

BIOPROTHESE

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE ET ESSAI SIMBIOSE

Pr Christophe MARIETTE

Service de chirurgie digestive et générale

Hôpital C. HURIEZ

CHRU Lille



INTRODUCTION

INFECTION PARIETALE

- Complication classique après cure d' éventration
- Plus fréquente en cas de pose de prothèse
- Facteur de risque indépendant de récurrence d' éventration
- Ablation du matériel souvent nécessaire (50-90%)
- 2000 ablations de prothèses en France en 2009 (source ATIH)

RATIONNEL

GRADATION EVENTRATIONS (VHWG 2010)

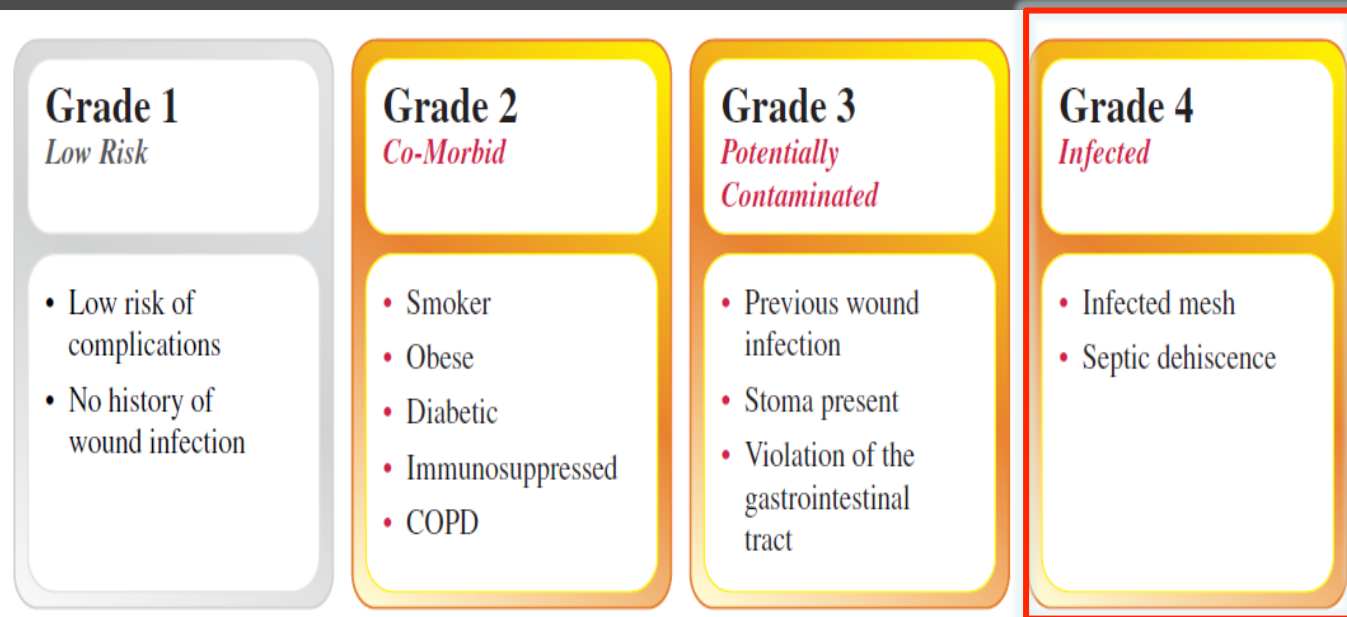
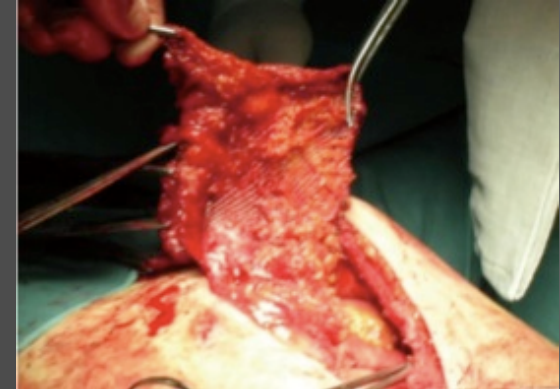


Fig 1. Hernia grading system: assessment of risk for surgical site occurrences. Wound infection defined as being contained within the skin or subcutaneous tissue (superficial), or involving the muscle and/or fascia (deep).¹³

