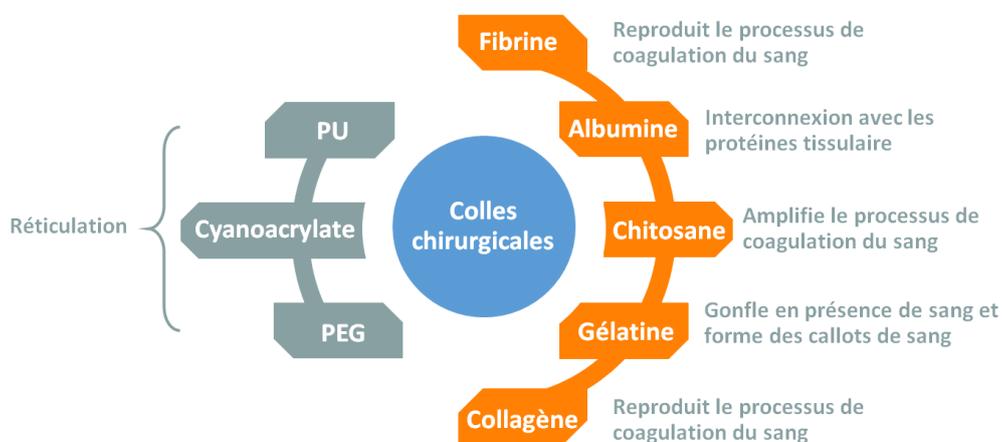


Adhésion et Adhérence - Colles chirurgicales

(Autorise la diffusion du document)

Résumé : Les colles chirurgicales sont des adhésifs biocompatibles employés en milieu biologique pour de nombreuses applications qui vont de la fermeture de plaies dermiques de faible tension à la chirurgie pulmonaire et ophtalmologique. En effet, il en existe une grande variété d'origine naturelle ou synthétique dont les plus connues sont respectivement à base de fibrine et de cyanoacrylate (la colle cyanoacrylate non chirurgicale la plus connue étant la Super Glue). Chacune de ces colles ont des avantages et inconvénients précis permettant leur emploi spécifique. De nos jours encore, la recherche dans ce domaine profite des dernières innovations en termes de nanotechnologies afin de développer une nano-colle permettant d'allier les avantages des différentes colles en une seule.



Il existe de nombreux types d'adhésif à des fins médicales tels que les stérilestrips ou les pansements chirurgicaux. Cependant, notre objet d'étude est, ici, la fermeture de plaies via différentes colles chirurgicales. Ainsi, pour atteindre notre objectif de vulgariser ce sujet global qu'est le collage de plaie, nous allons tout d'abord exposer l'historique de ces adhésifs et les différentes familles de colles chirurgicales existantes. Puis nous nous concentrerons sur certaines d'entre elles en abordant les sujets de la chimie de cet adhésif, leurs applications, leurs avantages et inconvénients, les théories de l'adhésion mises en jeu, et enfin les forces mise en jeu (mesure de l'adhérence).

1) Histoire et familles de l'adhésif

Les colles tissulaires, qu'elles soient biologiques ou synthétiques, ont souvent été utilisées pour un emploi en chirurgie générale, domaine dans lequel elles peuvent soit remplacer de manière efficace les sutures (rapprochement des berges d'une plaie ou d'un organe par des fils afin de les consolider) ou bien simplement les renforcer pour un meilleur résultat chirurgical.

Il existe deux principales familles de colles tissulaires utilisables en clinique courante que nous voudrions aborder dans cette étude : les colles d'origine synthétique telles que les cyanoacrylates, et les colles d'origine naturelle telles que celles de fibrine. Chacune d'entre elles possède leurs domaines d'applications et leurs différences. Une focalisation sur les deux colles précédemment citées sera faite.

