

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2006
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Prévention des adhérences postopératoires: spécificités dans l'endométriose

A. AUDEBERT *
(Bordeaux)

INTRODUCTION

L'endométriose se distingue par de nombreuses spécificités. Parmi elles, son grand pouvoir adhésiogène est l'un des défis les plus ardues à relever en pratique courante. On comprend aisément que ce pouvoir adhésiogène résulte en partie de ses capacités d'invasion et d'infiltration, mais aussi de l'inflammation souvent associée aux lésions actives.

Si de grands progrès ont été réalisés dans la connaissance de l'étiopathogénie de la formation des adhérences en général, manifestement cette affection présente des particularités encore imparfaitement identifiées.

Les conséquences cliniques de la présence des adhérences sont les mêmes, quelle qu'en soit la cause, et sont bien connues.

* 35 rue Turenne - 33000 BORDEAUX

Leur traitement, quand elles sont sévères, est souvent d'une grande difficulté et expose à des complications parfois graves.

Si l'optimisation de la prestation opératoire reste encore aujourd'hui le meilleur moyen pour diminuer le risque de récurrence des adhérences ou de survenue de nouvelles adhérences postopératoires, cette mesure n'est manifestement pas suffisante, étant donné les taux importants d'adhérences retrouvées quand un contrôle est pratiqué. Divers traitements adjuvants sont aujourd'hui disponibles. Apportent-ils un bénéfice ? C'est la question à laquelle il est nécessaire de fournir une réponse, ou tout au moins de rappeler quelques données pertinentes susceptibles d'étayer une opinion.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES ADHÉRENCES ASSOCIÉES À L'ENDOMÉTRIOSE

La fréquence exacte des adhérences en fonction des lésions identifiées est rarement rapportée en détail dans les séries publiées.

Par ailleurs, de nombreux biais sont susceptibles de modifier l'incidence des adhérences :

- les lésions : activité, type, sévérité, siège et ancienneté...
- les adhérences : qualité de l'évaluation qui est subjective et opératoire dépendante ;
- les antécédents : épisodes infectieux et interventions chirurgicales ;
- le terrain : il existe probablement des patientes plus aptes que d'autres à développer des adhérences, mais on ne dispose, aujourd'hui, d'aucun moyen pour les identifier...

Ces constatations doivent rendre très prudente l'interprétation des rares données disponibles.

1. Patientes sans antécédent de chirurgie et ayant une endométriose

Une étude multicentrique observationnelle récente apporte quelques données concernant l'association endométriose et algies pelviennes [1]. Elle regroupe 574 femmes pour lesquelles il s'agissait du diagnostic initial ; des adhérences ont été identifiées chez 470 d'entre elles (81,9%). Logiquement, compte tenu des points apportés par la

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

présence d'adhérences dans la classification AFS, les adhérences sont moins fréquentes pour les stades I & II (65 %) que pour les stades III & IV (88 %). Pour les endométrïomes ovariens, les adhérences sont moins fréquentes pour les endométrïomes isolés en comparaison avec les endométrïomes associés à des implants péritonéaux (74 % vs 84 %). Il n'existe pas de corrélation entre l'importance des adhérences et le volume de l'endométrïome [2].

Globalement, il n'a pas été observé de relation nette entre la présence des adhérences et la sévérité des douleurs, sauf peut-être pour les patientes présentant des lésions ovariennes et des stades I & II.

Dans une série classique d'endométrïose associée à une infertilité, la localisation des adhérences suit la même distribution anatomique que les lésions retrouvées : les sièges les plus fréquents sont l'ovaire (54,9 %), le feuillet postérieur du ligament large (35,2 %), le cul-de-sac antérieur (34,6 %), le cul-de-sac postérieur (34 %) et le ligament utéro-sacré (28 %) [3].

2. Patientes avec antécédent de chirurgie et ayant une endométrïose

La chirurgie est l'une des grandes causes reconnues de développement d'adhérences. Les données sont contradictoires en ce qui concerne l'éventuelle supériorité d'une voie d'abord particulière, le risque adhérentiel selon les lésions, les techniques opératoires utilisées...

Selon les séries, les taux de formation d'adhérences postopératoires varient de 50 à plus de 95 % [4].

Une courte série (38 cas) de traitement d'endométrïose associée à des douleurs a évalué la récurrence des adhérences [5]. Parmi elles, 28 (74 %) avaient des adhérences au moment de la chirurgie initiale. 31 (82 %) ont présenté des adhérences postopératoires. 15 cas, parmi les 18 endométrïomes ovariens opérés, présentaient des adhérences secondaires (83,3 %). L'ovaire semble donc particulièrement susceptible. Une autre série française montre, à la coéloscopie de contrôle, que plus de 80 % des annexes opérées seront touchées par des adhérences, dont 21 % par des adhérences *de novo* [6]. La chirurgie des lésions endométrïosiques profondes touchant les ligaments utéro-sacrés semble induire un peu moins d'adhérences (64,2 %) [7]. Il ne semble pas exister de grandes différences du risque adhérentiel postopératoire selon les techniques opératoires utilisables (kystectomie, drainage et coagulation...) [8].

Dans le contexte de la maladie endométrïosique, pour résumer et s'en tenir à l'essentiel, il suffit de rappeler quelques constatations, dont

le niveau de preuve est d'ailleurs faible, communément proclamées ou écrites [4] :

- la récurrence des adhérences est fréquente après tout type de chirurgie de l'endométriome ;
- les adhérences *de novo* sont moins fréquentes après coelochirurgie ;
- aucune technique opératoire (laser, électrocoagulation...) n'apparaît supérieure vis-à-vis du risque secondaire d'adhérences ;
- pour les endométriomes ovariens, quelle que soit la technique utilisée, la suture de l'albuginée ne paraît pas souhaitable.

RAPPELS PHYSIOPATHOGÉNIQUES

1. Le péritoine et sa réparation

Le péritoine est une membrane séreuse composée de deux couches et d'une membrane basale. La partie superficielle est constituée par le mésothélium, couche monocellulaire de cellules épithéliales aplaties couvertes de microvillosités et reliées entre elles par les desmosomes. La partie profonde est constituée par un tissu connectif, peu cellulaire (principalement des adipocytes et des cellules mésenchymateuses), contenant du collagène, des mucopolysaccharides, de l'élastine, des vaisseaux et des lymphatiques dans sa partie profonde.

Après un traumatisme de nature infectieuse, inflammatoire ou chirurgicale, contrairement par exemple à la peau, la cicatrisation péritonéale s'effectue simultanément sur toute la surface altérée et non à partir du tissu sain périphérique, et dure, selon la surface lésée, de 7 à 8 jours. L'acteur principal de la réépithélialisation est la cellule mésothéliale dont les sources sont multiples, sans qu'un consensus ne soit réellement établi aujourd'hui :

- cellules péritonéales transformées ;
- métaplasie des cellules du tissu connectif péritonéal ;
- maturation des cellules mésenchymateuses indifférenciées multipotentes ;
- cellules péritonéales adjacentes.

