



**Faculté de Médecine**

**Département de Chirurgie**

**Service de Chirurgie Abdominale, Sénologique, Endocrine et de Transplantation**

**Professeur Michel Meurisse**

**ADHERENCES PERITONEALES POSTOPERATOIRES:  
DE LA PATHOGENIE A LA PREVENTION**

**POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS:  
FROM PATHOGENESIS TO PREVENTION**

**Willy ARUNG KALAU**

**Docteur en Médecine, 1997  
Spécialiste en Chirurgie Générale, 2005**

**Thèse déposée en vue de l'obtention du grade de  
Docteur en Sciences Médicales  
2012**

## SOMMAIRE

Remerciements	5
Abréviations	8
<b>RESUME</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>11</b>
<b>CHAPITRE 1. GENERALITES SUR LES ADHERENCES ABDOMINALES</b>	<b>14</b>
1.1. Anatomophysiologie du péritoine	14
1.2. Cicatrisation péritonéale	15
1.3. Définition et étiopathogénie des adhérences péritonéales	15
1.4. Complications des adhérences péritonéales postopératoires	19
1.5. Préventions des brides et adhérences péritonéales	21
1.6. Conclusion	21
<b>CHAPITRE 2. PROBLEMATIQUE DES ADHERENCES :</b>	
<b>EXPERIENCE DE L'UNIVERSITE DE LUBUMBASHI</b>	<b>22</b>
2.1. Introduction	22
2.2. Patients et Méthodes	22
2.3. Résultats	23
2.4. Discussion	27
<b>CHAPITRE 3. EVALUATION DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES PAR</b>	
<b>LAPAROTOMIE OU LAPAROSCOPIE SUR UN MODELE ANIMAL,</b>	
<b>LE RAT (CHOIX D'UN MODELE EXPERIMENTAL)</b>	<b>30</b>
3.1. Introduction	30
3.2. Méthodes	30
3.3. Résultats	34
3.4. Discussion	39

<b>CHAPITRE 4. EFFET DU PARECOXIB, UN INHIBITEUR SELECTIF DE CYCLO-OXYGENASE-2, DANS LA PREVENTION DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES CHEZ LE RAT</b>	<b>44</b>
4.1. Introduction	44
4.2. Méthodes	45
4.3. Résultats	47
4.4. Discussion	50
<b>CHAPITRE 5. MARQUEURS BIOCHIMIQUES DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES</b>	<b>52</b>
5.1. Introduction	52
5.2. Méthodes	52
5.3. Résultats	54
5.4. Discussion	60
<b>CHAPITRE 6. EFFETS SECONDAIRES DU PARECOXIB SUR LES SUTURES DIGESTIVES</b>	<b>63</b>
6.1. Introduction	63
6.2. Méthodes	63
6.3. Résultats	65
6.4. Discussion	67
<b>CHAPITRE 7. PREVENTION DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES PAR UNE BARRIERE MECANIQUE, LE SEPRAFILM : EXEMPLE DE LA PROTHESE INTRAPERITONEALE, LE SEPRAMESH</b>	<b>69</b>
7.1. Introduction	69
7.2. Méthodes	69
7.3. Résultats	71
7.4. Discussion	73

<b>CHAPITRE 8. DISCUSSION GENERALE</b>	<b>76</b>
8.1. Problématique des adhérences postopératoires.	76
8.2. Adhérences post-opératoires, choix d'un modèle expérimental	77
8.3. Chirurgie laparoscopique et adhérences péritonéales	78
8.4. Adhérences postopératoires par cautérisation péritonéale	78
8.5. De l'inflammation à la prévention des adhérences postopératoires	80
8.6. Marqueurs biochimiques des adhérences postopératoires	81
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	<b>82</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>83</b>
<b>Annexes</b>	<b>90</b>
<b>Annexe 1</b>	<b>90</b>
<b>Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions</b> Willy Arung, Michel Meurisse, Olivier Detry World J Gastroenterol 2011 November 7; 17(41): 4545-4553	
<b>Annexe 2</b>	<b>91</b>
<b>Intestinal Obstructions Complicating Peritoneal Adhesions at the Lubumbashi University Clinics</b> W. K. Arung, F. K. Tshilombo, C. K. Mukeng, K. B. Odimba Acta Chir Belg, 2012, 112, 195-199	
<b>Annexe 3</b>	<b>92</b>
<b>Intraperitoneal Adhesions After Open or Laparoscopic Abdominal Procedure: An Experimental Study in the Rat</b> Willy Arung, Pierre Drion, Jean-Paul Cheramy, Pierre Honore, Michel Meurisse, Jean-Olivier Defraigne, Olivier Detry J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012 Jun 29.	

## Remerciements

De nombreuses personnes physiques et morales ont permis la concrétisation d'une idée, d'un projet puis de ce travail. Je ne peux tous les citer. Et je mesure en ce moment l'impuissance des mots pour exprimer ce que mon cœur ressent envers chacun d'eux. Je m'acquitte néanmoins d'un aussi agréable devoir, le cœur plein de reconnaissance, de leur adresser ces quelques mots de gratitude.

Au niveau institutionnel, mes sentiments de gratitude s'adressent aux institutions dont le soutien a été incontestable et remarquable dans la réalisation de ce travail. C'est grâce à la coopération inter-universitaire, Université de Liège (ULg) – Université de Lubumbashi (Unilu), avec l'assistance de la Coopération Technique Belge (CTB) que cette idée qui a germé en moi se concrétise en ce jour. La CTB m'a permis un séjour européen pour la réalisation de nos recherches. L'apport scientifique de l'ULg et spécialement du service de chirurgie abdominale et transplantation a permis l'accomplissement de ce travail dont la réalisation serait sans nul doute un rêve, dans les conditions on ne peut plus difficile des Universités de la R.D.Congo. Le cadre de recherche nous offert par le Centre de Recherche du Département de Chirurgie (CREDEC) a permis la matérialisation de ce projet. Aux responsables et collaborateurs de ces différentes institutions, veuillez trouver à travers ces mots l'expression de ma gratitude la plus sincère.

Au niveau individuel, la liste ne peut être exhaustive tant sont nombreuses les personnes qui, de près ou de loin, ont apporté leur pierre à l'édifice. Toutes mes excuses à toutes personnes que je n'aurai pas citées nommément, qu'elles soient rassurées de ma reconnaissance pour tous leurs bienfaits.

Ma reconnaissance toute particulière aux Professeurs Michel Meurisse et Pierre Honoré, promoteurs de cette thèse. C'est avec une vision d'homme de science que vous avez conduit la direction de ce travail. Vos remarques et suggestions pertinentes au cours des discussions que nous avons eues, ont contribué significativement à l'amélioration de ce travail. Je vous dis donc merci du fond de mon cœur.

