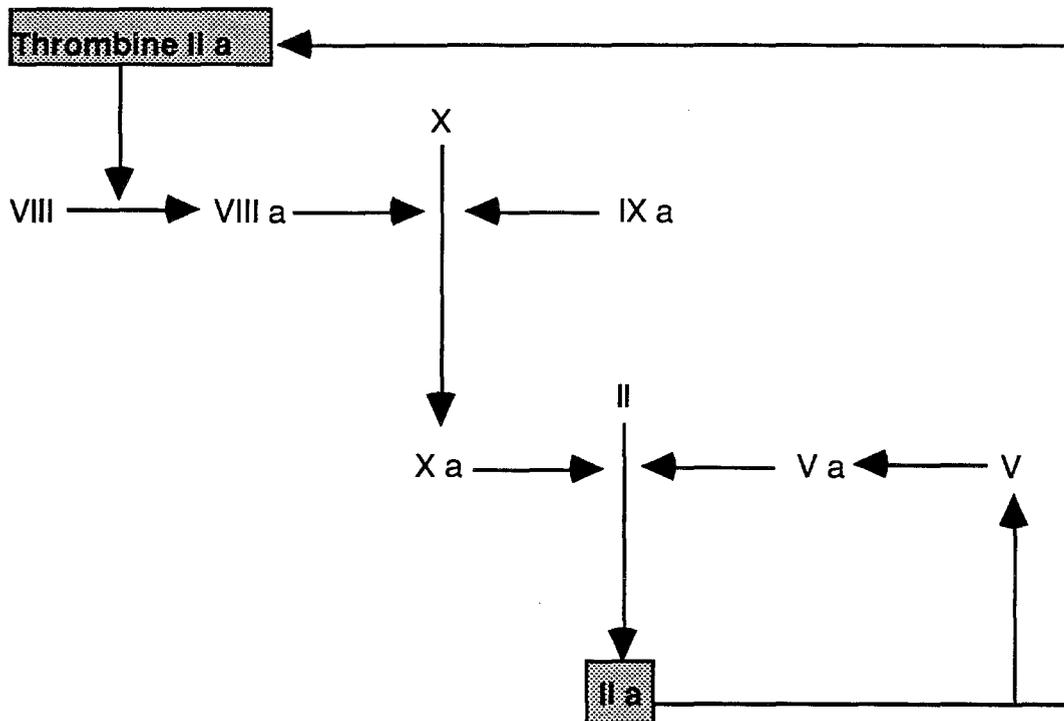
La thrombine agit sur le fibrinogène par hydrolyse partielle donnant lieu à la formation de monomères de fibrine et des fibrinopeptides A et B.

On assiste donc à l'activation de la fibrinoformation :



### II.1.2. Accélération du processus feed back positif

La thrombine est un activateur des facteurs V et VIII, ces facteurs étant eux mêmes à la base de l'activation de la prothrombine en thrombine d'où un effet feed back positif permettant l'augmentation rapide du taux de thrombine in situ. Ceci est régulé par la protéine C.



**Schéma N° 24 : Accélération du processus feed back positif**

### II.1.3. Activation du facteur XIII

La thrombine, en présence de calcium ionisé, active le facteur XIII en XIII a. Ce facteur XIII a permet le transformation des liaisons hydrogènes existantes entre les monomères de fibrine en liaisons covalentes selon une réaction de transamidation.

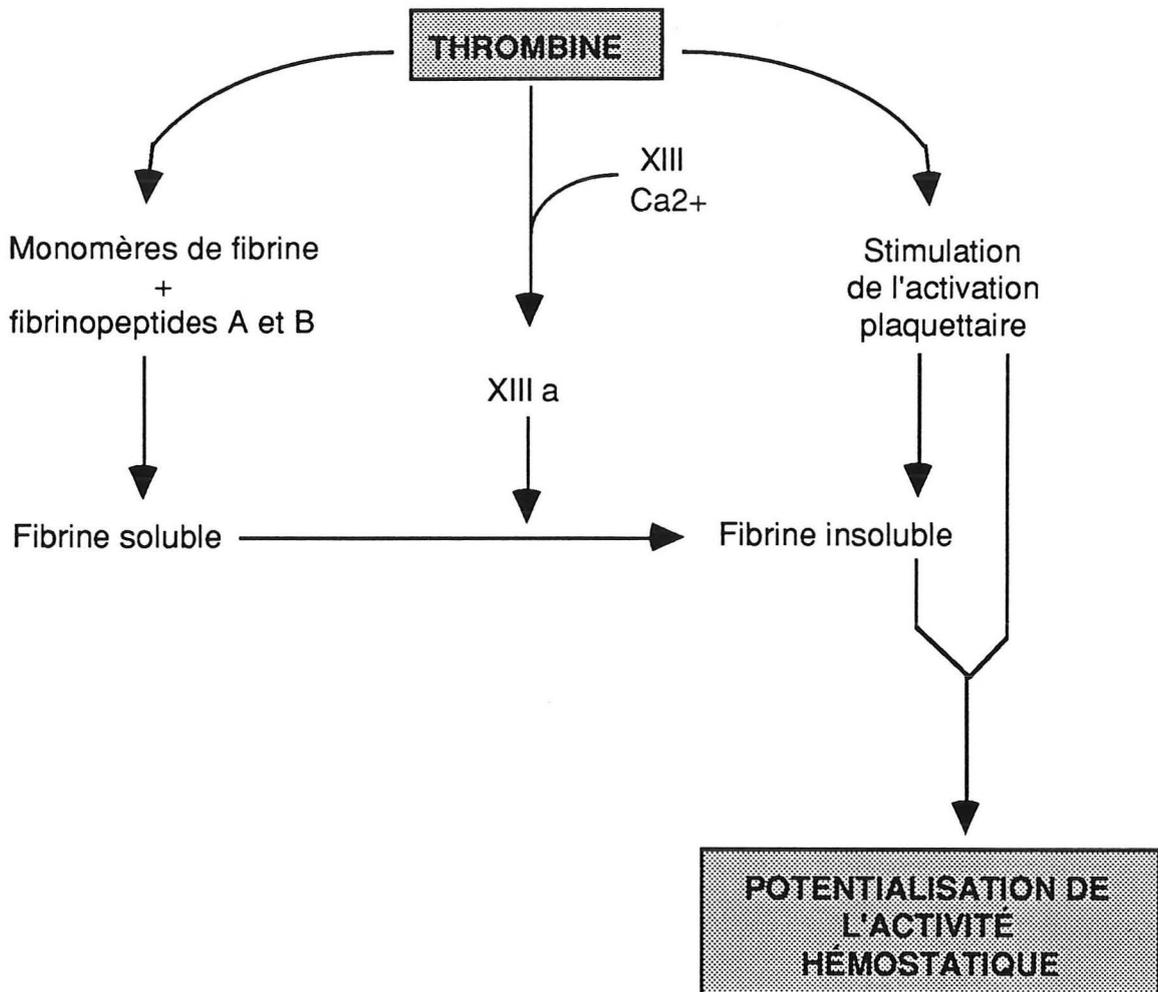
Suite à cela, il y a apparition de fibrine insoluble. (61)

### II.1.4. Rôle au niveau de l'activation plaquettaire

La thrombine fait partie avec l'ADP, le collagène, le TXA2 et l'adrénaline des inducteurs de l'activation plaquettaire.

Cette activation conduit à l'agrégation et au phénomène de release plaquettaire.

En résumé on a le schéma suivant :



**Schéma N° 25 : Récapitulatif des modes d'actions hémostatiques de la thrombine**

## II.2. RÉSORPTION PHYSIOLOGIQUE

La thrombine est diluée dans l'exsudat sanguin et est détruite par des enzymes spécifiques.

Après la coagulation, elle est absorbée par l'antithrombine III pour constituer de la métathrombine inactive. (49)

### II.3. FORMES GALÉNIQUES

#### II.3.1. THROMBASE 100®

Poudre et solution pour préparation injectable présentés dans une boîte de deux flacons lyophilisés et de deux ampoules de solvant.

Composition : - Thrombine équine 100 UM par flacon.  
- Soluté injectable isotonique de chlorure de sodium.  
5 ml / ampoules.

L'unité UM correspond à l'unité Mellamby, c'est à dire à la quantité de thrombine nécessaire à la coagulation de 1 ml de plasma oxalaté dilué de moitié, en trente seconde, à 37°C.

1 UM correspond à 2 UNIH (National Institut of Health) (Voir partie III)

#### II.3.2. THROMBASE 500®

Boîte de une ampoule et d'un flacon lyophilisé.

Composition : - Thrombine équine 500 UM par flacon.  
- Soluté injectable isotonique de chlorure de sodium.  
4 ml / ampoules.

Cette forme est nettement plus concentrée. Ceci est important car la vitesse de réaction de la thrombine est fonction de sa concentration.

Au point de vue galénique ces formes commercialisées de thrombine posent problème car il est très difficile de garder intimement la thrombine en contact avec la brèche. En effet, que ce soit la forme poudre ou solution, elles ne suffisent pas à colmater la plaie. Un support solide imbibé de thrombine serait d'usage nettement plus facile.

Ceci est impossible avec les compresses de cellulose oxydée à cause d'incompatibilités physico-chimiques, à moins que la compresse soit neutralisée par une solution de bicarbonate à 1%.

Un autre produit est utilisé avec succès en association avec la thrombine; c'est l'éponge de gélatine imbibée de thrombine, mais il n'existe pas de spécialité toute prête. (50)

D'autres produits contiennent de la thrombine dans leur composition comme les colles biologiques, mais dans ce cas la thrombine utilisée est de la thrombine humaine.

## **II.4. INDICATIONS**

On pourra l'utiliser dans tous les saignements extrêmes, cutanés ou muqueux : plaies, brûlures, épistaxis, mais aussi dans tous les saignements de champ opératoires de chirurgie viscérale, neurologique ou O.R.L.

L'ingestion de la solution est possible en cas de gastrorragies. Seule la thrombine dosée à 100 UM peut être injectée en intramusculaire pour traiter des hémorragies inaccessibles.

## **II.5. CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**

### **II.5.1. Contre-indications**

Une contre-indication absolue est l'ingestion de thrombine à des concentrations supérieures à 100 UM car il y a des risques de thromboses intravasculaires. (49)

### **II.5.2. Effets indésirables**

Il y en a très peu. Une expérience clinique a été effectuée en 1943 par Triduck R. T. and Coll. en utilisant 225 cas chirurgicaux traités soit par pulvérisation de thrombine à l'aide d'un spray ou avec une poudreuse. Les résultats furent les suivants : aucune irritation locale n'a été observée, l'utilisation répétée n'a pas induit de réactions de sensibilisation. L'application locale n'induit pas la formation de thromboses intravasculaires.

En ce qui concerne l'antigénicité de la thrombine, elle n'a pas été pleinement évaluée, mais il est possible qu'elle comporte des sites antigéniques. (50)

## **II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

### **II.6.1. Avantages**

C'est un hémostatique puissant à action rapide qui ne produit aucune réaction de sensibilisation et qui est utilisable avec un support hémostatique.

### **II.6.2. Inconvénients**

- La forme galénique est difficile d'emploi et même diminue les performances hémostatiques de la thrombine.
- L'utilisation de n'importe quel antiseptique est dangereuse car la thrombine est détruite en milieu acide.
- Il y a des contraintes de conservation. En effet, elle doit être conservée à + 4°C.

### **III. CONCLUSION**

La thrombine est un produit hémostatique à lui seul par ses activités directe sur les réactions de la coagulation. Malgré tout on peut dire aussi que la thrombine est un produit charnière entre la cellulose oxydée et la gélatine qui peuvent même l'utiliser comme support et avec les nouveaux produits hémostatiques à haute technologie qui sont les colles biologiques.

C'est donc un produit intéressant tant au niveau de son activité hémostatique qu'au niveau de ses multiples modes d'utilisation.

## **LES VENINS DE SERPENTS**

### **SPÉCIALITÉS**

-REPTILASE® : Laboratoires Merck - Clevenot

#### **I. GÉNÉRALITÉS**

##### **I.1. ORIGINE**

###### **I.1.1. Origine historique**

Depuis toujours les venins d'animaux ont intéressé l'être humain. Considérés comme des poisons, ils avaient ce côté magique et même sorcier d'induire un état de malaise voire même la mort.

Au XIXe siècle, on commença à étudier plus précisément leurs propriétés pharmacologiques.

C'est en 1936 que Von Klobresitzsky et Konning ont isolé l'hémocoagulase, principe actif de la spécialité REPTILASE®.

C'est en 1970 que fut exploitée la propriété coagulante des venins de serpents.

###### **I.1.2. Origine biologique**

L'hémocoagulase est extraite du venin d'un serpent appelé Brotrops Jararaca.

##### **I.2. CHIMIE**

L'hémocoagulase est une enzyme, elle est donc de nature protéique. Elle se décompose en deux sous unités :

- Une protéase thrombinomimétique.
- Une protéase métallo protéique complexée à un atome de zinc. Elle a une activité thrombino-plastinique incomplète.

### **I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES**

Sa masse moléculaire est de 43 000 Daltons pour la première sous unité et de 65 000 Daltons pour la seconde.

Ces molécules sont solubles dans l'eau et dans les solutions salines. Ce sont des produits thermolabiles.

## **II. UTILISATION**

### **II.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE**

L'hémocoagulase agit sur de nombreuses étapes de la coagulation. L'intensité d'action de ce produit s'explique par ses multiples points d'impacts.

#### **II.1.1. Effet sur l'antithrombine III**

Elle diminue l'effet de l'antithrombine III pendant au moins 24 heures.

#### **II.1.2. Effet sur la thrombino-formation**

Elle induit l'activation du facteur X ou facteur Stuart, du facteur VII ou proconvertine et du facteur V ou accélérine. Par conséquent il y a activation de la transformation du fibrinogène en fibrine.

#### **II.1.3. Effet sur les plaquettes**

Elle induit une augmentation de l'agrégation plaquettaire.

On a donc une accélération du déroulement de l'hémostase primaire et de la coagulation, qui entraîne une diminution des temps de saignement et de coagulation.(46)

Il est intéressant de savoir qu'il existe des venins de serpents utilisés dans un but d'hypocoagulabilité. Ce sont la Batroxobine ou l'Ancrod, appelés encore agents défibrinants. En effet, ces produits ont à la base une activité coagulante mais de type CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée).

Par conséquent, il y a surconsommation de fibrinogène et de fibrine, le sang reste donc très hypocoagulable.

## II.2. FORMES GALÉNIQUES

REPTILASE® se présente sous la forme d'une solution conditionnée dans un coffret de une ampoule de 1 ml.

Composition :      - Hémocoagulase :            1 unité Klobusitzky  
                              - Phénol                                0,003 g  
                              - Excipient Q.S.P.                1 ml

Une unité Klobusitzky correspond à la quantité d'enzyme capable de coaguler 5 cm<sup>3</sup> de sang frais de cheval décalcifié in vitro et en 10 minutes à 22°C.

## II.3. POSOLOGIE

### II.3.1. Voie injectable

C'est la voie d'administration la plus fréquente.

On utilise, chez l'adulte, 1 à 3 ampoules par 24 heures et chez l'enfant de plus de 3 ans, 1 / 2 à 1 ampoule par 24 heures.

L'injection est praticable en intramusculaire, intra-veineuse et en sous cutanée.

### II.3.2. Usage local

Le contenu de l'ampoule est imprégné sur un coton ou une compresse et sera appliqué sur la plaie pendant quelques minutes.

Voie d'administration	Délai d'action en mn	Durée d'action en H
Intra-musculaire	30 à 60	34 à 36
Intra-veineuse	15	12 à 16
Sous cutanée	30 à 60	72
Locale	immédiat	

**Tableau N° 5 : Délai et durée d'action en fonction de la voie d'administration**

## **II.4. INDICATIONS**

### **II.4.1. En usage local**

Elle sera utilisée pour les épistaxis, les plaies cutanées type coupures, brûlures et les saignements O.R.L.

### **II.4.2. Par voie parentérale**

On l'utilise en cas d'hémorragies type hémoptisies en chirurgie abdominale, oculaire, gynécologique ou O.R.L.

## **II.5. CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**

L'hémocoagulase est très bien tolérée. Aucun accident toxique ou allergique n'a encore été décrit.

Il n'existe ni contre-indications, ni effets indésirables.

## **II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

### **II.6.1. Avantages**

L'hémocoagulase est un hémostatique de valeur, ne possédant aucun effet indésirable et ayant une activité locale immédiate.

### **II.6.2. Inconvénients**

La voie parentérale nécessite un personnel approprié.  
Ce produit n'a aucune activité procicatrisante.

## **III. CONCLUSION**

L'hémocoagulase est un hémostatique intéressant tant au niveau de son mécanisme d'action qu'au niveau de son délai d'action. Son usage est surtout indiqué par voie injectable, c'est pourquoi il ne tient pas une très grande place chez les hémostatiques à usage local. Ce n'est pas un hémostatique de première intention et qui doit être présent dans toutes les trousse de secours. En effet, la forme ampoule autocassable est moins facile à manipuler qu'une ouate hémostatique ou qu'une autre forme adaptée à l'usage local.

# L'ADRENALONE

## SPÉCIALITÉS

- ADRENALONE / TÉTRACAÏNE GUILLON® des laboratoires Pharmascience

### I. GÉNÉRALITÉS

#### I.1. ORIGINE

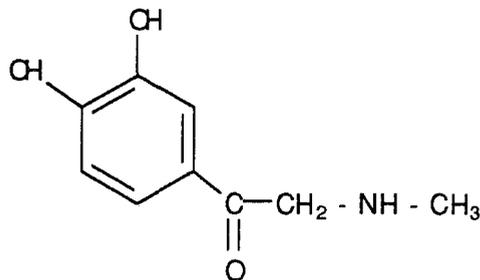
Les deux principes actifs de cette spécialité, l'adrénalone et la tétracaïne, proviennent de l'industrie chimique et sont purement synthétiques.

#### I.2. CHIMIE

##### I.2.1. L'adrénalone (Chlorhydrate de)

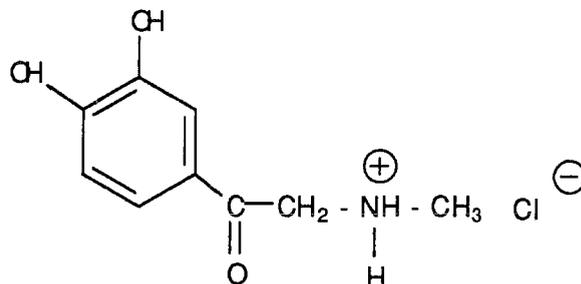
Sa formule brute est  $C_9H_{11}NO_3$ .

Sa formule développée est :

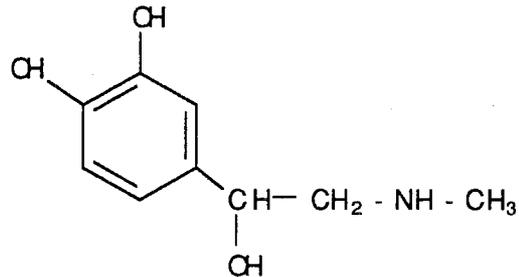


$\alpha$  (dihydroxy- 3,4 phényl)  $\beta$  - méthyl- amino- étanone

Sous forme de chlorhydrate on a :



L'adrénone possède une fonction cétone qui n'apparaît pas dans la formule de l'adrénaline, bien que leurs structures soient très proches. Il est d'ailleurs intéressant de les comparer :



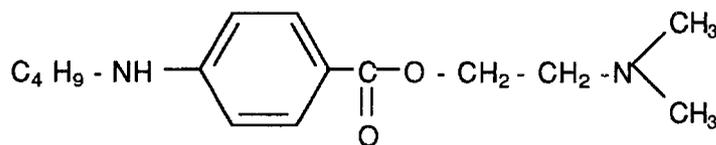
Adrénaline

On peut conclure que les formules chimiques de ces deux molécules sont très proches (64). L'adrénone, de part sa fonction cétone, a un degré d'oxydation supérieur à celui de l'adrénaline qui ne possède qu'une fonction alcool secondaire.

