

# La prévention des adhérences postopératoires en chirurgie gynécologique : les techniques et produits anti-adhérentiels disponibles

J.L. POULY <sup>1</sup>\*, A. AUDEBERT <sup>2</sup>\*  
(Clermont-Ferrand, Bordeaux)

## Résumé

*Les adhérences postopératoires concernent toutes les spécialités mais particulièrement celles qui portent sur la cavité péritonéale comme la chirurgie gynécologique. Elles sont responsables de complications parfois importantes et ont un coût élevé pour les systèmes de santé. Ce constat plaide en faveur de mesures essentielles destinées à en réduire l'impact. Dans cet article, nous abordons les différentes stratégies visant à réduire l'impact des adhérences et à améliorer les résultats chirurgicaux et nous faisons un certain nombre de propositions pratiques.*

*En dehors de l'optimisation des techniques chirurgicales, toujours essentielle, les nouvelles stratégies de réduction des adhérences et les nouveaux agents anti-adhérentiels offrent une possibilité de diminuer la formation des adhérences et d'améliorer les résultats. Leur utilisation doit particulièrement être envisagée pour la chirurgie majeure et en présence de pathologies adhésiogènes. La recherche de nouvelles stratégies ayant pour objectif une prévention plus efficace des adhérences, grâce à une amélioration de*

1 - CHU Estaing - Unité de FIV - Pôle gynécologie-obstétrique et reproduction humaine -  
1 place Lucie Aubrac - 63003 Clermont-Ferrand  
2 - 35 rue de Turenne - 33000 Bordeaux

\* Correspondance : audebert@alienor.fr ; pouly.jean@orange.fr

*l'environnement chirurgical, à l'utilisation combinée de dispositifs innovants et à la mise au point d'agents pharmacologiques doit être poursuivie et encouragée. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations officielles dans le système de santé français, mais l'information aux praticiens est un point important. De même les patientes doivent être mieux informées des risques liés à la formation d'adhérences.*

*Mots clés : adhérences, adhésiolyse, gynécologie, chirurgie, prévention*

### *Abstract*

*Numerous papers provide a comprehensive overview of the evidence on adhesions to allow gynaecological surgeons to be best informed on adhesions, their development, and impact on patients, health systems and surgical outcomes. There is rising evidence that surgeons can take important steps to reduce the burden of adhesions. In this second paper we review the various strategies to reduce the impact of adhesions, improve surgical outcomes and provide some practical proposals for action on adhesions. As well as improvements in surgical technique, developments in adhesion-reduction strategies and new agents offer a realistic possibility of reducing adhesion formation and improving outcomes for patients. They should be considered for use particularly in high-risk surgery and in patients with adhesiogenic conditions. Further research into new strategies to prevent adhesions more effectively through an improved surgical environment, new and combination devices and pharmacological agents should be encouraged. Formal recommendations would ensure better prioritisation of adhesion reduction within the French health system. Patients should also be better informed of the risks of adhesions.*

*Keywords: adhesions, adhesiolysis, gynaecology, surgery, prevention*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent avoir les intérêts suivants :

Jean-Luc Pouly : participation rémunérée au profit d'une association aux études cliniques d'Adept®.

Alain Audebert : participation rémunérée aux études cliniques de Spraygel™ (Confluent), Oxiplex® (Fziomed), Adept® (Baxter) et Prevdh® (Sofradim).

## INTRODUCTION

La formation d'adhérences est une complication très fréquente de la chirurgie gynécologique. Elle apparaît aujourd'hui comme la complication la plus fréquente de la chirurgie abdomino-pelvienne et les progrès de sa gestion ont été limités au cours de ces dernières années [1, 2]. Bien que l'adhésiolyse demeure le principal traitement, les adhérences se reforment chez la plupart des patientes et tendent alors à être plus denses et plus sévères que les adhérences *de novo* [2]. Même si de nombreuses patientes ne semblent pas développer de complications liées aux adhérences, comme l'infertilité, les douleurs chroniques ou l'occlusion de l'intestin grêle, il existe tout au long de la vie un risque d'occlusion du grêle associé à une morbidité et un coût importants. Il existe aussi un risque notable de mortalité. Par ailleurs, même lorsque les adhérences sont dites « silencieuses », elles peuvent augmenter le risque de complications lors des interventions chirurgicales ultérieures, avec par exemple les blessures intestinales, dont on connaît la gravité surtout si elles ne sont pas reconnues au moment de l'intervention.

Malgré les progrès des techniques chirurgicales, notamment le recours accru à la coelioscopie, l'impact des complications liées aux adhérences tant sur les patientes qu'en termes de dépenses de santé n'a que peu évolué au cours des dernières années [3].

Le strict respect de règles anciennes bien connues, l'application de stratégies nouvelles et de nouveaux agents anti-adhérentiels offrent à présent une possibilité réaliste de diminuer le risque de formation ou de reformation des adhérences et de réduire l'impact chez les patientes, tout en en réduisant aussi le coût qui pèse lourdement sur les dépenses de santé.

Dans cet article, nous abordons les différentes options disponibles aujourd'hui pour réduire la formation d'adhérences - notamment les aspects techniques chirurgicaux et les agents anti-adhérentiels. Nous faisons également quelques propositions pratiques concernant les différentes mesures visant à prévenir les adhérences, en particulier lors des chirurgies gynécologiques majeures (hystérectomie, myomectomie, endométriose sévère, prolapsus) mais en gardant à l'esprit que cette complication de la chirurgie peut survenir même lors de la réalisation de gestes en apparence plus bénins (kystectomie, endométriose légère, chirurgie tubaire).

## I. MESURES OPÉRATOIRES VISANT À RÉDUIRE LES ADHÉRENCES

### I.1. Mesures préopératoires

Il est tout d'abord utile d'identifier les patientes présentant des adhérences abdomino-pelviennes avant toute intervention. L'existence d'adhérences va influencer le choix de l'abord chirurgical afin à la fois de réduire les complications peropératoires potentielles et d'améliorer les résultats cliniques. Il est important en particulier de bien comprendre l'impact de l'abord chirurgical et du type d'incision sur la formation ultérieure d'adhérences, en particulier en raison des risques potentiels associés lors de mise en place d'une cœlioscopie [4]. Ces facteurs ont été analysés récemment dans le cadre d'une étude prospective portant sur près de 1 000 interventions de cœlioscopies gynécologiques [5]. Il a été constaté que le nombre d'interventions abdominales antérieures avait un impact significatif sur le taux d'adhérences retrouvées. Il a été observé un taux de seulement 0,28 % chez les patientes sans antécédents chirurgicaux - les adhérences observées étant le plus souvent associées à une infection antérieure ou à un état inflammatoire. En présence d'antécédents de chirurgie abdominale, les taux s'élevaient à 6,29 % pour une seule intervention antérieure, à 16,9 % pour trois interventions antérieures et à 74 % pour plus de trois. Chez les patientes n'ayant subi qu'une seule chirurgie antérieure, le type d'incision avait une influence significative sur l'incidence des adhérences : en cas d'incision médiane, on notait la formation d'adhérences intra-abdominales et d'adhérences intestinales chez respectivement 72 % et 20 % des patientes contre seulement 19,7 % et 5,2 % chez les patientes ayant subi d'autres types d'interventions, comme une cœlioscopie. Dans cette étude, l'indication de la chirurgie antérieure n'a toutefois pas semblé influencer sur la formation d'adhérences.