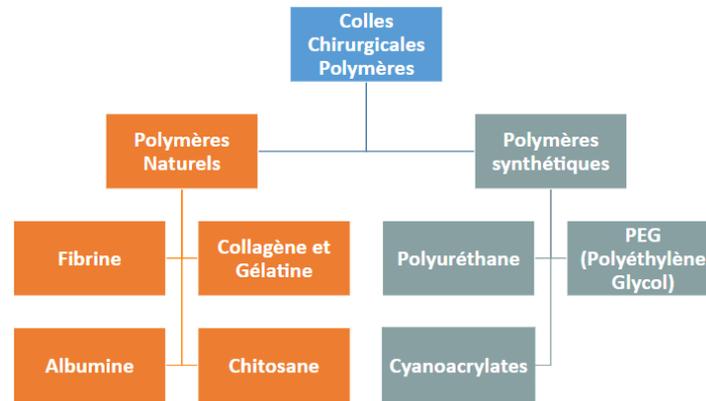


Figure 1 : Différents types de colles chirurgicales polymères.
Ce code couleur sera conservé tout au long du document.

Les cyanoacrylates ont historiquement été les premières colles étudiées. En effet, des dérivés de ces colles ont été découverts à la fin des années 1950, puis dans les années 1970 lors de la guerre du Vietnam. Le concept de colles réparatrices de plaies intéressait beaucoup à cette époque pour les secours d'urgence (sutures de premiers soins avant le transport des blessés afin de limiter le risque d'hémorragie). Les cyanoacrylates sont des esters d'acide cyanoacrylique possédant un groupement alkyl (R) variable (cf partie 2). Ce monomère forme donc par polymérisation des colles fortes également appelées colles instantanées (s'effectue en 3 à 15 secondes grâce au contact d'anions présents dans l'humidité ambiante). Les colles cyanoacrylates forment une membrane solide imperméable aux fluides et aux bactéries, et sont de ce fait limitées aux pathologies de surface. En pratique, l'adhésion tissulaire de ces colles est d'autant plus efficace que la surface est sèche, et que la colle est appliquée en couche fine en goutte à goutte. De plus, leur application requiert des conditions d'asepsie minimales. La difficulté au cours de cette application est de ne pas laisser la colle déborder des limites de la zone à traiter [1]. Enfin, en 2017, la bave de limace ainsi que celle des moules ont inspirées de nouvelles recherches afin d'en répliquer les propriétés d'adhésivité et alors créer une nouvelle colle chirurgicale synthétique [2].

D'origine humaine et donc naturelle, les colles de fibrine apparaissent plus tardivement mais ont pour avantages d'être parfaitement biocompatibles, bio-résorbables et applicables sur de larges surfaces. Elles peuvent ainsi servir de support pour la mise en place d'autres tissus (membrane conjonctive en chirurgie ophtalmologique) ou bien renforcer l'adhésion des tissus. Son emploi consiste donc à mettre en contact deux solutions : une solution de plasminogène-fibronectine plasmatique-fibrinogène avec une solution de thrombine humaine. Cela va alors entraîner la formation d'un clou de fibrine en une trentaine de secondes, et va donc simuler le processus de coagulation du sang. Ce clou de fibrine sera progressivement résorbé en quelques jours et favorisera la cicatrisation de la plaie de par la reformation du réseau de collagène. Toutefois, une réticence de son utilisation existe chez certains en raison de son origine humaine, et de son potentiel risque d'allergie ou de transmission virale [1].

Des exemples de ces colles sur le marché sont les colles Dermabond et Omnex (cyanoacrylates), Tissuocol (fibrine), Surgiseal et Floraseal (naturelles à base de gélatine), Coseal (synthétiques : PEG), etc.

Elles se différencient donc par leur temps de polymérisation, les conditions de stockage, le dispositif d'application ou la résistance à la traction, et leur prix.

2) Chimie, rhéologie de l'adhésif

La molécule de cyanoacrylate est inspirée de celles de l'acrylate et de l'acrylonitrile.