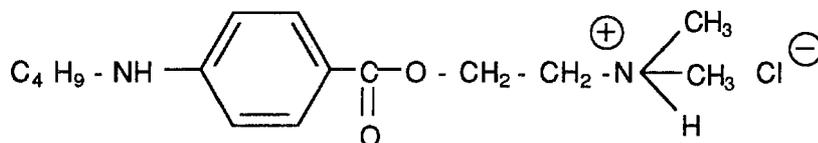
### 1.2.2. La tétracaïne (Chlorhydrate de)

Sa formule brute est  $C_{15}H_{25}ClN_2O_2$

Sa formule développée est :

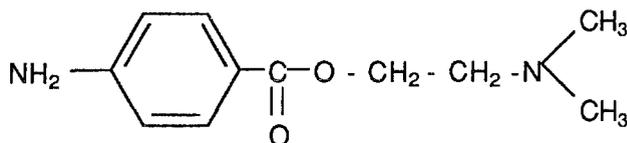


Sous forme de chlorhydrate on a :



Chlorhydrate de para butylaminobenzoyl - diméthyl - amino - éthanol

La tétracaïne est un anesthésique local à fonction ester. Le chef de file de cette série est la procaine de formule :



Il faut remarquer que, dans ce cas aussi, les deux formules sont très proches, ce qui explique leurs activités et leurs mécanisme de même type. (64).

### I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Caractères	Adrénalone	Tétracaïne
Forme	poudre cristalline	Aiguillons (cristaux)
Couleur	Blanche	Incolore
Solubilité	En milieu acide	Dans les solvants hydrophiles
pH	-	4,5 - 6,5
Incompatibilités	-	substances alcalines
Point de fusion	235 - 236 °C	-

**Tableau N° 6 : Propriétés physico-chimique de l'adrénalone de la tétracaïne**

Une réaction d'identification est importante à connaître car elle permet par une simple réaction colorée de distinguer l'adrénalone de l'adrénaline, c'est la réaction de Paget. Le substrat de cette réaction est une solution d'adrénalone ou d'adrénaline titrée au moins à 1 ‰. On ajoute le réactif qui est une solution d'hypobromite de sodium à 1%.

En présence d'adrénaline, la solution se colore dans les tons lilas, rose vif ou rouge.

En présence d'adrénalone, la solution varie du jaune pâle au jaune d'or.

## II. UTILISATION

### II.1 MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE

Dans la spécialité ADRÉNALONE - TÉTRACAÏNE<sup>®</sup>, le seul principe actif ayant une activité hémostatique propre est l'adrénalone.

La tétracaïne est un anesthésique local. Associée à l'adréalone, cette molécule permet de calmer la douleur in situ et apporte un confort supplémentaire.

### **II.1.1 La tétracaïne**

Comme tous les anesthésiques locaux, son activité est de réduire l'excitabilité de la membrane axonale. L'anesthésique local, chargé positivement par son azote cationique, va se fixer sur les pores phospholipidiques membranaires chargés négativement, et par conséquent induire une gêne stérique. La dépolarisation n'est donc plus possible.

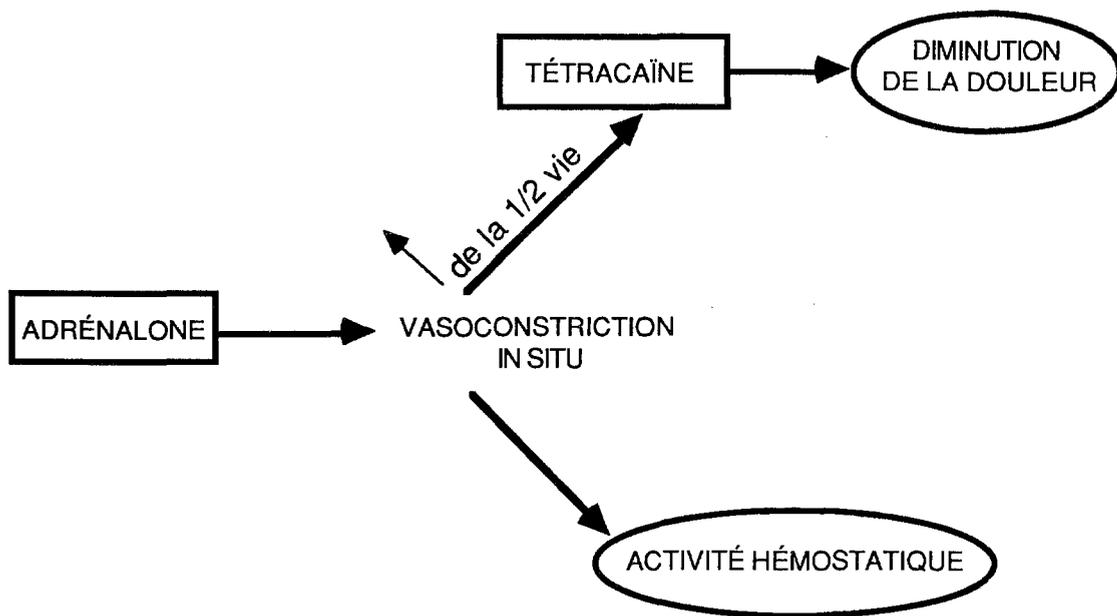
La tétracaïne est l'un des plus puissants anesthésiques de surface. Son seul défaut est qu'au niveau de son site d'application, il induit une légère activité vasodilatatrice.

### **II.1.2 L'adréalone**

Cette molécule fait partie des médicaments du système nerveux autonome apparentés aux sympathomimétiques et à l'adrénaline.

Appliquée localement, une seule des activités sympathiques est réalisable : c'est l'activité vasoconstrictrice. L'adréalone a une activité vasoconstrictrice inférieure à celle de l'adrénaline, mais d'une part elle est moins toxique, et d'autre part sa durée d'action est beaucoup plus longue.

C'est cette propriété vasoconstrictrice qui explique l'activité hémostatique. En effet, une vasoconstriction importante in situ permet de diminuer d'autant l'écoulement sanguin et donc d'amorcer la coagulation. Cette activité permet aussi de compenser la faible activité vasodilatatrice de la tétracaïne. De ce fait, la tétracaïne appliquée in situ peut rester avec une concentration active beaucoup plus longtemps. (64, 47).



**Schéma N° 26 : Récapitulatif des activités pharmacologiques de l'association adrénalone / tétracaïne**

## II.2 FORMES GALÉNIQUES

La spécialité ADRÉNALONE - TÉTACAÏNE Guillon® se présente sous la forme d'une poudre pour usage externe conditionnée dans un flacon poudreur contenant 5 grammes de produit.

Il faut noter que la forme poudre permet une activité hémostatique accélérée car elle peut absorber les exsudats sanguins plus facilement.

## II.3 COMPOSITION

- Adrénalone chlorhydrate : 0,25 g
- Tétracaïne chlorhydrate : 0,05 g
- Excipients Q.S.P. 5,00 g

Les excipients sont la pectine, l'acide borique et le borate de sodium.

## II.4 INDICATIONS

De nombreuses indications existent pour chacun des deux produits pris séparément. Par contre, en tant qu'association de principes actifs utilisés comme hémostatique local, les indications sont réduites aux hémorragies de

surface, aux hémorragies post opératoires telles que les extractions dentaires, et les épistaxis.

## **II.5 PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Il ne faut pas appliquer la poudre sur une plaie infectée. Une asepsie complète de la plaie doit être effectuée avant son application.

## **III. CONCLUSION**

L'ADRÉNALONE - TÉTRACAÏNE ® est un produit facile d'emploi mais dont l'activité hémostatique est limitée. En effet, seul le facteur vasculaire entre en jeu. Afin d'obtenir de meilleurs résultats avec ce produit il est nécessaire de répéter les applications le plus souvent possible, ce qui du point de vue pratique n'est pas très facile.

## L'EAU OXYGÉNÉE H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

### SPÉCIALITÉS

- Eau oxygénée Gifrer : laboratoire Gifrer.
- Eau oxygénée Gilbert : laboratoire Gilbert.
- Eau oxygénée Cooper.
- OGENYX® : Laboratoires Pierre Fabre et santé.

## I. GÉNÉRALITÉS

### I.1. ORIGINE

#### I.1.1. Historique

C'est en 1818 que Louis Thenard met en évidence expérimentalement l'existence du peroxyde d'hydrogène. Un siècle plus tard, Otto Mas découvre et prépare le peroxyde d'hydrogène pur.

En 1939, il est utilisé dans l'industrie textile pour le blanchiment des fibres par la société Dupont.

Actuellement son utilisation est importante dans l'industrie de synthèse de produits chimiques organiques. (23)

#### I.1.2. Origine chimique

Pour sa préparation plusieurs types de réactions chimiques sont utilisables.

##### I.1.2.1. Attaque du peroxyde de baryum par un acide

###### I.1.2.1.1. Attaque par l'acide sulfurique



### I.1.2.1.2. Attaque par d'autres acides

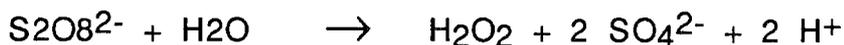
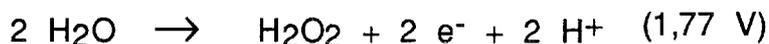
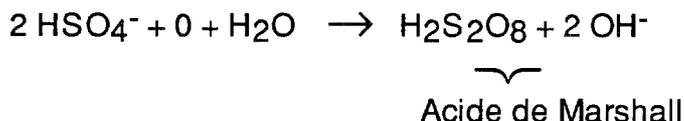
Le peroxyde de baryum peut également être attaqué par l'acide chlorhydrique (méthode de Thenard) ou encore par le dioxyde de carbone CO<sub>2</sub>, l'acide phosphorique H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> et l'acide fluorhydrique HF.

Le procédé n'a pas d'applications industrielles car les solutions obtenues sont trop diluées et le coût final du produit est trop important.

### I.1.2.2. Réactions d'hydrolyses

#### I.1.2.2.1. A partir d'un per acide

Cette réaction nécessite des conditions opératoires particulières, une anode de platine, une cathode en plomb et une température comprise entre 5 et 8°C. Le dégagement d'oxygène naissant à l'anode induit l'oxydation de l'acide sulfurique :



Le rendement de cette réaction est de 70%.

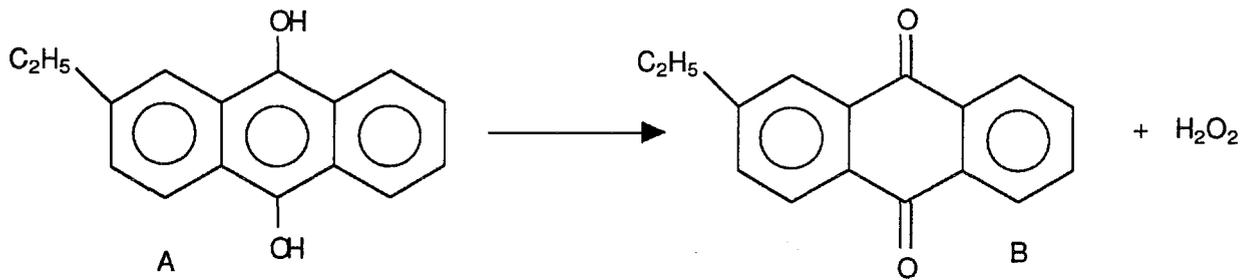
#### I.1.2.2.2. A partir d'un peroxy sulfate alcalin



Le rendement est de 85 - 90%. (23)

### I.1.2.3. Préparation par réaction d'oxydoréduction

Préparation par oxydation de l'éthyl 2 -anthraquinol 9-10 en éthyl-2 hydroanthraquinone.



Le composé B peut être régénéré en A en présence de Nickel (catalyseur) et d'hydrogène.

Actuellement c'est ce procédé qui est le plus utilisé. Cette méthode de production est responsable de 90% de la production totale du peroxyde d'hydrogène.

La vitesse de réaction et le rendement sont nettement plus importants que par électrolyse.

## I.2. CHIMIE

Le peroxyde d'hydrogène est le premier élément et aussi le plus simple de la famille des peroxydes.

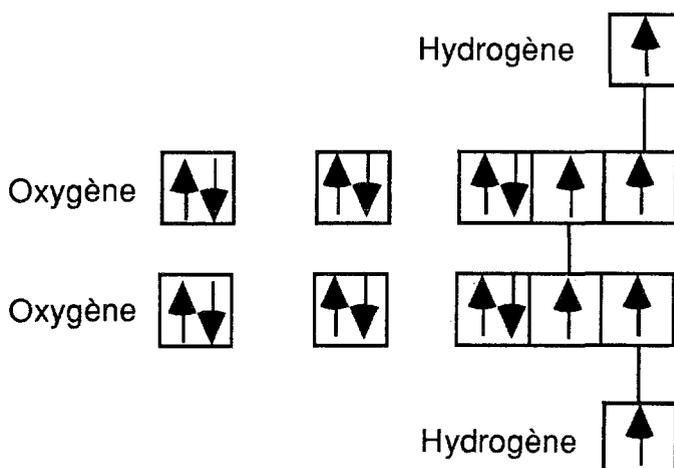
La formule générale d'un peroxyde est : R - O - O - R'

Dans le cas du peroxyde d'hydrogène on a : R = R' = H, d'où la formule :

H - O - O - H

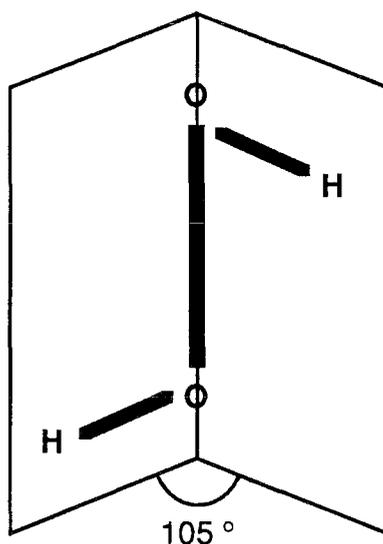
L'oxygène est ici à un degré d'oxydation -1 alors qu'il est couramment à un degré d'oxydation -2. (23)

Le schéma suivant explique les liaisons interatomiques de l'eau oxygénée en appliquant la règle de Hund.



**Schéma N° 27 : Arrangement électronique des dernières couches des atomes de l'eau oxygénée**

Structure dans l'espace du peroxyde d'hydrogène



**Schéma N° 28 : Configuration spatiale de la molécule d'eau oxygénée**

### **I.3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES**

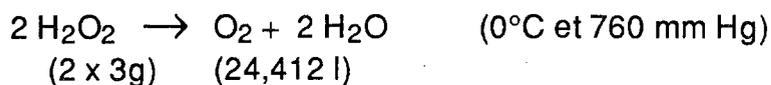
Son poids moléculaire est de 34,016 g.

C'est un produit incolore, sa saveur est métallique et piquante.

C'est un oxydant puissant. Il existe sous sa forme  $H_2O_2$  anhydre, liquide sirupeux, qui libère jusqu'à 465 fois son volume en oxygène, ou bien d' $H_2O_2$  diluée comme par exemple l'eau oxygénée à 10 volumes, qui libère 10 fois son volume en oxygène.

L'eau oxygénée à 10 volumes est composée de 3 g de peroxyde d'hydrogène pur dilué dans 100 ml d'eau purifiée. C'est la forme la plus courante.

On a la réaction :



La molécule est soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Le produit doit être conservé à l'abri de la lumière et de la chaleur.

L'eau oxygénée Codex peut être stabilisée par l'adjonction d'acide benzoïque ou salicylique inférieure à 100 ppm.

## II. UTILISATION

### II.1. MODE D'ACTION HÉMOSTATIQUE

Le peroxyde d'hydrogène n'est pas un activateur et n'a pas d'action sur le schéma de la coagulation.

Au contact du sang frais, il produit une mousse abondante; cette mousse est le résultat de l'attaque de l'eau oxygénée par une enzyme : la catalase.(31). Cette enzyme détruit le peroxyde d'hydrogène et libère de l'eau et de l'oxygène natif. L'oxygène, libéré au sein d'un milieu protéique liquide, induit la formation de cette mousse. Les protéines vont alors être dénaturées par oxydation et coagulées formant une pellicule imperméable qui se dépose sur la plaie. Le colmatage, tel une barrière, empêche l'hémorragie de continuer et par conséquent facilite l'hémostase. (33).

### II.2. FORMES GALÉNIQUES

L'eau oxygénée se présente sous forme de solutés. A l'officine nous disposons d'une part d'une solution concentrée utilisée en stockage dans le but d'être diluée. C'est une solution à 110 volumes (30% en poids), très concentrée et dangereuse. Elle est délivrée par des grossistes spécialisés dans la distribution des matières premières, comme par exemple la Cooperation Pharmaceutique Française. D'autre part, nous disposons de

solutions destinées à la vente au public, solutions à 10, 20 et 30 volumes. La solution prévue par la Pharmacopée pour un usage hémostatique et antiseptique est la solution à 10 volumes.

L'eau oxygénée doit toujours être conditionnée dans des flacons en verre teinté car elle est altérée par la lumière.

### **II.3. INDICATIONS**

#### **II.3.1. En tant qu'hémostatique**

- Epistaxis (imbibée sur une mèche de gaze).
- Saignements en nappe.
- Plaies de petite taille.
- Chirurgie dentaire (Diluée en bain de bouche).

#### **II.3.2. Autres indications**

- L'eau oxygénée a une activité antiseptique qui s'explique par deux modes d'actions. Premièrement c'est un puissant agent oxydant qui détruit les bactéries et deuxièmement elle induit la formation de mousse qui évacue et draine de façon mécanique les impuretés hors de la plaie.

- Elle est aussi utilisée à des fins esthétiques dans le blanchiment des dents et pour décolorer les poils, les duvets et les cheveux. Dans ce cas on utilise une solution à 20 ou à 30 volumes.

### **II.4. CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, PRÉCAUTIONS D'EMPLOIS**

Les solutions d'eau oxygénée vendues à l'officine ne peuvent pas provoquer de brûlures sauf s'il y a un contact prolongé avec la surface cutanée.

Elles peuvent par contre provoquer des rougeurs et une sensation de picotements.

Il faudra éviter de les mettre en contact avec les yeux car elles entraînent de graves lésions oculaires, et de les avaler car l'oxygène natif peut nécroser la paroi œsophagienne.

A noter que l'eau oxygénée 110 volumes occasionne de graves brûlures.

## **II.5. AUTRES UTILISATIONS**

Le peroxyde d'hydrogène est utilisé dans l'industrie textile et l'industrie du papier pour le blanchiment des fibres.

L'industrie chimique l'utilise aussi comme réactif ou comme catalyseur.

## **II.6. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

### **II.6.1. Avantages**

L'eau oxygénée est un produit peu cher et accessible à tous.

Elle est peu dangereuse quand elle est aux dilutions officinales.

Il faut souligner que l'activité hémostatique est complétée par une activité antiseptique. D'autre part, elle ne "pique" pas et peut être utilisée sans problème chez les enfants.

### **II.6.2. Inconvénients**

C'est un produit dont la conservation est délicate et qui a une activité hémostatique plutôt faible.

## **II.7. CONCLUSION**

L'eau oxygénée est un produit ancien possédant des activités antiseptiques et hémostatiques. Elle est à la disposition de n'importe qui pour traiter une petite plaie car elle fait très souvent partie de la trousse à pharmacie.

Son utilisation en tant qu'hémostatique pourra se faire en premier secours.

On pourra ajouter un geste de compression ou même un pansement à activité hémostatique pour compléter et potentialiser son activité.

## **PARTIE III**

# **LES COLLES HÉMOSTATIQUES**

## INTRODUCTION

La suite de l'étude des hémostatiques locaux nous amène à parler de produits plus récents appelés colles hémostatiques.

Ces matériaux peuvent être qualifiés de "locaux" car, bien qu'utilisés en chirurgie sur des plaies ouvertes, leur application se fait directement in situ.

Ces produits ont le pouvoir de colmater la brèche en formant un caillot artificiel, permettant une hémostase accélérée et une meilleure cicatrisation.

Ces produits ne sont pas soumis à une A.M.M. car ils ne sont pas considérés comme étant des médicaments.

Deux types de colles existent :

- Les colles artificielles (les plus anciennes) qui sont histotoxiques, appelées encore colles non résorbables.

Parmi elles :

- Les colles GRA (Gélatine, Résorcine, Aldéhyde).
- Les colles acryliques.

- Les colles dites biologiques extraites de produits humains purifiés. Elles utilisent la formation de fibrine in situ. Elles ne sont pas toxiques et sont résorbables.