D'autres facteurs sont aussi impliqués, comme les molécules d'adhésion (intégrines), les stéroïdes, les facteurs angiogéniques, les fibroblastes, diverses cytokines, l'activité fibrinolytique et des protéases.

Les principales étapes de sa cicatrisation ont été rappelées dans une revue récente [9].

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

Le péritoine cicatrise par un processus de métaplasie. Les cellules sous-jacentes à la zone lésée forment des îlots de cellules mésothéliales, même si leur source reste controversée comme nous l'avons vu. Chaque îlot de cellules continue à se diviser jusqu'à ce que l'entière surface défectueuse soit totalement couverte. Quand l'activité fibrinolytique est normale, la prolifération des cellules mésothéliales conduit à une complète réépithélialisation. La cicatrisation est achevée en environ 7 jours.

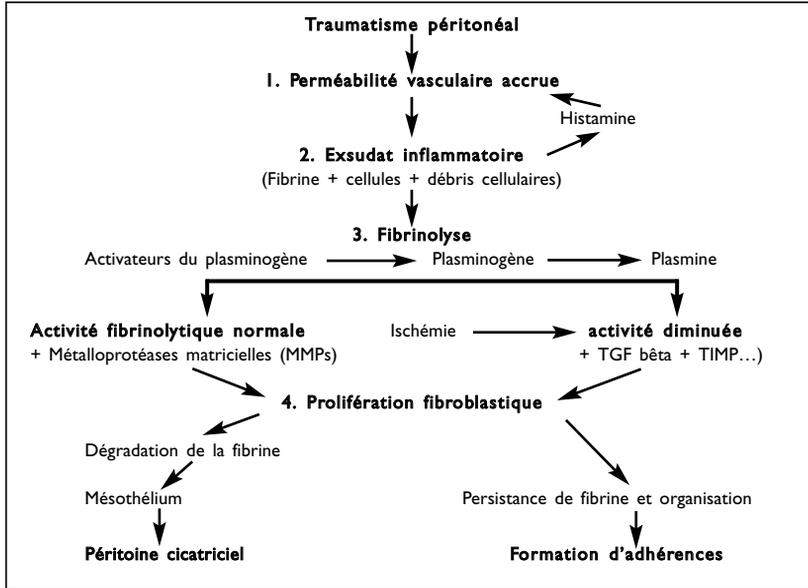
2. Mécanismes de la formation des adhérences

Après un traumatisme chirurgical entraînant une perte de substance du péritoine, la perméabilité vasculaire est accrue ; ce phénomène est essentiellement médié par l'histamine. Un exsudat inflammatoire est alors constitué avec la formation d'une matrice de fibrine. Le fibrinogène présent à la surface de la zone lésée interagit avec la thrombine pour former dans un premier temps de la fibrine soluble. Elle se transforme ultérieurement en fibrine non soluble. Cet exsudat contient de nombreux éléments cellulaires (monocytes, histiocytes, des macrophages et d'autres cellules plasmatiques). Si l'activité fibrinolytique est déficiente, par exemple en cas d'ischémie, les bandes de fibrine persistent et sont infiltrées par des fibroblastes. La structure s'organise alors avec les débris cellulaires pour former une matrice qui fournit le squelette pour la constitution des adhérences cliniquement identifiables.

L'activité fibrinolytique déficiente apparaît donc comme l'élément déterminant de la formation des adhérences. La fibrinolyse conduit à l'élimination de la fibrine et laisse la cicatrisation s'effectuer sans formation d'adhérences (Figure 1).

En dehors de l'ischémie, qui réduit l'activité fibrinolytique, divers autres facteurs favorisants ont été identifiés. Le rôle des corps étrangers (comme le talc, les sutures...) est bien connu. La présence de sang favorise aussi la formation des adhérences. Il apparaît que l'augmentation de l'âge et le sexe féminin constituent des facteurs faiblement prédisposants. Enfin, certains organes sont particulièrement susceptibles comme l'épiploon, l'utérus ou les ovaires.

Figure 1. Représentation schématique des principaux mécanismes en cause dans la cicatrisation normale du péritoine lésé ou dans la formation d'adhérences



PARTICULARITÉS DES ADHÉRENCES ENDOMÉTRIOSIQUES

1. Au plan physiopathogénique

Le tissu endométriosique présente des caractéristiques fonctionnelles qui le rendent particulièrement apte à générer des adhérences. Il est dérivé lui-même d'un endomètre dont il a été démontré que, chez la femme présentant une endométriose, certaines de ses propriétés fonctionnelles étaient anormalement accrues [10] ; il s'agit par exemple :

- de l'augmentation de la production locale d'estrogènes [11, 12, 13] ;
- d'une plus grande résistance à la cytotoxicité des lymphocytes T [14] ;
- d'une activité biologique accrue avec la synthèse de diverses cytokines (IL-1 bêta, TNF alpha, facteurs angiogéniques...) [15, 16, 17] ;

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

- d'une plus grande capacité de survie (apoptose spontanée diminuée) [18, 19] ;
- d'une plus grande capacité d'adhésion et d'invasion [20]...

Le tissu endométriosique, au moins dans les formes sévères, démontre de redoutables capacités d'invasion et d'infiltration [21], il est aussi capable d'entraîner une fibrose [22].

Parmi les nombreux facteurs en cause, liés à la formation des adhérences, trois groupes méritent d'être rappelés.

a. Les facteurs angiogéniques

Pour se développer et persister, comme toute tumeur, l'implant endométriosique a besoin d'une vascularisation minimale. Il est capable comme l'endomètre de sécréter ses propres facteurs angiogéniques, mais bénéficie surtout de l'activité angiogénique accrue du liquide péritonéal [23] avec, comme principale source, la production de VEGF par les macrophages activés, d'ailleurs régulée par les stéroïdes ovariens [24]. Il s'agit principalement de neutrophiles [25]. L'activité angiogénique de certaines lésions est donc accrue et démontrée par la biologie moléculaire [26]. D'ailleurs ces constatations permettent d'entrevoir l'utilisation d'agents anti-angiogéniques pour le traitement de l'endométriose.

b. Le TGF bêta

Le TGF bêta est une cytokine multifonctionnelle produite par les macrophages, les fibroblastes péritonéaux ou présents dans les adhérences et le tissu endométriosique lui-même [27]. Elle joue un rôle important dans le remodelage de matrice extracellulaire, et a aussi des effets angiogéniques et chimiotactiques. Elle est fortement impliquée, avec d'autres cytokines ou enzymes, dans la cascade d'événements conduisant à la formation des adhérences [28, 29].