De mots ne pourront suffire pour remercier ces deux héros dans l'ombre, Olivier Detry et Pierre Drion. De la genèse douteuse de ce projet à son accomplissement réel aujourd'hui, ils se sont donné complètement pour que se concrétise enfin ce travail. Veuillez trouver à travers ces quelques lignes le sentiment de reconnaissance d'une personne marquée à jamais par votre sens d'altruisme, d'assistance, d'amitié pour le bien être des autres. Soyez rassurés, votre assistance, votre apport, votre investissement à travers ma modeste personne trouve une reconnaissance d'un peuple, d'un pays et d'un continent. Le nombre d'heures consacrées pour l'aboutissement de ce travail, ne se compte plus. D'où mes remerciements sincères aussi à vos épouses et enfants pour avoir consenti à vous laisser un peu de temps à me consacrer. Olivier et Pierre, Merci. Que le professeur Michel Moutschen, Jean Marie Dogne, J.O Defraigne et Monsieur Jean-Paul Cheramy trouvent aussi à travers ces mots ma profonde gratitude.

Je témoigne aussi toute ma gratitude au Professeur Odimba Etienne, promoteur local (Unilu) de cette thèse. Ayant accepté avec plaisir d'être promoteur de cette thèse, il m'a accordé beaucoup de facilités dans sa réalisation. Ce travail fini et évalué au-delà de 8000 km de notre alma mater, l'Unilu, est aussi le fruit de vos remarques, corrections et apports scientifiques. Le professeur Tshilombo Katombe, professeur Wakunga Waratch et feu professeur Albert Mutamba et vous-même m'ont vu naître dans le monde scientifique. Vous avez soutenu mes premiers pas dans le domaine de la recherche. Vous m'avez formé médecin, puis chirurgien et aujourd'hui docteur, soyez en remerciés du fond de cœur.

Merci aux membres de ce jury présidé par le Professeur Olivier Detry. Mes remerciements sincères à chacun d'eux.

A ma chère et tendre épouse Betty Ngoy Zaina, à mes enfants Myéline Arung, Kerhanna Arung, Elianne Arung, Aurianne Arung, Eludine Arung et Amandine Arung ainsi qu'à mes frères, sœurs, cousins, cousines, neveux et nièces... pour la constance de votre amour et vos encouragements envers un mari, un papa, un frère et oncle dont ce travail de thèse vous a imposé beaucoup de privations, mes sentiments d'amitié et de profonde gratitude.

Un grand merci à l'ensemble du service de chirurgie abdominale au sens large (chirurgiens, assistants, infirmiers, personnel administratif...) pour les encouragements. Ma gratitude à Abdour Kaba pour son soutien et encouragement.

A la famille Jehaes, Nawej, Mwamb, Shengo, Jonas et Nkandu pour la sympathie, l'amitié et l'assistance, merci.

Que les Professeurs Kalenga Mwenze, Chenge Mukalenge, Chenge Borasis, Malonga Kaj Kizonde Kalungwe, Kalombo Mupoya soient également remerciés pour les encouragements maintes fois m'adressés tout au long de la réalisation de ce travail. Qu'il en soit autant à tous les collègues médecins de Lubumbashi et Kinshasa : Docteurs Nawej, Kavul, Nsadi B, Mwanza D, Kabongo D, Manengo T, Saleh C., Kokelea D., Balonga D., Panda J., Nday G, Mutomb J, Kape, Ilunga T, Mbuyi S, Balloy, Albert Mwembo, Ngwe, Kinenkinda, Mwamba, Muyumba, Malamba...merci. A tous les jeunes confrères du service de chirurgie, merci pour vos encouragements : Docteurs Kabwit, Feruzi, Nzam, Kashal, Sangwa, Mbey, Lukoka, Basema, Tshiband, Tshibangu, Wakunga, Ndua, Bukasa....

Profonde gratitude au personnel des Cliniques universitaires de Lubumbashi et « Ruashi médicale » (Dr Kampanga D, Milangu A, Caïs, Dinganga, Tshiebwe, Bosela, Tshilanda, Magenda, Martine, Tshamba...) et de la Polyclinique Don Bosco (Kayumba, Mukeng, Sendeka, Ngongo, Kabole, Kikunda, Yav...).

A tous, merci.

Willy Arung

## Abréviations

AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANOVA :	Analysis of variance
BA :	Brides et adhérences
CFA :	Colonies françaises d'Afrique
COX-2 :	Cyclo-oxygénase-2
CREDEC :	Centre de Recherche du Département de Chirurgie
CRP :	C-reactive protein
ECM :	Extracellular matrix
ELISA :	Enzyme-linked immunoabsorbent assay
GEU :	Grossesse extra-utérine
IL :	Interleukine
IM :	Intramusculaire
IP :	Intrapéritonéal
MMP :	Matrix metalloproteases
OIA :	Occlusion intestinale aiguë
OIAA :	Occlusion intestinale aiguë par brises et adhérences
PAI :	Plasminogen activator inhibitor
RDC :	République Démocratique du Congo
SMIG :	Salaire minimum interprofessionnel garanti
TGF- $\alpha$ :	Transforming growth factor- $\alpha$
TGF- $\beta$ :	Transforming growth factor- $\beta$
TIMP :	Tissue inhibitors of matrix metalloproteases
TNF :	Tumour necrosis factor
tPA :	<i>tissue</i> -type plasminogen activator
uPA :	urokinase-type plasminogen activator



## **RESUME**

Les adhérences péritonéales sont des accolements par du tissu conjonctif, de deux tissus ou viscères abdominaux. Les adhérences postopératoires sont les plus fréquentes. Elles induisent beaucoup de complications dont les occlusions intestinales constituent la forme la plus grave. Le déséquilibre entre la formation et la lyse de la fibrine est déterminant dans la cicatrisation péritonéale. Tout déséquilibre en défaveur de la lyse conduit à des adhérences péritonéales. Aucun moyen de prévention efficace n'existe encore de manière certaine.

Notre étude a cherché à déterminer d'abord si les adhérences postopératoires constituaient un problème de santé en R.D.C. Elle a ensuite créé un modèle expérimental des adhérences et a évalué des paramètres de la fibrinolyse dans ce modèle. Enfin elle a expérimenté deux moyens de prévention des adhérences, un AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (le parecoxib) et une barrière mécanique le Seprafilm®.

## **PROBLEMATIQUE DES ADHERENCES : EXPERIENCE DE L'UNIVERSITE DE LUBUMBASHI**

Les occlusions intestinales aiguës mécaniques sont fréquentes en chirurgie abdominale. Les adhérences postopératoires en constituent la première cause. Au cours de notre étude prospective menée aux cliniques universitaires de Lubumbashi, nous avons constaté que les occlusions intestinales par brides et adhérences étaient la première cause d'occlusion intestinale aiguë. L'appendicectomie et la laparotomie pour péritonite étaient les chirurgies antérieures qui ont le plus conduit à des occlusions par adhérences.