Parmi elles :

- TISSUCOL®.
- FIBROGEL® congelé.
- Transglutine

## CHAPITRE I

### LES COLLES ARTIFICIELLES

#### I. LES COLLES G.R.A.

Les matériaux mis en commun ont la propriété de former un polymère de consistance solide.

On part tout d'abord d'un premier mélange gélatine / résorcine dans les proportions suivantes :

- Résorcine : 5 g
- Gélatine : 15 g

mélangées pendant 20 à 25 minutes avec 20 à 25 ml d'eau distillée, à une température de 40 - 55°C. (1)

Ce pré-mélange est conditionné en tubes de 5 g, stérilisés individuellement par de l'oxyde d'éthylène. Il est mis au point et conditionné à la pharmacie de l'hôpital Henry Mondor à Créteil.

Puis un second pré-mélange dans les proportions

- 9 / 10 de formaldéhyde.
- 1 / 10 de glutaraldéhyde.

#### I.1. UTILISATION

Le premier pré-mélange doit être réchauffé par contact avec de l'eau chaude stérile (45°C) pendant 20 minutes. Après l'ajout du deuxième pré mélange, on aboutit à une polymérisation des produits 60 à 90 secondes après.

A noter : cette polymérisation est très rapide et une application uniforme du produit est donc difficile.

D'autre part la toxicité du formol au niveau cellulaire explique le mode d'emploi de cette colle. On appliquera tout d'abord la solution de gélatine / résorcine sur la brèche et ensuite la solution formolée. Cette dernière, selon le cas et selon la localisation de la brèche, pourra être pulvérisée, ou appliquée à l'aide d'une seringue.

#### I.2. INDICATIONS

- Hémostase du parenchyme rénal.
- Hépatectomies.

- Chirurgie dentaire.
- Dissection de l'aorte.

### **I.3. CONTRE-INDICATIONS**

La préexistence d'un foyer infectieux est une contre-indication à l'utilisation de cette colle.

### **I.4. AVANTAGES INCONVÉNIENTS**

#### **I.4.1. AVANTAGES**

- Technique peu chère, utilisant un matériel peu compliqué. Coût : 40 Frs le tube de 5 g (port compris).
- Technique utilisable chez les patients atteints d'une anomalie de l'hémostase.
- Technique applicable en complément de sutures.

#### **I.4.2. INCONVÉNIENTS**

- La cicatrisation est ralentie : 15 à 20 jours et il y a même un risque de nécroses tissulaires.
- Cytotoxicité pour les cellules avoisinantes.
- Technique qui doit être maîtrisée parfaitement par l'utilisateur car elle est minutieuse.

### **I.5. LES COLLES GR-GLY**

Composition :	- Gélatine :	9 g.
	- Résorcine :	3 g.
	- H <sub>2</sub> O :	11 g.
	- Glycéraldéhyde :	0,3 g

Cette colle entre dans la classe des colles G.R.A., le dérivé aldéhydique n'étant plus du formol mais du glycéraldéhyde. Elle est intéressante parce qu'inerte au niveau du collagène, il n'y a donc pas existence de réaction inflammatoire après son application. (1)

## **II. LES COLLES ACRYLIQUES**

Autres molécules carbonées, les dérivés acryliques ont eux aussi la propriété de se polymériser facilement en une masse solide, d'où leur intérêt.

### **II.1. HISTOACYL BLEU**

Cyanoacrylate de n-butyl monomères (Laboratoires Bruneau). Une seule solution est utilisée dans ce cas et est utilisable tant que sa consistance reste liquide.

#### **II.1.1. Conservation**

Elle se fait au réfrigérateur à l'abri de la lumière.

#### **II.1.2. Utilisation**

Pour assurer une bonne polymérisation, il faut sortir la colle 1 heure avant son utilisation, et la laisser à température ambiante. Sur le site d'application, qui a été préalablement séché minutieusement, la polymérisation s'effectuera en 10 secondes.

De même, dans le cas de cette colle, une application en couche très mince est préconisée. En effet, lors de la réaction de polymérisation, un dégagement de chaleur important est mis en évidence, d'où l'histotoxicité de ce produit.

A noter : Herrich et Al. ont observé une importante infiltration de leucocytes au niveau des tissus sous-jacents entre le 8<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jours suivant la pose de la colle. Ceci est le témoignage d'une réaction inflammatoire, la colle est considérée comme un corps étranger. En effet, comme nous le verrons plus tard avec les colles biologiques, cette infiltration est physiologique les premiers jours après la pose de la colle et s'estompe après le 5<sup>ème</sup> jour.(62)

## CHAPITRE II

### LES COLLES BIOLOGIQUES

#### INTRODUCTION

Imiter la fibrino-formation fut toujours une idée importante pour les chercheurs car elle est la plaque tournante entre la fin du mécanisme de la coagulation et l'initiation du mécanisme de cicatrisation.

En 1909, Bergel à Berlin avait pensé, pour obtenir une hémostase locale, utiliser un caillot sanguin préformé.

En 1940, Seddon et Medawar utilisaient, à l'état expérimental, un plasma enrichi en fibrinogène et en thrombine pour réaliser des anastomoses nerveuses.

Plus tard, Matras, chirurgien maxillo-facial, utilisa pour la première fois un cryoprécipité de fibrine polymérisée.

C'est en 1972 que fut pratiquée la première anastomose nerveuse chez l'homme.

C'est en 1978, en France, que Portmann et Bebear, chirurgiens O.R.L. à Bordeaux, l'utilisèrent pour la première fois en chirurgie auriculaire. (3)

Les colles biologiques sont des produits issus de la haute technologie, et sont considérées comme des biomatériaux. En effet, leur composant sont tous d'origine humaine, évitant ainsi les problèmes de rejets et d'histotoxicité. Leur mécanisme d'action est calqué sur le mécanisme de fibrino-formation physiologique.

La haute concentration de ces produits par rapport aux taux sanguins normaux permet la formation instantanée du caillot.

Tant au niveau de leur composition qu'au niveau du matériel d'utilisation et d'application, nous pouvons qualifier ces colles de techniques de pointe en matière d'hémostase locale artificielle. D'autre part leur utilisation nécessite un personnel compétent et un matériel important. C'est pourquoi nous nous éloignons de l'utilisation officinale des hémostatiques, pour rester dans un cadre uniquement chirurgical.

Ces produits ont été ajoutés à la liste des produits sanguins par un décret datant de 1984. Ils sont préparés par les centres de transfusion sanguine, par exemple le centre de transfusion de Lille, et par l'industrie pharmaceutique, par exemple les laboratoires Immuno France.

Ils ont été introduits en Europe en 1976 et en France en 1982.

## I. TISSUCOL TVI®

### I.1. FICHE SIGNALÉTIQUE

Laboratoire : Immuno France.

Commercialisé en France en 1982.

Prix : 512 Frs T.T.C. le ml. (218,30 Frs les 0,5 ml et 1524,40 Frs les 5 ml).(45)

Remboursement Sécurité Social : 100%.

Conservation : 12 mois entre 2 et 8 °C.

Forme lyophilisée

Composition pour 1 ml reconstitué : (1, 45)

- Protéines coagulables (fibrinogène)	75 - 115 mg
- Fibronectine	2 - 9 mg
- Facteur XIII	10 - 50 U
- Plasminogène	40 - 120 µg

### I.2. PRÉSENTATION

Les produits sont donnés sous la forme d'un kit comportant :

- 1 flacon TISSUCOL® (contenant le fibrinogène)
- 1 flacon d'aprotinine à 3000 UIK / ml
- 1 flacon de thrombine 500 (prise rapide 30 secondes : 500 UI / ml)
- 1 flacon de thrombine 4 (Prise lente 3 minutes 4 UI / ml)
- 1 flacon de chlorure de calcium à 40 mmoles / l (66)

Plusieurs type de kits sont mis sur le marché :

- TISSUCOL TVI® kit 0,5 ml; volume final fibrinogène - thrombine = 1 ml
- TISSUCOL TVI® kit 1 ml; volume final fibrinogène - thrombine = 2 ml
- TISSUCOL TVI® kit 2 ml; volume final fibrinogène - thrombine = 4 ml
- TISSUCOL TVI® kit 5 ml; volume final fibrinogène - thrombine = 10 ml

### **I.3. PROVENANCE ET SÉLECTION DES BIOMATÉRIAUX**

Les composants de TISSUCOL® sont préparés à partir de plasmas humains de donneurs sains européens.

En France, en respect des lois sur les dérivés sanguins, ce sont les centres de transfusion sanguine qui sont chargés de recueillir les plasmas et de les distribuer.

Avant leur incorporation dans TISSUCOL®, ces plasmas subissent de rigoureux contrôles.

#### **I.3.1. Contrôles effectués sur le plasma frais**

- Sérologie syphilitique.
- Recherche d'anticorps irréguliers.
- Dosages des antigènes anti HBs: marqueurs de l'hépatite B
- Dosage des anticorps anti A et anti B : l'antigène anti A - anti B est le marqueur d'hépatites.
- Dosage des TGO et TGP : marqueurs d'une atteinte hépatique. Un taux supérieur à 25 UI / ml est facteur d'exclusion du plasma, car un taux trop élevé peut être associé à un risque d'hépatite A ou B.
- Recherche d'antigène HT LV<sub>III</sub>: les anticorps HT LV<sub>III</sub> sont les marqueurs de la présence du Human T Cell Leukemia virus, rétrovirus associé à une pathologie maligne chez l'homme. (53)

Et enfin, problème important et d'actualité :

- Recherche d'anticorps anti HIV<sub>1</sub>

Les recherches sont effectuées avec l'aide de différents techniques de pointe comme la méthode ELISA utilisée dans la recherche des anticorps anti HT LV<sub>III</sub>. (45)

Une méthode importante d'inactivation virale va être utilisée sur les plasmas sélectionnés : c'est la Thermo Viro Inactivation (T.V.I.) d'où le nom de TISSUCOL TVI®.

Cette méthode d'inactivation virale est basée sur un procédé de chauffage à la vapeur. La technique d'inactivation est différente selon les composants.

##### **I.3.1.1. Pour la thrombine**

La thrombine humaine lyophilisée est inactivée par deux chauffages à la vapeur successifs :

- 10 H à 60°C et à 1190 mBar de surpression.
- 1H à 80°C et à 1375 mBar de surpression.

L'efficacité de l'inactivation est mesurée par le Overall Reduction Factor (O.R.F.) ou facteur de réduction totale.

Si l'ORF est supérieur à 10, cela signifie qu'il n'y a plus aucunes traces du virus dans le plasma.

A partir du moment où l'ORF est inférieur à 10, il y a un risque plus ou moins important de contamination.

Les résultats sont : virus HIV<sub>1</sub>, ORF > 10  
 Virus CML, ORF>10 (CML = Chorio Méningite  
 Lymphocytaire)

#### I.3.1.2. Pour le fibrinogène

Il subit, sous sa forme lyophilisée, un chauffage à la vapeur en une seule étape de 10 Heures à 60°C, et sous une pression de 1190 mBar.

Dans ce cas pour le virus HIV<sub>1</sub> l'ORF est supérieur à 9,8.

Ces résultats convainquants nous assurent d'une grande sécurité dans l'utilisation de ces produits, d'autant plus que des contrôles sont pratiqués sur le produit fini : recherche d'antigène HBs et d'anticorps anti HIV.

### **I.4. UTILISATIONS ET PROPRIÉTÉS DES ÉLÉMENTS ENTRANT DANS SA COMPOSITION**

#### **I.4.1. Le fibrinogène**

Le fibrinogène est une protéine soluble présente dans le plasma sanguin. Il possède la capacité d'être transformé en fibrine, insoluble, sous l'action de la thrombine. (28) (Cf. Première partie : rappels physiologiques)

Son taux plasmatique normal est de 2 à 4 g / l.

A la suite des contrôles proposés par le CNTS : Centre Nationale de Transfusion Sanguine, la concentration en fibrinogène coagulable doit être supérieure à 50 g / l. Par rapport au plasma la colle biologique est donc trente fois plus concentrée en fibrinogène puisque sa concentration est de 70 à 110 mg / ml dans TISSUCOL TVI®. (3)

Ce fibrinogène va, sous l'action de la thrombine, libérer des monomères de fibrine qui vont polymériser en un gel de fibrine insoluble sous l'action du facteur XIII activé.

#### **1.4.2. La fibronectine**

C'est une glycoprotéine qui existe sous deux formes. Une forme insoluble dans les tissus conjonctifs lâches et en surface des cellules, l'autre forme est soluble dans le plasma et dans les autres liquides biologiques.

Cette molécule favorise l'ancrage du caillot et constitue une matrice de fixation pour les cellules. D'autre part elle attire les fibroblastes et participe à la cicatrisation.

Le Centre Nationale de Transfusion Sanguine préconise une concentration supérieure à 7 g / l. Sa concentration dans TISSUCOL TVI® est de 2 à 9 mg / ml.

Dans le plasma de l'adulte sa concentration est de 180 à 720 µg / ml, concentration nettement inférieure à celle de TISSUCOL TVI®.

#### **1.4.3. Le facteur XIII**

Le facteur XIII est encore appelé facteur de stabilisation de la fibrine. C'est le facteur de la chaîne de la coagulation qui crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.

Il a aussi une activité sur la réticulation de la fibrine avec le collagène, ce qui explique l'adhésivité de la colle.(69)

Le taux de facteur XIII dans le plasma frais est de 1 UI / ml. Sa concentration dans TISSUCOL TVI® est 10 à 50 fois supérieure.

#### **1.4.4. La thrombine**

C'est l'enzyme qui transforme le fibrinogène en fibrine soluble.

La concentration de thrombine est exprimée en unités NIH (National Institut of Health). 1 unité NIH correspond à la quantité de thrombine nécessaire pour faire coaguler 1 ml de solution standardisée de fibrinogène, en 15 secondes.

Nous avons vu que TISSUCOL TVI® est présenté sous deux formes avec deux concentrations en thrombine. La première avec une concentration faible (4 U NIH / ml) pour une prise lente (3 minutes), et la seconde avec une

concentration plus forte (500 U NIH / ml) pour une prise rapide (30 secondes).(69)

#### I.4.5. Le plasminogène

C'est le facteur qui, activé en plasmine, dégrade le polymère solide de fibrine pour donner les produits de dégradation de la fibrine.

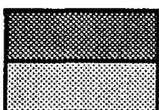
Sa concentration plasmatique est de 0,2 mg / ml, alors qu'elle est de 3 µg / ml dans TISSUCOL TVI®.( 69). La concentration de ce facteur est donc nettement diminuée, ce qui permet une durée de vie du caillot artificiel la plus longue possible.

#### I.4.6. L'aprotinine

L'aprotinine est un polypeptide anti-fibrinolytique qui inhibe l'action de la plasmine sur le fibrinogène.(54).

#### I.4.7. Résumé

	Concentration du plasma	Concentration dans TISSUCOL®	Fonctions
<b>Fibrinogène</b>	2 - 4 g / l	↑ 70 - 110 g / l	Précurseur de la fibrine
<b>Fibronectine</b>	180 - 720 µg / ml	↑ 2 - 9 mg / ml	Molécule d'adhésion Favorise l'encrage du caillot
<b>Facteur XIII</b>	1 UI / ml	↑ 10 - 15 UI / ml	Polymérisation de la fibrine
<b>Plasminogène</b>	0,2 mg / ml	↓ 3 µg / ml	Précurseur de la plasmine
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	2,4 - 2,6 mmoles / l	↑ 40 mmoles / l	Indispensable aux différentes réactions enzymatiques impliquées
<b>Aprotinine</b>	Néant	3000 UIK / ml	Inhibiteur de la plasmine



Composant N° 1

Composant N° 2

**Tableau N° 7 : Tableau comparatif des concentrations de TISSUCOL par rapport aux concentrations plasmatiques et leur rôle**

#### I.4.7.1. La thrombine

Cette protéine n'existe pas à l'état naturel dans le plasma sanguin. Elle circule sous la forme de sa pro enzyme : la prothrombine.

La comparaison du taux de thrombine in situ est difficilement comparable à celle apportée par TISSUCOL TVI<sup>®</sup>, car le taux de thrombine fabriquée in situ est fonction de son taux d'activation et de la plaie. De plus, sa concentration sera localisée sur la plaie et non au niveau plasmatique où elle est inexistante.

Ce que l'on peut dire c'est que la thrombine possède de nombreuses activités physiologiques, dont la principale est de transformer le fibrinogène en monomères de fibrine soluble.

La quantité de thrombine apportée par TISSUCOL TVI<sup>®</sup> est une quantité suffisante pour avoir une fibrino-formation pratiquement instantanée et cela d'autant plus qu'en apportant directement la thrombine in situ, on court-circuite la réaction de transformation de la prothrombine en thrombine.

#### I.4.7.2. L'aprotinine

N'étant pas une protéine présente dans le plasma, la comparaison du taux plasmatique par rapport à la concentration dans TISSUCOL TVI<sup>®</sup> est impossible.

On peut rappeler, par contre, qu'elle a une fonction anti-fibrinolytique.

### **I.5. MODE D'ACTION DES PRODUITS EMPLOYÉS DANS TISSUCOL TVI<sup>®</sup>**

Le mode d'action est basé sur trois phénomènes:

1 - La thrombine provoque la transformation du fibrinogène en monomères de fibrine soluble.

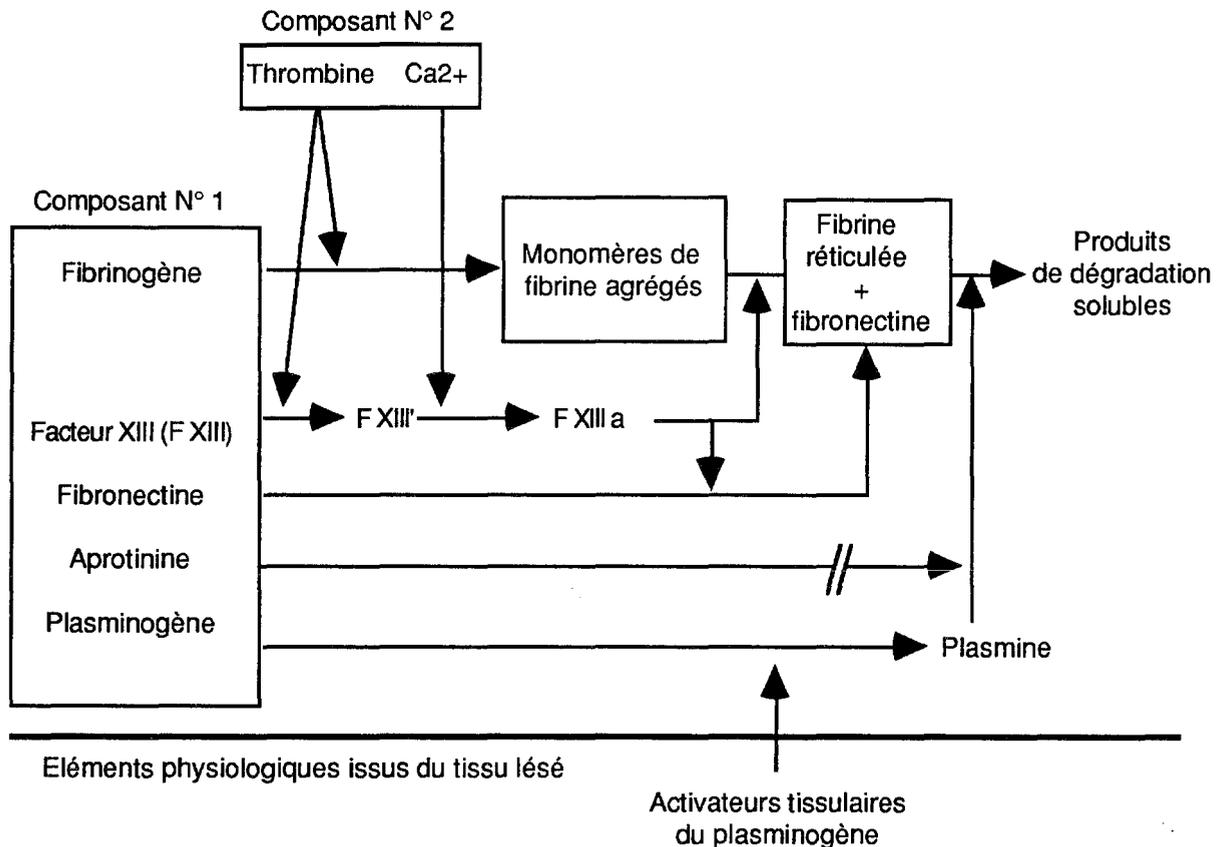
2 - Le facteur XIII en présence de calcium stabilise la polymérisation de la fibrine.