Les concentrations de TGF bêta dans le liquide péritonéal sont augmentées chez les femmes présentant une endométriose [30]. Les macrophages présents dans le tissu endométriosique sont aussi une source majeure de TGF bêta [31, 32].

c. Le système fibrinolytique

L'intégrité du système fibrinolytique est essentielle pour réduire la formation des adhérences après chirurgie. L'activateur du plasminogène est une protéase dont la diminution de 50 % de l'activité favorise la formation des adhérences [33].

Une étude prospective récente a démontré, pour la première fois, la validité de cette hypothèse, et suggéré que l'inhibiteur-1 de l'activa-

teur du plasminogène (PAI-1) représentait un marqueur potentiel pour l'identification des patients ayant un risque accru de développer des adhérences [34].

Dans le cas de l'endométriose, les données sont quelque peu contradictoires.

Il est admis que l'activité fibrinolytique est augmentée au niveau de l'endomètre des femmes présentant une endométriose, favorisant ainsi son implantation en position ectopique [35]. Le tissu endométriosique lui-même est aussi le siège d'une activité protéolytique anormale [35]. On doit cependant admettre que l'activité fibrinolytique, dépendant de l'équilibre entre activateurs et inhibiteurs des activateurs du plasminogène, peut varier selon les lésions et le stade de l'affection [35]. L'activité fibrinolytique mesurée au niveau du liquide péritonéal est augmentée chez les femmes présentant une endométriose, ce qui devrait réduire le risque de formation des adhérences [35].

Il n'a pas été retrouvé de différence de l'activité de l'activateur du plasminogène dans le liquide péritonéal entre les femmes présentant une endométriose ou une inflammation pelvienne [33].

Par ailleurs, il est retrouvé une augmentation de l'activité fibrinolytique du liquide péritonéal, déterminée par divers activateurs et inhibiteurs (u-PA, t-PA, PAI-1 et PAI-2), une semaine après une adhésiolyse, en cas d'inflammation pelvienne avec adhérences ou d'endométriose [36]. Les derniers travaux en biologie moléculaire semblent indiquer qu'il existe un polymorphisme du gène PAI-1, entraînant une hypo-fibrinolyse et plus souvent retrouvé en cas d'endométriose [37].

Ces quelques données démontrent que les patientes endométriosiques présentent des spécificités biologiques les rendant plus aptes à fabriquer des adhérences. Elles permettent aussi d'entrevoir des pistes potentielles pour un traitement médical préventif des adhérences...

2. Au plan clinique

Les adhérences induites par l'endométriose peuvent être de tous les types classiquement décrits : vélamenteuses, fibreuses, vascularisées ou non, denses...

Elles sont cependant souvent caractéristiques et se distinguent ainsi des adhérences postopératoires habituelles, en particulier lorsque des implants sont identifiés en leur sein.

Dans les formes avec une endométriose active, elles s'avèrent très hémorragiques.

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

Le tissu est fibreux plus dense et plus épais et s'accompagne d'une rétraction.

Enfin, il n'existe souvent pas de plan de clivage quand les deux organes accolés sont infiltrés par les lésions endométriosiques. Tous ces éléments expliquent les difficultés parfois rencontrées pour réaliser l'adhésiolyse.

COMMENT LIMITER LA FORMATION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES ?

Trois moyens sont utilisables : le traitement médical péri-opératoire, l'optimisation de la prestation opératoire et les adjuvants aujourd'hui disponibles.

1. Traitement médical péri-opératoire

Les traitements médicaux actuels ont une activité essentiellement basée sur l'induction d'un milieu hormonal hypo-estrogénique, la mise au repos de l'endomètre eutopique et ectopique, la suppression des règles et de l'éventuel reflux menstruel associé, et la suppression des saignements répétés au sein des lésions endométriosiques elles-mêmes. Accessoirement, certains agents peuvent agir aussi directement sur les lésions et intervenir au niveau du système immunologique. La mise au repos des lésions entraîne une diminution de tous les mécanismes impliqués dans leur développement et de l'inflammation locorégionale associée.

Toutes ces actions concourent, au moins en théorie, à diminuer divers mécanismes précédemment rappelés qui sont impliqués dans la formation des adhérences. D'ailleurs, les adhérences contiennent non seulement des récepteurs ER et EP, mais des récepteurs pour certains facteurs de croissance, en particulier angiogéniques [38].

Il existe donc une certaine logique à se poser la question de l'utilité de l'association de ces traitements à la chirurgie pour limiter les adhérences postopératoires.

Parmi les divers traitements médicaux, les analogues de la GnRH sont ceux qui ont suscité le plus de réflexions et de travaux expérimentaux [39].

L'hypo-estrogénie est considérée comme apte à diminuer la formation des adhérences [40], en particulier par le biais de l'inhibition des certains facteurs de croissance estrogéno-dépendants. Les analogues de la GnRH peuvent réduire la libération de l'hormone de croissance et la synthèse de divers facteurs angiogéniques (VEGF...) [39].

Sur un modèle expérimental chez la rate, l'analogue de la GnRH diminue les activités PAI et MMPI du liquide péritonéal dont les concentrations sont augmentées après les manipulations opératoires des tissus [41]. Toujours sur un modèle expérimental de la rate, la prescription préopératoire d'un analogue de la GnRH diminue la formation et la reformation d'adhérences postopératoires, selon les données de quatre études [42, 43, 44, 45].

Tous les auteurs de ces publications suggèrent que, compte tenu de ces résultats expérimentaux, des études cliniques devraient être entreprises. Il n'en existe malheureusement pas en ce qui concerne l'endométriose. Une étude humaine prospective observationnelle a cependant été réalisée lors de myomectomies chez 15 femmes infertiles (10 traitées avant et après la chirurgie vs 5 non traitées) [46]. Le traitement péri-opératoire par analogue de la GnRH a significativement diminué la formation des adhérences postopératoires ($p < 0,0001$). Les femmes traitées par l'analogue ont eu des concentrations de PAI significativement diminuées dans le liquide péritonéal.

Si ces données ne permettent pas de recommander aujourd'hui l'utilisation péri-opératoire des analogues de la GnRH pour diminuer la formation des adhérences, elles nous paraissent justifier la réalisation d'une étude clinique randomisée pour répondre enfin à cette question.

2. Optimisation de la prestation opératoire

C'est bien sûr la première mesure préventive à appliquer en respectant les principes opératoires bien décrits lors de la pratique de la microchirurgie pour infertilité [47]. Elles sont maintenant bien connues et doivent être respectées quelle que soit la voie d'abord. Elles comportent principalement :

- manipulations douces et atraumatiques ;
- hémostase minutieuse et complète ;
- irrigation constante pour enlever les dépôts de fibrine, le sang et éventuellement du liquide écoulé d'un endométriome ;
- réduction des facteurs d'ischémie ;
- absence de mise en place de corps étranger.