PROBLEMATIQUE

GRADE 4 = ENJEU

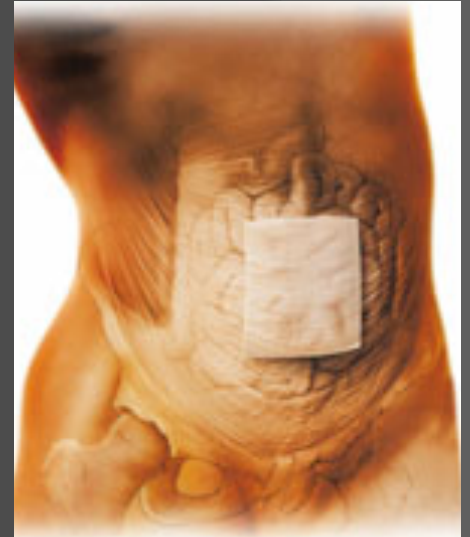
- Traiter l'infection active ET l'éventration
- Infection première → exérèse des tissus et matériel infecté
→ traitement de l'éventration différé
→ risque d'infection persistant...
- Eventration première → prothèse synthétique résorbable
→ infection disparaît avec résorption plaque +/-
→ éventration inéluctable dès résorption
- Soins itératifs, coûteux, prise en charge longue, qualité de vie ...



BIOPROTHESES

COMPOSITION

- Développées pour ces situations complexes
- Matrice de collagène, décellularisé
- Origines humaine / bovine / porcine
- Réticulées / non (cross-linking pour stabiliser les fibres de collagène)
- Invasion fibroblastique / néovascularisation



BIOPROTHESES

BIOPROTHESES

Type of Mesh	Manufacturer	Source	Material	Capillary Ingrowth	Tensile Strength (N)	Cost (\$ per cm ²)
Alloderm	LifeCell	Human	Acellular dermis	28 days	144	26.08
AlloMax	Bard	Human	Acellular dermis	ND*	ND	28.00
Flex HD	Ethicon/Musculoskeletal Tissue Foundation	Human	Acellular dermis	ND	ND	ND
Permacol	Tissue Science Laboratories	Porcine	Acellular dermis	7 days	42.7	8.33
Collamend	Bard	Porcine	Acellular dermis	ND	186	16.00
Strattice	LifeCell	Porcine	Acellular dermis	ND	59.9	ND
XenMatrix	Brennan Medical	Porcine	Acellular dermis	ND	ND	ND
Surgisis	Cook	Porcine	Small intestine submucosa	7 days	130 +/-29	3.40
SIS Gold	Cook	Porcine	Small intestine submucosa	7 days	433.6 +/-79.5	ND
Lyosis	Cook	Porcine	Lyophilized small intestine submucosa	ND	ND	ND
FortaGen	Organogenesis	Porcine	Small intestine submucosa	ND	ND	ND
SurgiMend	TEI bioscience	Bovine	Fetal dermis	21 days	ND	22.00
Periguard	Synovis	Bovine	Pericardium	ND	ND	1.90
Veritas	Synovis	Bovine	Pericardium	28 days	26.1	8.60
Tutomesh	Tutogen	Bovine	Pericardium	ND	42	ND

*ND: no published data available.

BIOPROTHESES

BIOPROTHESES

Type of Mesh	Manufacturer	Source	Material	Capillary Ingrowth	Tensile Strength (N)	Cost (\$ per cm ²)
Alloderm	LifeCell	Human	Acellular dermis	28 days	144	26.08
AlloMax	Bard	Human	Acellular dermis	ND*	ND	28.00
Flex HD	Ethicon/Musculoskeletal Tissue Foundation	Human	Acellular dermis	ND	ND	ND
Permacol	Tissue Science Laboratories	Porcine	Acellular dermis	7 days	42.7	8.33
Collamend	Bard	Porcine	Acellular dermis	ND	186	16.00
Strattice	LifeCell	Porcine	Acellular dermis	ND	59.9	ND
XenMatrix	Brennan Medical	Porcine	Acellular dermis	ND	ND	ND
Surgisis	Cook	Porcine	Small intestine submucosa	7 days	130 +/-29	3.40
SIS Gold	Cook	Porcine	Small intestine submucosa	7 days	433.6 +/-79.5	ND
Lyosis	Cook	Porcine	Lyophilized small intestine submucosa	ND	ND	ND
FortaGen	Organogenesis	Porcine	Small intestine submucosa	ND	ND	ND
SurgiMend	TEI bioscience	Bovine	Fetal dermis	21 days	ND	22.00
Periguard	Synovis	Bovine	Pericardium	ND	ND	1.90
Veritas	Synovis	Bovine	Pericardium	28 days	26.1	8.60
Tutomesh	Tutogen	Bovine	Pericardium	ND	42	ND

*ND: no published data available.