Aujourd'hui, la possibilité de détection des adhérences par les techniques d'imagerie reste incertaine, mais devrait s'améliorer dans les années à venir [6].

Aussi, une grande prudence est à recommander lors de toute chirurgie faisant suite à une intervention par laparotomie. Ceci est particulièrement vrai pour la cœlioscopie en choisissant un site à distance de l'ombilic et de la cicatrice opératoire pour la réalisation de l'insufflation et il faut être rigoureux dans l'application des tests de sécurité ou recourir à l'« open laparoscopy ».

## I.2. Mesures et procédures peropératoires

L'élément central de toute stratégie de minimisation des adhérences secondaires est une technique chirurgicale méticuleuse visant à limiter l'étendue des traumatismes associés à la chirurgie. Les étapes clés des principes fondamentaux de la « technique microchirurgicale » ont été publiées par différents groupes d'experts et sont récapitulées dans le tableau 1 [2, 7, 8].

Les traumatismes responsables de la formation d'adhérences sont en grande partie classiques et inhérents à la chirurgie ; il importe donc de privilégier exclusivement le geste planifié indispensable car certains de ces principes peuvent paraître antagonistes. Par exemple, obtenir une

Tableau 1 - Mesures chirurgicales pour la réduction des adhérences

<p><b>Principes généraux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduire au maximum la durée de l'intervention</li> <li>- Réduire les saignements, car le sang augmente la formation d'adhérences                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• réaliser une hémostase minutieuse</li> <li>• mais également limiter la durée et la fréquence de la cautérisation qui provoque un traumatisme péritonéal et stimule donc la formation d'adhérences</li> </ul> </li> <li>- Aspirer le tissu en suspension après la cautérisation</li> <li>- Exciser les tissus pour éviter une électro-dessiccation</li> <li>- Éviter d'inciser à travers les structures richement vascularisées telles que les couches musculaires</li> <li>- Utiliser le grossissement pour permettre une meilleure vue et donc une manipulation plus douce et une dissection plus précise des tissus</li> <li>- Dans la mesure du possible, éviter la manipulation de structures à distance du site opératoire</li> <li>- Éviter toute contamination</li> <li>- Empêcher une contamination par des corps étrangers</li> <li>- Réduire la dessiccation des tissus                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• limiter la chaleur et l'éclairage</li> <li>• utiliser fréquemment des solutions d'irrigation mais s'assurer que la solution utilisée n'a pas d'effet irritant sur le péritoine                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- il a été démontré qu'une solution tampon phosphate entraîne une augmentation de 150 % des adhérences par rapport à l'absence d'irrigation ([57] van Weestreenan 1999)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Aspirer régulièrement les solutions d'irrigation en chirurgie coelioscopique et ouverte</li> <li>- Limiter l'utilisation de sutures                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• choisir des fils fins non réactifs</li> <li>• envisager la colle de fibrine comme alternative utile</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Pour la laparotomie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Éviter le packing de l'intestin</li> <li>- Minimiser l'utilisation de serviettes sèches ou d'éponges</li> <li>- Utiliser des gants sans amidon et sans latex</li> </ul>
<p><b>Pour la coelioscopie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduire la pression et la durée du pneumopéritoine coelioscopique</li> <li>- Envisager une insufflation avec du gaz humidifié</li> </ul>

hémostase méticuleuse tout en limitant le recours à la cautérisation peut s'avérer difficile. Mais même avec une technique chirurgicale particulièrement soigneuse, les adhérences postopératoires sont très fréquentes et certaines pathologies telles que l'endométriозe [9], et certains actes tels que la myomectomie [10] sont particulièrement adhésiogènes.

Malheureusement les données actuellement disponibles ne permettent pas de donner de recommandations fondées concernant l'utilisation des différentes technologies de coagulation ou de dissection (électrocoagulation monopolaire, bipolaire, ultracision...) dans la prévention des adhérences.

### 1.3. L'adhésiolyse

L'adhésiolyse chirurgicale est actuellement la principale méthode de prise en charge des adhérences. Cependant, quels que soient la méthode d'adhésiolyse ou le type d'adhérences, cette intervention est suivie de la récurrence des adhérences dans 85 % des cas et elle est associée à un risque accru de formation d'adhérences *de novo* [11]. De plus ces adhérences reformées ont tendance à être plus denses et plus sévères.

Le rapport bénéfices-risques de l'adhésiolyse dans la prise en charge des adhérences associées à des douleurs pelviennes chroniques (DPC) ou à une infertilité n'étant pas établi, son utilisation n'est donc pas recommandée par certains auteurs [12,13]. Si cela peut paraître excessif, il est évident que le risque de l'adhésiolyse doit être pris en compte avant de se lancer dans un tel geste, surtout en cas d'adhérences denses et étendues et tout particulièrement quand elles impliquent le tube digestif.

### 1.4. La péritonisation

Suturer ou non les péritoines viscéral et pariétal après une chirurgie gynécologique et un accouchement par césarienne, la question est au cœur des débats depuis longtemps.

Cependant, une analyse Cochrane a montré que les résultats à court terme sont meilleurs en cas de non-fermeture, mais elle conclut à l'insuffisance des données sur les implications à plus long terme, en particulier en ce qui concerne les adhérences [15]. A contrario, une revue systématique plus actuelle et une méta-analyse ont conclu que la

péritonisation pariétale réduit significativement le risque d'adhérences après une césarienne et qu'il existe certains arguments indiquant que l'absence de suture est associée à une augmentation de la formation d'adhérences [16], des douleurs et des infections postopératoires [17].

## II. LES AGENTS ANTI-ADHÉRENTIELS

Dans la mesure où il apparaît clairement que les seules mesures opératoires ne suffisent pas à réduire le risque d'adhérences, différents adjuvants anti-adhérentiels ont été étudiés, incluant des agents pharmacologiques et des dispositifs médicaux de type barrière anti-adhérence.

La complexité de la conduite des essais cliniques objectifs en chirurgie [18] explique pourquoi il n'existe qu'un nombre limité d'études sur l'impact de la réduction des complications liées aux adhérences et sur l'amélioration des résultats cliniques. L'obtention d'une grossesse comme critère clinique est un résultat difficile à mesurer et à prendre en compte, en raison de la nature plurifactorielle de l'événement, des délais de suivi requis et du nombre de cas nécessaires. Le nombre de patientes nécessaires à la démonstration d'une réduction des occlusions de l'intestin grêle est encore plus important [19] et exigerait l'implication de nombreux centres et une période d'étude d'une dizaine d'années, avec les différents biais liés aux variations inter-centres et inter-praticiens et aux différences de pratique chirurgicale [19]. Compte tenu de ces obstacles, les études se sont focalisées sur les données d'un critère « secondaire » qui montre que les agents anti-adhérentiels diminuent la formation d'adhérences - en admettant l'hypothèse que cette réduction aurait un impact probable sur l'amélioration des résultats cliniques. Cette méthodologie atypique a été acceptée par l'autorité de réglementation américaine, la Food and Drug Administration (FDA), qui a tout de même exigé qu'une preuve solide soit apportée démontrant la tolérance et l'efficacité des agents anti-adhérences avant que leur utilisation ne soit autorisée chez les patientes [20].