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

La voie coelioscopique est recommandée en raison de ses avantages inhérents, mais aussi parce qu'elle est susceptible d'entraîner moins d'adhérences que la laparotomie selon des données expérimentales [48]. Cette assertion est mieux démontrée pour les adhérences *de novo*, selon une méta-analyse des données cliniques [49]. Il existe cependant des craintes concernant le rôle néfaste du pneumopéritoine au CO², surtout pour les interventions de longue durée et avec une forte pression d'insufflation. Parmi les hypothèses concernant l'action délétère figurent l'hypoxémie induite, la modification du pH, l'assèchement du péritoine, selon des études réalisées sur des modèles animaux [50]. Les auteurs concluent qu'il faudrait humidifier et diminuer la température du CO² utilisé [51].

Pour les adhérences légères ou modérées, les techniques classiques d'adhésiolyse sont utilisables, en privilégiant l'excision complète des adhérences, mais en respectant bien la séreuse au niveau de leurs divers points d'insertion. Aucune technique particulière n'a démontré sa supériorité, au plan des récurrences, qu'il s'agisse du laser, des ciseaux, de l'électrocoagulation...

Dans les formes sévères, en particulier avec comblement du cul-de-sac de Douglas, une bonne connaissance des diverses situations rencontrées est un préalable important et une stratégie bien précise doit être systématiquement appliquée pour l'adhésiolyse coelioscopique :

- bilan complet méthodique avec évaluation complète ;
- mise en place des trocars adaptée aux lésions, donc parfois avec des voies d'entrée assez hautes et à distance des sites opératoires ;
- exposition optimale de tout le pelvis, avec éventuellement suspension de l'utérus et du sigmoïde par des fils fixés à la paroi abdominale ;
- exposition des sites opératoires avec manipulation atraumatique des organes, en évitant, si possible, leur préhension ;
- habituellement, l'entérolyse est débutée latéralement de manière à libérer complètement les annexes, et en choisissant d'abord celle qui paraît la plus aisée. Cette adhésiolyse doit être douce, progressive avec hémostase à la demande et excision complète des adhérences ;
- pour chaque annexe libérée, les lésions rencontrées (endométriome...) sont traitées puis l'annexe est à son tour suspendue à la paroi de manière à exposer les fossettes ovariennes ;
- dès ce stade, le plan de clivage peut être impossible à trouver. Il faut alors recourir à l'ouverture à distance, en zone saine, des plans rétropéritonéaux. Parfois le bon plan de clivage est retrouvé plus profondément ;

- l'entérolyse complète du Douglas est alors entreprise en commençant latéralement par le côté semblant le plus favorable. Ce temps est souvent le plus difficile et le plus dangereux, obligeant à créer des dépéritonisations de l'utérus ou de la paroi. Il peut être facilité par la mise en place d'un dispositif dans le sigmoïde de manière à le mobiliser. Il faut aussi parfois passer latéralement par voie rétropéritonéale et atteindre les fosses pararectales pour retrouver un plan de clivage et traiter d'éventuelles lésions de la cloison recto vaginale ;
- à l'issue de l'adhésiolyse, des dépéritonisations importantes ont pu être produites. Certains recommandent alors de réaliser des suspensions temporaires des ovaires ou de l'utérus. Les données cliniques sont encore trop parcimonieuses pour évaluer valablement l'efficacité de ce geste complémentaire.

Ces principes de base doivent être utilisés quelle que soit la voie d'abord. Ils ne sont cependant pas suffisants pour empêcher la formation des adhérences et d'autres mesures complémentaires doivent être utilisées.

Au plan chirurgical, la réalisation d'une coelioscopie de *second look* pourrait être envisagée, mais il est difficile, en l'absence de données spécifiques concernant l'endométriiose, de formuler une recommandation à ce sujet.

3. Traitements adjuvants en chirurgie gynécologique

De nombreux agents ont été proposés au cours de ces quarante dernières années avec les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, les progestatifs, les analogues de la GnRH, les anticoagulants... Parmi les nombreuses approches innovantes actuelles figurent les antioxydants, diverses cytokines, les inhibiteurs du collagène, la pentoxifylline, les inhibiteurs des canaux calciques et les agents thrombolytiques...

Ils n'ont souvent été évalués que sur des modèles animaux. Certains présentent des risques d'effets secondaires sérieux (comme les anticoagulants). En définitive, peu d'entre eux ont fait l'objet d'études contrôlées. Les anti-inflammatoires sont les produits les plus évalués en clinique humaine, mais ils n'ont pas démontré une efficacité constante.

a. Les membranes (ou «barrières»)

Diverses méthodes utilisant des membranes, ou dites «barrières», ont été proposées ; seules celles pour lesquelles on dispose de données cliniques seront analysées.

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

– **Seprafilm**[®] est une membrane biorésorbable (en 7 jours) composée d'une association d'acide hyaluronique et de carboxycellulose. Elle forme un gel qui adhère aux tissus et aux surfaces humides, même en cas de présence de sang. Elle n'est pas utilisable par coelioscopie, ce qui limite son emploi en gynécologie.

Plusieurs études randomisées ont démontré son innocuité et son efficacité [52, 53, 54, 55, 56], mais une seule concerne la chirurgie gynécologique [52]. Dans cette étude portant sur des myomectomies par laparotomie (127 patientes évaluées), le nombre, la sévérité et l'étendue des adhérences sont respectivement diminués de 37%, 20% et 27% [53].

– La membrane chirurgicale **Goretex**[®] est constituée de polytétrafluoréthylène (ePTFE). Cette membrane non résorbable doit être fixée. Une hémostase adéquate doit être assurée avant sa pose. Elle est utilisable par coelioscopie, mais nécessite la réalisation de points pour sa fixation. Elle est plus couramment utilisée en chirurgie cardiaque. Dans une étude comparative, Goretex[®] s'est avéré plus efficace qu'Interceed[®] pour la diminution des adhérences pariétales [57]. Dans une étude portant sur des myomectomies, cette membrane s'est avérée supérieure au groupe contrôle [58]. Sa principale limitation est la nécessité d'une intervention secondaire pour pratiquer son ablation.