## **EVALUATION DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES PAR LAPAROTOMIE OU LAPAROSCOPIE SUR UN MODELE ANIMAL, LE RAT (CHOIX D'UN MODELE EXPERIMENTAL)**

La chirurgie laparoscopique est réputée induire moins d'adhérences postopératoires. Mais cela n'est pas toujours établi de manière certaine. Notre étude a cherché à déterminer l'incidence et la sévérité des adhérences chez trois groupes de rats. Une série de trois cohortes de rats ont ainsi été opérés (cautérisation péritonéale) par laparotomie, par laparoscopie au CO<sub>2</sub> et par laparoscopie à l'air. Les adhérences ont été formées dans les trois cohortes. Néanmoins, les rats opérés par laparoscopie à air ont présenté de meilleurs résultats, peu

d'adhérences et les moins sévères. Peu de différences ont été observées entre les rats de deux premiers groupes. Le rôle néfaste du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> a ainsi été évoqué. Le groupe de rats opérés par voie classique a été retenu comme modèle expérimental des adhérences.

#### **MARQUEURS BIOCHIMIQUES DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES**

Plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation des paramètres de l'inflammation et de la fibrinolyse comme marqueurs de risque des adhérences opératoires. Nous avons évalué deux paramètres de la fibrinolyse (tPA et PAI-1) à partir des prélèvements sanguins et péritonéaux. Ces prélèvements ont été effectués en trois temps opératoires. Le taux moyen de tPA au T0 dans le plasma et dans le liquide péritonéal s'est situé au tour de 1 ng/ml, sans différence statistique entre les groupes ( $p > 0.05$ ). Le taux moyen de PAI-1 a varié entre les trois temps opératoires. Des variations significatives ont été observées à la 90<sup>ème</sup> minute de l'intervention chirurgicale. En outre, ces résultats ont corrélé avec la sévérité des adhérences formées, corrélation négative (-r) avec le tPA et positive avec le PAI-1. Les rats traités avec du parecoxib ont présenté un taux moyen faible de PAI-1 ( $p < 0,05$ ).

#### **PREVENTION DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES**

Plusieurs études sont menées à ce sujet. Leurs résultats sont contradictoires. Nous avons expérimenté dans cette étude deux moyens de prévention des adhérences postopératoires, un AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2, le parecoxib et une barrière mécanique le Séprafilm<sup>®</sup>. Sans éliminer le risque des adhérences intra-abdominales, ces deux moyens en ont diminué l'incidence et la sévérité. L'incidence, les scores d'extension et de sévérité des adhérences ont été significativement faibles dans les deux groupes de rats traités avec du parecoxib que dans le groupe contrôle ( $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux voies d'administration, intrapéritonéale et intramusculaire ( $p > 0,05$ ). Beaucoup d'adhérences ont été formées sur le bord de la prothèse. Mais ce risque était faible dans le groupe de rats traités au Sepramesh<sup>®</sup> associé au parecoxib. En outre, aucun effet secondaire n'a été observé sur les sutures digestives, ni sur la cicatrisation chez tous les rats traités avec le parecoxib.

## INTRODUCTION

Les adhérences sont des accolements, par du tissu conjonctif, de tissus ou organes voisins naturellement séparés, soit entre eux, soit à la paroi abdominale. A la différence des brides qui sont des cylindres fibreux, fermes, de longueur variable, tendues à travers la cavité abdominale, les adhérences sont plus larges et plus diffuses [1-3]. La formation des adhérences postopératoires est basée sur la diminution de la capacité de l'organisme à accomplir la fibrinolyse. La fibrine constitue donc la protéine ou l'élément capital dans la formation des brides et adhérences postopératoires [2, 4].

La formation et reformation des adhérences intra-abdominales peuvent être une cause de morbidité importante, avec multiples complications potentielles dont beaucoup se manifestent parfois plusieurs années après la première laparotomie. Leur prévalence après une chirurgie abdominale majeure est estimée à 63%-97% [2, 5, 6]. Près d'un tiers des malades qui subissent une laparotomie sont réadmis en moyenne deux fois, suite aux adhérences ou à leurs complications : notamment les algies abdomino-pelviennes chroniques, la stérilité et l'occlusion intestinale mécanique aiguë [2]. Ainsi les adhérences sont incriminées chez 25% des patients qui consultent pour douleurs pelviennes chroniques [7] et chez 20-30% des femmes soignées pour stérilité [8]. L'occlusion intestinale, particulièrement celle du grêle, est la complication la plus commune des adhérences péritonéales [2, 5, 6, 9-11]. Aux adhérences sont aussi liées des difficultés opératoires au cours d'une nouvelle laparotomie, avec risque de lésions viscérales. Les adhérences péritonéales ont ainsi un impact économique considérable, tant pour la prise en charge chirurgicale elle-même que pour les frais d'hospitalisation, de convalescence et de désinsertion professionnelle transitoire que cela occasionne [12]. En Suède en 1997, leurs coûts directs pouvaient être estimés à \$13 million par an [13]. En 1994 aux Etats-Unis d'Amérique, sur 100.000 personnes hospitalisées, 117 l'étaient pour adhérences péritonéales, avec un coût total d'hospitalisation et de prise en charge chirurgicale de \$1,3 milliards [12]. Le coût moyen de prise en charge des occlusions du grêle sur brides et adhérences a été estimé en 2011 au Mali à 156.900 francs CFA, soit cinq fois le SMIG malien [14]. Des études ont montré que les soins médicaux pour adhérences péritonéales et leurs complications coûtent des fois plus que le coût de prise en charge du cancer gastrique et coûtent presque autant que les soins du cancer rectal [15-17]. Le développement de stratégies efficaces dans la prévention des adhérences péritonéales post-opératoires constitue donc un objectif majeur. Il pourrait contribuer à réduire la morbidité et la mortalité qu'elles

entraiment, de même que le coût de leur prise charge. En 2007, Une étude au Royaume-Uni a montré que l'utilisation d'un moyen de prévention efficace à 25%, a permis un épargne de 40 million d'euro en dix [18].

Mais si les auteurs s'accordent en général sur l'étiologie et la physiopathologie des adhérences, autant que sur le respect des principes d'Halsted [19], l'unanimité ne prévaut pas quant aux méthodes préventives à instaurer. Actuellement, de nombreuses études sur l'animal sont toujours mises en œuvre pour tenter de progresser dans la résolution de cette problématique [2-4]. Les méthodes utilisées concernent tant la prévention mécanique que les soins chirurgicaux et pharmacologiques. Ainsi, divers protocoles recourant notamment à l'utilisation de molécules pharmacologiques ont été réalisés avec, pour certaines des résultats encourageants. Mais aucune ne se profile actuellement comme l'agent idéal de prévention des adhérences [4].

En Afrique, où les adhérences péritonéales représentent également un problème important en chirurgie digestive, plusieurs études ont été menées mais elles concernent les occlusions intestinales en général. En République Démocratique du Congo (RDC) particulièrement, aucune étude fondamentale ou rétrospective publiée, ne s'est focalisée sur les brides et adhérences intestinales.

L'objectif général de notre travail est d'apporter une contribution à l'amélioration de la prévention des adhérences postopératoires, afin d'en réduire les risques pour les patients opérés. Le manuscrit présenté ici, outre une revue de littérature (chapitre 1) et une analyse de la problématique des adhérences aux cliniques universitaires de Lubumbashi (RDC) (chapitre 2), tente d'apporter réponse aux questions suivantes, en incluant également un volet expérimental :

- les adhérences péritonéales postopératoires sont-elles un problème de santé publique en RDC ?
- la chirurgie laparoscopique diminue-t-elle la survenue d'adhérences post opératoires ?
- l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) diminue-t-elle la survenue d'adhérences post opératoires ?
- une barrière mécanique telle que le Seprafilm® diminue-t-elle la survenue d'adhérences postopératoires ?