Le système européen de certification CE des dispositifs médicaux, applicables aux agents anti-adhérentiels, n'est pas aussi exigeant que celui mis en place aux États-Unis. Actuellement le système européen ne demande que des preuves précliniques de sécurité et d'efficacité sur la réduction des adhérences dans des modèles animaux et des preuves

de sécurité chez l'homme. Ces dernières peuvent inclure des études pilotes de petite échelle avec quelques preuves modestes d'efficacité dans la réduction adhérentielle ou quelquefois seulement des extrapolations de données de produits déjà utilisés chez l'humain pour une autre indication, voire des données de produits similaires déjà utilisés chez l'humain mais retirés du marché. De ce fait, de nombreux produits sont disponibles en Europe mais la plupart ont des niveaux de preuves peu robustes sur la tolérance et l'efficacité en clinique humaine.

Par conséquent, en l'absence d'un système de certification clair ou de recommandations, chaque chirurgien est libre de décider du produit qu'il peut éventuellement utiliser. L'abondance de la littérature de mauvaise qualité sur le sujet conduit le chirurgien gynécologue à des choix souvent très subjectifs. Aussi, il paraît crucial que les données disponibles soient portées à leur connaissance afin que ceux-ci puissent se faire une opinion objective. Ces données incluent l'existence de preuves cliniques solides de la bonne tolérance, de la simplicité d'emploi, de l'efficacité clinique d'un agent, ainsi que de son bon rapport coût-efficacité [2, 21].

## II.1. Les agents pharmacologiques

La physiopathologie de la formation des adhérences fournissant plusieurs possibilités théoriques d'inhibition pharmacologique des principales étapes du processus, un large éventail d'agents a été étudié, incluant antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes, antihistaminiques, progestatifs, agonistes de la GnRH, héparine et agents fibrinolytiques [18, 22, 23]. Même si certains agents ont obtenu des résultats prometteurs chez l'animal, aucune étude clinique humaine n'a, jusqu'à présent, montré de bénéfices dans la réduction des adhérences. En outre, des risques ont été mis en évidence, car certains agents interfèrent avec le processus physiologique de la cicatrisation normale [18, 21]. Les recherches sur différents agents à administrer par voie générale (certains en prémédication) et intra-péritonéale (certains associés à un produit barrière) se poursuivent, mais leur efficacité reste à ce jour purement expérimentale et théorique.



## II.2. Les dispositifs barrières

Les mesures prises au cours de l'intervention et la séparation physique des surfaces péritonéales traumatisées pendant la période critique de trois à cinq jours propice au développement postopératoire des adhérences sont actuellement les seuls moyens pratiques dont on dispose pour minimiser la formation des adhérences.

Les dispositifs médicaux ayant obtenu le marquage CE dans la réduction des adhérences abdomino-pelviennes, disponibles au moment de la rédaction de ce manuscrit, sont présentés dans le tableau 2 et discutés ci-dessous. Ils incluent :

- les barrières mécaniques spécifiques au site,
- les barrières sous forme de gel,
- les agents liquides à large couverture.

Parmi des produits approuvés en Europe seuls trois ont atteint les niveaux de preuve exigés par l'US FDA et sont autorisés sur le marché nord-américain : Interceed<sup>®</sup>, Seprafilm<sup>®</sup> et Adept<sup>®</sup>.

Les données concernant leur facilité d'utilisation, leur sécurité et leur efficacité dans les adhérences abdomino-pelviennes et intra-utérines seront discutées plus bas en se basant essentiellement sur les données cliniques, car de nombreux agents expérimentaux ayant montré des résultats prometteurs dans les études précliniques ont ensuite été abandonnés en raison des problèmes rencontrés lors de leur évaluation clinique. Les arguments relatifs à leur impact sur les résultats cliniques sont de divers ordres tant en gynécologie qu'en chirurgie abdominale : ce peut être l'obtention de grossesses cliniques, la réduction des douleurs pelviennes, ou la fréquence des occlusions de l'intestin grêle. Il peut s'agir aussi de la seule réduction des adhérences lors de coelioscopie de contrôle. Les études sur leur utilisation en oncologie ou lors de césariennes sont également présentées si elles existent. Par contre l'utilisation de certains agents chez des patients présentant des infections abdomino-pelviennes n'est pas abordée car les données sont limitées et l'utilisation d'aucun agent n'est réglementairement autorisée dans ce contexte, même si de rares données sont disponibles.

### *II.2.a. Les barrières mécaniques spécifiques du site*

Dans le passé, une greffe épiploïque ou péritonéale était pratiquée pour agir comme barrière mécanique spécifique au site, mais il existe maintenant une gamme de barrières inertes à utiliser sur le site chirurgical, par exemple sur la suture dans les interventions telles que la myomectomie.

Tableau 2 - Produits anti-adhérentiels  
2a - Produits anti-adhérentiels commercialisés

Agent	Autorisation		Disponible en France	Tolérance	Études cliniques	Facilité d'emploi			Autres limites
	Europe	FDA américaine				Coelioscopie	Laparotomie	Hystérocopie	
Spécifique du site	✓ Autorisé Coelioscopie (C) Chirurgie ouverte (O)								
Interceed®	✓ C, O	✓ O	Oui	✓	Nombreuses études - Une étude pragmatique limitée des grossesses	Formation nécessaire	Formation nécessaire	S/O	Incompatible avec le sang Aspirer les solutions d'irrigation avant utilisation
Seprafilm®	✓ C, O	✓ O	Oui	✓ mais anastomoses	Plusieurs études - Laparotomie essentiellement - Etude des OIG résultats limités	Très difficile	Formation nécessaire	S/O	Aspirer les solutions d'irrigation avant application Manipulation difficile
SurgiWrap®	✓ C, O	Non	Oui	?	Aucune	Difficile Suture en place	Formation nécessaire Suture en place	S/O	Film de réfection péritonéale Pas de données cliniques sur la réduction des adhérences
Prevadh®	✓ C, O	Non	Oui	?	Très limitées	Très difficile	Formation nécessaire	S/O	Données limitées
SprayShield™	✓ C, O	Non	Oui	? Reformulation de SprayGel™ après retrait, destinée à remédier à certains problèmes	Aucune	Formation et équipement nécessaires	Formation et équipement nécessaires	Non évalué	Données précliniques très limitées uniquement
Hyalobarrier Gel	✓ C, O	Non	Oui	✓	Limitées - Une étude pragmatique limitée des grossesses - Utile dans l'hystérocopie	Formation nécessaire	Formation nécessaire	Utile	Manipulation - très collant Pas d'irrigation après l'application
Intercoat®	✓ C, O	Non	Oui	✓	Très limitées - Études pilotes uniquement	Formation nécessaire	Formation nécessaire	Non évalué	Données d'une étude pilote de sécurité uniquement
CoSeal®	✓ C, O	Non	Oui	✓	Très limitées - Etude dans la myomectomie uniquement	Formation et équipement nécessaires	Formation et équipement nécessaires	Non évalué	Données cliniques limitées
À large couverture									
Adept®	✓ C, O	✓ C	Oui	Ⓢ	Limitées - Une étude pivot majeure - Études en double aveugle - Groupe comparateur actif	Simple	Simple	Expérience isolée	Études cliniques publiées en coelioscopie uniquement