– **Interceed**[®] est une membrane de cellulose oxydée, absorbée en 28 jours, maintenant ainsi l'intégrité de l'environnement pendant la cicatrisation. Sa mise en place demande une hémostase méticuleuse et complète ainsi que l'élimination du sang et de tout liquide de la cavité pelvienne. Elle doit être appliquée en une seule couche, et son noircissement traduit la présence de sang, imposant un complément d'hémostase et le changement de membrane. Plus de 15 études, en chirurgie gynécologique, ont démontré son innocuité et son efficacité à réduire la reformation et la formation des adhérences pariétales pelviennes après chirurgie ovarienne, pratiquée dans la majorité des cas par laparotomie [59]. Une étude portant sur 28 femmes opérées par laparotomie pour infertilité a aussi montré la supériorité de cette méthode, en comparaison avec le groupe contrôle, pour réduire les adhérences postopératoires [60]. Dans cette même étude, le taux de grossesses a été significativement plus élevé dans le groupe Interceed[®] (78,3 vs 46,5%). Les résultats rapportés lors de son utilisation par coelioscopie sont moins convaincants, sauf pour la formation des adhérences *de novo*. Une étude randomisée chez la lapine a montré que l'association analogue de la GnRH en préopératoire et Interceed[®] était susceptible de conduire aux meilleurs résultats, avec en particulier la réduction notable de la fibrose [61]. Il est dommage que ces données

encourageantes n'aient pas conduit à réaliser des essais cliniques pour confirmer ces observations.

– **Prevadh**[®] est une membrane biface, biodégradable en 15 jours, composée d'une surface lyophilisée poreuse et absorbante placée sur le site opératoire, associée à un film anti-adhérent lisse. Elle est collée à l'aide d'un kit émulsion, gel formé par le mélange de maltodextrine oxydée et de collagène. En cas de saignement, la membrane peut être appliquée directement assurant un certain degré d'étanchéité puisque l'hémostase est assurée en environ 3 minutes. Des études expérimentales sur des modèles animaux ont montré l'efficacité de cette membrane pour diminuer la formation des adhérences [62]. Une étude multicentrique, portant sur 78 interventions digestives, a montré la bonne tolérance et l'innocuité de cette membrane [63]. Une étude randomisée portant sur des myomectomies par laparotomie est en cours de réalisation.

Bien évidemment, l'action des membranes est limitée aux zones recouvertes. Selon une revue de Cochrane, Interceed[®] diminue la fréquence de la formation des adhérences, Goretex[®] est peut-être supérieur, mais son utilisation est limitée par la nécessité de la fixer et de l'enlever ultérieurement. Wiseman [64] a déclaré que les membranes ne devraient pas interférer avec les processus de cicatrisation, potentialiser l'infection, favoriser la fibrose et devraient être utilisables par coelioscopie, rester efficaces en présence de sang et être biodégradables.

b. Solutions et gels

La méta-analyse des études cliniques des diverses solutions de cristaux et de la solution de Ringer ne montre pas globalement de bénéfice pour la réduction des adhérences [65].

Les solutions visqueuses de macromolécules ont aussi été évaluées. Malheureusement, le dextran 70 peut entraîner des effets indésirables locaux et systémiques en raison de ses caractéristiques osmotiques et anaphylactiques [66]. L'utilisation des liquides ne peut être recommandée après chirurgie pour infertilité, selon une analyse de Cochrane Data Base [65].

Divers nouveaux produits ont été récemment mis au point et sont disponibles en Europe, ou sont encore en cours de développement.

– **Adept**[®] est une solution biodégradable non visqueuse formée d'un polymère du glucose. Il s'agit d'une solution de 4% d'icodextine (dose hyperosmolaire), une macromolécule utilisée depuis des années pour les dialyses péritonéales. Après sa mise en place dans la cavité pelvienne, le polymère persiste pendant 4 à 6 jours. Il est progressivement absorbé par les lymphatiques puis est métabolisé par une amy-lase (normalement absente de la cavité péritonéale) en plus petits

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

polysaccharides. Le mécanisme d'action repose principalement sur la séparation temporaire des surfaces péritonéales par le principe de l'hydroflottation. Les études précliniques chez la lapine ont démontré des résultats positifs [67].

Une étude pilote comparant Adept® (62 cas) à la solution de Ringer a montré un bénéfice net vis-à-vis de la formation ou de la récurrence des adhérences [68]. L'étude PAMELA, non encore publiée, porte sur 402 patientes ayant subi une intervention chirurgicale gynécologique avec adhésiolyse ; dans le groupe randomisé ayant reçu Adept®, une amélioration significative des adhérences viscérales a été observée. Aucune différence en ce qui concerne l'innocuité et la tolérance n'a été retrouvée entre les deux groupes. L'enquête ARIEL portant sur de nombreux cas (2 882 interventions gynécologiques et 1 738 en chirurgie digestive) a confirmé la bonne tolérance et sa facilité d'utilisation [69, 70]. Il faut signaler enfin que c'est la méthode dont le coût est le plus bas, et les seules contre-indications sont l'allergie aux polymères à base d'amidon et les cas d'intolérance au maltose ou à l'isomaltose. Ce produit a été approuvé par la FDA en juillet 2006.

- **Spraygel®** est le premier produit disponible appliquant un nouveau concept. Il s'agit d'une membrane obtenue par vaporisation d'un hydrogel formant une membrane résorbable. Il est constitué de deux solutions aqueuses (> 90 % d'eau), contenant des molécules de polyéthylène-glycol modifié (PEG), qui réagissent rapidement pour former un hydrogel quand elles sont vaporisées ensemble. Cet hydrogel forme une membrane biocompatible, résorbable (en 3 à 4 semaines, avec une excrétion rénale), visqueuse et se conformant à la surface sur laquelle elle a été appliquée. Cela permet de couvrir non seulement les sites opératoires mais aussi les zones avoisinantes, si nécessaire. Son emploi impose l'utilisation d'un système de vaporisation avec une extrémité flexible passant dans un trocart de 5 mm et relié à une pompe. Deux seringues contenant les précurseurs (dont l'une avec du bleu de méthylène pour faciliter le repérage) sont adaptées à l'autre extrémité qui est aussi connectée à la pompe. Son utilisation est très simple par coelioscopie. Les études sur divers modèles animaux ont montré une diminution significative du nombre, de la sévérité et de l'étendue des adhérences [71, 72]. Un essai clinique randomisé multicentrique européen, portant sur les adhérences survenant après myomectomie (par laparotomie ou par coelioscopie) chez 60 patientes, a montré une réduction significative du nombre, de la sévérité et de l'étendue des adhérences postopératoires en comparaison avec le groupe contrôle recevant du sérum physiologique [73]. À la coelioscopie de contrôle, les patientes traitées avaient 3,5 fois plus de chances

de ne présenter aucune adhérence. L'application s'est avérée très facile et aucun signe clinique ou biologique d'intolérance n'a été observé [73]. Une autre étude, en cours de réalisation, s'est adressée à la chirurgie annexielle percoelioscopique avec application de Spraygel® sur un seul côté opéré. Une analyse « aveugle » des données de la coelioscopie de *second look* a montré, dans une évaluation intermédiaire portant sur 14 cas, une réduction significative de l'incidence, de l'étendue et de la sévérité des adhérences respectivement de 71 %, 69 % et 43 % pour le côté traité [74, 32]. Aucun effet secondaire n'a été observé.