BIOPROTHESES

PRINCIPES

- Réaction inflammatoire moindre / réaction « corps étranger » moindre
- Recolonisation cellulaire → résistance et diminution des récidives
- + néovascularisation → diminution de la charge bactérienne
- Résistance et élasticité
- Buts:
 - séquence thérapeutique plus courte
 - diminution du nb de procédures invasives ou non
 - amélioration des résultats
 - amélioration de la qualité de vie
 - diminution des coûts (hospitalisation, procédures, soins...)

LITTERATURE

BIOPROTHESES ET EVENTRATIONS INFECTEES

- Innovation récente
- Nombreux types de bioprothèses → difficulté d'analyse des résultats
- Petites séries ++
- Pas d'étude comparative
- Pas d'essai randomisé publié

LITERATURE

Repair of incisional hernias with biological prosthesis: a systematic review of current evidence

Charles F. Bellows, M.D.^{a,*}, Alison Smith, B.S.^a, Jennifer Malsbury, D.O.^a, William Scott Helton, M.D.^b

The American Journal of Surgery (2013) 205, 85–101

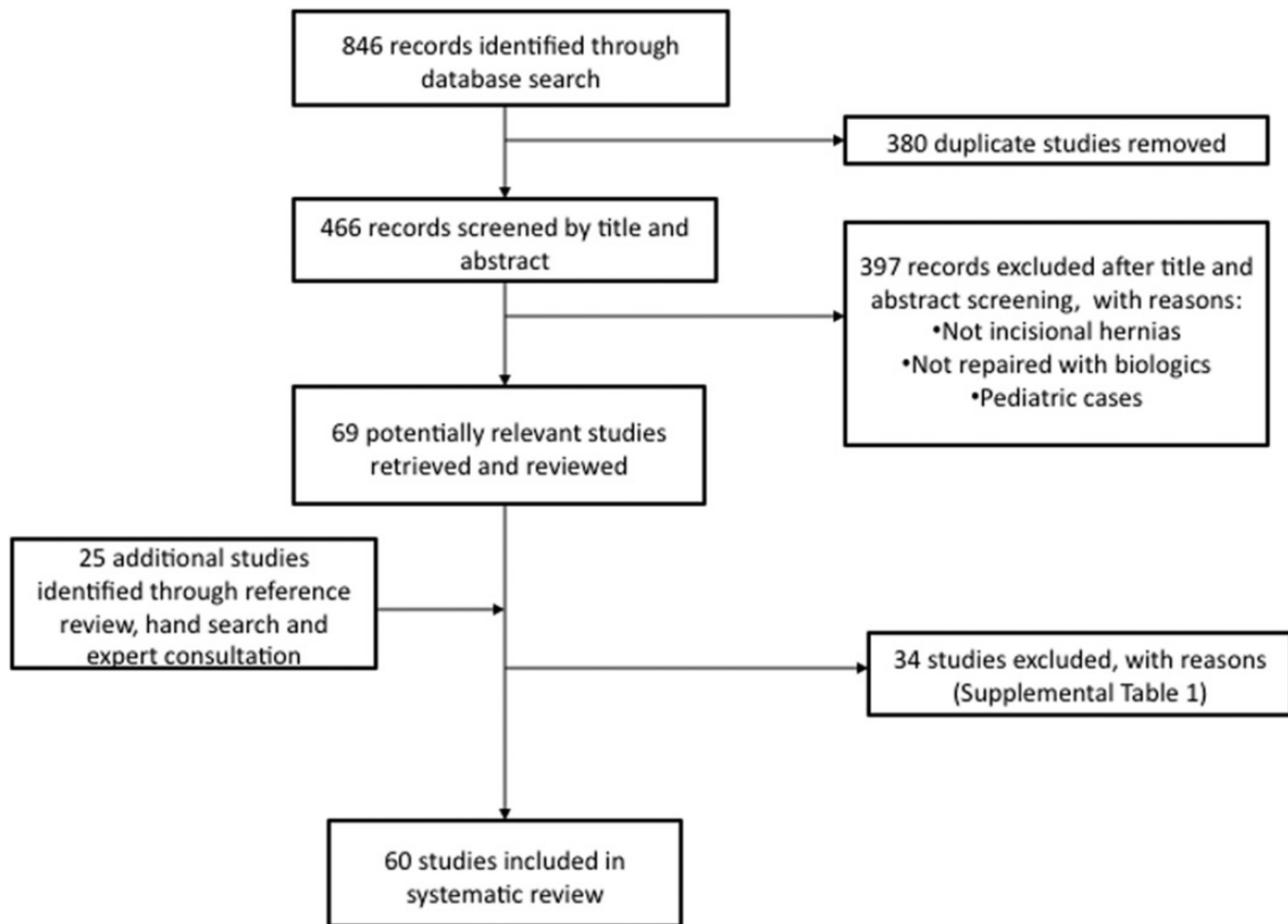


Table 3 Hernia recurrence rates, mean follow-up period in months, and Ventral Hernia Working Group grading by material

Material	Repairs with follow-up evaluation, n*	Recurrences, N (%)	Average follow-up period, mo	Grade 2: comorbid, N (%) [†]	Grades 3/4: potentially contaminated/infected, N (%)