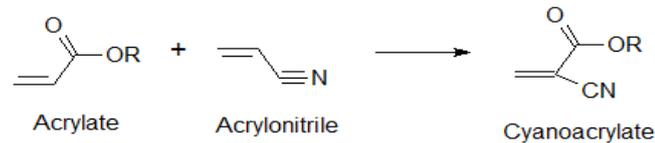


Figure 2 : Molécule de cyanoacrylate

Elle correspond à un ester d'acide cyanoacrylique avec un groupement alkyl (R) variable. Les cyanoacrylates correspondent donc au nom générique pour présenter l'ensemble des quatre types de colles : à base de polymères cassants et rigides tels que le méthyl-2-cyanoacrylate ($C_5H_5NO_2$) et l'éthyl-2-cyanoacrylate, et à base de polymères souples à longues chaînes ramifiées (T_g faible, meilleure biocompatibilité) tels que le 2-butyl-cyanoacrylate et le 2-octyl-cyanoacrylate [3]. Leurs propriétés varient en fonction de la longueur du monomère. De ce fait, plus le monomère est court, plus la polymérisation est forte, mais plus la toxicité est importante également. Effectivement, les chaînes alkylées courtes se dégradent rapidement pour former du cyanoacétate et du formaldéhyde dont l'accumulation dans les tissus entraîne une inflammation. L'emploi clinique de ces colles à monomères courts a donc rapidement été abandonné au profit de celles à chaînes alkylées plus longues qui entraînent un relargage plus progressif des éléments toxiques, qui peuvent ainsi être éliminés (dégradation lente par hydrolyse).

Les cyanoacrylates sont un groupe de colles synthétiques qui, liquides dans leur phase monomère, polymérisent au contact de la plaie pour former une structure très solide. Cette polymérisation survient au contact avec les anions, c'est-à-dire avec l'eau ou les liquides exsudatifs. Ainsi, une fois appliquée au niveau du tissu, cette colle cyanoacrylate va y adhérer et se solidifier rapidement, et ce en moins de 30 secondes [1].

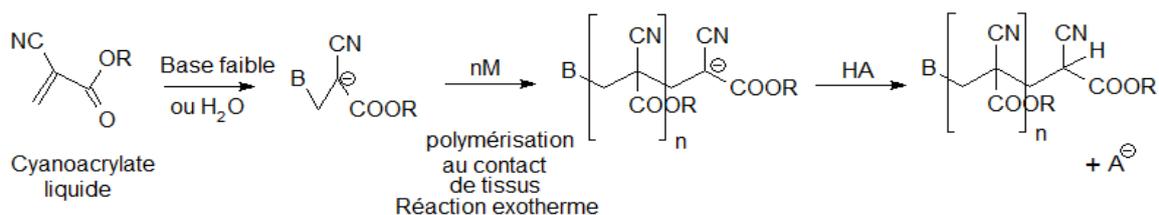


Figure 3 : Polymérisation anionique en présence d'eau (normalement impossible) = Amorçage par humidité [4].

La molécule de fibrine, quant à elle, correspond à une molécule d'amide.

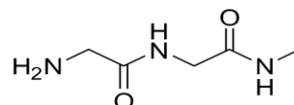


Figure 4 : Molécule de fibrine

Le mode d'action de la colle de fibrine reproduit la dernière phase du processus de coagulation du sang : le fibrinogène se transforme en fibrine insoluble. La fibrine ainsi formée adhère physiquement et chimiquement aux tissus traités. Le mode d'action d'autres types de colles biologiques peut également être trouvé sur la figure 5 et dans le tableau 1 dans lequel les colles synthétiques et biologiques sont comparées selon différents critères.

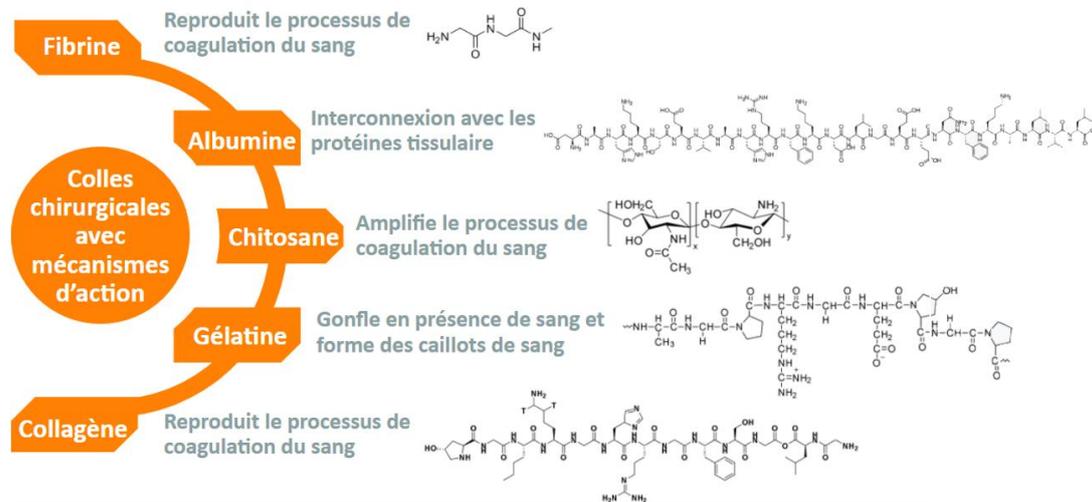


Figure 5 : Mécanisme d'action de différentes colles chirurgicales d'origine naturelle ainsi que leur molécule (longues molécules car à base de protéines). [5].