2b - Produits anti-adhérentiels retirés du marché

Agent	Autorisation		Raison du retrait
	Europe	FDA américaine	
Spécifique du site	Coelioscopie (C) Chirurgie ouverte (O)		
Preclude	✓ Cardiologie	✓ Séparation des tissus	Dispositif non résorbable obligeant à une deuxième chirurgie
Intergel®	✓ C, O	✓ O	Problèmes de tolérance : risque infectieux
SprayGel™	✓ C, O	Non	Manque d'efficacité
À large couverture			
Sepracoat®	✓ C, O	Non	Manque d'efficacité

**Interceed®** (cellulose oxydée régénérée - Gynecare, Johnson & Johnson, Somerville, NJ, États-Unis)

Interceed® est approuvé par la FDA seulement par laparotomie car la plupart des études solides ont été faites par cette voie d'abord. En Europe il est approuvé pour un usage par laparotomie et par coelioscopie. Interceed® est une barrière en cellulose oxydée régénérée sous forme de tissu tricoté qui est commercialisée depuis près de 20 ans. Lorsqu'elle est appliquée sur le péritoine lésé après la chirurgie et qu'elle entre en contact avec des liquides, elle forme un revêtement barrière sous forme de gel visqueux, qui empêche la formation de bandes de fibrine et donc l'invasion des fibroblastes. Elle est complètement résorbée en quatre semaines. Elle peut être appliquée sur la plupart des sites intra-péritonéaux en chirurgie ouverte et en coelioscopie, bien que son utilisation dans la coelioscopie nécessite une certaine dextérité.

Une hémostase méticuleuse est indispensable, car non seulement la présence de sang réduit l'efficacité d'Interceed®, mais elle peut également augmenter la formation d'adhérences ; des données montrent que même si de faibles quantités de sang pénètrent dans le matériau appliqué, il peut s'ensuivre une prolifération des fibroblastes à proximité du sang coagulé et la formation d'adhérences [28, 29].

La littérature abonde en articles sur l'utilisation d'Interceed® en gynécologie. Une revue systématique de la littérature par la Cochrane en 1999 (actualisée en 2008) a conclu que le produit minimise la formation d'adhérences sans affecter la cicatrisation. Cependant, les auteurs déploraient que les taux de grossesses ou la diminution de la douleur n'aient pas été retenus comme critères d'efficacité dans les

études [25]. Toutefois cette revue a omis une étude de suivi de deux ans menée chez des patientes infertiles (total 38, dont 23 traitées par Interceed®), qui a montré une augmentation significative du taux de grossesses dans le groupe traité [26]. La confrontation de ces résultats est importante car elle est un argument pour « choisir » la réduction de l'étendue des adhérences comme critère d'efficacité des agents anti-adhérentiels, plutôt que d'utiliser des critères cliniques (fertilité, douleurs) très difficiles à évaluer sans séries importantes et poursuivies dans le temps.

Il n'existe pas de données concernant les effets d'Interceed® dans la diminution des douleurs pelviennes ou les occlusions de l'intestin grêle. Aucune étude publiée sur l'utilisation d'Interceed® après une chirurgie oncologique n'a été identifiée. Il n'existe pas d'étude satisfaisante d'Interceed en cas de césarienne.

**Seprafilm®** (acide hyaluronique - carboxyméthylcellulose - Genzyme, Cambridge, MA, États-Unis)

Seprafilm® comme l'Interceed® n'est approuvé que pour une utilisation par laparotomie par la FDA car toutes les études pivots ont été menées par cette voie. En Europe il est approuvé pour un usage par laparotomie et par cœlioscopie.

Seprafilm® est un film résorbable transparent qui se résorbe spontanément en 7 jours et s'élimine en 28 jours. La présence de sang n'affecte pas son efficacité [27]. Bien que Seprafilm® ait été reformulé après sa première introduction pour le rendre plus facile à manipuler, il n'est pas très malléable et est donc généralement utilisé comme barrière placée au moment de la suture entre l'intestin ou l'épiploon et la paroi abdominale antérieure, où il peut prévenir la formation d'adhérences et réduire potentiellement le risque d'entérotomie lors d'une chirurgie ultérieure. Il est difficile à manipuler et même s'il existe quelques études limitées sur son utilisation en cœlioscopie [24, 25], celle-ci n'est pas réaliste en pratique clinique quotidienne.

L'efficacité de Seprafilm® dans la laparotomie a été évaluée dans deux études majeures menées chez des patientes subissant une myomectomie par laparotomie (n = 127) ou une chirurgie colorectale (n = 175) [27, 30]. Même si une revue Cochrane a critiqué la validité des données statistiques dans l'étude de la myomectomie [21], il existe maintenant une importante littérature sur son utilisation et son efficacité en chirurgie générale [27].

Ainsi ce produit a été évalué dans la réduction clinique des occlusions de l'intestin grêle et a montré une efficacité significative mais limitée pour réduire l'incidence d'occlusions dues aux adhérences

et nécessitant une réintervention par laparotomie. Cependant, il a été nécessaire d'utiliser en moyenne 4,4 feuilles par patient, ce qui est coûteux. Cette étude a également montré que son emploi sur le site d'une anastomose doit être évité en raison de l'augmentation des fuites anastomotiques [32].

Seprafilm® est plus largement utilisé en chirurgie générale. Mais dans une étude rétrospective récente menée en oncologie gynécologique, le produit a été associé à un taux supérieur de collections intra-abdominales postopératoires, particulièrement chez les patientes n'ayant subi qu'une chirurgie de réduction tumorale [37]. Mais deux autres études, une rétrospective [38] et une prospective [39], ne retrouvent pas cet effet secondaire.

Seprafilm® a été évalué dans une étude de 52 césariennes chez des primipares. L'incidence et la sévérité des adhérences lors d'une césarienne ultérieure ont été significativement plus faibles chez les 27 patientes du groupe Seprafilm® que chez les patientes du groupe de contrôle [31, 36].

Il a toutefois été rapporté que des chirurgiens mélangent Seprafilm® froissé à du sérum physiologique pour former une « bouillie » gélatineuse utilisée en cœliochirurgie. Cette formulation n'est pas autorisée en Europe ni aux États-Unis et cette utilisation « hors marquage CE » est faite aux risques du chirurgien. Les données concernant la sécurité sont insuffisantes et l'efficacité de cette pratique n'a pas été établie [37, 38].

**SurgiWrap®** (acide polylactique : copolymère de 70/30 % poly [L-lactide-co-D, L lactide] - Mast BioSurgery AG, Zurich, Suisse)

Il n'existe pas de données publiées sur l'utilisation de cet agent dans la réduction des adhérences péritonéales en clinique.

**Prevadh®** (membrane en collagène hydrophile résorbable/film composite absorbant [atélocollagène de type 1 porcin oxydé/polyéthylène glycol et glycéril] - Covidien, Mansfield, MA, États-Unis/Sofradim, Trevoux, France)

Prevadh® est un film hydrophile présenté sur une éponge en collagène hémostatique biface - une surface absorbante et une surface lisse non poreuse composée d'atélocollagène de type 1 porcin. Il est destiné à être utilisé essentiellement sur les surfaces planes, où le film peut être appliqué sur la surface adhésiogène avec un mélange d'amidon oxydé et de solution de tampon phosphate. En cas d'hémostase insuffisante, la face lyophilisée absorbante est placée sur le site de saignement et la face du film empêche ainsi le sang de traverser

la face absorbante, ce qui crée une barrière aidant à réduire la formation d'adhérences.