Cadaveric dermis					
Alloderm	732	170 (23.2)	14.6	417 (57.0)	315 (43.0)
FlexHD	2	0	6.0	1 (50.0)	1 (50.0)
Porcine small intestinal submucosa					
Surgisis	135	10 (7.4)	15.4	76 (56.3)	59 (43.7)
Xenogenic dermis (porcine and bovine)					
Permacol	160	12 (7.5)	10.7	104 (65.0)	56 (35.0)
Strattice	112	16 (14.3)	10.1	12 (10.7)	100 (89.3)
XenMatrix	16	1 (6.3)	16.5	8 (50.0)	8 (50.0)
Collamend	19	8 (42.1)	5.2	8 (42.1)	11 (57.9)
SurgiMend	4	0	10.0	0	4 (100)
Xenogenic pericardium (bovine)					
Tutomesher	2	0	54.0	0	2 (100)
Veritas	30	5 (16.7)	22.0	5 (16.7)	25 (83.3)
Overall totals	1,212			631 (52.1)	581 (47.9)

*Reported number of hernia repairs; some patients had more than one repair.

[†]No repairs were performed in patients considered grade 1 (low risk).

Table 4 Surgical site occurrences

Surgical site occurrences	Number reported (%)
Postoperative infection	157 (16.9)
Hematoma/seroma	112 (12.0)
Pain	44 (4.7)
Bulging/abdominal wall laxity	39 (4.2)
Superficial dehiscence	35 (3.8)
Fistula	30 (3.2)
Acute mechanical failure/evisceration	19 (2.0)
Skin necrosis	8 (.9)
Mesh reaction/rejection	8 (.9)
Poor mesh integration	8 (.9)
Mesh disintegration	5 (.5)
Flap necrosis	3 (.3)
Other	23 (2.5)
Total	491 (52.8)