3 - Le plasminogène et l'aprotinine permettent une résorption retardée du caillot ce qui laisse un temps suffisant pour assurer une cicatrisation correcte. Les concentrations de ces deux produits ont été étudiées pour

moduler ce phénomène et permettre ensuite une bonne résorption de la colle. Ainsi le caillot restera fonctionnel 12 à 15 jours au lieu d'être lysé normalement en 180 minutes environ. (3)

### I.5.1. Schéma récapitulatif

Eléments apportés par la colle de fibrine



**Schéma N° 29 : Mode d'action de TISSUCOL T.V.I.® (63, 3)**

La quantité de thrombine présente dans le composant N° 2 va moduler la vitesse de réaction.

Les concentrations, nettement plus élevées de chacun des composants par rapport au plasma sanguin, va induire la formation d'un caillot largement renforcé, à longue durée de vie. Ceci permet l'élaboration de la cicatrisation en toute sécurité.

A l'application, on s'aperçoit de la polymérisation des monomères de fibrine par l'apparition d'une coloration blanchâtre du mélange déposé. Le temps de coagulation varie de 10 secondes à 2 minutes, alors que celui du plasma, dans des conditions normales, varie entre 7 et 12 minutes in vitro. Pour améliorer l'adhésion, il est préférable de maintenir la colle sur les surfaces pendant quelques instants.

### **1.5.2. Étude de la réticulation de la molécule de fibrine dans TISSUCOL TVI®**

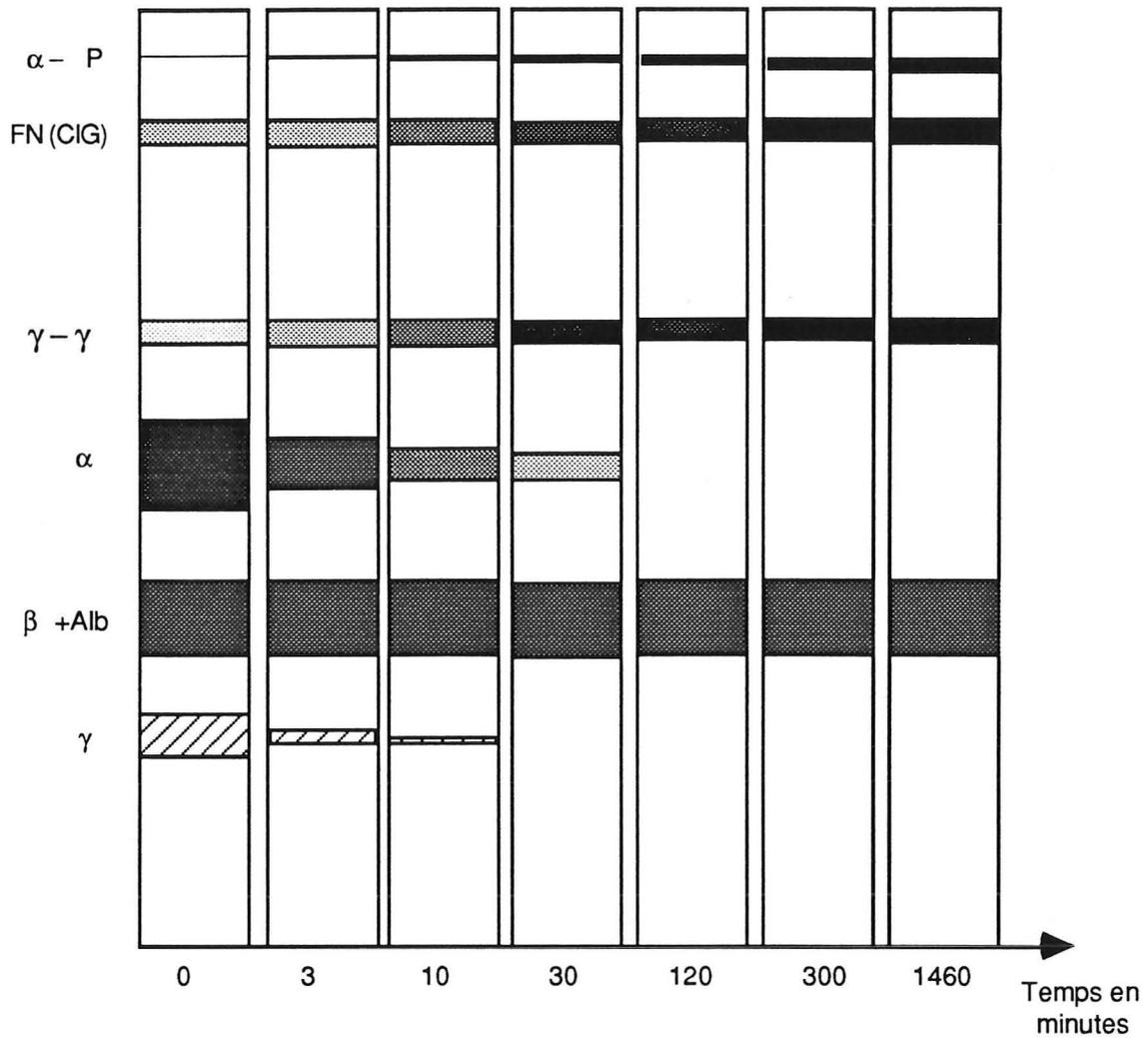
Une expérience pratique a permis d'expliquer avec précision le déroulement de la polymérisation des molécules de fibrine. Cette étude a pu être pratiquée en faisant une électrophorèse sur gel de polyacrylamide + dodécyl sulfate de sodium. Les différents polymères ont pu ainsi être séparés en fonction de leur poids moléculaire.

Il a été observé que :

- Les chaînes  $\gamma$  se lient exclusivement à des chaînes  $\gamma$ .
  - Les chaînes  $\alpha$  se lient exclusivement à des chaînes  $\alpha$ .
  - Les chaînes  $\beta$  ne participent pas à la réticulation.
- 
- Les chaînes  $\gamma$  ne donnent que des dimères  $\gamma - \gamma$ .
  - Les chaînes  $\alpha$  donnent des oligomères ou des polymères  $\alpha$ .

La formation des dimères  $\gamma - \gamma$  est très rapide, il suffit de quelques minutes. Par contre, la réticulation des chaînes  $\alpha$  est plus lente et sa vitesse est mesurable.

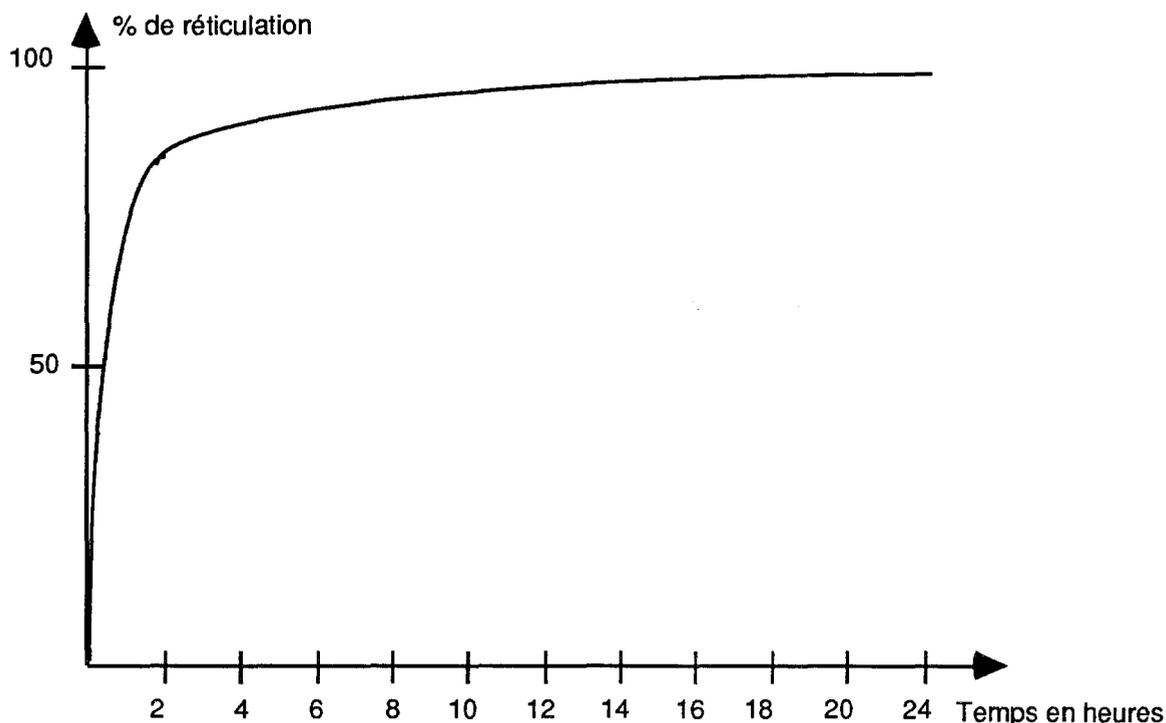
On a d'une façon schématique :



**Schéma N° 30 : Évolution de l'électrophorèse en fonction du temps (63)**

- Légendes :**
- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  : Chaînes de fibrine
  - $\gamma - \gamma$  : Dimère  $\gamma$ .
  - FN (CIG) : Fibronectine.
  - Alb. : Albumine.
  - $\alpha - P$  : Polymère  $\alpha$  de fibrine.

Après une étude densitométrique par rapport à un témoin : la bande ( $\beta + Alb.$ ), on a pu calculer par rapport à la diminution du taux du monomère  $\alpha$ , l'augmentation du taux de chaînes  $\alpha$  réticulées. On obtient la courbe suivante :



**Schéma N° 31 : Évolution du pourcentage de réticulation en fonction du temps (63)**

Cette réticulation est complexe. L'adhésion du caillot à la plaie va se faire aussi avec l'aide du collagène in situ et de la fibronectine sous l'action du facteur XIII. (69)

Ainsi petit à petit, le caillot devient de plus en plus solide, les liaisons covalentes qui se forment permettent donc une adhésion importante du produit aux substances organiques.

Selon les études du laboratoire Immuno France, la résistance interne du caillot de fibrine à la traction est de l'ordre de  $1200 \text{ g / cm}^2$ , et le pouvoir d'adhésion aux tissus est de  $200 \text{ g / cm}^2$ .

Le contrôle de ce pouvoir d'adhésion est effectuée par des tests appropriés in vivo et in vitro. Un test in vivo consiste à découper un lambeau dorsal de peau interne d'une souris venant d'être sacrifiée. Ce lambeau est découpé en quatre carrés de  $1 \text{ cm}^2$ .

On enduit le dos de l'animal avec une solution de thrombine à  $100 \text{ U / ml}$ .

Sur ces carrés, on dépose rapidement un volume identique de colle.

Après 40 minutes, on place un dispositif qui s'accroche au niveau de chaque lambeau et qui exerce une force de traction continue. On applique cette force

jusqu'à décoller le lambeau. Si le résultat est inférieur à une force de 80 g / cm<sup>2</sup>, on élimine le produit.

### **1.5.3. Schéma du mode de guérison de la plaie**

La brèche atteint le plus souvent les couches profondes, c'est pourquoi le processus de suture et de cicatrisation est assez complexe. (Cf. première partie : rappels Physiologiques)

Ce processus se divise en trois étapes :

- 1<sup>ère</sup> étape : Phase inflammatoire ou exsudative.
- 2<sup>ème</sup> étape : Phase proliférative.
- 3<sup>ème</sup> étape : Phase de maturation et de réparation.

#### **1.5.3.1. La phase inflammatoire ou exsudative**

C'est la phase qui débute vers la première heure après la pose de la colle, et qui s'estompe vers le quatrième jour.

Elle est caractérisée par une augmentation de la perméabilité capillaire, une vasodilatation et une diminution du flot vasculaire.

Les éléments figurés du sang vont aussi prendre place au niveau de la brèche. Ce sont les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes. Les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes font de même. Tout ces éléments sont, en effet, caractéristiques d'un processus inflammatoire.

#### **1.5.3.2. Phase proliférative**

Cette phase est caractérisée par une haute concentration en macrophages et en fibroblastes au niveau de la brèche. De plus une grande quantité de sang traverse les tissus, il y a formation de néocapillaires ainsi qu'une grande production de collagène.

#### **1.5.3.3. Phase de maturation et de réparation**

C'est l'étape qui va permettre la formation d'un tissu conjonctif tout neuf.

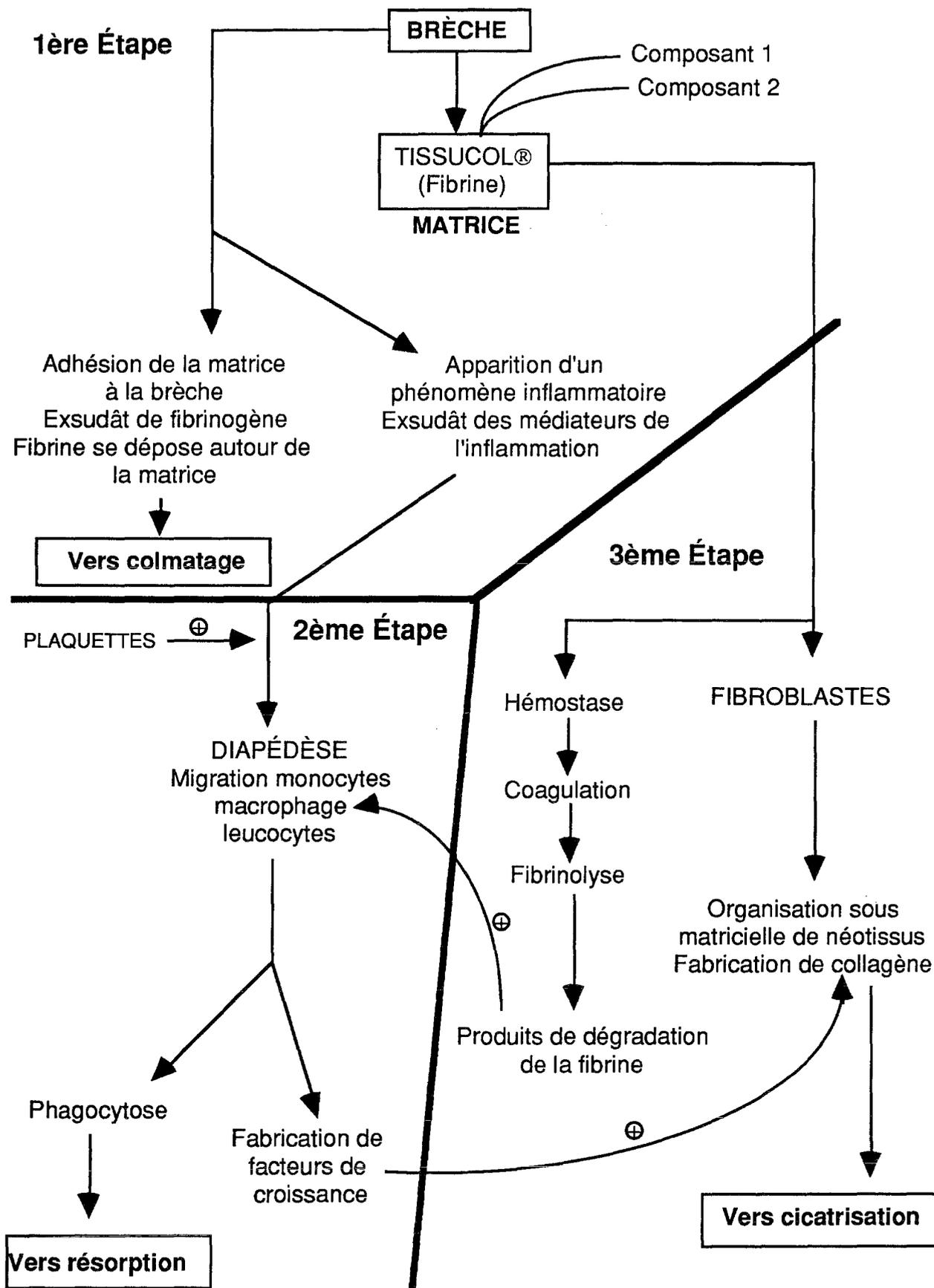
Cette étape est caractérisée par une réorganisation et une décroissance cellulaire, un remodelage du collagène, une réorganisation vasculaire et une réépithélialisation. Plus précisément se succèdent les phénomènes qui sont les suivants : premièrement, la pose de TISSUCOL TVI® sur la brèche entraîne rapidement hémostase et coagulation, grâce au bouchon de fibrine appelé encore matrice.

La brèche va quand même exsuder du fibrinogène qui formera, autour de la matrice, un dépôt insoluble de fibrine. Cette migration de fibrinogène est favorisée par les événements qui ont lieu pendant la première étape : les médiateurs de l'inflammation sont sécrétés (prostaglandines, eicosanoïdes) d'où l'apparition d'une hyper-perméabilité capillaire.

Deuxièmement les leucocytes se déplacent hors de l'espace vasculaire, par un phénomène de diapédèse. C'est à ce niveau aussi que les plaquettes vont avoir un rôle important. En effet, avec la fibrine, elles sont initiatrices de la migration des monocytes qui, plus tard en tant que macrophages, joueront un rôle important au niveau de la phagocytose. En effet, les produits de dégradation de la fibrine sont chimiotactiques pour les leucocytes et les macrophages. Les macrophages synthétisent aussi des facteurs de croissance cellulaire.

Pendant la dernière étape, il va s'organiser, sous le gel de fibrine, du tissu hautement vascularisé et du tissu granuleux. La fibrine a une grande importance pendant cette étape. En effet, Brändtstedts a montré qu'après avoir défibriné un tissu, la formation du tissu granuleux était irrégulière et qu'il y avait diminution de la quantité de fibres de collagène.

Un néotissu est donc mis en place. (62)



**Schéma N° 32 : Mode de guérison de la plaie**

## I.6. PRÉSENTATION DU PRODUIT ET DES APPAREILS PERMETTANT SON UTILISATION

A la base deux pré-mélanges sont à effectuer :

Quatre flacons sont conditionnés dans le coffret TISSUCOL TVI® :

- un flacon TISSUCOL TVI® contenant le fibrinogène lyophilisé
- un flacon d'aprotinine bovine, solvant du fibrinogène
- un flacon de thrombine humaine 500 lyophilisée
- ou de thrombine humaine 4 lyophilisée
- un flacon de solution de chlorure de calcium, solvant de la thrombine

Le composant 1 correspond au mélange TISSUCOL® + aprotinine.

Le composant 2 correspond au mélange Thrombine 500 ou 4 + CaCl<sub>2</sub>.

Ces flacons seront placés dans un FIBRINOTHERM® où ils seront préchauffés pendant 10 minutes. Le FIBRINOTHERM® comporte un thermostat permettant d'amener et de maintenir les flacons à 37°C. Il comporte aussi un agitateur magnétique pour une bonne homogénéisation du mélange. (66)

Deux seringues sont mises à disposition :

- Une graduée en bleu qui permet de prélever l'aprotinine et de l'injecter dans le flacon TISSUCOL®.
- Une graduée en noir permettant de prélever le chlorure de calcium et de l'injecter dans le flacon de thrombine.

Après trois minutes de pause, le lyophilisât est suffisamment imbibé par le solvant, on place alors les deux pré-mélanges sur l'agitateur magnétique. En effet le flacon de TISSUCOL® contient un petit barreau magnétique permettant l'agitation. Il ne faut absolument pas agiter le flacon de TISSUCOL® à la main.

Dans un deuxième temps, on fera des prélèvements :

- De la solution TISSUCOL® / Aprotinine dans la seringue bleue. Le délai d'utilisation est alors de 4 H à 37°C.

- De la solution thrombine / CaCl<sub>2</sub> dans la seringue noire, la dissolution est immédiate.