À l'heure actuelle, une seule étude clinique ouverte a été publiée. Il s'agit d'une étude pilote de tolérance menée chez 78 patients (une seule patiente gynécologique) qui semble indiquer que Prevaldh est bien toléré en termes de réaction à un corps étranger, d'abcès abdominaux et d'embolie pulmonaire. Cependant, les évaluations de l'efficacité sont encore limitées et peu concluantes [39]. La publication de données relatives à l'efficacité clinique et à la tolérance de cet agent est donc nécessaire, une étude contrôlée en chirurgie gynécologique doit être publiée prochainement.

### ***II.2.b. Les gels barrières***

Les films barrières spécifiques au site étant généralement difficiles à utiliser en coelochirurgie, différents gels barrières ont également été développés.

Comme les films barrières, ces gels sont spécifiques au site, ce qui peut être particulièrement utile dans certaines interventions chirurgicales telles que la myomectomie, où une barrière localisée peut prévenir l'adhérence de la suture aux tissus adjacents. Cependant, la pathogénie de la formation des adhérences s'étend souvent au-delà du site du traumatisme chirurgical, et des agents associés conférant une protection à l'ensemble de la cavité péritonéale pourraient être avantageux à titre prophylactique [29].

**Hyalobarrier®** (acide hyaluronique réticulé - Nordic Pharma, Paris, France/Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Padoue, Italie)

Hyalobarrier® est un gel hautement visqueux dont le mode d'action est similaire à celui des films barrières spécifiques de site, car il reste en place sur le site d'application en se résorbant quelques jours plus tard.

Parmi les rares données cliniques publiées, deux études randomisées contrôlées menées chez des patientes subissant une myomectomie coelioscopique ont montré une réduction des adhérences - une première étude chez 36 patientes (18 traitées) [40] et une deuxième chez 52 patientes (26 traitées) [41]. Dans la première étude [40], le taux de grossesses dans le groupe Hyalobarrier® a été significativement plus élevé que dans le groupe contrôle [42]. L'autre étude a montré une réduction de la sévérité des adhérences mais pas de leur fréquence [41].

Il n'existe pas de données publiées sur l'utilisation de Hyalobarrier® en oncologie ou lors de césariennes.

Contrairement à la plupart des autres agents anti-adhérentiels, Hyalobarrier® a été étudié avec succès dans la réduction des adhérences intra-utérines après chirurgie hystéroscopique et pourrait être utile dans ce type de situation [18, 43, 44]. Néanmoins dans une autre étude, ce bénéfice n'a pas été retrouvé [45].

**SprayShield™** (solutions synthétiques de polyéthylène glycol [PEG]) Confluent Surgical Inc., Waltham, MA, États-Unis/ Covidien, Mansfield, MA, États-Unis)

SprayShield™ remplace le système de barrière SprayGel™ qui a été retiré du marché en 2008 pour des raisons de tolérance et d'efficacité. Il n'existe pas de données cliniques publiées sur la tolérance ou l'efficacité de SprayShield™ en clinique, mais uniquement des données issues d'études à faible effectif chez l'animal [50].

**Intercoat®/Oxiplex®/AP** (gel composite de carboxyméthylcellulose [CMC] et d'oxyde de polyéthylène [PEO]) - Ethicon/ Gynecare, Johnson & Johnson, Somerville, NJ, États-Unis - FzioMed, San Luis Obispo, CA, États-Unis)

Intercoat®, anciennement Oxiplex®/AP, est un gel viscoélastique autorisé en Europe comme barrière anti-adhérentielle en chirurgie abdomino-pelvienne. Deux études pilotes ont été menées en cœliochirurgie gynécologique, l'une en Europe (25 patientes dans le groupe Intercoat® et 24 dans le groupe « chirurgie seule ») et l'autre aux États-Unis (18 patientes traitées et 10 patientes témoins) [47, 48]. Les deux études avaient pour objectif l'évaluation de la tolérance, mais une amélioration des scores AFS (*American Fertility Society*) a été observée dans les deux études par rapport aux patientes des groupes de contrôle « chirurgie seule ». L'étude européenne a également démontré une réduction significative des adhérences annexielles [48]. Intercoat® a également été évalué dans une étude menée chez 37 patientes présentant une endométriose (20 patientes traitées - 35 adhérences annexielles, 17 patientes témoins traitées par chirurgie - 30 adhérences annexielles) [49]. Dans ce contexte, Intercoat® a été efficace pour réduire les adhérences postopératoires dans tous les cas par rapport à la chirurgie seule. Une étude randomisée en chirurgie gynécologique (menée sur 16 patientes) aboutit aux mêmes conclusions [50]. Les auteurs ont réalisé la méta-analyse des 3 études, réunissant au total 113 cas, elle montre l'efficacité du traitement pour la réduction de l'incidence totale des adhérences avec OR de 0,27 (IC de 0,11 à 0,67) [50].

Il n'a pas été réalisé d'études de l'effet d'Intercoat® sur les résultats cliniques ou sur son utilisation en oncologie ou lors de césariennes.

**CoSeal®** (solutions de polymères de polyéthylène glycol formant un hydrogel résorbable - Baxter BioSurgery, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, États-Unis).

Plus récemment, CoSeal®, un autre agent sous forme de gel, a été autorisé dans l'Union européenne pour la prévention des adhérences en chirurgie abdomino-pelvienne. Le potentiel qu'il pourrait offrir suscite un certain intérêt car, tout en utilisant une technologie similaire à celle de SprayGel™ et de SprayShield™, les structures isomériques des esters de polyéthylène glycol présents dans CoSeal® sont différentes.

Depuis 2002, CoSeal® est utilisé en reconstruction vasculaire avec des données de tolérance et d'efficacité satisfaisantes. Il est également autorisé et commercialisé dans la prévention des adhérences cardiaques [51]. Une étude clinique initiale menée chez 71 patientes subissant une myomectomie (48 traitées) montre des résultats de tolérance et d'efficacité prometteurs. Lorsqu'il a été utilisé avec une bonne technique chirurgicale dans la myomectomie par laparotomie et par coelioscopie, CoSeal® a réduit significativement l'incidence, l'étendue et la sévérité des adhérences au niveau des sites d'application, sans problème apparent de tolérance [52].

### II.3. Les agents liquides à large couverture

L'instillation d'un liquide dans la cavité péritonéale à la fin de l'intervention pour créer une barrière physique liquide empêchant l'apposition des surfaces péritonéales lésées - « l'hydroflotation » - a longtemps été considérée comme potentiellement utile. Les solutés cristalloïdes tels que le sérum physiologique, la solution de Ringer Lactate et la solution de Hartmann ont tous été utilisés. Cependant, ils sont absorbés rapidement, dans les 24 heures, et avant la période critique de formation des adhérences. Une méta-analyse a conclu qu'ils ne réduisaient pas les adhérences [53]. Certains cristalloïdes peuvent également avoir des effets délétères sur la couche mésothéliale du péritoine [54].