Table 5 Ongoing clinical trials

NCT number	Product	Trial	Study design	Sponsor	Enrollment/ number of sites	Status	Results expected
01268514	Permacol	Prospective evaluation of Permacol in the repair of complex abdominal wall cases	Prospective	Covidien	200/30	Recruiting	December 2015
892333	SurgiMend	Repair of large abdominal hernia with SurgiMend 3.0	Prospective case-only	TEI	100/5	Recruiting	April 2012
01295125	XenMatrix	Comparative study of biological mesh vs repair with component separation	Randomized	Davol	40/1	Recruiting	February 2014
01426477	Veritas	Veritas in nonbridging ventral hernia repair	Prospective cohort	Synovis	100/1	Recruiting	August 2017
01305486	XenMatrix	A study of complex ventral hernia repair using the XenMatrix surgical graft with component separation	Prospective cohort	Davol	120/1	Terminated	June 2011
01214252	Permacol	A retrospective study evaluating the use of Permacol surgical implant in the repair of abdominal wall defects	Retrospective	Covidien	427/1	Ongoing	January 2012
01205399	AlloMax	A retrospective study with prospective follow-up evaluation of complex ventral hernia repair using the AlloMax surgical graft	Retrospective, cross-sectional	Davol	150/1	Recruiting	December 2010
01083472	Strattice	Repair of significant abdominal midline fascial dehiscence: Strattice in abdominal wall repair	Randomized	LifeCell	200/29	Recruiting	April 2013
01073072	Tutomesb	Study comparing Tutomesb repair with conventional surgical techniques in potentially contaminated hernia repair and abdominal wall reconstruction	Randomized	Centre Hospitalier Regional Universitaire, Montpellier	136/15	Recruiting	September 2011
00930787	Strattice	Hernia repair in multiply morbid patients	Randomized	LifeCell	100/13	Terminated	May 2012
01355939	Multiple meshes*	Comparative effectiveness multicenter trial for adhesion characteristics of ventral hernia repair mesh	Prospective cohort	Washington University School of Medicine	360/7	Recruiting	May 2016

*Alloderm, Allomax, FlexHD, Biodesign Surgisis, Strattice, XenMatrix, Veritas, SurgiMend, Peri-Guard, Permacol, and Collamend.

Incisional ventral hernias: Review of the literature and recommendations regarding the grading and technique of repair

*Surgery
September 2010*

The Ventral Hernia Working Group: Karl Breuing, MD,^a Charles E. Butler, MD, FACS,^b Stephen Ferzoco, MD, FACS,^a Michael Franz, MD,^c Charles S. Hultman, MD, MBA, FACS,^d Joshua F. Kilbridge,^e Michael Rosen, MD,^f Ronald P. Silverman, MD, FACS,^g and Daniel Vargo, MD, FACS,^h Boston, MA, Houston, TX, Ann Arbor, MI, Chapel Hill, NC, San Francisco, CA, Cleveland, OH, Baltimore, MD, and Salt Lake City, UT

LITTERATURE

RECOMMANDATIONS VHWG 2010

Grade 1 <i>Low Risk</i>	Grade 2 <i>Co-Morbid</i>	Grade 3 <i>Potentially Contaminated</i>	Grade 4 <i>Infected</i>
• Low risk of complications • No history of wound infection	• Smoker • Obese • Diabetic • Immunosuppressed • COPD	• Previous wound infection • Stoma present • Violation of the gastrointestinal tract	• Infected mesh • Septic dehiscence

Grade 1: Choice of repair material by surgeon preference and patient factors

Grade 2: Increased risk for surgical site occurrence suggests additive risk of permanent synthetic repair material, and potential advantage for appropriate biologic reinforcement

Grade 3: Permanent synthetic repair material generally not recommended; potential advantage to biologic repair material

Grade 4: Permanent synthetic repair material not recommended; biologic repair material should be considered



SIMBIOSE

Soins de paroi versus IMplantation
de BIOprothèse danS les Eventrations infectées.
Evaluation médico-économique
Essai randomisé de phase III

Investigateur Coordonnateur
Pr Christophe MARIETTE

P S T I C 2011

Programme de soutien aux techniques innovantes et coûteuses



**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

METHODOLOGIE

- Etude multicentrique randomisée de phase III, en simple aveugle
 - Nombre de patients : **100** (50 patients par groupe)
 - Randomisation centralisée par blocs de 4
 - **Bras A expérimental** : chirurgie avec détersion et explantation du matériel infecté si présent et pose de la bioprothèse en un ou deux temps chirurgicaux (au plus tard dans les 30 jours suivant la randomisation)
 - **Bras B contrôle** : chirurgie par détersion et explantation du matériel infecté si présent sans pose de bioprothèse (au plus tard dans les 30 jours suivant la randomisation) soins usuels habituels selon les pratiques des centres *excepté* la pose de bioprothèse durant les 6 premiers mois après la randomisation)
- *En cas d'échec dans le bras B*
possibilité de pose de bioprothèse laissé au choix d l'investigateur (non financé dans le cadre du protocole) après 6 mois

OBJECTIF PRINCIPAL

- Comparer l'impact de deux stratégies thérapeutiques dans la cure des éventrations infectées par la mise en place d'une bioprothèse vs. soins usuels sans bioprothèse sur la morbidité post opératoire à 6 mois