Tableau 1 : Résumé des différents types de colles chirurgicales ainsi que leur composition, leur mécanisme de polymérisation, leur temps de polymérisation, leur temps de dégradation, leurs indications chirurgicales et des noms déposés pour chacune des colles. [5]

Types	Mécanisme	Nom déposé	Composition	Polymérisation	Dégradation	Indications
Base fibrine	Réticulation enzymatique	TISSUCOL®	Fibrinogène et Thrombine humaine + Facteur XIII* + Aprotinine (Tissucol®)	70% en 2 min 100% en 2 h	2 Sem	Agent hémostatique prophylactique Cœur : + Vaisseaux : + Poumon : -
		QUIXIL®				Agent hémostatique prophylactique (efficacité démontrée seulement en chirurgie hépatique et orthopédique)
Base gélatine	Réticulation chimique, enzymatique ou photochimique	FLOSEAL®	Gélatine bovine + Thrombine humaine	2 min	Oui délais non communiqué	Produits destinés à arrêter un saignement actif : Cœur : + Vaisseaux : + Poumon : -
		SURGIFLO®	Gélatine porcine (peut être associée à la thrombine humaine)	2 min	4 à 6 semaines	
Cyanoacrylate	Réticulation chimique	OMNEX®	2-Octyl Cyanoacrylate	2 min	75% en 2 ans	Cœur : - Vaisseaux : + Poumon : -
PEG	Réticulation chimique ou photochimique	COSEAL®	PEG	1 min	1 mois	Prévention primaire du saignement Cœur : - Vaisseaux : ++ Poumon : -
Aldéhydes	Réticulation chimique	GRF®	Formaldéhyde + Gélatine + Résorcinol	2 min	Non communiqué	Dissection aortique
		BIOGLUE®	Albumine bovine + Glutaraldéhyde	2 min	Très lente	

*facteur de stabilisation de la fibrine

3) Applications de l'adhésif, avantages et inconvénients

Le domaine d'applications des colles tissulaires chirurgicales est vaste du moment qu'il ne s'agit (pour l'instant) uniquement d'applications médicales de surface limitée aux coupures et incisions de faible tension. En effet, ce type d'adhésif peut être appliqué de manière dermique et localisée sur une zone sèche afin de favoriser la reconstruction tissulaire. Il peut être employé dans la réparation de tissus/varices gastriques et colorectales, dans les chirurgies générale, cardiaque, gynécologique, ORL, pédiatrique, thoracique, urologique, vasculaire, endoscopique digestive, ophtalmologique et la neurochirurgie. Par ailleurs, ces colles sont également utilisées en tant que révélateur d'empreintes digitales. Il est aussi important de stipuler que chacun des types de colle chirurgicale mentionnés précédemment ne sont pas tous utilisés exactement pour les mêmes applications : cela varie en fonction de leur composition.

Les colles de fibrine sont par exemple destinées à arrêter un saignement actif et ne sont pas conçues pour être utilisées comme agent hémostatique. Elles ne permettent pas de refermer une plaie car elles n'ont pas une force d'adhésion suffisante pour maintenir les berges de la plaie en contact. Toutefois, elles peuvent être utiles lorsqu'il existe des décollements cutanés pour prévenir la formation d'hématomes. Ces colles biologiques sont largement utilisées en chirurgie ophtalmologique et digestive. Les colles cyanoacrylates, plus fortes, sont plutôt employées pour refermer des plaies superficielles se trouvant majoritairement sur l'épiderme. En effet, il faut éviter tout contact avec des tissus vasculaires ou nerveux qui pourrait entraîner de la nécrose. Les colles PEG permettent, elles, de ressouder les vaisseaux sanguins endommagés [6].