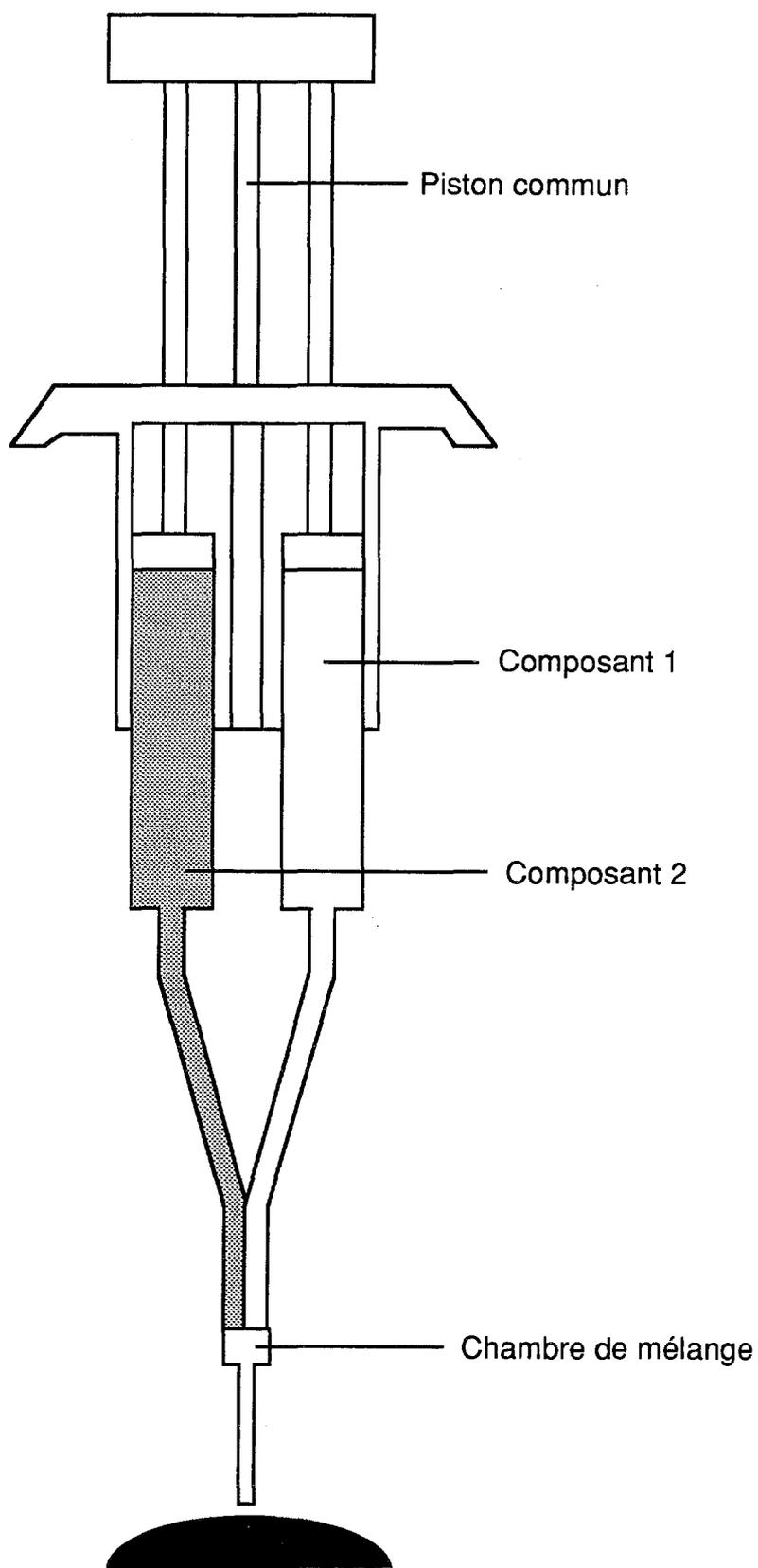
A partir de ce moment plusieurs possibilités s'ouvrent à l'opérateur en fonction de ce qu'il veut faire, de la localisation et de la surface à imprégner. Les deux composants peuvent, par ailleurs, être utilisés séparément ou simultanément il y a donc deux types d'applications :

- Application séquentielle.
- Application simultanée.

### **I.6.1. Applications simultanées**

#### **I.6.1.1. Système DUPLOJECT® pour une application simultanée au goutte à goutte**

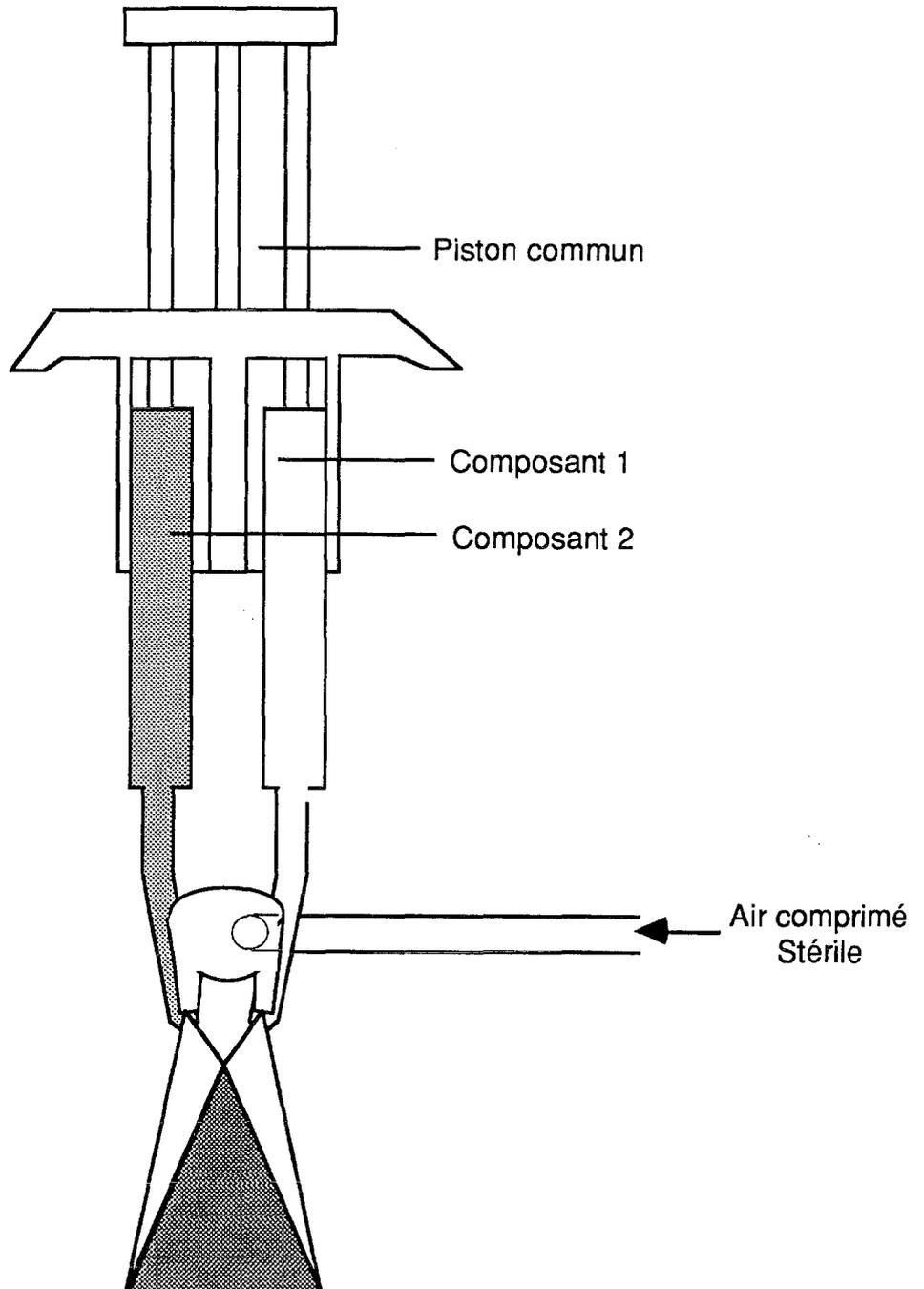
L'application simultanée est réalisée avec le système DUPLOJECT®. C'est un système en Y supportant deux seringues qui permettent un mélange homogène, simultané et qui déposent en quantités identiques les deux composants. Ce système comporte un piston commun aux deux seringues libérant une quantité absolument égale des deux produits. A l'arrivée des deux seringues, une chambre vide reçoit les deux composants qui peuvent ainsi se mélanger. Cet embout est lui-même relié à une aiguille non biseautée qui permet l'application du mélange. La vitesse d'écoulement et d'expulsion du mélange au travers est si rapide que, même si on utilise une forte concentration de thrombine (500 UI / ml qui, comme nous l'avons vu, entraîne une coagulation rapide) le mélange ne se solidifie qu'après évacuation hors de la canule. (63).



**Schéma N° 33 : Représentation schématique du Duploject® muni d'une canule pour l'application goutte à goutte.(63)**

### I.6.1.2. Système SPRAY-SET® pour une pulvérisation sur des surfaces étendues

Le système SPRAY-SET® est, à la base, identique au système DUPLOJECT®, c'est à dire que les deux seringues sont réunies sur un support commun mais la partie terminale du support est reliée à une tubulure, elle-même reliée à un système à air comprimé. (43)

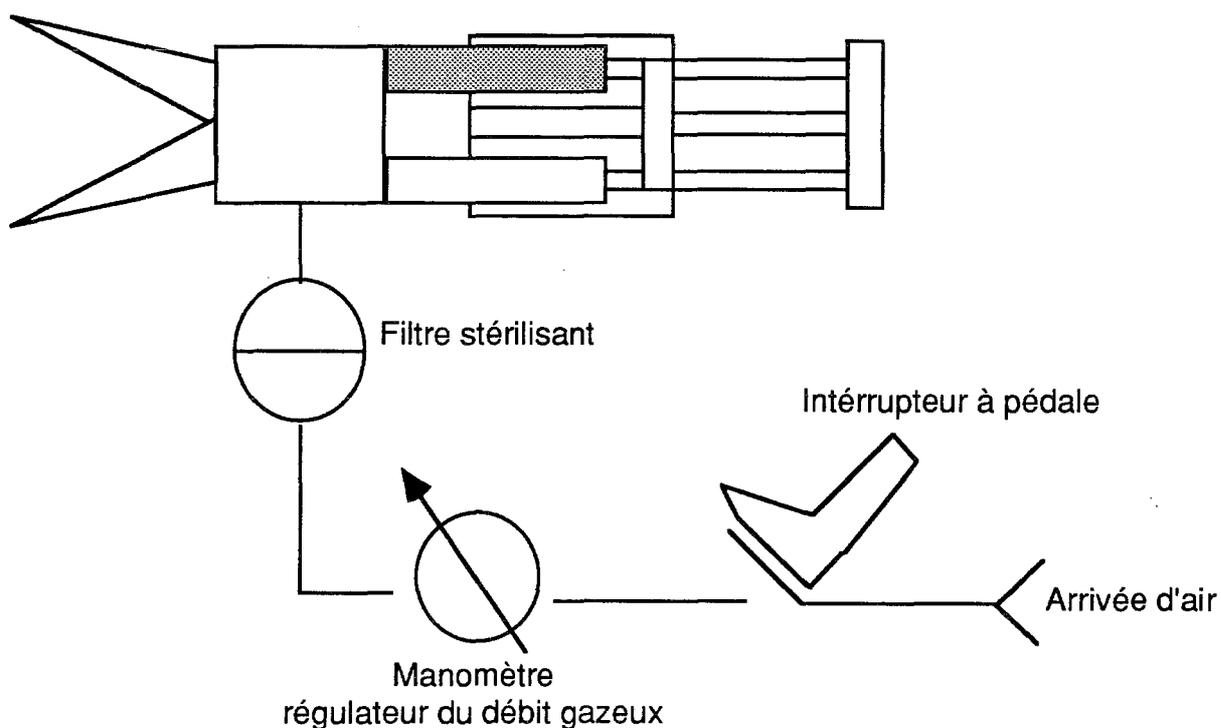


**Schéma N° 34 : Représentation schématique du système SPRAY SET® (63)**

La pression doit être maintenue à 2 bars environ afin de maintenir un débit de gaz de 5 à 10 l / mn. Le gaz a un flux continu et pulvérise les deux composants sortant, dans ce cas, chacun par un orifice distinct.

Les produits sont finement pulvérisés en faisceaux coniques qui se mélangent au contact de l'air sur la surface à traiter. (63)

Avant d'actionner manuellement le piston du DUPLOJECT<sup>®</sup>, le manipulateur ouvre l'interrupteur d'arrivée de gaz ce qui permet un séchage préalable de la plaie. Cette arrivée de gaz se fait grâce à un appareil particulier : le TISSOMAT<sup>®</sup>. (69). C'est un régulateur de pression composé d'un interrupteur à pédale qui ouvre ou ferme l'arrivée d'air, et d'un filtre stérilisant. La distance de pulvérisation de la colle est de 10 à 20 cm. Le piston du DUPLOJECT<sup>®</sup> permet de contrôler le volume d'éjection.



**Schéma N° 35 : Représentation schématique du système SPRAY SET<sup>®</sup> muni du TISSOMAT<sup>®</sup> (63)**

### I.6.1.3. Système SPRAY CATHÉTER® ou DUPLOCAT® pour applications endoscopiques

Ce système permet une application à distance. Il existe deux types de cathéters de longueurs différentes. Un de 25 cm et l'autre de 180 cm, tout deux ayant un diamètre extérieur de 1,7 mm.

Le système reste identique au système DUPLOJECT®, seul l'embout change. Il est relié à une tubulure plus ou moins longue comportant deux canaux séparés.

### I.6.1.4. Application après mélange préalable des deux composants

Pour cela, il est nécessaire d'utiliser une thrombine lente afin d'éviter une prise en masse trop rapide. Le pré-mélange se fait dans une cupule.

L'avantage de cette méthode est que l'on peut incorporer à la colle des matériaux de comblement tels que de l'os spongieux, du collagène, ou des antibiotiques.

Le mélange peut aussi être appliqué sur des tampons hémostatiques résorbables comme des tampons de collagène. Ceci permet de combler des cavités comme des cavités alvéolaires en chirurgie dentaire.

Cette technique requiert des volumes égaux de TISSUCOL® et de thrombine, et une assez grande rapidité d'action.

Pour terminer avec l'application simultanée du TISSUCOL®, nous allons parler d'une forme d'urgence d'utilisation très rapide.

### I.6.1.5. Forme à usage chirurgical d'urgence : TISSUCOL DUO®

A l'inverse du kit TISSUCOL® simple où les produits sont lyophilisés, TISSUCOL DUO® se compose d'un support à piston commun et de deux seringues pré-remplies et congelées. Sa composition est rigoureusement identique à celle de TISSUCOL® mais l'avantage est que l'on court-circuite les opérations de pré-mélange.

Ainsi pour arrêter l'hémorragie, priorité chirurgicale recherchée, il suffit de ramener les solutions à température humaine et l'appareil est prêt à l'emploi.

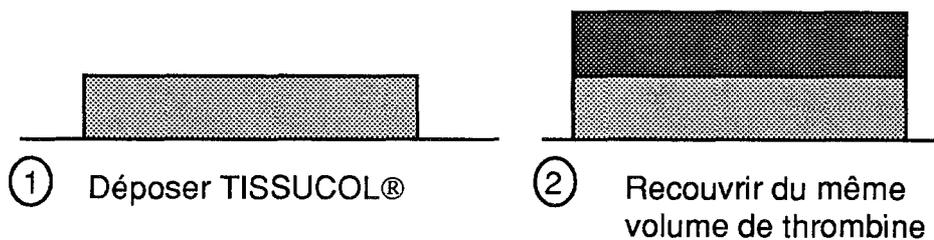
En général, la colle est décongelée au bain-marie avant l'intervention. Sa limite d'utilisation est de 4 heures après la décongélation. (69)

Tous les appareils sont vendus indépendamment du kit TISSUCOL® mais sont commercialisés par le même laboratoire.

### **1.6.2. Applications séquentielles**

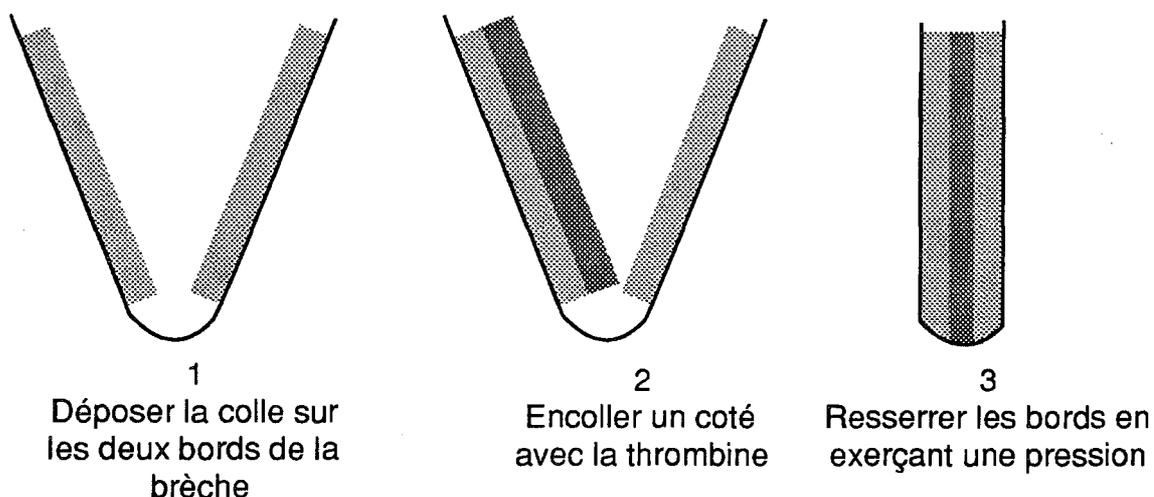
Plusieurs méthodes sont utilisables. Elles sont toujours pratiquées avec une thrombine à haute concentration.

#### **Première méthode dite "classique"**



**Schéma N° 36 : Application séquentielle classique de Tissucol TVI®**

#### **Deuxième méthode**



**Schéma N° 37 : Application séquentielle en deux temps de Tissucol TVI®**

Le fait d'utiliser des concentrations élevées de thrombine est un inconvénient car la prise est très rapide et les deux composants ont très peu de temps pour

se mélanger de façon homogène. Les caillots obtenus ont donc fréquemment un aspect hétérogène et sont peu solides.(69)

## **I.7. RÉSORBABILITÉ ET INDUCTION DE LA CICATRISATION**

### **I.7.1. La résorbabilité**

Concernant la résorbabilité de la colle de fibrine, il est important de préciser que tout le mécanisme de résorption est, contrairement à celui de la coagulation, complètement réalisé par des facteurs physiologiques issus de la plaie. Le plasminogène est apporté par la colle mais sa transformation en plasmine active est effectuée par les activateurs physiologiques de la plasmine. La résorption de la colle est donc fonction des facteurs de dégradation physiologique du patient.

Cette colle peut être qualifiée de totalement résorbable. Le plasminogène activé en plasmine transforme le réseau de fibrine en produits de dégradation solubles. Le tout étant partiellement éliminé par phagocytose.

Cette résorbabilité dépend de l'activité fibrinolytique des tissus traités, de la quantité de mélange utilisé; plus la quantité de colle est importante plus le caillot est gros et plus il se résorbe lentement.

La résorption de la colle dépend aussi de la composition du mélange utilisé. En effet, plus les composants sont mélangés de façon homogène plus le caillot est solide, et d'autre part, plus la concentration en aprotinine est élevée plus le caillot se résorbe lentement. Selon Seelich, la résistance de la colle à la fibrinolyse in vitro est de 9 à 10 jours pour une solution d'aprotinine de 3000 UIK / ml. (69)

Une expérience a consisté à étudier la lyse d'un caillot de TISSUCOL® avec une solution d'urokinase (enzyme protéolytique activatrice du plasminogène en plasmine). Ce mélange a été étudié en présence de trois inhibiteurs de la fibrinolyse, l'acide ε amino caproïque (EACA) et l'acide tranexamique qui sont des inhibiteurs synthétiques et l'aprotinine qui est un inhibiteur naturel.