Les chapitres 3 à 7 détaillent le processus expérimental et les résultats produits : partant de la pathogénie des adhérences, nous avons développé au sein du Centre de Recherche et Développement en Chirurgie de l'Université de Liège (CREDEC) un modèle expérimental d'adhérences postopératoires sur le rat (chapitre 3). Tenant compte de l'évidence selon laquelle l'inflammation est un élément capital dans la survenue des adhérences [20, 21], le présent travail a d'abord évalué l'effet d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) sélectif dans la prévention des adhérences (chapitre 4). Ce modèle expérimental a ensuite permis l'évaluation des paramètres de la fibrinolyse comme marqueurs de risque des adhérences postopératoires (chapitre 5). Ce même modèle a aussi évalué les effets secondaires de l'AINS sélectif sur les sutures digestives (chapitre 6). Le septième chapitre est quant à lui consacré aux résultats de l'étude évaluant l'effet préventif du Seprafilm®, une barrière mécanique, sur les adhérences postopératoires.

## CHAPITRE 1. GENERALITES SUR LES ADHERENCES ABDOMINALES

(Annexe 1)

### 1.1 Anatomophysiologie du péritoine

Le péritoine est l'un de plus larges tissus du corps humain. Sa surface est évaluée à 1 à 2 m<sup>2</sup> chez l'adulte. Le péritoine est une fine membrane séreuse qui tapisse la cavité abdominale et pelvienne (péritoine pariétal) ainsi que l'ensemble des organes contenus dans cette cavité (péritoine viscéral). Chez le sujet normal, un espace virtuel se situe entre ces deux feuillets facilitant ainsi les mouvements des viscères abdominaux. Le péritoine est composé d'une couche de cellules mésothéliales soutenue sur sa face profonde par un tissu conjonctif (contenant des glycoprotéines, de l'élastine, des fibroblastes, des vaisseaux sanguins et lymphatiques) et d'une membrane basale [22, 23]. Les cellules mésothéliales produisent une sérosité (3-50 ml par jour de liquide péritonéal de pH de 7,5-8,0) claire et translucide qui lubrifie les surfaces des feuillets pariétaux et viscéraux et leur permet de glisser facilement l'un sur l'autre. Cette réduction de la friction empêche les organes d'adhérer les uns aux autres ou à la paroi de la cavité péritonéale.

La physiologie du péritoine est complexe. Son fonctionnement est conditionné en permanence par trois données anatomophysiologiques : une surface totale considérable (environ 1,8 m<sup>2</sup> pour un homme de 1,70 m et 70 Kg), son épaisseur de quelques microns, et une mobilité permanente. Le péritoine joue un rôle de soutien et de protection, et de facilitation du glissement des organes abdominaux ainsi que des échanges péritonéo-vasculaires. Il est donc doté de nombreux pouvoirs: *pouvoir migratoire* de cellules endothéliales, histiocytaires, monocytaires, macrophagiques, provenant de la trame conjonctive et des vaisseaux; *pouvoir de multiplication propre et de différenciation cellulaire*, aboutissant à la formation et à la transformation des cellules endothéliales en histiocytes; *pouvoir sécrétoire actif* avec production d'un liquide séreux qui facilite le glissement des deux feuillets l'un sur l'autre [23] et un *pouvoir d'absorption* complexe. Le péritoine se comporte en membrane dialysante semi-perméable [23, 24]. C'est donc un lieu d'échange important qui permet la réalisation des dialyses péritonéales et des traitements intra-péritonéaux (comme la chimiothérapie). Ses pouvoirs immunologiques sont nombreuses mais leur compréhension reste incomplète [24].

## 1.2 Cicatrisation péritonéale

La cicatrisation du péritoine diffère de la cicatrisation cutanée. Elle se fait par régénération et non par cicatrisation périphérique comme c'est le cas pour la peau. Au niveau de la zone lésée, la perméabilité vasculaire est augmentée. Elle entraîne la formation d'un exsudat inflammatoire riche en fibrinogène. Sous l'action de la thrombine, il accumule un dépôt de fibrine. Les macrophages présents dans le péritoine et les cellules mésothéliales environnantes vont synthétiser entre autres des substances chimiotactiques : des cytokines et facteurs de croissance dont les interleukines (IL), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$  - TNF $\alpha$ ), les facteurs de croissance transformant alpha et bêta (transforming growth factors  $\alpha$  and  $\beta$ , TGF- $\alpha$  et TGF- $\beta$ ) [25]. Ces substances vont moduler le processus de réparation péritonéale et de formation des adhérences. En effet, suite à l'action de ces différents médiateurs, apparaissent successivement au sein du dépôt de fibrine, des polynucléaires neutrophiles, puis des monocytes qui se transformeront en macrophages, puis en cellules mésothéliales. Toutefois l'origine de ces dernières reste encore incertaine [22]. Elles pourraient aussi provenir soit de cellules mésenchymateuses multipotentes contenues dans le tissu conjonctif sous-jacent, soit de fibroblastes par métaplasie [26]. Par la suite, ces cellules prolifèrent pour former des îlots de régénération au sein de la zone lésée. Le plasminogène, contenu dans l'exsudat inflammatoire, sera transformé en plasmine, pourvue d'activité fibrinolytique. Celle-ci résout le dépôt fibrineux qui est alors remplacé progressivement par les cellules mésothéliales proliférantes. La cicatrisation se fait ainsi simultanément sur toute la surface lésée par confluence d'îlots de cellules mésothéliales [25]. C'est une réparation synchrone, sans adhérence ni cicatrice, de toute la zone traumatisée [23, 26]. Ce grand pouvoir de régénération a fait croire qu'au lieu de favoriser la guérison péritonéale est plutôt source de complications (ischémie tissulaire et adhérences péritonéales). En effet, les expériences menées ont montré qu'en l'absence de suture péritonéale, la cicatrisation est complète en cinq à huit jours [22, 26, 27] et que la durée de cette cicatrisation est identique, quelle que soit la surface lésée [28, 29].

## 1.3 Définition et étiopathogénie des adhérences péritonéales

### 1.3.1 Définition

Les adhérences péritonéales sont des accolements, par du tissu conjonctif (en membranes fines ou des fibres épaisses), de deux tissus ou organes voisins habituellement

séparés. Elles unissent les viscères de l'abdomen soit entre eux, soit à la paroi abdominale. A la différence des brides, qui sont des cylindres fibreux, fermes, de longueur variable, tendues à travers la cavité abdominale, les adhérences sont plus larges et plus diffuses [1-3]. Les adhérences péritonéales peuvent être fines et lâches ou au contraire charnues voire fermes. Mais elles peuvent aussi être mixtes: lâches et charnues [1]. Entre les brides et les adhérences, il n'y a qu'une différence morphologique [1, 2, 30].