En règle général, en opposition aux sutures, de nombreux avantages peuvent être trouvés à ces colles tissulaires, notamment leur biocompatibilité, leur meilleur résultat esthétique et donc leur transparence (voire couleur jaune clair), leur flexibilité, leur facilité d'utilisation et donc leur gain de temps, le fait qu'elles abîment moins les tissus, leur fermeture plus rapide des plaies (réaction totale en environ 30 secondes, cicatrisation plus rapide), leur efficacité accrue, leur non-nécessité de soins spécifiques, leur réduction de la douleur, leur potentiel de réduction significative des blessures percutanées dues aux aiguilles de suture ce qui réduirait également le risque de transmission de maladies infectieuses, ou bien encore leur technique « légère » (sans risque). Leur utilisation permet par ailleurs de prendre une douche le jour-même de l'application.

Les colles cyanoacrylates ont plus particulièrement les avantages d'être rapidement disponibles, elles forment un film imperméable et d'adhérence forte qui protège des contaminations (activité bactériostatique in vitro), et elles sont utilisables sur plusieurs types de tissus humains (peau, organes, mais pas les muscles. Ex : effet inhibiteur de la fonte cornéenne).

Les colles de fibrine sont, elles, bio-résorbables, elles ne possèdent aucune toxicité, il n'y a pas de risque de rejet ni d'inflammation, et elles sont applicables sur de larges surfaces.

Pour ce qui est des inconvénients, les colles chirurgicales effectuent leur réaction de manière exothermique ce qui peut créer un inconfort potentiel du patient. Il est également nécessaire de stocker ces colles à froid voire à l'abri de la lumière. Enfin, la blessure à soigner doit être nette.

Il faut par ailleurs veiller à éviter le contact direct avec les muqueuses, les tissus vasculaires et nerveux, et les zones de forte tension avec les colles cyanoacrylates qui peuvent alors avoir une toxicité potentielle ou avérée pour ces derniers et donc entraîner des infections dermatologiques, allergiques et respiratoires chez le praticien et/ou le patient. Il faut donc utiliser à tout moment de l'intervention des mesures de protection individuelle appropriées, optimiser la ventilation de la pièce et utiliser des filtres de climatisation spéciaux dans les blocs opératoires. Un maintien de niveaux d'humidité plus

élevé est également nécessaire pour ces colles. De plus, en raison de leur caractère synthétique et non biodégradable (non résorbable), elles sont surtout utilisées en surface mais peuvent causer des réactions inflammatoires locales, une néovascularisation voire une nécrose tissulaire.

En ce qui concerne les colles de fibrine, elles présentent un risque infectieux du fait de leur provenance humaine, mais également un risque allergique, et ont un coût plus élevé que les colles synthétiques. Elles sont d'ailleurs contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à un des composants pour les injections dans la muqueuse nasale et dans le cas de saignement important touchant les gros vaisseaux. [1][3][6][8]

4) Théories de l'adhésion mises en jeu

Lorsqu'au moins l'un des substrats à coller est d'origine biologique, le phénomène d'adhésion est appelé "bioadhésion". Le milieu biologique étant un milieu complexe, de multiples mécanismes d'adhésion peuvent être impliqués. Les principales théories permettant d'expliquer le phénomène de bioadhésion sont au nombre de quatre :

a) Les liaisons mécaniques

Le milieu biologique étant principalement composé de surfaces poreuses, les liaisons mécaniques sont assurées par infiltration de l'adhésif dans ces pores. Ce mécanisme d'adhésion est très important notamment pour des cas de collage sur de la matière osseuse qui est très poreuse. Il est important de noter que souvent ce mode d'adhésion requiert un prétraitement de la surface. L'amalgame utilisé pour remplir des cavités dentaires en est un des exemples les plus courants.

b) La création de liaisons intermoléculaires

La création de liaisons intermoléculaires est le principal phénomène impliqué dans la grande majorité des colles chirurgicales. Les liaisons intermoléculaires créées entre l'adhésif et le substrat peuvent être de deux ordres:

- des liaisons primaires à haute énergie telles que des liaisons covalentes ou ioniques ;
- des liaisons secondaires à plus faibles énergies telles que les liaisons de Van der Waals, hydrogène, dipôle-dipôle, etc. Ces liaisons sont très importantes en milieu biologique.