Plusieurs autres agents anti-adhérentiels à large couverture ont été développés, mais la plupart ont été abandonnés ou retirés du marché en raison de problèmes de tolérance (Hyskon®, Intergel®) ou d'un manque d'efficacité (Sepracoat®).

**Adept®** (solution d'icodextrine à 4 % - Baxter BioSurgery, Baxter International, Deerfield, IL, États-Unis)



Adept® est la seule solution anti-adhérentielle à large couverture autorisée. Elle est indiquée en France depuis 2000 en chirurgie abdomino-pelvienne par laparotomie ou par cœlioscopie et elle est devenue en 2006 le premier agent anti-adhérentiel autorisé par la FDA en cœliochirurgie.

Adept® est une solution limpide iso-osmotique non visqueuse qui se comporte comme le sérum physiologique et reste dans la cavité abdomino-pelvienne pendant toute la période critique de formation des adhérences. Les premières études ont indiqué qu'il était bénéfique de l'utiliser comme solution d'irrigation/lavage pendant toute l'intervention (minimum 100 ml/30 min) avec un reliquat de 1 000 ml, laissé dans la cavité en fin d'intervention [55, 56] et cette stratégie combinée a été utilisée dans des études cliniques ultérieures.

Après une étude pilote initiale ayant généré des données de tolérance et certains arguments en faveur de son efficacité [56], une étude capitale randomisée a été menée chez 449 patientes subissant une cœliochirurgie gynécologique avec adhésiolyse (227 traitées par Adept®) [57]. Cette étude est la plus grande étude randomisée en double aveugle d'un agent anti-adhérentiel. Chez les patientes traitées par Adept®, il a été observé non seulement une réduction significative des adhérences dans toute la cavité péritonéale, mais également une réduction des adhérences cliniquement significatives, en particulier des adhérences préexistantes, dans des cas difficiles tels que des endométrioses sévères avec infertilité et douleurs pelviennes [57].

Adept® a été comparé à une solution de Ringer Lactate (RL). Bien que le RL ait apporté un certain bénéfice clinique, Adept® a induit un bénéfice significatif supérieur à celui du RL dans l'ensemble de la cavité péritonéale et dans les cas plus complexes [57]. Un résultat analogue bien que moins probant a été retrouvé lors d'une deuxième large étude randomisée portant sur des myomectomies [10] en montrant une faible réduction de la fréquence des adhérences surtout dans la région utérine postérieure.

Un registre majeur de chirurgie de routine en Europe (ARIEL) a généré des données sur l'utilisation, l'acceptabilité et la tolérance chez 4 620 patients. Il a montré qu'Adept® est facile à utiliser en pratique chirurgicale quotidienne, et qu'il présente un bon profil de tolérance [58, 59].

Bien qu'il n'existe pas d'études spécifiques en oncologie, la solution d'icodextrine à 4 % est autorisée dans 13 pays européens comme solution de transport intra-péritonéal des agents chimiothérapeutiques chez les patients atteints d'un cancer. Dans l'étude ARIEL,

Adept® a été utilisé chez 182 patientes de chirurgie gynécologique sans survenue de complications sévères [58, 59].

Adept® a récemment fait l'objet d'études dans la prise en charge des occlusions de l'intestin grêle, dans lesquelles il a réduit de manière significative les récurrences d'occlusions adhérentielles de l'intestin grêle [60, 61].

Il n'existe actuellement aucune étude portant sur l'utilisation d'Adept® au cours des césariennes.

### III. LES DOMAINES DE RECHERCHE À EXPLORER

#### III.1. Pneumopéritoine

La cœlioscopie est généralement considérée comme peu invasive. Elle devrait donc entraîner un traumatisme chirurgical moindre que de nombreuses interventions équivalentes par laparotomie, mais les taux de complications liées aux adhérences sont généralement comparables [3].

Des données récentes semblent indiquer que toute la cavité péritonéale peut être un cofacteur dans la formation d'adhérences sur un site lésé, en particulier pendant une cœlioscopie, et que le pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> pourrait être le facteur adhésiogène critique [65]. Les études précliniques indiquent que différents facteurs sont impliqués, incluant le gaz utilisé pour la cœlioscopie, la température, la pression, l'humidité et la durée opératoire. Le CO<sub>2</sub> peut induire une acidose intra-péritonéale ou une dessiccation mésothéliale. La pression intra-péritonéale associée à un pneumopéritoine prolongé peut avoir des effets indésirables sur la microcirculation, induisant une hypoxémie qui, combinée à l'agression chirurgicale du mésothélium, peut stimuler l'expression de facteurs tels que le système du plasminogène (PAI-1), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs de croissance placentaire (PTGF), avec pour conséquence une augmentation de la formation d'adhérences [18, 66]. Par ailleurs, l'ajout d'oxygène au dioxyde de carbone dans le pneumopéritoine semble prometteur chez les modèles animaux et le chauffage du dioxyde de carbone semble réduire la formation d'adhérences. Quant à l'humidification du gaz utilisé pour le pneumopéritoine, son efficacité n'est établie par aucune publication [57, 62]. Aussi la recherche de stratégies potentielles de réduction des adhérences par des modifications des

conditions du pneumopéritoine reste une voie de recherche importante dans de nombreux domaines, y compris celui de la thérapie cellulaire.

### III.2. L'association de techniques

Dans l'avenir, les stratégies anti-adhérentielles utiliseront probablement différentes méthodes à différents niveaux. Il est manifeste que les agents disponibles réduisent les adhérences mais que leur efficacité préventive est limitée. Aussi une attention croissante est portée à l'association d'agents. Une étude préclinique a été réalisée pour évaluer le potentiel de la combinaison d'une barrière spécifique du site et d'une solution à couverture générale, mais les résultats ne sont pas encore publiés.

Le potentiel de l'association d'un dispositif barrière (film, gel ou solution) et d'un agent pharmacologique actif suscite également de l'intérêt - la barrière assumant la double fonction d'agent anti-adhérentiel et de vecteur d'un ou de plusieurs agents pharmacologiques délivrés dans le péritoine pour réduire plus efficacement les adhérences en interrompant les principaux mécanismes adhésiogènes. Différents agents incluant facteurs de croissance, dérivés (ROS), antioxydants, 5-fluoro-uracile, statines et différents anti-inflammatoires ont été envisagés. À l'heure actuelle, il ne s'agit que d'hypothèses et d'études expérimentales.

## IV. AGIR POUR PRÉVENIR LES ADHÉRENCES

Les données factuelles concernant les adhérences sont considérables et l'ampleur des problèmes associés aux adhérences l'est tout autant. Les complications liées aux adhérences qui surviennent après une intervention chirurgicale gynécologique peuvent ne jamais être vues par le chirurgien initial, car elles sont souvent observées ou traitées par d'autres spécialistes - parfois plusieurs années après la première intervention. En tant que chirurgiens, nous devons maintenant être mieux informés des problèmes et agir pour réduire le risque d'adhérences.