Les premières adhérences péritonéales ont été décrites en 1836 lors d'autopsie d'un malade décédé d'une tuberculose péritonéale. L'hypothèse explicative de l'époque (1849) était que ces adhérences étaient la conséquence d'une coagulation de vaisseaux lymphatiques [2, 31, 32]. Jusqu'à ce jour, et en dépit de nombreuses études cliniques et expérimentales, la pathogénie exhaustive des adhérences péritonéales n'est pas totalement élucidée.

On distingue généralement trois types de brides et adhérences (BA) péritonéales : les congénitales, les post-inflammatoires et les postopératoires [1, 33, 34]. Deux sortes de brides congénitales sont généralement décrites : les reliquats embryonnaires (diverticule de Meckel, l'ouraque) et la bride de Ladd en cas de mésentère commun [1]. Les deux dernières BA, post-inflammatoires et postopératoires auraient quant à elles une même pathogénie [1].

### 1.3.2 Etiopathogénie des adhérences post opératoires

Les adhérences postopératoires constituent un cas particulier des adhérences péritonéales et en représentent la première cause. Leur prévalence après une chirurgie abdominale majeure a été évaluée à 63%-97% [2, 5, 6]. Elles se forment dès 72 heures après une laparotomie, atteignent un maximum en intensité entre le 10<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jour post opératoire [33]. Elles intéressent les malades de tous les âges.



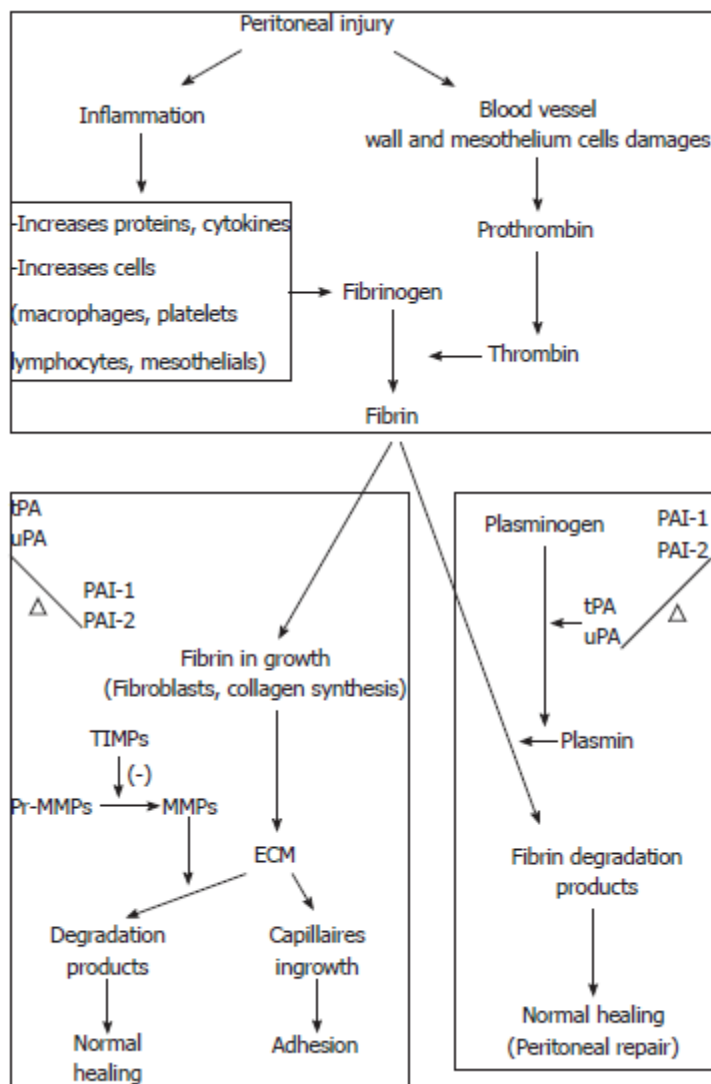


Figure 1.1 : Pathogénie des adhérences péritonéales postopératoires [2]

Plusieurs théories tentent d'expliquer la formation des brides et des adhérences péritonéales postopératoires. Elles se basent en général sur la diminution de la fibrinolyse (Figure 1.1). La fibrine constitue donc la protéine ou l'élément capital dans la formation des brides et adhérences postopératoires [2, 4].

En effet, toute agression péritonéale, infectieuse, irritative (corps étrangers) [4, 35] ou chirurgicale, provoque une réaction inflammatoire qui entraîne l'augmentation de tous les composants du liquide péritonéal (protéines et cellules) avec formation d'un exsudat de

fibrine. La fibrine résulte de mécanismes complexes de la coagulation qui entraînent l'activation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). La thrombine transforme le fibrinogène en monomères de fibrine qui interagissent et se polymérisent, entraînant la formation d'un polymère soluble. Ce dernier, par action d'autres facteurs de coagulation dont le facteur XIIIa, est alors transformé en polymère insoluble et déposé sur des lésions péritonéales [2, 23, 36]. Le dépôt de fibrine, persistant au niveau des zones lésées, suite à l'inhibition du processus de fibrinolyse, est alors colonisé par des fibroblastes qui vont synthétiser une matrice extracellulaire (ECM, extracellular matrix). Cette matrice associée aux débris cellulaires, résultats du traumatisme chirurgical, induit la formation d'un tissu conjonctif dense : Il sera la structure de base de la future adhérence [30, 37-39]. La ECM peut être complètement dégradée grâce à l'action de MMP (proenzyme de la matrice métalloprotéase) : elle conduit à une cicatrisation normale sans adhérence. Dans certaines conditions, l'action de MMP est inhibée par les « *tissue inhibitors of MMP* » (TIMPs). Le processus de formation des adhérences se poursuit alors menant à la formation d'adhérences péritonéales. Qui plus est, sous action de facteurs angiogéniques, des vaisseaux sanguins se forment dans ces masses d'adhérences [23]. Ce processus de néo-vascularisation est assez complexe et demeure peu élucidé.

**L'altération du processus de fibrinolyse** est donc un élément fondamental dans la formation des adhérences péritonéales. La fibrinolyse est inhibée par la diminution des activateurs du plasminogène sous l'action des inhibiteurs de ces derniers : la plasmine peut en effet être directement inhibée par des inhibiteurs de la plasmine :  $\alpha$ 2-macroglobuline,  $\alpha$ 2-antiplasmine et  $\alpha$ 1-antitrypsine. Cependant leur rôle dans la fibrinolyse péritonéale n'est pas bien défini. Il existe aussi des inhibiteurs des activateurs du plasminogène dont les principaux sont le plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) et plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2). Ils proviennent de cellules endothéliales, mésothéliales, macrophages, plaquettes et fibroblastes. Le plus puissant inhibiteur est le PAI-1, une glycoprotéine. Deux autres inhibiteurs ont été identifiés : PAI-3 et une protéase, nexin-1 dont le rôle dans le mécanisme de fibrinolyse demeure peu élucidé [40].