En pratique, l'adhésion par liaisons intermoléculaires est souvent assurée par une combinaison des deux types de liaisons. Dans le cas des colles cyanoacrylate par exemple, l'adhésion est assurée par des liaisons entre la liaison chimique liant les groupements -OH des tissus avec les groupements -H des cyanoacrylates, ainsi que par micro-clavetage.

c) La théorie de la diffusion

La théorie de la diffusion, ou théorie de l'enchevêtrement de chaîne, s'applique dans le cas d'une adhésion entre deux polymères de solubilité suffisante. Dans ce cas, les chaînes de polymères peuvent interdiffuser et former une couche de chaînes polymères interpénétrées à l'interface assurant l'adhésion. Ce mécanisme nécessitant outre une certaine solubilité des polymères impliqués et une certaine mobilité des chaînes, cette théorie n'est pas applicable pour les polymères réticulés, avec un haut taux de cristallinité, ou pour des polymères à une température inférieure à leur température de transition vitreuse.

d) Les liaisons électrostatiques

Enfin, les liaisons électrostatiques sont celles qui sont le moins impliquées dans le phénomène de bioadhésion. En effet, dans le cas de matériaux isolants, l'accumulation de charges est très lente, et le nombre d'électron disponible est limité. Cependant, ce phénomène peut contribuer à expliquer le phénomène de mucoadhésion. [8]

5) Force mise en jeu (mesure de l'adhérence)

Du fait de la grande diversité des surfaces biologiques à assembler, de la nature du milieu biologique et de la diversité des chargements mécaniques complexes qu'elles sont amenées à subir, il est difficile de déterminer un test de caractérisation de l'adhésion représentatif. De plus, les différentes colles étant utilisées sur des tissus différents, il est également difficile de trouver des études comparatives. Enfin, au sein d'une même famille les propriétés finales d'une colle dépendent énormément des conditions de collages (tel que le temps de prise), des propriétés du milieu dans lesquelles ils sont utilisés (notamment le pH), ou des contraintes résiduelles au sein des tissus à assembler.

Il est possible de trouver dans la littérature scientifique plusieurs tests utilisés pour caractériser l'adhésion des colles chirurgicales, les techniques les plus employées étant le test de gonflement/cloquage ainsi que des tests de traction, cisaillement et pelage.

Le graphique ci-dessous représente les propriétés en traction et cisaillement de plusieurs colles appartenant à plusieurs familles. Chaque point étant une moyenne des résultats de sept tests effectués sur une même colle. Ces tests ont été effectués sur des segments de colons de rats de même 2 cm de long. Cependant, aucune information n'est donnée dans la publication scientifique dont il est tiré [9] sur la surface des tissus testés. Ces résultats permettent donc de comparer plusieurs colles étudiées dans la même publication avec le même protocole, mais ne permettent malheureusement pas de comparer ces résultats avec des publications utilisant un autre protocole.

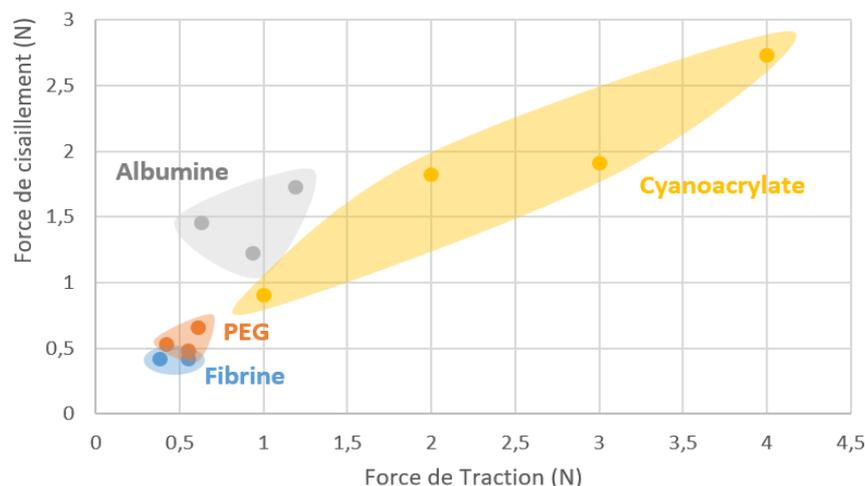


Figure 6 : Propriétés mécaniques de différentes colles chirurgicales commerciales [9]

La figure 6 permet de mettre en évidence que les propriétés des adhésifs peuvent grandement varier suivant les fournisseurs au sein d'une même famille. Ainsi, en fonction des familles de colles et du produit commercial, il est possible de couvrir une large gamme de propriétés mécaniques.