Il est apparu qu'en augmentant les doses d'aprotinine la durée de vie du caillot augmentait sans limitation. Avec les inhibiteurs synthétiques cet effet n'a pas pu être obtenu même à très haute concentration. L'aprotinine est donc un inhibiteur de la fibrinolyse très efficace. En connaissant bien les propriétés du tissu à réparer, on peut moduler sa concentration de façon à ce que la

durée de vie du caillot soit suffisamment longue pour assurer une cicatrisation efficace, tout en obtenant une résorption totale du caillot en temps voulu. (42)

### **1.7.2. Le processus de la cicatrisation**

Le mécanisme de la cicatrisation se déroule simultanément avec celui de la résorption de telle sorte que le caillot une fois éliminé laisse place à un tissu fraîchement renouvelé.

La colle de fibrine participe activement à la cicatrisation grâce au réseau de fibrine important, au facteur XIII et à la fibronectine qui permettent la prolifération des fibroblastes. Les fibroblastes fabriquent du collagène et la qualité de ce collagène détermine celle de la cicatrice.

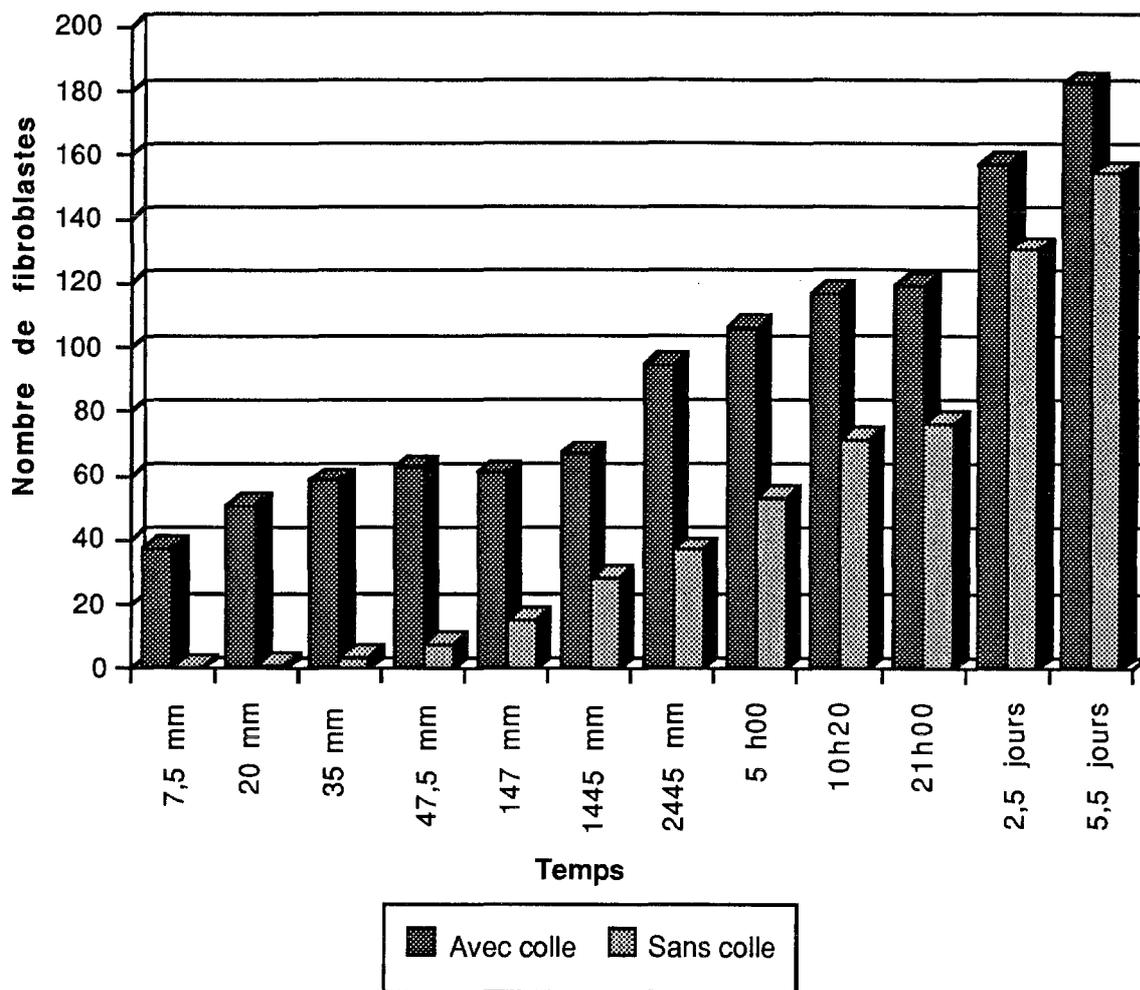
Un à trois jours après la pose de la colle, un grand nombre de fibroblastes colonisent la plaie et le caillot. sept à quatorze jours après, les fibroblastes sont très bien organisés. La cicatrisation est complètement effectuée dans un délai de huit à quinze jours et la cicatrice est généralement de très bonne qualité.(69)

Une étude portant sur l'activation de la cicatrisation in vitro par une colle biologique a été pratiquée par une équipe de Nancy. Cette étude a été réalisée sur des fibroblastes de poumons d'embryons humains, à une concentration de 140 000 cellules / ml.

Après comparaison statistique avec des témoins, on a montré une mobilisation significative des fibroblastes en présence de TISSUCOL®.(48)

Cette étude a permis de montrer une adhérence préférentielle des cellules sur la colle biologique, une apparition précoce des premières mitoses, un établissement rapide de la nappe cellulaire et une possibilité d'assises multiples des cellules. De ce fait, on peut donc expliquer que la cicatrisation soit activée par TISSUCOL®.

Les observations cliniques dans différents services de chirurgie indiquent une cicatrisation meilleure et plus rapide chez les malades traités par la colle de fibrine. (48)



**Schéma N° 38 : Évolution comparative du nombre de fibroblastes dans le temps (48)**

### 1.8. LES PRODUITS ADJUVANTS DE TISSUCOL®

Cette pâte totalement résorbable que constitue la colle de fibrine va pouvoir servir de support pour amener différents produits in situ. Trois types de produits peuvent être apportés :

- Des antibiotiques.
- Du collagène.
- De l'os spongieux.

### **I.8.1. Apport d'antibiotiques**

Cet apport permet d'éviter une éventuelle surinfection au niveau de la brèche à traiter, mais il faut garder à l'esprit que les antibiotiques, d'une part ralentissent la coagulation, et d'autre part inhibent la réticulation de la fibrine. Par exemple, 35 mg de gentamicine additionnés à 1 ml de TISSUCOL® divisent par 6 le taux de réticulation des chaînes  $\alpha$ .

On peut maîtriser ce problème et normaliser les taux en présence d'antibiotiques, en ajoutant environ 20 unités / ml de facteur XIII. On pourra ainsi moduler le temps de coagulation en utilisant des concentrations élevées de thrombine, et la vitesse de réticulation des chaînes  $\alpha$  de la fibrine en utilisant des concentrations élevées de facteurs XIII.

Pour réaliser un mélange TISSUCOL® / antibiotique, on prendra X ml de solution de TISSUCOL® additionnée à  $\frac{X}{2}$  ml de solution d'antibiotique à concentration recherchée, le solvant de dilution étant l'eau distillée.

A ce premier mélange on ajoutera  $\frac{X}{2}$  ml de solution de thrombine calcique pour assurer la polymérisation.

### **I.8.2. Apport de collagène**

Le collagène associé à la colle de fibrine potentialise son activité hémostatique. Son utilisation est intéressante pour combler des cavités après une extraction dentaire ou kystique.

Cet apport se fait en imprégnant la mousse de collagène avec la colle de fibrine.

### **I.8.3. Apport d'os spongieux**

L'os spongieux peut être incorporé dans la colle sous forme de petits morceaux ou en poudre.

On utilise la thrombine à prise lente. Après mélange on obtient une pâte modelable qui peut être introduite dans les cavités osseuses.

## **I.9. INDICATIONS, CONTRES-INDICATIONS**

### **I.9.1. Indications**

Les indications de TISSUCOL® sont nombreuses et chirurgicales. On l'utilise :

- En chirurgie plastique : greffes, brûlures, lifting.
- En neurochirurgie : Suture de dure-mère, contention des anévrismes.
- En chirurgie O.R.L. : amygdalectomie, comblement mastoïdiens.
- En chirurgie maxillo-faciale stomatologie : comblement après extractions dentaires (+ collagène ou poudre osseuse), renforcement des sutures.
- En chirurgie orthopédique : fixation de cartilage, comblement de perte de substance osseuse.
- En chirurgie cardio-vasculaire : micro anastomoses.
- En chirurgie thoracique : pneumothorax récidivants, fistules broncho-œsophagiennes.
- En chirurgie abdominale : chirurgie du pancréas, chirurgie urologique et génitale.

Les indications citées ci-dessus ne représentent qu'un simple résumé de toutes les applications de TISSUCOL®; en effet la quantité importante d'ustensiles utilisables en fonction de la brèche à colmater ainsi que les différents buts recherchés (adhésion, hémostase ou cicatrisation), font que les indications et les moyens d'utilisations sont multiples. (3)

La reproduction physiologique de l'hémostase, bien que les concentrations des composants soient différentes, permet donc une utilisation de la colle d'une façon ubiquitaire.

### **I.9.2. Contres-indications**

Ce produit ne présente pas de contre-indications majeures, son utilisation est même possible chez les patients traités par anticoagulants.

Mais il faudra d'une part éviter son administration par voie vasculaire ce qui pourrait entraîner des risques thrombo-emboliques, et d'autre part porter une attention particulière aux personnes allergiques à l'aprotinine, seule protéine

de la colle qui n'est pas présente physiologiquement dans le plasma. Lors de l'application de très rares réactions allergiques ont été décrites.

En ce qui concerne les risques allergiques aux autres produits présents dans la colle, ces produits étant d'origine humaine, il n'y a aucune raison qu'ils induisent un phénomène allergique. Par contre ce pourra être le cas chez des sujets atteints de pathologie dans laquelle une de ces protéine n'est pas fabriquée in vivo. Par exemple, en cas d'afibrinogénémie, le malade pourra être sujet à une allergie à ce produit.

## **I.10. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS**

Les colles biologiques représentent un réel progrès par rapport aux colles non résorbables. En effet, ces colles synthétiques sont difficiles d'utilisation de par leur histotoxicité et leur faible résorbabilité.

### **I.10.1. Les avantages**

- Très bonne adhésivité.
- Bonne biocompatibilité avec les tissus.
- Hémostase obtenue rapidement.
- Absence d'hématome ou œdème post-opératoire.
- Bonne maniabilité du produit permettant d'atteindre n'importe quel type de brèche.
- Résorption complète.
- Bon initiateur de la cicatrisation.
- Utilisation possible chez les patients traités par anticoagulants. (66)

### **I.10.2. Les inconvénients**

- Longue durée de préparation à moins d'utiliser la forme congelée.
- Nécessité d'un manipulateur expérimenté pour son utilisation.
- Appareillage et coût important.
- Risques de transmission virale écartés mais pas à 100 %.

## II. FIBROGEL CONGELÉ® / BIOCOL®

Autres colles de fibrine que nous détaillerons très peu du fait de leur très grande ressemblance avec TISSUCOL TVI®.

Fibrogel congelé® et Biocol® sont les deux seules colles inscrites au VIDAL 1992. Les produits ne présentent pas d'A.M.M. car ils ne sont pas considérés comme médicaments, mais ils ont un statut à la sécurité sociale au niveau de leur remboursement.

### II.1. FIBROGEL®

#### II.1.1. Composition

- Protéines totales :	85 - 150 g / l
- Fibrinogène :	80 - 120 g / l
- Fibronectine	4 - 15 g/l
- Facteur XIII	20 - 80 mg / l
- Aprotinine	2000 UI / ml
- Thrombine	500 UNIH / ml
- Gluconate de calcium	50 mmoles / l

#### II.1.2. Présentation

Coffret de 2 ml contenant :

- de la colle congelée.
- Une seringue préremplie de thrombine calcique.
- Un dispositif de couplage à embouts mélangeurs.
- Une aiguille mousse pour l'application.

Il est nécessaire de décongeler le produit 40 minutes à température ambiante avant son utilisation.

Le même type d'appareillage que TISSUCOL® est disponible pour une application au goutte à goutte ou en spray.

Le produit congelé se conserve à - 20 °C. Une fois décongelé, il se conserve 24 h à 25°C.

A partir de la composition et de la présentation du produit on en déduit les mêmes indications, le même mécanisme d'action, les mêmes propriétés, les mêmes avantages et les mêmes inconvénients que TISSUCOL®.

Prix du flacon de 2 ml : 720,60 Frs remboursé à 100 % par la sécurité sociale.

## II.2. BIOCOL®

### II.2.1. Composition

- Fibrinogène :	95 - 120 g / l
- Fibronectine	4 - 7 mg/ ml
- Facteur XIII	15 - 35 U / ml
- Aprotinine	300 UIK
- Thrombine	500 UINH
- Ca Cl <sub>2</sub>	6 mg

BIOCOL® se présente sous forme lyophilisée et la dissolution se fait par les solvants quelques minutes à température ambiante.

Il existe différents appareils d'applications :

- BIOSYS® : contrôle du débit gazeux.
- NESCESTA® : pulvérisateur.
- CATHESTA® : cathéters d'application, longs ou courts, à doubles canaux.

Prix du flacon de

- 0,5 ml :	240,20 Frs
- 1 ml :	419,20 Frs
- 2 ml :	720,60 Frs
- 5 ml :	1676,85 Frs

Les prix ont été fixés par arrêté ministériel du 28 février 1992 (J.O. du 02 - 03 - 91)

## III. LA TRANSGLUTINE

Cette colle avait été conçue par le centre de transfusion sanguine de Strasbourg. Elle était basée, elle aussi sur le même mécanisme que TISSUCOL®. Il est intéressant de l'évoquer ici; mais la transglutine a été

supprimée le 20 - 06 - 88 suite à un accord avec le centre de transfusion de Lille, lui même fabricant de colle biologique.

### III.1 COMPOSITION

- Protéines totales adhésives :	125 g / l
- Fibrinogène :	70 g / l
- Facteur XIII :	700 à 900 U / ml
- Fibronectine :	2,5 g / l
- Facteur Willebrand	
- Aprotinine :	2000 UI / ml
- Thrombine :	500 UNIH / ml
- Chlorure de calcium :	40 mmoles / l

Les plasmas utilisés sont préparés par cryoprécipitation suivie d'une phase de lyophilisation. La cryoprécipitation se fait en trois étapes :

- 1 - Congélation du plasma à - 30°C.
- 2 - Décongélation lente à + 4°C.
- 3 - Centrifugation permettant d'isoler le cryoprécipité.

La thrombine provient d'une spécialité la THROMBASE 500®.

### III.2 PRÉSENTATION

Transglutine : flacons de 0,5 - 1,2 ou 5 ml.

Thrombase lyophilisée : flacons de 100 ou 500 U.

Aprotinine : flacons de 0,5 - 1,2 ou 5 ml.

Chlorure de calcium : 1 ml (transglutine 0,5 ml) et 5 ml (transglutine 1,2 ou 5 ml).

### III.3 CONSERVATION

Avant reconstitution : 2 ans entre +2 - +8°C

Après reconstitution : 2 h à température ambiante  
4 h à +4°C.

### **III.4 UTILISATION**

Après la mise en solution des deux composants, ceux-ci sont aspirés chacun dans une seringue de 1 ml. Les deux seringues sont juxtaposées sur un dispositif à piston unique (de la même façon que TISSUCOL®).

La consolidation du caillot est obtenue en trois minutes.

### **III.5 MODE D'ACTION**

Le principe de formation du caillot est identique au TISSUCOL® avec en plus la présence du facteur de Willebrand. Ce dernier renforce l'hémostase primaire en permettant l'adhésion plaquettaire.

### **III.6 PROPRIÉTÉS - INDICATIONS**

Voir TISSUCOL®.(69)

## **CONCLUSION**

Toutes ces colles de fibrine sont basées sur le même principe d'action. Seules quelques variations existent au niveau de la composition ou de la présentation commerciale, mais cela reste minime. En ce qui concerne la composition, nous pouvons remarquer que les taux restent dans des fenêtres de valeurs du même ordre. La présentation sera selon les cas lyophilisée ou congelée, la seconde étant plus vite préparée. De ce fait, leur efficacité quant à pratiquer une hémostase convenable est tout à fait identique.

Pour nous peu importe la forme de fabrication, ce qui est important c'est de voir à quel point ces produits se développent et combien leur mécanisme d'action est judicieux.

Les colles biologiques composent une famille d'hémostatiques à part entière.

## **PARTIE IV**

# **DISCUSSION**

## INTRODUCTION

Suite à l'étude détaillée de chacun des agents hémostatiques locaux, il est intéressant de pouvoir les comparer les uns avec les autres et cela à plusieurs niveaux.

C'est pourquoi dans ce chapitre seront abordés plusieurs sujets importants mais aussi plus pratiques et plus concrets en ce qui concerne la pratique officinale.

Une étude comparative et de synthèse des différentes activités hémostatiques de chacun des produits est proposée. Étude qui a permis d'aboutir à un essai de classification pharmacologique de tous ces principes actifs.

En ce qui concerne la pratique officinale, le but de cette quatrième partie est de préciser certains points et de répondre à certaines questions comme :

- Quel est l'hémostatique local à conseiller, et quel est le plus adapté selon le cas?
- Quel hémostatique local pourra faire partie d'une trousse à pharmacie?

Enfin sera proposée une conduite à tenir face à un saignement à l'officine.

	Activation de l'agrégation plaquettaire	Activation d'un facteur de la coagulation	Pouvoir colmatant	Autres activités	Pouvoir cicatrisant
<b>Alginat de calcium</b>	-	Précipitation fibrinogène Activation fibrinoformation +	Hydrophilie ++	-	++
<b>Cellulose</b>	-	Stimulation voie intrinsèque Activation du XII et Rosenthal ++	+	-	-
<b>Tanin</b>	-	-	Tanage ++	Vasoconstriction Imperméabilisation +	-
<b>Antipyrine</b>	-	-	-	-	-
<b>Collagène</b>	+++	Stimulation voie extrinsèque +++	Hydrophilie ++	-	++
<b>Cytozime</b>	-	Stimulation voie extrinsèque +++	-	-	-
<b>Gélatine</b>	-	-	Hydrophilie élevée +++	-	-
<b>Thrombine</b>	+++	Activation du XIII et fibrinogène +++	-	-	+
<b>Reptilase</b>	+	Activation du VIII, X et fibrinogène ++	-	-	-
<b>Adrénalone</b>	-	-	-	Vasoconstriction locale +	-
<b>Eau oxygénée</b>	-	-	Dénaturation protéique +	-	+

**Tableau N° 8 : Récapitulatif des activités hémostatiques cicatrisantes**

## I. LES HÉMOSTATIQUES LOCAUX : DISCUSSION

### I.1 DÉFINITION DE L'HÉMOSTATIQUE LOCAL IDÉAL

Si la recherche devait créer un nouvel hémostatique local plusieurs critères seraient à exiger tant au niveau galénique que pharmacologique pour le qualifier d'idéal.

En effet, il devrait répondre aux conditions suivantes classées par ordre d'importance décroissante :

- 1 - Avoir une activité hémostatique importante et la plus complète possible.
- 2 - Induire une bonne cicatrisation.
- 3 - Être un matériau facilement stérilisable.
- 4 - N'induire aucun effet secondaire.
- 5 - Être biodégradable.
- 6 - Avoir un coût peu élevé.
- 7 - Quant à sa manipulation, être utilisable par tous.
- 8 - Être compatible avec un produit antiinfectieux .
- 9 - Avoir une conservation facile.

### I.2 RÉCAPITULATIF DES ACTIVITÉS HÉMOSTATIQUES ET CICATRISANTES

#### I.2.1 Tableau récapitulatif

Pour chacun des principes actifs étudiés précédemment, l'activité hémostatique est décomposée en fonction des différents mécanismes physiologiques qui peuvent induire ou potentialiser l'hémostase. C'est à dire le pouvoir d'activer l'agrégation plaquettaire, d'activer un ou plusieurs facteurs de la coagulation, de colmater la brèche en surface ou d'activer les autres activités hémostatiques.

Le pouvoir cicatrisant est rajouté car il est important et très lié à la coagulation.