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Taux d' infection pariétale à J 45, 3 mois, 1 an
- Taux de récurrence d' éventration à 1 an, 2 et 3 ans
- Douleurs postopératoires
- Qualité de vie
- Temps à guérison
- Taux de recours à un geste chirurgical pariétal (infection ou éventration) > 6 mois
- Impact du caractère réticulé de la prothèse sur le critère de jugement, le tx d' infection à 1 an, le tx de récurrence d' éventration à 1 an et 3 ans
- Evaluation médico-économique

CRITERE PRINCIPAL

- Proportion de patients présentant au moins une complication postopératoire à 6 mois
 - Complications infectieuses
 - Infections superficielles (abcès sous-cutané / aponévrotique)
 - Infections profondes (abcès, péritonite, fistule)
 - Sepsis

Et/ou

- Complications aponévrotiques
 - Eventration
 - Eviscération

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

→ Objectifs

- Evaluer l'apport des bioprothèses dans la prise en charge des éventrations
 - impact sur la qualité de vie des patients
 - coûts supportés par les différents financeurs
 - financement des établissements de santé
- Evaluer l'impact sur les pratiques de soins

→ Evaluations

- Analyse coût/efficacité (6 mois)
- Analyse coût/efficacité (moyen et long terme)

CRITERES D' INCLUSION

- Infection pariétale sur prothèse pariétale non résorbable posée pour éventration de la paroi médiane et évoluant depuis au moins 15 jours
- Eventration infectée sur abcès pariétal ou fistule(sans prothèse sous jacente) et évoluant au moins depuis 15 jours
- Taille d' éventration $\leq 20\text{cm} \times 20\text{ cm}$ dans les deux plus grands axes (ou somme des deux plus grands axes en cas d' orifices multiples)
- Lésion nécessitant une prise en charge chirurgicale
- Lésion réparable au moyen d' une seule bioprothèse
- Consentement signé du patient après information éclairée
- Qualité d' assuré social ou ayant droit

DEROULEMENT DE L'ETUDE

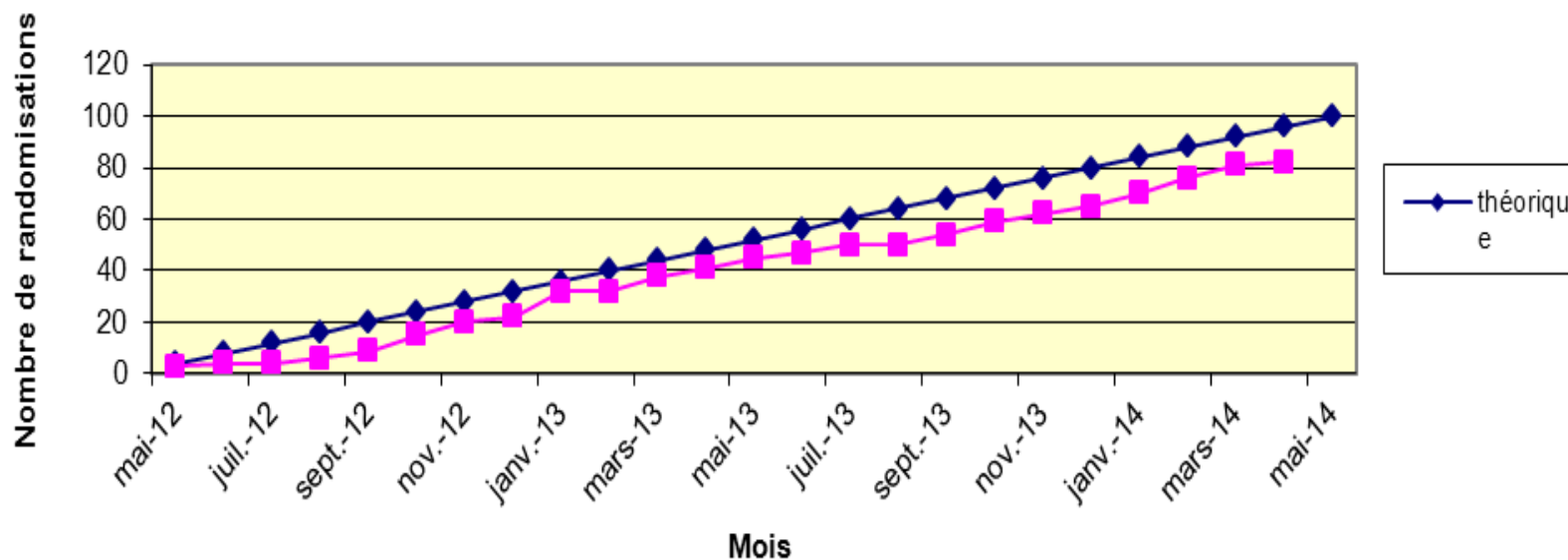
→ 7 visites

- V0 ou visite d' inclusion (**scanner**)