Le principal activateur du plasminogène est une sérine protéase, tissue-type plasminogen activator (tPA), provenant de cellules endothéliales, mésothéliales et de macrophages. Il a une haute affinité pour la fibrine et se lie à un récepteur spécifique qui expose un site de liaison du plasminogène sur la surface de la molécule de fibrine. Par

conséquent, le taux d'activation de plasminogène est davantage rehaussé en présence de fibrine, alors qu'en son absence, le tPA est un faible activateur du plasminogène [41, 42]. Il en résulte une activation importante du plasminogène au site où cela le requiert, sans activation systémique. Il s'agit donc davantage d'un phénomène local, au site du traumatisme, que d'un phénomène général, systémique. Dans la cavité péritonéale, tPA est responsable de 95% d'activation du plasminogène [43]. Un autre activateur du plasminogène est une sérine protéase, urokinase-type plasminogen activator (uPA) dont les propriétés diffèrent de celles de tPA. Il n'est pas pourvu d'une haute affinité pour la fibrine et donc son activité n'augmente pas en présence de fibrine.

L'équilibre entre le dépôt de fibrine et sa lyse est donc déterminant pour un processus normal de cicatrisation péritonéale ou pour la genèse des adhérences. C'est aussi fonction de l'équilibre ou non entre les activateurs et les inhibiteurs du plasminogène. **La dégradation complète de la fibrine permet une cicatrisation normale du péritoine. Dans le cas contraire, les adhérences péritonéales peuvent se former.**

Des études ont montré une corrélation entre la survenue des adhérences et des concentrations importantes de médiateurs cellulaires dans le liquide péritonéal. L'IL-1 pourrait être un important médiateur à court terme dans la formation des adhérences. L'effet de la PGE2 sur la formation des adhérences a été élucidé plus tard. Mais la PGF2 $\alpha$  jouet un rôle minime dans le processus inflammatoire, et donc peu impliquée dans la pathogénie des adhérences. Des recherches au niveau de ces médiateurs et l'application des anticorps dirigés contre eux semblent prometteuses pour la prise en charge et la prévention des adhérences [4, 44, 45]

Il semble exister des variations individuelles dans la propension à développer des adhérences [4]. Les Africains développent plus facilement des chéloïdes. Ils peuvent ainsi présenter plus de risque à former des adhérences.

#### **1.4 Complications cliniques des adhérences péritonéales postopératoires**

La formation et réformation des adhérences péritonéales sont la cause d'une importante morbidité, source de multiples complications. Beaucoup se manifestent plusieurs années après la première laparotomie : elles peuvent en effet rester pendant longtemps

asymptomatiques, puis entraîner ensuite des complications, parfois graves. Diverses complications peuvent être occasionnées par des brides et adhérences en fonction de leur spécificité et/ou de leur topographie : algies abdomino-pelviennes chroniques, stérilité, difficulté opératoire au cours d'une nouvelle laparotomie avec risque de lésion viscérale et d'occlusion intestinale mécanique aiguë [2].

Les adhérences ont été incriminées chez 25% des patients qui ont consulté pour douleurs pelviennes chroniques [7]. Ces douleurs seraient dues à la restriction des mouvements des viscères. Certains patients peuvent être soulagés après adhésiolyse [46, 47]. Cependant la relation de cause à effet entre les adhérences péritonéales et la douleur chronique n'est pas toujours clairement établie. Plusieurs controverses existent à ce propos. Steege JF [7] a démontré par exemple qu'un grand nombre de patientes stériles suite à des adhérences péritonéales ne se plaignent pratiquement pas de douleurs pelviennes chroniques.

Les adhérences abdominales sont aussi cause de stérilité féminine, par restriction du balayage des franges de la trompe sur l'ovaire. Des adhérences péri-annexielles ont été retrouvées chez 20-30% des femmes stériles et le taux de grossesse a sensiblement augmenté après adhésiolyse [8].

Les adhérences péritonéales peuvent prolonger le temps nécessaire pour accéder une seconde fois dans la cavité abdominale [48, 49] avec un risque important de lésion intestinale au cours de cette chirurgie [50]. En effet, 20% des patients subissant une ré-intervention abdominale sont exposés à une lésion intestinale, entraînant une mortalité et une morbidité post-opératoire significatives [27, 51]. Les adhérences péritonéales prolongent également le temps de l'intervention chirurgicale.

L'occlusion intestinale aiguë (OIA), particulièrement celle du grêle, est la complication la plus commune des adhérences péritonéales [2, 5, 6, 9-11]. À Hôpital de Westminster (Londres, Royaume-Uni), l'obstruction intestinale *sur adhérences* a représenté 0,9% de toutes les admissions en chirurgie abdominale, 3,3% des laparotomies majeures et 28,8% d'occlusion intestinale, toutes les causes réunies [52]. Barmparas et al [53] ont étudié la fréquence et les facteurs de risque d'OIA après laparotomie. La fréquence totale d'OIA était de 4,6%. Le risque d'OIA était très influencé par le type de chirurgie, avec une grande fréquence d'OIA après chirurgie d'anastomose intestinale [53].

Les occlusions intestinales aiguës par adhérences (OIAA) constituent un réel problème de santé publique tant dans les pays développés que dans les pays émergents. Cependant, les facteurs de risque d'OIAA, tels que le type de chirurgie antérieure, l'organe opéré, les sites d'adhérences, le délai de survenue autant que le taux de récurrence d'occlusions par adhérences, demeurent imprévisibles et peu élucidés [52]. Selon Dijkstra et al [51], le risque cumulé d'occlusion intestinale due aux adhérences péritonéales après colectomie subtotale est de 11% lors de la première année, et peut aller jusqu'à 30% à 10 ans.

En conséquence, les adhésions péritonéales ont un impact économique considérable, tant pour la prise en charge chirurgicale elle-même que pour les frais d'hospitalisation, de convalescence et d'incapacité de travail que cela occasionne [12]. Le développement de stratégies efficaces dans la prévention des adhérences péritonéales post-opératoires peut ainsi réduire le coût de leur prise charge, leur taux de morbidité et de mortalité.

### **1.5. Prévention de brides et adhérences péritonéales**

Plusieurs agents de prévention d'adhérences péritonéales postopératoires ont été expérimentés tant chez l'animal que chez l'homme. Leurs propriétés pharmacologiques sont diverses : activation de la fibrinolyse, inhibition de la coagulation, action anti-inflammatoire, inhibition de la synthèse du collagène ou séparation de surfaces péritonéales adjacentes. Ces différents modes de prévention peuvent être groupés en quatre catégories: principes généraux (principes d'Halsted), techniques chirurgicales, barrières mécaniques, et agents chimiques. Les différentes méthodes de prévention des adhérences péritonéales postopératoires ont été revues de manière extensive dans l'annexe 1 [2].

### **1.6. Conclusion**

Les adhérences postopératoires constituent un réel problème de santé publique, avec plusieurs conséquences dont l'OIAA en constitue la plus importante. L'équilibre entre le dépôt de la fibrine et sa lyse est déterminant dans leur pathogénie. A ce jour, aucune mesure prophylactique n'a encore été retenue comme « gold standard » de leur prévention.