Cependant, ces tests ne permettent pas d'évaluer certaines propriétés importantes des colles chirurgicales comme leur souplesse (dans la mesure où elles sont utilisées pour lier des tissus mous) ou bien leur capacité à se résorber présentée dans le tableau 1.

6) Conclusion

Les colles chirurgicales sont des outils thérapeutiques efficaces et sont employées pour de nombreuses applications médicales variant en fonction de leur composition et de leur origine. Effectivement, les colles chirurgicales sont utilisées pour des domaines d'application bien précis appropriés à chacune (ophtalmologie, chirurgie gastrique, etc.) qui diffèrent selon leur temps de polymérisation, leur dispositif d'application, leur résistance à la traction ou encore leurs avantages et inconvénients précédemment exposés. Les colles cyanoacrylates sont plus simples d'utilisation mais sont en revanche plus toxiques. Les colles de fibrine bénéficient quant à elles d'une grande biocompatibilité, sont biorésorbables, et ont prouvé leur efficacité dans de nombreuses indications ophtalmologiques notamment. De nombreux autres types de colles existent déjà (utilisations chirurgicales rares) ou sont en cours de développement afin d'améliorer encore plus leur efficacité et leur tolérance. Il est possible de citer comme exemple la nano-colle qui aurait la possibilité, si elle accède un jour à l'étape de commercialisation, d'être employée pour toutes les applications pour lesquelles toutes ces colles chirurgicales citées sont utilisées individuellement.

7) Sources

- [1] *Mise au point sur l'utilisation des colles tissulaires en ophtalmologie*, L.Vera, M.Benzerroug, J.Guendry, R.Varin, S.Haghighat, G.Gérard, M.Muraine, 2009, consulté le 05/11/2020 sur <https://www.em-consulte.com/article/208614/mise-au-point-sur-lutilisation-des-colles-tissulai>
- [2] *La bave de limace veut inspirer la colle chirurgicale*, Jean-Luc Nothias, 2019, consulté le 11/11/2020 sur <https://sante.lefigaro.fr/article/la-bave-de-limace-veut-inspirer-la-colle-chirurgicale/>
- [3] *Biodegradable polymers in clinical use and clinical development*, Editeurs : Neeraj Kumar, Abraham J. Domb, Aviva Ezra, © 2011 John Wiley & Sons, Inc. , consulté le 05/11/2020 sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118015810>
- [4] *Cours « Matériaux pour la santé »*, Jean-François Stumbé, 2A ENSCMu, 2018-2019
- [5] *Recent developments and clinical applications of surgical glues: An overview*, R. Jain et S. Wairkar, *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 137, p. 95-106, 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.208, consulté le 12/11/2020.
- [6] *Utilisation de la colle biologique : pour quel type de plaies ?*, S.Cassier, 2015, consulté le 06/11/2020 sur http://www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/04/RP_194_Cassier.pdf
- [7] *Adhésion sur tissus biologiques*, Laetitia Badie, 2016, consulté le 05/11/2020 sur <http://www.theses.fr/2016PAUU3017>
- [8] *Design Strategies and Applications of Tissue Bioadhesives*, M.Mehdizadeh et J.Yang, *Macromol. Biosci.*, vol. 13, n° 3, p. 271-288, doi: 10.1002/mabi.201200332, 2013, consulté le 12/11/2020 sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660144/pdf/nihms-464660.pdf>
- [10] *Mechanical Strength and Rheological Properties of Tissue Adhesives With Regard to Colorectal Anastomosis: An Ex Vivo Study*, K. A. Vakalopoulos et al., *Ann. Surg.*, vol. 261, n° 2, p. 323-331, 2015, doi: 10.1097/SLA.0000000000000599, consulté le 12/11/2020.

Les molécules ont été dessinées grâce à BKChem® et à Chemdraw® (<https://chemdrawdirect.perkinelmer.cloud/js/sample/index.html>).