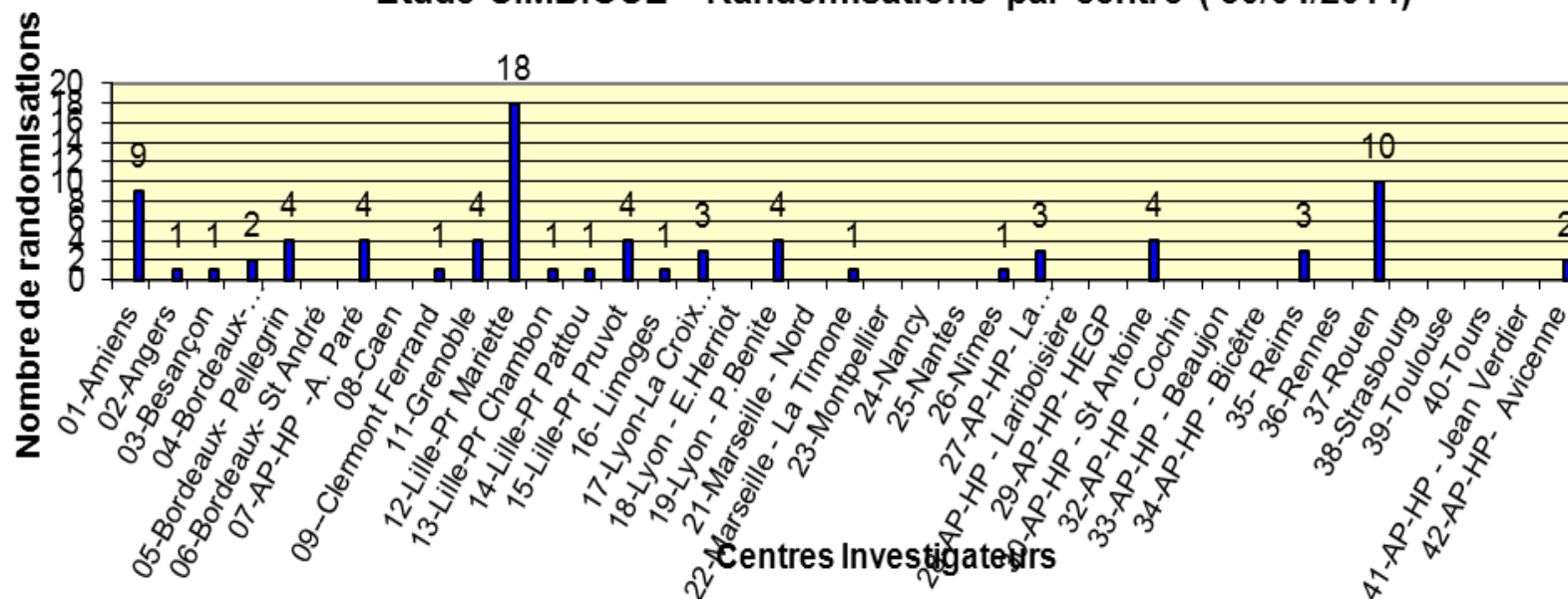
Randomisation entre bras A et bras B (par fax)

- V1 = CHIRURGIE
- V2 = visite à J45
- V3 = visite à 3 mois
- V4 = visite à 6 mois **EVALUATION DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL** (scanner)
- V5 = visite à 1 an
- V6 = visite à 2 ans
- V7 = visite à 3 ans (**scanner**)

Etude SIMBIOSE - Courbe d'inclusions (30/04/2014)



Etude SIMBIOSE - Randomisations par centre (30/04/2014)



CONCLUSION

- Événements infectés = situation délicate
- Bioprothèses théoriquement idéales
 - taux de **récidive** d'événement 15%, ↗ en fonction grade contamination
 - taux **complication** élevé
- **Recommandations** pour leur utilisation dans cette situation sur faible niveau de preuve
 - Évaluation randomisée institutionnelle de l'intérêt du concept de bioprothèse en situation infectée
 - Analyse médico-économique du fait du coût élevé
 - Résultats en 2015

LITERATURE

Prospective study of single-stage repair of contaminated hernias using a biologic porcine tissue matrix: The RICH Study

Surgery 2012;152:498-505.