En France, en l'absence actuelle de recommandation officielle, sur la base de la présente revue nous suggérons collectivement une série de propositions pratiques à suivre. Elles reprennent largement celles

qui ont été proposées par le groupe de travail sur les adhérences de l'ESGE dans ses propositions de consensus de 2007 [1, 2], et en résumé :

- les adhérences doivent être reconnues comme partie intégrante des complications les plus fréquentes de la chirurgie abdomino-pelvienne ;
- une démarche chirurgicale soigneuse doit être adoptée pour limiter les traumatismes de toutes sortes, au titre des mesures générales de réduction des adhérences dans toutes les interventions chirurgicales (Tableau 1) :

Interventions à haut risque	Patientes à risque
<ul style="list-style-type: none"> <li>- chirurgie ovarienne/tubaire</li> <li>- myomectomie</li> <li>- adhésiolyse</li> <li>- chirurgie oncologique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- endométriose</li> <li>- maladie inflammatoire pelvienne active</li> <li>- prédisposition génétique (race noire, chéloïdes)</li> </ul>

- si la coelioscopie est l'approche chirurgicale préférée par de nombreuses patientes, en particulier chez celles qui souhaitent concevoir, et bien qu'elle soit peut-être probablement moins adhésiogène, elle comporte un risque de complications liées aux adhérences [3] et ne doit pas autoriser à s'affranchir des mesures recommandées pour toute chirurgie (Tableau 1) ;
- il existe des interventions chirurgicales ou des situations cliniques évidentes dans lesquelles les adhérences constituent un problème significatif et où l'utilisation systématique d'un agent anti-adhérentiel est encouragée :
- l'utilisation d'agents anti-adhérentiels doit toujours être envisagée chez les patientes en âge de procréer afin de réduire les adhérences et de préserver la fertilité. Mais la prévention doit toucher les patientes de tout âge compte tenu des risques de douleurs pelviennes chroniques ou d'occlusion sur bride ;
- les patientes doivent être informées du risque d'adhérences, en particulier en cas de nouvelle chirurgie et d'interventions connues pour être adhésiogènes ;
- le nombre croissant de données disponibles sur de nombreux agents anti-adhérentiels offre maintenant une réelle option pour contribuer à réduire les adhérences ;
- il est recommandé d'utiliser des agents anti-adhérentiels ayant fait l'objet d'études approfondies et pour lesquels des données cliniques et de tolérance sont disponibles ;

- la décision d'utilisation d'un agent adhésif et son choix relèvent du chirurgien qui doit prendre en compte : l'étendue des adhérences existantes, la tolérance, l'efficacité, la facilité d'emploi, le site d'action et le coût des agents disponibles ;
- l'utilisation d'un agent anti-adhésif n'est pas recommandée chez les patientes présentant une infection ou un risque élevé d'infections ;
- les gynécologues doivent s'informer de l'impact négatif potentiel de certaines situations pendant les interventions coelioscopiques (pneumopéritoine, dessiccation, manipulation, etc.) et doivent les prendre en compte ;
- d'autres études sont nécessaires pour :
  - mieux comprendre la physiopathologie de la formation des adhérences,
  - connaître l'effet des agents anti-adhésifs sur les résultats cliniques,
  - développer des stratégies préventives plus efficaces,
  - démontrer le rapport coût-efficacité de l'utilisation d'agents anti-adhésifs,
  - évaluer l'importance des adhérences par des voies non invasives [6] pour faciliter les études cliniques de nouveaux produits et prévenir les complications lors des réinterventions.

### **Remerciements**

Cet article est largement inspiré d'une publication récente [Pouly JL, Daraï E, Yazbeck C, Benifla JL, Dechaud H, Wattiez A, Crowe A, Audebert A. Les adhérences abdominales postopératoires : II. Comment les prévenir ? Gynecol Obstet Fertil 2012;40:419-28]. Que les autres auteurs qui y ont contribué soient remerciés : C.Yazbeck, J.L. Benifla.

## Bibliographie

- [1] DeWilde RL, Trew G, on behalf of the Expert Adhesions Working Party of the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. *Gynecol Surg* 2007;4:161-8.
- [2] De Wilde, Trew G, on behalf of the Expert Adhesions Working Party of the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. Part 2 - steps to reduce adhesions. *Gynecol Surg* 2007;4:243-53.
- [3] Lower AM, Hawthorn RJS, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD *et al.* on behalf of the Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) Group. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24,046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:1877-85.
- [4] Audebert AJ, Gomel V. Role of microlaparoscopy in the diagnosis of peritoneal and visceral adhesions and in the prevention of bowel injury associated with blind trocar insertion. *Fertil Steril* 2000; 73:631-5.
- [5] Dubuisson J, Botchorischvili R, Perrette S, Bourdel N, Jardon K, Rabischong B *et al.* Incidence of intra-abdominal adhesions in a continuous series of 1 000 laparoscopic procedures. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203: 111.e1-3.
- [6] Zinther NB, Fedder J, Friis-Andersen H. Non-invasive detection and mapping of intra-abdominal adhesions: a review of the current literature. *Surg Endosc* 2010;24: 2681-6.
- [7] Gomel V. Microsurgery in female infertility. Boston USA: Little, Brown and Co; 1983;p.225-44.
- [8] Robertson D, Lefebvre G, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A *et al.* Adhesion prevention in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32: 598-608.
- [9] Canis M, Mage G, Wattiez A, Chapron C, Pouly JL, Bassil S. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 1992;58:617-9.
- [10] G. Trew, G. Pistofidis, G. Pados, A. Lower, L. Mettler, Wallwiener D, Korell M, Pouly JL, Coccia ME, Audebert A, Nappi C, Schmidt E, McVeigh E, Landi S, Degueldre M, Konincxk P, Rimbach S, Chapron C, Dallay D, Röemer T, McConnachie A, Ford I, Crowe A, Knight A, Dizerega G, Dewilde R. Gynaecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of *de novo* adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2011;26:2015-27.
- [11] Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update* 2001;7:567-76.
- [12] Swank DJ, Swank-Bordewijk SCG, Hop WCJ, van Erp WFM, Janssen IMC, Bonjer HJ *et al.* Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 2003;361:1247-51.
- [13] Van der Wal JBC, Halm JA, Jeekel J. Chronic abdominal pain: the role of adhesions and benefit of laparoscopic adhesiolysis. *Gynecol Surg* 2006;3:168-74.
- [14] Duffy JMN, Johnson N, Ahmad G, Watson A. Postoperative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001897. DOI: 10.1002/14651858.CD001897.pub2.
- [15] Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 Issue 4. Art. No.: CD000163. DOI: 10.1002/14651858.CD000163.
- [16] Cheong YC, Premkumar G, Metwally M, Peacock JL, Li TC. To close or not to close? A systematic review and a meta-analysis of peritoneal non-closure and adhesion formation after caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:3-8.