Les symboles :

- un + signifie l'existence de l'activité indiquée.
- un - signifie l'inexistence de l'activité indiquée.
- Le nombre de plus indiquent l'intensité de l'activité :

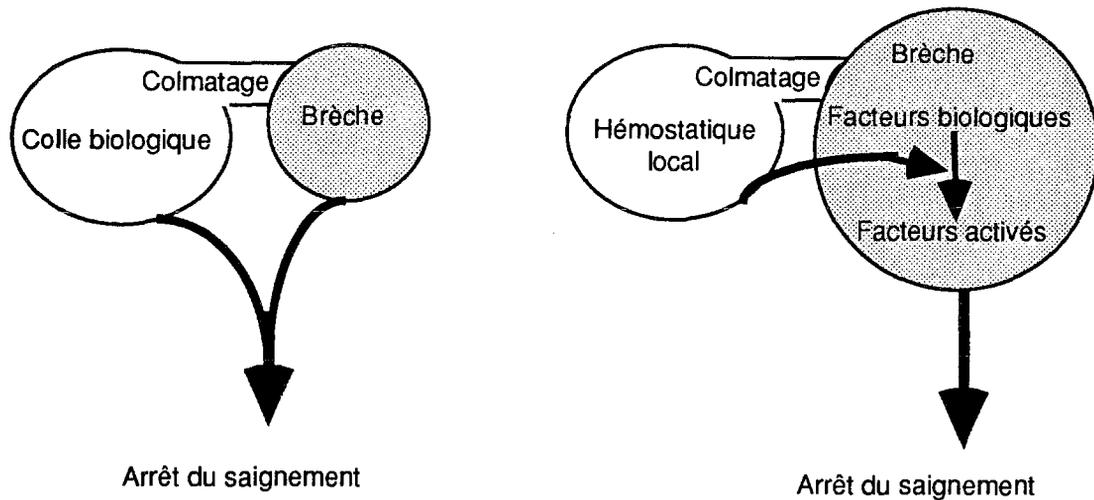
- + : Présence de l'activité
- ++ : Activité importante
- +++ : Activité intense

A noter que, de par leur mécanisme d'action particulier et différent des autres hémostatiques locaux, l'incorporation des colles biologiques dans le tableau est difficile. Ce sont des produits difficilement comparables. Elles n'activent aucun facteur physiologique et toutes les étapes chronologiques de la fabrication de la fibrine sont court-circuitées.

Leur mécanisme d'action est complet mais elles se différencient par le fait qu'elles n'agissent sur aucune substance in situ.

Même les hémostatiques colmatants utilisent soit l'exsudât, soit les protéines pour leur activité.

On peut représenter leur différence d'activité de la façon suivante :



**Schéma N° 39 : comparaison du mécanisme d'action d'une colle biologique et d'un hémostatique local**

### 1.2.2 Illustrations expérimentales

Quelques études ont permis de classer l'activité hémostatique de certains hémostatiques par rapport à d'autres. Mais une étude expérimentale comparant le pouvoir hémostatique de tous les principes actifs étudiés précédemment n'a encore jamais été effectuée. D'ailleurs, cette étude serait elle vraiment utile?

Les modes d'actions des hémostatiques locaux sont tellement différents qu'il est préférable de comparer ce qui est comparable, c'est-à-dire des activités semblables comme par exemple le pouvoir colmatant de plusieurs d'entre eux.

Deux études comparant trois principes actifs à pouvoir colmatant important peuvent être citées. La première étude est celle de Alexander et coll. (69) qui compare, chez le chien, l'activité hémostatique du collagène par rapport à celle des celluloses et des gélatines. Le groupe témoin est un groupe non traité.

Les résultats obtenus sont exprimés en temps minimum pour qu'il y ait arrêt du saignement lui-même exprimé en secondes :

- Témoins :	412 ± 17 s
- Gélatine :	290 ± 26 s
- Cellulose :	248 ± 27 s
- Collagène :	133 ± 12 s

Une autre étude pratiquée par Renoit et Hunt (69) utilisant les mêmes hémostatiques conclut à des résultats semblables. (8)

Conclusion : le collagène a un pouvoir hémostatique supérieur à celui des celluloses, lui-même supérieur à celui de la gélatine.

### **I.3 ESSAI DE CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE**

Dans la deuxième partie de cette étude, le choix de l'ordre dans lequel nous allons aborder les monographies a été difficile, d'autant plus que la littérature ne propose pas de classification. Elles furent donc abordées en fonction de leur origine végétale, animale ou chimique.

Nous avons donc ressenti le besoin d'avoir une classification pharmacologique de ces produits.

La classification que nous proposons est découpée en quatre classes, l'activité hémostatique allant de la plus simple à la plus complète.

### **Première classe : Hémostatiques vasoconstricteurs**

L'unique hémostatique qui fait partie de cette classe a une activité uniquement sur le facteur vasculaire. Il permet une vasoconstriction locale, c'est l'ADRÉNALONE.

### **Deuxième classe : Hémostatiques colmatants**

Ce sont des produits pour lesquels l'activité colmatante est prépondérante. En effet cette activité peut être complétée par d'autres mécanismes.

Deux sous classes se distinguent :

#### 1 - Les produits à pouvoir colmatant direct

Ces produits sont pourvus d'une grande hydrophilie. Ils absorbent rapidement l'exsudât sanguin, ce qui permet la production immédiate d'un gel en surface.

Ce sont

- L'ALGINATE DE CALCIUM
- La GÉLATINE

#### 2 - Les produits à pouvoir colmatant indirect

Ils induisent une réaction chimique sur les protéines in situ qui, une fois dénaturées, colmatent elles-mêmes la plaie.

Ce sont :

- Les TANINS (activité de tannage des protéines)
- L'EAU OXYGÉNÉE (activité oxydative sur les protéines)

### **Troisième classe : les activateurs d'un ou plusieurs mécanismes de l'hémostase**

Ce sont des produits dont l'activité prédominante est d'activer un ou plusieurs mécanismes physiologiques de l'hémostase.

Deux types de produits sont à différencier :

Ce sont :

- Les enzymes :
  - La THROMBINE
  - La REPTILASE
  - Le CYTOZYME



Voici le questionnaire auquel les pharmaciens ont dû répondre :

Parmi ces hémostatiques :

Pommade HEC<sup>®</sup>, eau oxygénée, hémostatique Ercé<sup>®</sup>, Reptilase<sup>®</sup>, Coalgan<sup>®</sup>, Stop hémo<sup>®</sup>, Adrénalone tétracaïne Guillon<sup>®</sup>, Algostéril<sup>®</sup> et Trophiderm<sup>®</sup>.

- Le ou lesquels avez-vous en stock?
- Le ou lesquels utilisez-vous pour soigner un client?
- Le ou lesquels conseillez-vous?

Tableau des résultats

DCI	Spécialité	Le stock	Le soin	Le conseil
<b>Alginate de calcium</b>	Coalgan	10	8	8
	Stop hémo	9	1	3
	Algostéril	1	0	0
	Trophiderm	0	0	0
	Urgo hémo	6	0	1
<b>Tanins</b>	Pommade HEC	10	1	3
<b>Cytozyme</b>	Hémostatique Ercé	8	7	5
<b>Reptilase</b>	Reptilase	1	0	0
<b>H2O2</b>	Eau oxygénée	10	7	7
<b>Adrénalone</b>	Adrénalone-tétracaïne	4	1	0

**Tableau N° 9 : Résultats de l'enquête effectuée auprès de dix Pharmaciens**

#### II.1.1.1 Discussion

Sont rarement en stock : Reptilase<sup>®</sup>, Algostéril<sup>®</sup>, Trophiderm<sup>®</sup>.

Sont rarement utilisés par l'officiel : Stop hémo<sup>®</sup>, Algostéril<sup>®</sup>, Trophiderm<sup>®</sup>, Urgo hémo<sup>®</sup>, pommade HEC<sup>®</sup>, Reptilase<sup>®</sup> et Adrénalone tétracaïne Guillon<sup>®</sup>.

Sont peu conseillés : Algostéril<sup>®</sup>, Trophiderm<sup>®</sup>, Urgo hémo<sup>®</sup>, Reptilase<sup>®</sup> et Adrénalone tétracaïne Guillon<sup>®</sup>.

On peut dire que quatre produits sortent du lot ce sont Coalgan<sup>®</sup>, pommade HEC<sup>®</sup>, hémostatique Ercé<sup>®</sup> et l'eau oxygénée.

Ces résultats s'expliquent par le fait que ce sont des produits très courants à l'officine et possédant une activité hémostatique prouvée. D'autre part ils sont sans danger et faciles à manipuler.

Les autres produits sont peu utilisés car moins connus. De plus la reptilase est plus souvent utilisée sous forme injectable et l'adréalone possède une activité hémostatique réduite.

A noter que les trois autres spécialités contenant de l'alginate de calcium sont peu utilisées alors que leurs qualités sont identiques au Coalgan<sup>®</sup>. Ceci s'explique certainement par le fait que le Coalgan<sup>®</sup> soit le seul à être remboursé par la Sécurité Sociale et donc prescrit par les médecins; il est souvent demandé en conséquence spontanément par la clientèle. Les trois autres produits sont des produits conseils, et donc l'importance de leur vente sur le marché est fonction d'une politique de marketing intense.

La pommade HEC<sup>®</sup> est encore très demandée parce qu'elle est très prescrite dans le cadre de la prévention des épistaxis.

L'hémostatique Ercé<sup>®</sup> est très connu, il est intéressant par ses deux voies d'administrations complémentaires et sans danger.

Enfin, l'eau oxygénée est encore très utilisée, l'activité antiseptique associée est réellement un plus. C'est un produit classique de l'officine que l'on est sûr de trouver.

#### II.1.1.2 Conclusion

Pourront donc être facilement conseillés à l'officine :

- L'un des produits à base d'alginate de calcium.
- L'hémostatique Ercé<sup>®</sup>.
- L'eau oxygénée.
- La pommade HEC<sup>®</sup>.

On choisira l'un de ces quatre produits en fonction

- De la localisation du saignement : s'il est difficile d'accès on préférera l'hémostatique Ercé<sup>®</sup>.

- De l'intensité du saignement : s'il est de faible intensité l'eau oxygénée peut suffire.
- De la forme galénique : la pommade HEC® est plus adaptée aux épistaxis par exemple.

### **II.1.2 Quel est l'hémostatique local qui doit parfaire une trousse à pharmacie ?**

Deux cas s'offrent à nous.

Premièrement la trousse à pharmacie familiale : l'un des quatre produits cités précédemment fera très bien l'affaire. L'idéal serait même d'associer l'eau oxygénée à du Coalgan® ou à de l'hémostatique Ercé®. La pommade HEC® ayant une indication plus particulière.

Deuxièmement la trousse à pharmacie de voyage qui sera soumise à des déplacements, des chocs et des variations de températures. Le choix va donc être fonction de la forme galénique. Peuvent être exclus les flaconnages en verre et les produits sous pression. L'hémostatique le plus adapté sera donc les compresses d'alginate de calcium.

## **II.2 A L'OFFICINE : QUEL COMPORTEMENT AVOIR FACE À UN SAIGNEMENT ?**

### **II.2.1 Les grandes étiologies du saignement**

Ce travail ayant pour but d'être pratique et de donner les bons conseils face à un saignement, en connaître les différentes causes semble indispensable quant à la qualité et au choix du traitement antihémorragique.

Deux grands types de saignements sont à distinguer : les saignements qui ont lieu suite à un traumatisme, la cause est externe et mécanique, et les saignements spontanés consécutifs à un état pathologique.

#### **II.2.1.1 Les saignements consécutifs à un traumatisme**

Ce sont des saignements secondaires à un traumatisme responsable de la rupture de l'endothélium vasculaire et donc de l'écoulement sanguin.

La gravité de ces saignements est variable. Ce sont les saignements les plus fréquents et qui seront pratique courante à l'officine.

### II.2.1.2 Les saignements spontanés

Plus sournois que les saignements évoqués ci-dessus, leur facteur déclenchant est beaucoup plus difficile à mettre en évidence. Leur origine est variable : elle peut être constitutionnelle, le malade est alors atteint d'une pathologie génétique, ou acquise, le facteur déclenchant est indépendant du malade.

#### II.2.1.2.1 Les pathologies constitutionnelles

Elles peuvent toucher tous les niveaux de l'hémostase. La plupart étant répertoriées dans le tableau ci-après.

Localisation du niveau de l'hémostase			Dénomination de la pathologie	Étiologie
HÉMOSTASE  PRIMAIRE	Facteur vasculaire		Purpura vasculaire	Fragilité capillaire
			Maladie de Rendu-Osler	Telangiectasies cutané-muqueuses et viscérales
		Atteinte	Thrombopénie	Taux plaquettaire < 150G/l
	Facteur	quantitative	Thrombocytose	Taux plaquettaire > 500G/l
	plaquettaire	Atteinte	Maladie de JeanBeranard et Soulier	↓ du nombre de glycoprotéines Ib membranaires
		qualitative	Maladie de Glanzman	Absence de la glycoprotéine IbIIa membranaires
			Maladie du pool vide	↓ du taux de granules denses et α
			Anomalie des prostaglandines	↓ de la cyclooxygénase et/ou de la thromboxane synthétase
		Facteur	Afibrinogénémie Hypo fibrinogénémie	Absence ou ↓ du taux de fibrinogène
		plasmatique	Maladie de Willebrand	Absence ou anomalie du facteur Willebrand
COAGULATION			Hémophilie A	Déficit en facteur VIII
			Hémophilie B	Déficit en facteur IX
			Déficit en autres facteurs	Anomalie de la coagulation ou de la cicatrisation (facteur XIII)

**Tableau N° 10 : Résumé des pathologies constitutionnelles de l'hémostase**

(67, 21, 25)

### II.2.1.2.2 Les pathologies hémorragiques acquises

Ce sont des pathologies qui ne sont pas génétiques et pour lesquelles le facteur déclenchant est externe.

#### II.2.1.2.2.1 Les états hémorragiques iatrogènes

De nombreux médicaments potentialisent l'activité hémorragique. La liste suivante est non exhaustive : (11)

- Les héparines : activatrice de l'antithrombine III.
- Les AVK actifs parce qu'ils inhibent, de part un noyau chimique type coumarinique, la synthèse hépatique des facteurs vitamine K dépendants. A noter que certaines céfalosporines ont une activité anticoagulante assimilée aux AVK.
- Les antiagrégants plaquettaires : la ticlopidine, la sulfinpyrazone et autres pyrazolés, le dipyridamole, l'aspirine et les autres dérivés salicylés qui ont une activité antiagrégante de part leur fonctions sur les prostaglandines; et enfin Dextrane<sup>®</sup>, polysaccharide à haut poids moléculaire, utilisé comme substitut du plasma est aussi un antiagrégant plaquettaire. (2)

#### II.2.1.2.2.2 Les états hémorragiques secondaires à des atteintes chroniques

Ces atteintes peuvent être :

- Une maladie autoimune comme le LED (Lupus Érythémateux Disséminé) qui atteint le facteur vasculaire par un dépôt important d'immunoglobulines.
- Une atteinte virale qui peut être responsable de thrombopénies.
- Une atteinte cancéreuse. Certaines leucémies ou métastases cancéreuses peuvent induire un déséquilibre sanguin. (67)
- L'alcoolisme chronique qui par atteinte hépatique secondaire induit une diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation.
- Une carence alimentaire en vitamine K ou C, la malnutrition.
- Un état d'hypertension permanent ou des poussées hypertensives pouvant provoquer la rupture accidentelle de l'endothélium vasculaire.

## **II.2.2 Critères permettant d'évaluer une brèche dite "officinale"**

Une brèche "officinale" signifie qu'elle est du ressort du pharmacien d'officine quant à son traitement. Pour cela il y a toute une démarche à suivre, il faut évaluer certains critères.

### **II.2.2.1 Évaluation de l'état de conscience de la personne**

C'est la première chose à faire. Si le malade est inconscient, il est obligatoire d'appeler des secours spécialisés comme le SAMU ou les pompiers. Une personne inconsciente n'est plus du ressort de l'officinal, il devra par contre effectuer les premiers gestes de secourisme en attendant du renfort : points de compression en cas d'hémorragie, massage cardiaque en cas d'arrêt cardiaque et bouche à bouche en cas d'arrêt respiratoire.

### **II.2.2.2 Évaluation de la qualité de la brèche**

Trois possibilités s'offrent à l'officinal :

#### **II.2.2.2.1 L'hémorragie est interne, le sang qui s'écoule n'est pas visible**

Cela correspond le plus souvent à un état de choc hémorragique. On observe sur le patient les signes suivants :

- Il y a pâleur.
- Le pouls est rapide et filant.
- Les extrémités sont froides.
- La personne est angoissée et a très soif.

Les causes de ce type d'hémorragies sont le plus souvent traumatiques. Le traitement doit être rapide, des soins spécialisés sont nécessaires. Ce n'est plus du ressort de l'officinal.

#### **II.2.2.2.2 L'hémorragie est externe**

Selon le cas (Cf. les chapitres suivants) elle pourra être du ressort de l'officinal.

### II.2.2.2.3 L'hémorragie est extériorisée

C'est un saignement dont l'origine est interne, le plus souvent muqueux, et pour lequel l'écoulement s'effectue par un orifice naturel. Ce sont par exemple :

- Des métrorragies.
- Des hémoptisies.
- Des rectorragies.
- Des otorragies.
- Des hématuries.
- Des gingivorragies.
- Des épistaxis. (25)

Les cinq premiers cas indiqués nécessitent une consultation le plus rapidement possible chez le médecin pour qu'il puisse pratiquer des examens approfondis et en décèler la cause.

Gingivorragies et épistaxis sont moins graves et sont du ressort de l'officiel sauf si le saignement est trop rebelle.

Dans le premier cas on pourra effectuer un bain de bouche à l'eau oxygénée diluée, et ensuite appliquer une compresse hémostatique ou bien, faire boire une ampoule d'hémostatique Ercé®.

Dans le second cas on pourra faire une mèche d'alginate de calcium qui sera introduite dans la narine.

### II.2.2.3 Évaluation de l'intensité de la brèche

Il faut évaluer la largeur et la profondeur de la plaie.

Si l'un de ces deux facteurs est important, le saignement est forcément abondant. Le traitement n'est alors plus du ressort de l'officiel. Le saignement induit par la section d'une partie anatomique ou par une brèche importante doit être immédiatement stoppé par l'application des gestes de secourisme et notamment par les points de compression jusqu'à l'arrivée des secours. Par la suite le traitement est chirurgical.

Il faut noter que certaines plaies peuvent être plus petites mais se situer dans des régions anatomiques hautement vascularisées. Nous prendrons

l'exemple de l'ouverture de l'arcade sourcilière qui, bien que bénigne, induit un saignement intense et nécessite le plus souvent des points.

#### II.2.2.4 Questionnaire préalable du patient

De nombreuses questions sont à poser avant d'effectuer un geste antihémorragique :

- Le patient est-il sous traitement anticoagulant?

Certains médicaments favorisent le saignement comme les antivitaminiques K, l'aspirine ou les héparines.

- Le patient a-t-il une pathologie hémorragique?

Ce peut être une hémophilie, une thrombopénie, etc....

- Le patient a-t-il des antécédents?

Certains antécédents favorisent le saignement comme l'hypertension ou les syndromes infectieux.

- Y a-t-il eu un facteur déclenchant?

Le facteur déclenchant le plus fréquent est le traumatisme, on conseillera alors de faire pratiquer une radiographie de l'endroit concerné.

Une exposition prolongée au soleil est aussi un facteur déclenchant des épistaxis.

Si à une question posée une réponse est positive, il y a alors de fortes chances pour que le saignement soit rebelle.

Dans tous les cas un traitement par un hémostatique général prescrit par le médecin est nécessaire. L'officiel se contentera de donner les premiers soins, c'est à dire de désinfecter la plaie puis d'appliquer une compresse hémostatique. Il faudra dire au patient de se rendre immédiatement dans un service d'urgence.

#### II.2.2.5 Conclusion

L'officiel ne traite en fait qu'une toute petite partie des multiples saignements qui se produisent.