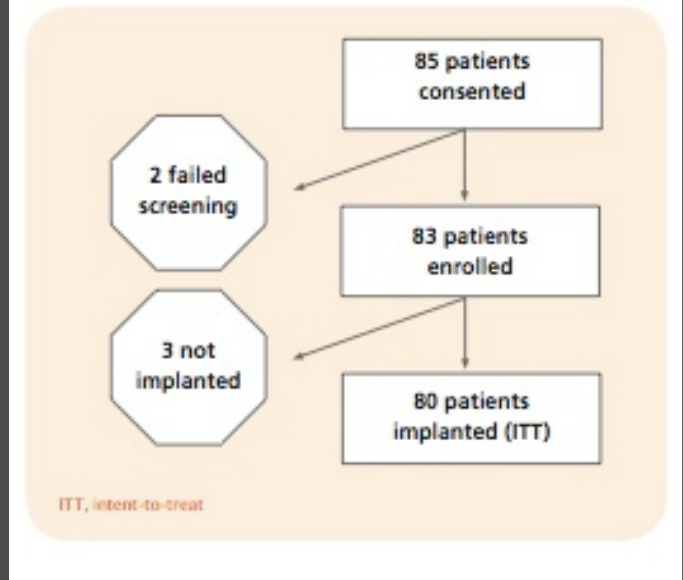
Kamal M. E. Itani, MD, FACS,^a Michael Rosen, MD, FACS,^b Daniel Vargo, MD, FACS,^c Samir S. Awad, MD, FACS,^d George DeNoto III, MD, FACS,^e Charles E. Butler, MD, FACS,^f and the RICH Study Group, Boston, MA, Cleveland, OH, Salt Lake City, UT, Houston, TX, and Lake Success, NY

- Etude RICH: Prospective multicentrique non comparative
- Critères d'inclusion:
 - Eventration en milieu infecté ou contaminé (Grades 3 et 4)
 - Taille > 9 cm²
- Critères de non-inclusion :
 - Réparation laparoscopique
 - Infection systémique
 - BMI > 40

LITTERATURE

- 80 patients
- Traitement en 1 temps
- Strattice[®]
- Suivi à 1 mois, 6 mois et 12 mois
- Objectif principal : complications pariétales

Figure 1. Study population



LITTERATURE

- 19 / 80 patients = milieu infecté
- Majorité des complications durant le premier mois
- Pas d'explantation
- Pas de complications immuno-allergiques
- 18,8% de récurrence d'éventration influencé par l'absence de fermeture aponévrotique (n=15)
 - 14,1% si couverture aponévrotique
 - 37,5% en l'absence
 - p=0,05

Challenge	n (%)		
Stoma present	31 (38.8)		
Planned violation of gastrointestinal tract	27 (33.8)		
Contamination present at or in operative site	42 (52.5)		
Infection present at or in operative site	4 (5.0)		
Infected mesh removed during procedure	15 (18.8)		

Repair site event	30 days n (%)	6 months n (%)	12 months n (%)
Seroma	17 (21.3)	17 (21.3)	22 (27.5)
Requiring intervention	5 (6.3)	5 (6.3)	5 (6.3)
Hematoma	6 (7.5)	6 (7.5)	7 (8.8)
Dehiscence (superficial only)	11 (13.8)	11 (13.8)	15 (18.8)
Infection	17 (21.3)	21 (26.3)	23 (28.8)
Medically managed	6 (7.5)	9 (11.3)	10 (12.5)
Surgically managed	11 (13.8)	12 (15.0)	13 (16.3)
Abscesses			
Abdominal wall abscess	3 (3.8)	3 (3.8)	4 (5.0)
Stitch abscess	0	2 (2.5)	3 (3.8)
Fistula*	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)
Mesh removals	0	0	0