## **CHAPITRE 2 : PROBLEMATIQUE DES ADHERENCES : EXPERIENCE DE L'UNIVERSITE DE LUBUMBASHI (Annexe 2)**

### **2.1 Introduction**

Pour des raisons évoquées plus tôt (chapitre 1), les adhérences péritonéales postopératoires constituent un réel problème de santé avec un impact économique important. Dans des pays en voie de développement, et en RDC en particulier, pays où l'accès aux soins médico-chirurgicaux appropriés est limité, les OIA constituent un risque potentiel non négligeable chez tout patient opéré antérieurement d'une pathologie abdominale. Dans cette étude, nous avons évalué tous les cas d'occlusion intestinale aiguë par adhérences (OIAA), opérés aux Cliniques Universitaires de Lubumbashi, au cours d'une période de deux ans. Nous avons tenu compte dans cette évaluation, des antécédents chirurgicaux, des résultats cliniques, radiographiques et de l'évolution post opératoire de tous les malades opérés. Le but de cette étude est de mesurer l'importance du problème que posent les OIAA aux cliniques universitaires de Lubumbashi (RDC), d'évaluer les résultats de l'expérience chirurgicale locale et de les comparer aux résultats rapportés sur les OIAA dans des pays développés.

### **2.2 Patients et Méthodes**

Le protocole de cette étude a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de l'Université de Lubumbashi (Lubumbashi, RDC). Tout patient admis pour abdomen aigu sur OIA aux Cliniques Universitaires de Lubumbashi de Janvier 2006 à Janvier 2008, a été enregistré sans distinction de sexe ni d'âge (n=161). Les données cliniques ont été récoltées à l'admission, immédiatement après l'intervention chirurgicale, et deux semaines après. Les clichés radiologiques (abdomen sans préparation en position debout et couché) ont été les seuls examens d'imagerie médicale effectués. Ils ont permis de mettre en évidence la distension abdominale et les niveaux hydro-aériques caractéristiques des OIA. Les patients ayant des symptômes et des signes radiologiques d'OIA étaient opérés. Mais dans certains cas, la clinique a prévalu pour poser un geste chirurgical. Les patients à transit intestinal conservé, étaient traités médicalement. Des mesures de réanimation étaient instaurées avant toute intervention chirurgicale. Tout déséquilibre hydro-électrolytique était corrigé, conformément à nos moyens limités de prise en charge. Une sonde naso-gastrique était placée chez tous les malades. Les patients étaient réhydratés, préparés et opérés en tenant compte de

leur état général. Ils ont bénéficié d'un suivi postopératoire régulier, et d'un contrôle clinique deux semaines après l'intervention chirurgicale. Toutes les données épidémiologiques et cliniques ont été récoltées par un même chirurgien, conformément au protocole de recherche préétabli. Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel Epi-Info 2000, version 3.3.2. La différence entre groupes a été évaluée par le test de  $\chi^2$  et toute valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## 2.3 Résultats

### *Caractéristiques des patients*

Le diagnostic d'OIA a été confirmé en peropératoire. Onze patients chez lesquels ce diagnostic n'a pas été confirmé, ont été exclus de cette étude. Ainsi sur un total de 3.852 admissions en chirurgie, nous avons enregistré 161 cas d'OIA (52 femmes et 109 hommes) dont 62 par brides et adhérences (35 femmes et 27 hommes). Les OIAA ont représenté 1,6% des admissions au service de chirurgie en général, 3,8% en chirurgie abdominale et 35% d'abdomen aigu chirurgical. Les adhérences ont été cause d'OIA dans 39% des cas. Le volvulus du colon a été diagnostiqué chez 31% des patients. L'étranglement herniaire (9%) et l'invagination intestinale (6%) étaient moins fréquents. Diverses autres causes d'obstructions, comme par tumeur, par paquet d'ascaris et par malformation congénitale, ont représenté 15% des cas. Concernant les OIAA, nous avons observé 51 cas (82%) d'adhérences postopératoires, trois cas (5%) de brides congénitales (un cas de bride de Ladd et deux cas de diverticule de Meckel) et 8 cas (13%) d'adhérences post-inflammatoires.

La moyenne d'âge des cas d'OIAA était de 35 ans (extrêmes : 5 et 68 ans). La majorité des cas a été observée dans la tranche d'âge de 21 à 40 ans (Tableau 2.1). Mais la différence observée n'est pas significative ( $p > 0,05$ ). Tenant compte de l'ensemble de causes d'OIA, il y avait une prédominance du sexe masculin (68%)

Tableau 2.1 : Age des patients opérés pour OIAA

Age (ans)	Patients (n)	Patients (%)
< 21	8	12,9
21-40	31	50,0
41-60	20	32,3
> 60	3	4,8

En général, les cas d'OIAA ont présenté une clinique ou des signes radiologiques classiques d'OIA. Nonante-huit patients (61%) avaient présenté une distension abdominale. A la palpation, l'abdomen était relativement souple chez 143 patients (89%). Onze patients ont présenté des signes d'irritation péritonéale (défense ou contracture abdominale). Sur l'abdomen sans préparation, la distension abdominale et les niveaux hydro-aériques étaient observés chez 141 patients (88%). Dans 76% des cas, les images radiologiques étaient évocatrices d'une occlusion intestinale haute (intestin grêle). Chez 19 patients, la radiographie n'a pas montré de signes radiologiques d'occlusion intestinale. Mais la clinique a prévalu pour poser un geste chirurgical.

#### *Histoire de la maladie et clinique*

Nombre de patients avaient présenté des signes typiques d'OIA. Dans 142 cas (88%), ces signes étaient assez évocateurs d'OIA. Le début des symptômes a été aigu chez 158 patients (98%), et la douleur abdominale a été la plainte la plus commune, présente dans 94% des cas. Des nausées et des vomissements étaient présents dans 88% des cas, et 51 cas d'OIAA avaient antérieurement déjà été opérés dans l'abdomen. Comparés aux autres causes d'occlusion, les patients opérés d'OIAA présentaient de manière significative un antécédent de chirurgie abdominale ( $p < 0,001$ ) réalisée souvent par des médecins généralistes. Et l'appendicectomie et la laparotomie pour péritonite étaient les plus fréquemment évoquées (Tableau 2.2). Le délai entre les premiers symptômes et la prise en charge a varié de quelques heures à 6 jours. En outre, aucune corrélation n'a été observée entre la longueur de l'incision antérieure et la survenue d'OIAA. Chez tous ces patients, nous n'avons noté aucun cas familial d'OIAA, ni des troubles de cicatrisation cutanée associés (chéloïde, cicatrice hypertrophique).



Tableau 2.2 : les antécédents chirurgicaux des patients opérés d'OIAA

Chirurgie antérieure	Patients (n)	Patients (%)
Appendicectomie	14	22,6
Laparotomie pour péritonite	13	21,0
Laparotomie pour OIA	8	12,9
Hystérectomie	5	8,1
Laparotomie pour kyste ovarien	5	8,1
Myomectomie	3	4,8
Laparotomie pour GEU	2	3,2
Césarienne	1	1,6
Aucun	11	17,7

- GEU : grossesse extra-utérine
- OIA : occlusion intestinale aiguë

#### *Délai de survenue des occlusions par brides et adhérences*

La moyenne de temps de la première chirurgie à la survenue d'OIAA était de 5,1 ans. Près de 12% des opérés ont développé le tableau clinique d'OIA lors de la première année postopératoire, et 41% d'OIAA sont survenues 2 à 4 ans après la première chirurgie.