– **Oxiplex®** est aussi un gel résorbable constitué d'une association intermoléculaire de polyéthylène oxydé de haut poids moléculaire (PEO, polymère non ionique) et de carboxyméthylcellulose (CMC, polysaccharide anionique). Ces deux agents sont connus pour réduire la formation des adhérences. Leur association permet de bénéficier de leurs propriétés propres avec adhérence aux tissus et inhibition du dépôt des protéines [75]. Il est conditionné dans des seringues de 20 ml prêtes à l'emploi, et est mis en place sur les sites souhaités à l'aide d'une canule passant dans un trocart de 5 mm de diamètre. Il est donc facilement utilisable en coelioscopie et sa mise en place dure au plus 90 secondes. Ce gel viscoélastique est résorbé en 30 jours. Sur le modèle expérimental de la lapine, la récurrence des adhérences a été évitée dans 91% des cas [76]. Des essais sur modèles animaux ont montré que ce produit diminuait la formation des adhérences épидurales ainsi que la fibrose après laminectomie [77]. C'est pourquoi les premiers essais cliniques ont été réalisés en chirurgie vertébrale afin de réduire les douleurs postopératoires [78], et depuis ce produit est utilisé quotidiennement dans ce type de chirurgie. Une présentation spécifique pour l'application dans la cavité péritonéale a ensuite été mise au point et évaluée par deux études sur des modèles animaux en chirurgie pelvienne [79]. Une étude clinique randomisée portant sur 49 patientes et 86 annexes a montré que son utilisation était aisée en coelioscopie [80]. Contrairement au groupe contrôle, à la coelioscopie de second regard, le score adhérentiel a été diminué au niveau des annexes traitées, avec une réduction de 42% ($p < 0,01$). Le score adhérentiel ne s'est pas aggravé dans 93 % des cas des annexes traitées ; en comparaison le taux était de 56 % dans le groupe contrôle [80]. La tolérance a été excellente. Une autre étude randomisée multicentrique a été réalisée chez 28 patientes subissant une chirurgie annexielle pour adhésiolyse et/ou traitement d'une endométriose (47 annexes) [81]. Le score adhérentiel moyen n'a pas changé dans le groupe traité, alors qu'il s'est aggravé dans le groupe contrôle [81]. Le score adhérentiel s'est aggravé dans 34 % des annexes du groupe traité, contre 67 % dans le groupe contrôle [81].

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

Ces 2 gels répondent ainsi à tous les critères énoncés précédemment [64], et inaugurent toute une nouvelle génération de gels du même type ouvrant de grands espoirs pour une prévention sûre et efficace des adhérences postopératoires au niveau des sites d'intervention.

4. Traitements adjuvants dans l'endométrieuse

Si dans toutes les études en chirurgie gynécologique rappelées précédemment figuraient des cas d'endométrieuse, il n'est que rarement fait mention des résultats pour ce groupe particulier de patientes.

Deux études multicentriques détaillent les cas d'adhérences associées à l'endométrieuse [82, 80].

La première porte sur 63 patientes infertiles présentant des adhérences pelviennes bilatérales opérées par laparotomie, dont 32 étaient associées à une endométrieuse, comprenant 8 cas de stade III et 20 de stade IV [82]. L'adjuvant utilisé était Interceed® ; cette membrane fut placée de manière randomisée d'un côté ou de l'autre. Pour l'ensemble de la série, le côté traité présentait significativement moins d'adhérences que le côté contrôle (41 % vs 76 % avec $p < 0,0001$). Pour les 28 endométries stades III & IV, il existait une tendance comparable montrant l'apport d'Interceed® (50 % vs 82 % avec $p < 0,05$). Les auteurs concluent à l'efficacité d'Interceed® pour diminuer l'incidence et l'étendue des adhérences postopératoires, même en cas d'endométrieuse sévère [82].

La deuxième concerne 49 patientes opérées par coelioscopie et randomisées pour recevoir ou non le gel Oxiplex® [80]. Les résultats globaux ont été résumés précédemment. Parmi les femmes présentant une endométrieuse, dont le nombre n'est pas précisé, figuraient, entre autres, 9 endométries et 12 stades IV. Pour les patientes présentant une endométrieuse stades I, II et III, le groupe traité par Oxiplex® présentait une diminution significative du score AFS adhérentiel à la coelioscopie de contrôle ($p < 0,01$). Ce bénéfice n'a pas été retrouvé pour les endométries stade IV.

Une étude multicentrique randomisée (GENEVA), utilisant Adept® lors du traitement d'endométries non associées à des adhérences sévères et réunissant plus de 100 cas, est actuellement en cours d'analyse. Les résultats, attendus avec un grand intérêt, compte tenu du nombre significatif de cas, devraient être dévoilés au cours des prochains mois.

Les données de l'étude américaine PAMELA, qui sera publiée en 2008, démontrent l'efficacité d'Adept® pour les 227 patientes présentant une endométriose, en comparaison avec le groupe traité par la solution de Ringer (OR=5,48 avec $p < 0,01$). Cette efficacité est aussi objectivée pour les adhérences les plus importantes.

Ces données limitées montrent la difficulté pour prévenir les adhérences postopératoires dans les endométrioses sévères de stade IV, qui représentent le véritable défi. Pour les autres stades, les deux adjuvants utilisés ont montré un bénéfice, dont il est difficile de mesurer l'impact clinique.

CONCLUSIONS

Malgré le progrès de nos connaissances fondamentales, les adhérences associées à l'endométriose demeurent un défi pratique non résolu, tout au moins quand elles sont associées aux lésions sévères. Bien évidemment, la réalisation d'une prestation opératoire optimale est un préalable incontournable qui n'est pas suffisant pour éliminer la récurrence des adhérences. L'utilisation d'un traitement préopératoire, pour mettre au repos les lésions actives, n'a pas fait l'objet d'études cliniques démontrant son efficacité, malgré une certaine logique à son recours. Les traitements adjuvants actuellement disponibles se sont diversifiés. Certains ont montré une efficacité pour prévenir les adhérences postopératoires secondaires à une infection ou à une intervention chirurgicale [82]. Dans le cas de l'endométriose, les données sont limitées. Un bénéfice est très certainement apporté pour les lésions légères et modérées, mais son impact en termes d'utilité au plan clinique, vis-à-vis de son coût, demande à être évalué. Il n'est, par contre, pas démontré en cas d'endométriose sévère stade IV, pour laquelle les enjeux sont les plus importants. Il apparaît évident que de nouvelles modalités thérapeutiques basées sur nos récentes connaissances physiopathologiques devront être mises au point.