- [17] Shi Z, Ma L, Yang Y, Wang H, Schreiber A, Li X, Tai S, Zhao X, Teng J, Zhang L, Lu W, An Y, Alla NR, Cui T. Adhesion formation after previous caesarean section-a meta-analysis and systematic review. *BJOG* 2011;118:410-22.
- [18] Wilson MS, Menzies D, Knight AD, Crowe AM. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies. *Colorectal Dis* 2002;4:355-60.
- [19] Salum M, Wexner SD, Noguera JJ, Weiss E, Koruda M, Behrens S *et al.* Does sodium hyaluronate- and carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane (Seprafilm) decrease operative time for loop ileostomy closure? *Tech Coloproctol* 2006;10:187-91.
- [20] FDA (US Food and Drug Administration) Center for Devices and Radiological Health. Guidance for resorbable adhesion barrier devices for use in abdominal and/or pelvic surgery. DHHS/FDA 2002 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072879.htm> (last accessed March 29, 2011).
- [21] Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:15-22.
- [22] Metwally ME, Watson A, Lilford R, Vanderkerchove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art No.: CD001298. DOI: 10.1002/14651858.CD001298. pub3.
- [23] Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reprod Biomed Online* 2010;21:290-303.
- [24] Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology and clinical significance - recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18:260-73.
- [25] Ahmad G, Duffy JMN, Farquhar C, Vail A, Vanderkerchove P, Watson A *et al.* Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art No.:CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475. pub2.
- [26] Sawada T, Nishizawa H, Nishio E, Kadowaki M. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. *J Reprod Med* 2000; 45:387-9.
- [27] Diamond MP and the Seprafilm Adhesion Study Group. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm\* membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1996;66:904-10.
- [28] Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kinoshita K. A novel instrument and technique for using Seprafilm hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane during laparoscopic myomectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2006;16:497-502.
- [29] Chuang Y-C, Fan C-N, Cho F-N, Kan Y-Y, Chang Y-H, Kang H-Y. A novel technique to apply a Seprafilm (hyaluronate-carboxymethylcellulose) barrier following laparoscopic surgeries. *Fertil Steril* 2008;90:1959-63.
- [30] Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD *et al.* Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
- [31] González-Quintero VH, Cruz-Pachano FE. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:38-45.
- [32] Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW, van Goor H, Bauer JJ, Wolff BG *et al.* Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1-11.
- [33] Leitao MM Jr, Natenzon A, Aburustum NR, Chi DS, Sonoda Y, Levine DA *et al.* Postoperative intra-abdominal collections using a sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier at the time of laparotomy for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol* 2009;115:204-8.
- [34] Tan A, Argenta P, Ramirez R, Bliss R, Geller M. The use of sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier in gynecologic malignancies: a retrospective review of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:499-505.
- [35] Bristow RE, Montz FJ. Prevention of adhesion formation after radical oophorectomy

using a sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier. *Gynecol Oncol* 2005;99:301-8.

[36] Sbarra M, Boyd M, Dardarian TS. Complications due to adhesion formation following cesarean sections: a review of deliveries in three cases. *Fertil Steril* 2009; 92:394.e13-6.

[37] Lipetskaia L, Silver DF. Laparoscopic use of a hyaluronic acid carboxycellulose membrane slurry in gynecological oncology. *JLS* 2010;4:91-4.

[38] Ko ML, Huang LW, Chang JZ, Hwang JL, Pan HS. An adhesion barrier may induce peritonitis and abscess after laparoscopy-assisted myomectomy with vaginal extraction: report of a case. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69:109-11.

[39] Mabrut JY, Favre JP, Desrousseaux B, Chipponi J, Arnaud JP, Domergue J *et al.* Safety and long-term outcome of a new concept for surgical adhesion-reduction strategies (Prevadh): a prospective, multicenter study. *Hepatogastroenterology* 2008;55: 517-21.

[40] Pellicano M, Bramante S, Cirillo D, Palomba S, Bifulco G, Zullo F *et al.* Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2003;80:441-4.

[41] Mais V, Bracco GL, Litta P, Gargiulo T, Melis GB. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:1248-54.

[42] Pellicano M, Guida M, Bramante S, Acunzo G, Di Spiezio Sardo AG, Tommaselli GA *et al.* Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2005; 83:498-500.

[43] Acunzo G, Guida M, Pellicano M, Tommaselli GA, Di Spiezio Sardo A, Bifulco G *et al.* Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod* 2003;18: 1918-21.

[44] Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Bifulco G, Piccoli R, Pellicano M *et al.* Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod* 2004;19:1461-4.

[45] Ducarme C, Davitian C, Zarrouk S, Uzan M, Poncelet C. Intérêt du gel d'acide hyaluronique dans la prévention des synéchies intra-utérines après hystérocopie opératoire. Étude cas-témoins. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2006;35:691-5.

[46] Ferland R, Campbell PK. Pre-clinical evaluation of a next-generation spray adhesion barrier for multiple site adhesion protection. *Surgical Technology International* 2009; XVIII: 137-43. Available from: <http://www.surgicaltechnology.com/18-137-GY-Abstract.html> (last accessed March 29 2011).

[47] Lunderoff P, Donnez J, Korell M, Audebert AJM, Block K, diZerega GS. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum Reprod* 2005;20:514-20.

[48] Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R *et al.* Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel\*: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:1450-6.

[49] DiZerega GS, Coad J, Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP\* adhesion barrier gel. *Fertil Steril* 2007;87:485-9.

[50] Ten Broek RPG, Kok-Krant N, Verhoeve HR, van Goor H, Bakkum EA. Efficacy of polyethylen glycol adhesion barrier after gynecological laparoscopic surgery. Results of a randomized controlled pilot study. *Gynecol Surg* 2012;9:29-35.

[51] Pace Napoleone C, Valori A, Crupi G, Ocello S, Santoro F, Vouhé P *et al.* An observational study of CoSeal for the prevention of adhesions in pediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:978-82.

[52] Mettler L, Hucke J, Bojahr B, Tinneberg H-R, Leyland N, Avelar A. A safety and efficacy study of a resorbable hydrogel for reduction of post-operative adhesions following



myomectomy. *Hum Reprod* 2008; 23:1093-1100.

[53] Wiseman DM, Trout JR, Diamond MP. The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertil Steril* 1998;70:702-11.

[54] Van Westreenen M, van den Tol PM, Pronk A, Marquet RL, Jeekel J, Leguit P. Perioperative lavage promotes intraperitoneal adhesion in the rat. *Eur Surg Res* 1999;31:196-201.

[55] Verco SJS, Peers EM, Brown CB, Rodgers KE, Roda N, diZerega G. Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum Reprod* 2000;15:1764-72.

[56] DiZerega GS, Verco SJS, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D *et al.* A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2002;17:1031-8.

[57] Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS, on behalf of the Adept Adhesion Reduction Study Group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007;88:1413-26.

[58] Sutton C, Minelli L, Garcia E, Korell M, Pouly JL, Pados G *et al.* Use of icodextrin

4% solution in the reduction of adhesion formation after gynaecological surgery. *Gynecol Surg* 2005;2:287-96.

[59] Menzies D, Hildago Pascual M, Walz MK, Duron JJ, Tonelli F, Crowe A *et al.* Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:375-82.

[60] Catena F, Ansaloni L, Pinna A. Prospective controlled randomized trial on prevention of postoperative abdominal adhesions by Icodextrin 4% solution after laparoscopic operation for small bowel obstruction caused by adhesions. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2010;36(1):7.

[61] Catena F, Di Saverio S, Kelly MD, Biffl WL, Ansaloni L, Mandala V *et al.* Bologna Guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2010 evidence-based guidelines of the world society of emergency surgery. *World J Emerg Surg* 2011;6:5.

[62] Schonman R, Corona R, Bastidas A, De Circco C, Koninckx PR. Effect of upper abdomen tissue manipulation on adhesion formation between injured areas in a laparoscopic mouse model. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:307-12.

[63] Binda MM, Molinas CR, Hansen P, Koninckx PR. Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice. *Fertil Steril* 2006;86:166-75.