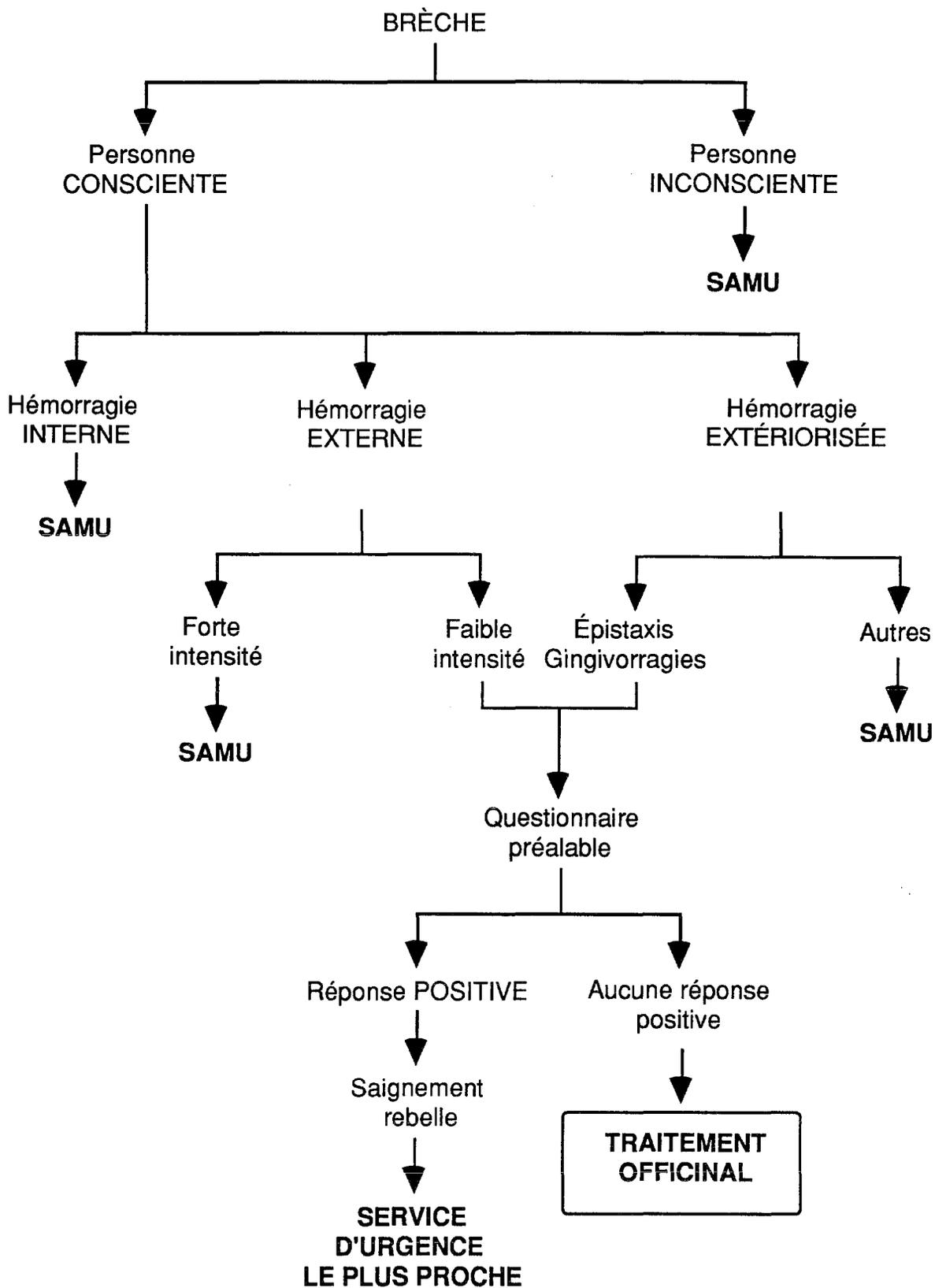
Il faudra tout d'abord que la plaie se présente sur une personne consciente, qu'elle ait une situation anatomique accessible, qu'elle soit d'intensité moyenne, et pour laquelle aucun facteur ne permette de dire qu'elle risque d'être rebelle.

Il faut noter que ce mode de raisonnement est assez schématique pour le cas, par exemple, de personnes hémophiles ou ayant toute autre pathologie hémorragique. Celles-ci sont suivies par des médecins et connaissent parfaitement les risques qu'elles encourent en cas de saignement. Elles sont équipées et ont l'habitude de faire face à ce genre de problèmes.

La plaie sera traitée avec un hémostatique approprié cité précédemment dans les hémostatiques à conseiller.

Le traitement d'un saignement à l'officine n'est pas un acte bénin. Un questionnaire à connaître doit être effectué avant de prendre une décision.

La plaie sera traitée avec les hémostatiques pour lesquels nous avons déduit qu'ils étaient de bon conseil. Le produit sera choisi en fonction de la plaie et de sa localisation.



**Schéma N° 40 : récapitulatif de la conduite à tenir face à un saignement**

## **CONCLUSION**

Nous pouvons conclure que peu d'hémostatiques locaux sont disponibles à l'officine par rapport à tous ceux qui existent.

Les produits mis à notre disposition sont simples et sans danger et finalement suffisent largement au traitement d'une plaie qualifiée "d'officinale".

**CONCLUSION  
GÉNÉRALE**

Nous avons aujourd'hui sur le marché une grande variété d'agents hémostatiques locaux.

Au terme de cette étude on peut souligner que :

- Premièrement, en ce qui concerne la provenance de leurs principes actifs, on remarque qu'ils sont extraits de matières animales (voire humaine), végétales ou bien sont issus de l'industrie chimique.

- Deuxièmement, leur mode d'action pharmacologique est lui aussi très différent d'un produit à l'autre. On passe par ce qu'il y a de plus simple, c'est-à-dire une activité mécanique de colmatage, pour aboutir au mécanisme d'action le plus complexe : réaliser une hémostase parallèle à l'aide d'une colle biologique.

Les produits les plus anciens et les plus simples sont encore très utilisés. Seuls ces produits peuvent rester facilement à la disposition de tout le monde. On peut remarquer que la complexité de la forme galénique et que l'activité pharmacologique performante d'un produit va de paire avec la gravité du saignement ainsi qu'avec le geste médical (chirurgical le plus souvent), ce qui demande un personnel nécessairement compétent.

La performance technologique et pharmacologique d'un produit va croissant avec une utilisation de plus en plus technique et spécialisée.

En ce qui concerne l'officine, nous ne disposons que des produits les plus simples. En effet, l'activité officinale face à un saignement consiste soit à conseiller un produit, soit à donner les premiers soins.

Pour cette dernière fonction, ce qui est important est donc de savoir évaluer la qualité de la plaie et de savoir si elle peut être traitée dans un contexte officinal.

Aujourd'hui, l'évolution des technologies permet encore la réalisation de nouveaux produits. A ce sujet, une nouvelle classe de colles hémostatiques est actuellement à l'étude,. Ce serait une colle biologique additionnée d'élastine permettant ainsi une amélioration importante du processus de cicatrisation. (20).

De plus, il est important de noter que même les statuts législatifs de ces produits sont en pleine évolution . En effet, suivant la loi N° 93-5 du 4 Janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments, l'article 11 visant les produits stables définis au deuxièmement de l'article L 666-8 du code de la Santé Publique dont l'utilisation était autorisée avant la promulgation de la présente loi, doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché avant le 30 Juin 1993. (40, 41)

Que vont changer ces nouvelles mesures quant à la délivrance de ces colles biologiques ?

**BIBLIOGRAPHIE**

1. **ANONYME** "Colles pour tissus vivants." *Dossier du centre national d'information sur le médicament hospitalier*. 1984, 5 (6), p 201 - 7.
2. **AULAGNIER G., CALOP J.** "Incompatex : Recueil des interactions médicamenteuses." *Ed SEMP*. 1990, p 406 - 9.
3. **BAGOT D'ARC** "Colles de fibrine en chirurgie, principe, indications actuelles, perspectives." *Cah. Chir.* 1986, 57 (1), p 35 - 8.
4. **BAILLY J.Y.** "Technique de l'arasement épidermique et agents de contact." *Doctorat d'état de médecine, Université de Toulouse 3*. 1984, N° 397.
5. **BALANSARD P., FAURE F. et Coll.** "Action toniveineuse d'un extrait purifié d'hamamélis virginia." *Thérapie*. 1972, 27 (1), p 793 - 99.
6. **BELLON B.** "Des pansements actifs pour une plaie propre." *Pharm.hosp.* 1991, (11), p 31 - 2.
7. **BERKALOFF A., BOURGNET J., LACROIX J.C.** "Biologie et physiologie cellulaire. Tome 1 : Membrane plasmique et cytoplasme etc..." *Ed Hermann Paris, Collection méthodes*. 1981, p 139 - 200.
8. **BLAIR S.D., BACK HOUSSE C.M., MATTHEWS J., Mc COLLUM C.** "Comparison of absorbable materials for surgical haemostasis." *Br. J. Surg.* 1988, 75, p969 - 71.
9. **BLAIR S.D., JARVIS P., SALOMON M., Mc COLLUM C.** "Clinical trial of calcium alginate hemostatic swabs." *Br. J. Surg.* 1990, 77 (5), p 568 - 70.
10. **BOREL J.P.** " Les collagènes." *L'Eurobiologiste*. 1991, 19 (25), p 247 - 70.
11. **BOUCHE J., FRECHE C.** " Le traitement des épistaxis." *Rev. Prat.* 1969, 13 (21), p 2549 - 61.

12. **BOUKARI A., DISS C., HAAB P.** "Hémostase locale par collagène lyophilisé." *Inf.dent.* 1984, 66 (17), p 1707 - 13.
13. **BRUNETON J.** "Éléments de phytochimie et de pharmacognosie." *Ed Lavoisier. Coll technique et documentation.* 1987.
14. **CALLENS A.** "L'alginate de calcium : son origine et ses propriétés hémostatiques." *Thèse de pharmacie, Université de Caen.* 1983, N°137.
15. **CANCELLIER A.J.** "Les propriétés hémostatiques des solutions colloïdales de cytozème administrées per os." *Thèse de doctorat de médecine, Université de Paris.* 1946. N° 657.
16. **CARNOT, RATHERY, HARVIER.** "Précis thérapeutique." *Coll Gilbert et Fournier. Paris baillieres.* 1928, tome 3.
17. **CASAMAJOR P., HUGLY C.** "A propos d'un nouvel antihémorragique de contact : le Pangen®." 1983, 12 (3), p 219 - 21.
18. **CHARRIN M., VANNESTE P.** "Hématologie, aspects théoriques et pratiques." *Ed Doin. Coll biosciences et techniques.* 1991.
19. **CHÈNE M., DRISCH N.** "La cellulose." *In Que sais-je ? N° 1282. Ed. presses universitaire de France.* 1967.
20. **COLLET D., RABAUD M., LEFEBVRE F., COUDERC B., QUENTIN C., PERRISSAT J.** "Materials in medecin 3. Evaluation of elastin fibrin biomaterial in experimental pancreatic surgery." *J. Mater. Sci.* 1992, 27, p382 - 6
21. **COQUIN J.Y., HARANINCHI D.** "Utilisation des compresses de collagène dans la pose de cathéter centraux par voie chirurgicale chez des patients à hauts risques hémorragiques." *Cah. Chir.* 1983, (48), p
22. **COSSON A., VANNIER V.** "Les médications hémostatiques." *Concours Med.* 1980, (46), p 7175 - 81.

23. **CUER P.** "Le peroxyde d'hydrogène, l'eau oxygénée à travers la Pharmacopée officielle." *Thèse de pharmacie, Université Paris V.* 1986, N° 57.
24. **DANG P.** "Facteurs de croissance : une approche inovante de la cicatrisation." *Encycl. Med. Chir. Instant. Med.* 1993, 64 (1), p 27 - 30.
25. **DE LARRARD J., FONTANEL J.P., MERLAND J.J., KLOSSEK J.M., RAVAUX H., FEGER B.** "La maladie de Rendu-Ossler Weber, conception actuelle du traitement des épistaxis" *Sem. Hop. Paris.* 1988, 64 (21), p 1437 - 41.
26. **DESCHAMPS A., PERNET M.** "Effet antibactérien de la cellulose régénérée." *Ann. Chir.* 1983, 37 (9), p 700 - 1.
27. **DINEEN P.** "Activité antibactérienne de SURGICEL®." *Surg. Gynecol. Obstet.* 1976, 142, p 481 - 6.
28. **DOMART A., BOURNEUF J.** "Le petit Larousse de la médecine." 1989, tome 1, p 222 - 5.
29. **DOMER C.** "Les plantes à action hémostatique." *Thèse de pharmacie, université de Clermont Ferrand.* 1984, N° 27.
30. **DONAIRE S.** "Influence de l'utilisation d'antiseptiques locaux sur la cicatrisation gingivale après chirurgie parodontale." *Thèse de chirurgie dentaire, Université de Rennes.* 1984, N° 65.
31. **FABRE M.L.** "Radicaux libres oxygénés : mécanismes d'intervention en biologie; perspectives therapeutiques." *Thèse de doctorat en pharmacie, université de Bordeaux.* 1986, N° 59.
32. **FIEHRER A., DURAFFOUND P.** "Étude des propriétés anticoagulantes de l'antipyrine." *Rev. Fr. Hematol.* 1976, 18 (1), p 194 - 6.
33. **FIEHRER A., GUILLOT M.** "Un anticoagulant à propriétés hémostatiques : l'antipyrine." *Rev. Path. Gen. Comp.* 676 (84), p 538 - 49.

34. **FISHMAN M.L. et Al** "Pectin microgel and their subunit structure." *Arch. Biochem. Biophys.* 1992, 294 (1), p 253 - 60.
35. **GAYOT A., LEURQUIN G.**"Le collagène : utilisations et applications." *Actual. Pharm.* 1987, 240 , p 76 - 9.
36. **GUILLIN M.C., ALLAIN J. P.** "Médicaments de l'hémostase." *Encycl. Med. Chir. Paris ,thérapeutique* 1983 - 1984, 25383 A<sup>10</sup>.
37. **HAYET M.** "Fibrinolyse." *Encycl. Med. Chir., Paris, CP. Infection hématologie.* 4 - 2 - 12 , 2032.
38. **HAYET M.** "Hémostase." *Encycl. Med. Chir. Paris CP infection hématologie.* 4 - 2 - 12 , 2030.
39. **JOURDAN C.** "Végétaux et cicatrisation." *Thèse de pharmacie, Université de Montpellier I.* 1985, N° 73.
40. **JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANCAISE** Loi N° 92 - 1279 du 8 décembre 1992. p 16888 - 91.
41. **JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANCAISE** Loi N° 93 - 5 du 4 janvier 1993. p 237 - 46.
42. **KHOURY S., VALLENCIEN G.** "Intérêt d'un hémostatique de contact résorbable en chirurgie urologique." *Chir. Visc.* 1983, 3 (6), p 1 - 6.
43. **KRAM H.B., SHØEMAKER W.C., CLARK S.R., MACABEE J.R., YAMAGUCHI M.A.** "Spraying of aerosolised fibrin glue in the treatment of unsuturable hemorrhage." *Am. Surg.* 1991, 57 (6), p 381 - 4.
44. **KRISHNA A.G. et Al** "Conformation of alginate and pectate chains monitored by the binding of the dye stains-all." *Indian. J; Biochem. Biophys.* 1991, 28 (1), p 30 - 3.

45. **LABRUDE P., VIGNERON C.** "Les fractions plasmatiques utilisées en thérapeutiques." *Monit. Intern.* 1988, (8) , p 59 - 82.
46. **LACROIX R., LACROIX J., SOMMEVILLE A., BOEUF C.** "Utilisation en allopathie d'extraits de venins." *Lyon. Pharm.* 1986, 37 (4) , p 181 - 9.
47. **LECHAT P., LAGIER G., ROUVEIX B.** "Pharmacologie médicale." *Ed Masson, Collection abrégé.* 1982, p 458 - 9.
48. **LEFEBVRE A., GUEDENET J.C., KOHLER F., VANNESON H., GEORGES J.C.** "Étude in vitro de l'effet d'activation de la cicatrisation par une colle biologique." *Progrès récents des biomatériaux* . Ed Masson, 1988, p 212 - 21.
49. **LEGAL H.** "Les hémostatiques locaux en milieu hospitalier : approche qualitative dans le cadre du CHR de Tours." *Thèse de pharmacie, université de Tours.* 1987, N° 3517.
50. **LIGHT R.U., PRENTICE H.R.** "Gelatin sponge." *Arch. Surg.* 1945, 51 (2) , p 69 - 77.
51. **LOPEZ A.** "La cicatrisation." *Thèse de pharmacie, Faculté de Toulouse.* 1985, N° 115.
52. **MALINVAUD, DAUSSET, LAYANI.** "Purpura thrombopénique aigus aux dérivés de l'antipyrine." *Le sang.* 1955, 26 (1) , p 130.
53. **MAMMETTE A.** "Virologie médicale à l'usage des étudiants du deuxième cycle." *Ed C et R, 13<sup>e</sup> ed.* 1989, p 119 - 48.
54. **MARX G., POKAR H., RENTER H., DOERING V., TILSNER V.** "The effect of aprotinin on hemostatic function during cardiac surgery." *J. Cardiothorac. Vasc. Anest.* 1991, 5 (5), p 467 - 74.

**55. MATTSON T., ANDERSEN K., KOENDELL P.A., LINDSKOG S.** "A longitudinal comparative histometric study of biocompatibility of their local hemostatic agents." *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1990, 19 (1) , p 47 - 50.

**56. Mc CLURE, DUCAN G.D., BORN G.V.R., ROBICSCK K.** "In vitro effect of microfibrillar collagen hemostat on platelets." *Haemostasis.* 1987, 17 (6) , p349 - 52.

**57. PAGE A.** "Contribution à l'étude métabolique des pectines." *Thèse de pharmacie, Université de Toulouse.* 1983 - 84, N° 64.

**58. PARIS M., HURABIELLE M.** "Abrégé de matière médicale. Pharmacognosie tome 1 : généralités, monographies." *Ed Masson, Coll abrégé.* 1981.

**59. PATSCHOWSKI P.** "Noix de galles et tanins." *Thèse de pharmacie, Université de Clermont Ferrand.* 1984, N°75.

**60. PERRET M.** "Hémostatiques résorbables, effet antibactérien de la cellulose oxydée." *Ann. Chir.* 1983, 37 (9) , p 700 - 1.

**61. SAMAMA M.** "Physiologie et exploration de l'hémostase." *Ed Doin.* 1990.

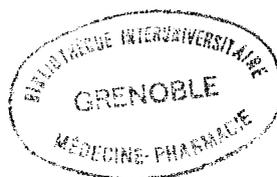
**62. SCHLOG G., REDL H.** "Fibrin sealant, efficacy quality and safety in progress in fibrin sealing." *Hans - Werner W aclowiczek edition.* 1989, p 3 - 17.

**63. SEELICH T.** "La colle de fibrine Tissucol® . Bases théoriques et méthodes d'application." Document fourni par le Laboratoire Immuno France.

**64. SHORDERET M.** "Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques." *Ed Frison Roche, Paris.* 1989.

**65. SIBILLY A., JUNG F.** "Le traitement conservateur dans les traumatismes de la rate." *Chirurgie.* 1982, 4 (108) , p 336 - 41.

66. SOLHEIM E., ANFISEN O.G., HOLNSEN H., SUDMANN E. "Effect of local hemostatics on platelet aggregation." *Eur. Surg. Res.* 1991, 23 (1), p 45 - 50.
67. THOMASSIN J.M., INEDJIAN J.M., CANALE H. " " *Rev. Prat.* 1989, 61, p 37 - 40.
68. THOMPSON D.F., LETASSY N.A. "Fibrin glue a review of its preparation efficacy and adverse effetc as a topical hemostat." *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1988, 22 (12), p 946 - 57.
69. TOURNIER ROESCH O. "Intérêt des nouveaux hémostatiques locaux en odontologie chirurgicale." *Thèse de chirurgie dentaire, Université de Nancy 1.* 1987, N° 3016.



## AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : des agents rhéostatiques  
locaux

CANDIDAT : M<sup>elle</sup> MICHELARD Véronique

VU

GRENOBLE, le  
19/5/93

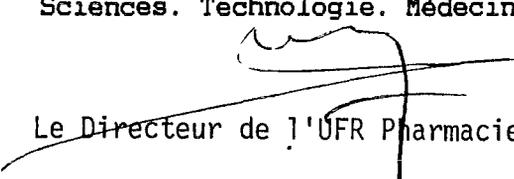


Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 25 mai 1993

P/ Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine



Le Directeur de l'UFR Pharmacie

J. ROCHAT