Il est probable que dans l'avenir les meilleurs résultats seront obtenus par l'association :

- d'un traitement médical dirigé contre une cytokine jouant un rôle déterminant dans la formation des adhérences ;
- un traitement préopératoire mettant les lésions endométriosiques au repos et diminuant l'inflammation associée, à condition qu'un bénéfice soit démontré par des études appropriées ;

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

- bien sûr, une prestation opératoire optimale ;
- et enfin un système adjuvant (solution, barrière, gel...) réduisant la formation des adhérences, mais ayant démontré son efficacité dans le contexte des adhérences associées aux lésions endométriosiques sévères.

Bibliographie

1. Parazzini F, Mais V, Cipriani S. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi. Adhesions and pain in women with first diagnosis of endometriosis: results from a cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 49-54.
2. Kaya H, Sezik M, Ozkaya O, Sahiner H, Ozbasar D. Does the diameter of an endometrioma predict the extent of pelvic adhesions associated with endometriosis? *J Reprod Med* 2005; 50: 198-202.
3. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335-8.
4. Ginsburg KA, Diamond MP. Adhesion development after endometriosis surgery. In «Endometrium and Endometriosis», MP Diamond, KG Osteen eds, 1 vol. 1997, Blackwell Science, Oxford, pp. 235-46.
5. Parker JD, Sinaï N, Segars JH, Godoy H, Winkel C, Stratton P. Adhesion formation after laparoscopic excision of endometriosis and lysis of adhesions. *Fertil Steril* 2005; 84: 1457-61.
6. 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.
7. Chapron C, Guibert J, Fauconnier A, Vieira M, Dubuisson JB. Adhesion formation after laparoscopic resection of uterosacral ligaments in women with endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 368-73.
8. Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 660-5.
9. Di Zerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In *Peritoneal surgery*. Di Zerega GS (ed). Springer Verlag, 2000: 3-37.
10. A. Audebert. Le coaching de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2006; 34: 329-336.
11. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57: 514-519.
12. Takemura M, Nomura S, Kimura T et al. Gene expression of oxytocin receptor in human eutopic endometrial tissues. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395: 491-493.
13. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001; 16: 561-566.
14. Helvacioğlu A, Askel S, Peterson RDA. Endometriosis and autologous lymphocyte activation by endometrial cells. Are lymphocytes or endometrial cells defects responsible? *J Reprod med* 1997; 42: 71-75.
15. Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M, Carlstrom K. Interleukin 1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril* 2001; 75: 489-495.
16. Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 163-168.
17. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1686-1690.
18. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, Contreras-Ortiz O, Tesone M, Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 760-766.
19. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 956-960.
20. Chung HW, Wen Y, Chun SH, Nezhat C, Woo BH, Lake Polan M. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. *Fertil Steril* 2001; 75: 152-159.
21. Canis M, Botchorishvili R, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Bruhat MA. Prévention des adhérences et chirurgie de l'endométriose. *La Lettre du Gynécologue* 2000; 255: 21-27.
22. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Dechelotte P, Pouly JL, Bruhat MA. Fibrogenesis in peritoneal endometriosis. A semi-quantitative analysis of type-I collagen. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 197-9.
23. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59: 778-82.
24. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, Smith SK. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996; 98: 482-9.
25. Na YJ, Yang SH, Baek DW, Lee DH, Kim

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

- KH, Choi YM, Oh ST, Hong YS, Kwak JY, Lee KS. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Hum Reprod* 2006; 21: 1846-55.
26. Takehara M, Ueda M, Yamashita Y, Terai Y, Hung YC, Ueki M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Hum Pathol* 2004; 35: 1369-75.
27. Chegini N, Gold LI, Williams RS. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in surgically induced endometriosis in the rat. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 455-61.
28. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions. *Fertil Steril* 2003; 79: 1168-75.
29. Gorvy DA, Herrick SE, Shah M, Ferguson MW. Experimental manipulation of transforming growth factor-beta isoforms significantly affects adhesion formation in a murine surgical model. *Am J Pathol* 2005; 167: 1005-19.
30. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR. Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 287-92.
31. Tamura M, Fukaya T, Enomoto A, Murakami T, Uehara S, Yajima A. Transforming growth factor-beta isoforms and receptors in endometriotic cysts of the human ovary. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 160-7.
32. Saed GM, Collins KL, Diamond MP. Transforming growth factors beta1, beta2 and beta3 and their receptors are differentially expressed in human peritoneal fibroblasts in response to hypoxia. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 387-93.
33. Batzofin JH, Holmes SD, Gibbons WE, Buttram VC Jr. Peritoneal fluid plasminogen activator activity in endometriosis and pelvic adhesive disease. *Fertil Steril* 1985; 44: 277-9.
34. Hellebrekers BW, Emeis JJ, Kooistra T, Trimbos JB, Moore NR, Zwinderman KH, Trimbos-Kemper TC. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 2005; 83: 122-9.
35. Gilabert-Estelles J, Castello R, Gilabert J, Ramon LA, Espana F, Romeu A, Estelles A. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in endometriosis. *Front Biosci* 2005; 10: 1162-7.
36. Edelstam G, Lecander I, Larsson B, Astedt B. Fibrinolysis in the peritoneal fluid during adhesions, endometriosis and ongoing pelvic inflammatory disease. *Inflammation* 1998; 22: 341-51.
37. Bedaiwy MA, Falcone T, Mascha EJ, Casper RF. Genetic Polymorphism in the Fibrinolytic System and Endometriosis. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 162-68.
38. Wiczak HP, Grow DR, Adams LA, O'Shea DL, Reece MT. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors. *Fertil Steril* 1998; 69: 511-6.
39. Schindler AE. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 51-5.
40. Ergeneli MH, Kuscü E, Zeyneloglu HB, Haberal A, Erdogan M. GnRHa for adhesion formation after uterine serosal injury in an euestrogenic milieu. *J Reprod Med* 2000; 45: 35-8.
41. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Jolliff WJ, Wright JA, Nothnick WB, Curry TE. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a-regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertil Steril* 1998; 69: 916-23.
42. Wright JA, Sharpe-Timms KL. Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduces postoperative adhesion formation and reformation after adhesiolysis in rat models for adhesion formation and endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63: 1094-100.
43. Ustun C, Yanik FF, Kocak I, Canbaz MA, Cayli R. Effects of Ringer's lactate, medroxyprogesterone acetate, gonadotropin-releasing hormone analogue and its diluent on the prevention of postsurgical adhesion formation in rat models. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 202-5.
44. Canbaz MA, Ustun C, Kocak I, Yanik FF. The comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy and intraperitoneal Ringer's lactate solution in prevention of postoperative adhesion formation in rat models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 219-22.
45. Yoldemir T, Sagol S, Adakan S, Oztekin K, Ozsener S, Karadadas N. Comparison of the reduction of postoperative adhesions by two barriers, one solution, and two pharmacologic agents in the rat uterine model. *Fertil Steril* 2002; 78: 335-9.
46. Imai A, Sugiyama M, Furui T, Takahashi S, Tamaya T. Gonadotropin-releasing hormones agonist therapy increases peritoneal fibrinolytic activity and prevents adhesion formation after myomectomy. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 660-3.
47. Gomel V. *Microsurgery in infertility*. 1 vol., 1983, Little Brown and Co, Boston, pp. 95-105.
48. Luciano AA, Maier DB, Koch EI, Nulsen JC, Whitman GF. A comparative study of postoperative

AUDEBERT

- adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 220-4.
49. 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.
 50. Yesildaglar N, Koninckx PR. Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery. *Hum Reprod* 2000; 15: 687-91.
 51. 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.
 52. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafim membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicentric clinical study. *Fertil Steril* 1996; 66: 904-910.
 53. Becker JM, Dayton MT, Fazio WW et al. Prevention of post operative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicentric study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-306.
 54. Vrijland WW, Tseng LN, Eijkman HJ, Hop WC, Jakimowicz JJ, Leguit P, Stassen LP, Swank DJ, Haverlag R, Bonjer HJ, Jeekel H. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2002; 235: 193-9.
 55. Beck DE, Cohen Z, Fleschman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG; Adhesion Study Group Steering Committee. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1310-9.
 56. Fazio VW, Cohen Z, Fleschman JW, van Goor H, Bauer JJ, Wolff BG, Cormann M, Beart RW Jr, Wexner SD, Becker JM, Monson JR, Kaufman HS, Beck DE, Bailey HR, Ludwig KA, Stamos MJ, Darzi A, Bleday R, Rorazio R, Madoff RD, Smith LE, Gearhart S, Lillemoe K, Gohl J. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1-11.
 57. The Surgical Membrane Study Group. Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-tex surgical membrane: a multicenter clinical investigation. *Fertil Steril* 1992; 57: 921-923.
 58. Tulandi T, Murphy AA, Rock JA, Franklin RR, Rowe G, Lotze E. Effects of the Gore-tex Surgical Membrane on post-myomectomy adhesions. 9 th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embrology June 27-30 1993; Thessaloniki, Greece.
 59. Faqhar C, Vandekerkhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane data-base Syst Rev* 2000; 2: CD000475.
 60. 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: 387-389.
 61. Marshburn PB, Meek JM, Gruber HE, Gordon BE, Norton JH, Hurst BS. Preoperative leuprolide acetate combined with Interceed* optimally reduces uterine adhesions and fibrosis in a rabbit model. *Fertil Steril* 2004; 81: 194-7.
 62. Arnold PB, Green CW, Foresman PA, Rodeheaver GT. Evaluation of resorbable barriers for preventing surgical adhesions. *Fertil Steril* 2000; 73: 157-61.
 63. Beaulieux J, Arnaud JP, Berdah S, Champault G, Chippon J, Desrousseau B, Domergue J, Delattre JF, Fagnez PL, Favre JP, Fournatier G, Gouillat C, Mantion G, Mabrut JY. Intérêt de prévention des adhérences en chirurgie digestive: résultats à 3 ans de l'étude PREVADH. 106^e Congrès Français de Chirurgie. Paris 8 octobre 2004.
 64. Wiseman DM, Trout JR, Diamond MP. The rate of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertil Steril* 1998; 70: 702-11.
 65. Sites CK, Jensen BA, Glock JL et al. Transvaginal ultrasonographic assessment of Hyskon or lactate Ringer's solution instillation after laparoscopy: randomized controlled study. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 195-199.
 66. Watson A, Vanderkerkove P, Lilford R. Liquid and fluid agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Data-Base Syst Rev* 2000; 2: CD001298.
 67. 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: 1764-1772.
 68. DiZerega GS, Verco SJ, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D, Sanfilippo J, Peers EM, Scrimgeour A, Brown CB. 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.
 69. Sutton C, Minelli L, Garcia E, Korell M, Pouly JL, Pados G, Crowe AM, Osborne LWJ, Knight AD. Use of icodextrin 4% solution in the reduction of adhesion formation after laparoscopic surgery. *Gynecol Surg* 2005; 2: 287-96.
 70. Menzies D, Pascual MH, Walz MK, Duron JJ, Tonelli F, Crowe A, Knight A; ARIEL Registry. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of

PRÉVENTION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES : SPÉCIFICITÉS DANS L'ENDOMÉTRIOSE

adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 375-82.

71. Dunn P, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of Spraygel adhesion barrier in the rat cecum abrasion and rabbit horn adhesion models. *Fertil Steril* 2001; 75: 411-416.

72. Ferland R, Mulani D, Cambell PK. Evaluation of the SprayGel Adhesion barrier in a porcine efficacy model. *Hum Reprod* 2001; 16: 2718-2723.

73. Mettler L, Audebert A, Lehman-Willenbrock E, Jacobs VR. A randomized prospective multi-center clinical trial of Spraygel as a barrier for prevention of adhesions formation after gynaecological surgery: an interim analysis. 10 th European Congress of the European society for gynaecological Endoscopy. Lisboa, November 21-24 th 2001.

74. Johns DA, Dun R. Initial feasibility study of a sprayable system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. VIII World Congress on Endometriosis. San diego (USA), February 24-27 2002.

75. Liu LS, Berg RA. Adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide composite gels. *J Biomed Mater Res* 2002; 63: 326-32.

76. Rodgers KE, Schwartz HE, Roda N, Thornton M, Kobak W, diZerega GS. Effect of Oxiplex* films (PEO/CMC) on adhesion formation and reformation in rabbit models and on peritoneal infection in a rat model. *Fertil Steril* 2000; 73: 831-838.

77. Rodgers KE, Robertson JT, Espinoza T, Oppelt W, Cortese S, diZerega GS, Berg RA.

Reduction of epidural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide. *Spine J* 2003; 3: 277-283.

78. Kim KD, Wang JC, Robertson DP, Brodke DS, BenDebba M, Block KM, diZerega GS. Reduction of leg pain and lower-extremity weakness for 1 year with Oxiplex/SP gel following laminectomy, laminotomy, and discectomy. *Neurosurg Focus* 2004; 17: ECP1.

79. Berg RA, Rodgers KE, Cortese S, Spinosa T, Roda N, DiZerega GS. Post-surgical adhesion reformation is inhibited by Oxiplex adhesion barrier gel. In Marana R. and Zupi E (eds). *International Proceedings. World Meeting on Minimally Invasive Surgery in Gynecology*. Rome, pp-17-21.

80. Lunderoff P, Donnez J, Korell M, Audebert AJ, 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.

81. Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R, Diamond MP, Block K, diZerega G. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 1450-6.

82. Sekiba K. Use of Interceed(TC7) absorbable adhesion barrier to reduce postoperative adhesion reformation in infertility and endometriosis surgery. *The Obstetrics and Gynecology Adhesion Prevention Committee. Obstet Gynecol* 1992; 79: 518-22.