#### *Localisation des occlusions par brides et adhérences*

Les adhérences postopératoires se sont développées le plus fréquemment au niveau de l'intestin grêle: entre l'intestin grêle et la paroi abdominale, ou entre l'intestin grêle et l'épiploon. Mais l'épiploon adhérent a été intéressé dans presque tous les cas d'OIAA. En outre il y avait une relation significative entre la localisation des OIAA et le site opératoire de la première chirurgie ( $p < 0,001$ ). Ainsi, les adhérences dans la fosse iliaque droite avec une OIA, étaient plus retrouvées chez des patients antérieurement opérés d'appendicite.

### *Type de chirurgie appliquée*

L'adhésiolyse a été la technique chirurgicale la plus pratiquée, en cas d'OIAA. La résection intestinale avec rétablissement immédiat de la continuité du tube digestif (anastomose) a été effectuée en cas de nécrose tissulaire chez 16 patients. Aucune stomie n'a été réalisée (Tableau 2.3).

Tableau 2.3 : Type d'interventions chirurgicales réalisées

Geste opératoire	Patients (n)	Patients (%)
Adhésiolyse	21	33,9
Section brides	7	11,3
Section brides et adhésiolyse	18	29,0
Résection intestinale et anastomose	16	25,8

### *Morbidité et taux de mortalité*

La plupart de patients (81,7%) ont bien évolué, sans aucune complication postopératoire (Tableau 2.4). Celles-ci ont été par contre observées dans huit cas, essentiellement chez des patients ayant présenté une OIAA avec nécrose intestinale. Parmi ceux-ci, quatre patients sont décédés suite à un déséquilibre hémodynamique sur déshydratation et à un sepsis sur perforation intestinale. La durée moyenne d'hospitalisation était de 15 jours, avec des durées extrêmes de 7 à 37 jours.

Tableau 2.4: Evolution postopératoire

Evolution	Patients (n)	Patients (%)
Guérison	54	87,1
Infection pariétale	3	4,8
Fistule digestive	1	1,6
Décès	4	6,5

## 2.4 Discussion

Dans cette étude clinique, nous avons évalué les patients admis pour occlusion intestinale aiguë aux Cliniques Universitaires de Lubumbashi. Les OIAA ont représenté 35% des abdomens aigus chirurgicaux. Cinquante et un cas (82%) des OIAA étaient causés par des *adhérences postopératoires*. A l'hôpital de Westminster (Londres, Royaume-Uni), les OIAA ont représenté 0,9% de toutes les admissions en chirurgie, 3,3% de laparotomies majeures et 28,8% d'occlusion intestinale, toutes les causes réunies [52]. En 1992, une étude en Grande Bretagne a rapporté un taux annuel de 12.000 à 14.000 cas d'OIAA. Aux Etats-Unis d'Amérique, les admissions pour adhésiolyse ont nécessité 950.000 jours d'hospitalisation en 1998. En 2011, une étude menée au Mali a noté 17,8% d'OIAA sur 659 cas d'OIA [14]. Toutes ces études montrent que les OIAA constituent un réel problème de santé, tant dans des pays développés qu'en voie de développement. Cependant, les facteurs de risque d'OIAA, tels que le type de chirurgie antérieure, le site des adhérences, leur délai de survenue et le taux de récurrence, demeurent imprévisibles et peu élucidés [52]. L'intervention de praticiens non spécialisés en chirurgie pose question ici et nous y revenons ci-dessous.

Les adhérences *postopératoires* ont représenté, dans notre série, 82% d'OIAA. Ce résultat est conforme à celui d'autres études qui ont rapporté que la chirurgie était la première cause des adhérences responsables d'occlusion intestinale [12, 54]. Catena et al. [54] ont montré que les adhérences postopératoires étaient la cause de plus de 75% des cas d'occlusion intestinale du grêle. La prévalence des adhérences postopératoires après une chirurgie abdominale majeure est de 63-97% [5, 6].

Beaucoup de nos patients étaient des adultes. Cependant l'âge ne constitue pas un facteur étiopathogénique des OIAA. En effet, dans notre hôpital, la chirurgie abdominale est pratiquée plus fréquemment chez l'adulte. En outre, un enfant opéré peut développer une OIAA à l'âge adulte, alors que les adhérences avaient déjà commencé à se former quelques heures après la première chirurgie [55, 56]. Bien que les OIAA aient été plus fréquentes dans certaines tranches d'âge (Tableau 2.1), la différence observée entre différents groupes d'âge n'a pas été significative ( $p=0,07$ ).

La chirurgie colorectale est reconnue comme le type de chirurgie qui induit particulièrement des adhérences postopératoires [57]. Ellis [52] a trouvé que les chirurgies antérieures les plus fréquemment impliquées dans la survenue d'OIA étaient en ordre décroissant : la chirurgie colique (celle du rectum en particulier), l'appendicectomie et les interventions gynécologiques. Une étude menée au Thai hospital (Thaïlande) a montré que l'appendicectomie était la chirurgie antérieure la plus impliquée dans la survenue d'OIAA [58], ce que nous avons également observé dans notre cohorte. Dans notre étude, les incisions abdominales médianes ont été les plus associées aux OIAA. Par ailleurs, aucune relation significative n'a été notée entre le risque d'OIAA et la longueur de l'incision de la laparotomie antérieure ( $p=0,08$ ). Certaines études ont rapporté que même la chirurgie laparoscopique, avec de petites incisions, n'éliminent pas le risque d'adhérences, ni celui d'OIAA [59-61]. Les résultats de ces études laissent suggérer la possibilité d'intervention d'autres facteurs dans la pathogénie des adhérences. Cependant Moreno et al. [62] ont montré que les incisions infra-abdominales, s'éloignant de la ligne médiane, étaient plus traumatiques et plus susceptibles de conduire à la formation des adhérences et à la survenue des OIAA. En effet, ces incisions entraînent davantage de lésions péritonéales et sont plus facilement en contact avec les épiploons, les anses intestinales et les organes pelviens, facilitant ainsi la formation des adhérences [62].

Dans notre étude, les OIAA sont survenues les plus fréquemment entre 2 à 4 ans après une chirurgie antérieure et que les OIAA plus tardives étaient moins souvent rencontrées. En général, les adhérences péritonéales se forment quelques heures après une chirurgie abdominale, et atteignent leur maximum d'intensité entre les 10<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jours post opératoires. Environ 20% d'OIAA surviennent les premiers mois postopératoires et 40% au cours de la première année. Ainsi, sans disparaître, le risque demeure présent toute la vie [52]. Ellis et al [52] ont montré que les OIAA peuvent survenir à tout moment et près de 20% de cas s'observent après 10 ans.

La plupart des complications après chirurgie d'OIAA ont été observées en cas de nécrose intestinale. Tous les patients décédés appartenaient à ce groupe. Le taux de mortalité et de complications postopératoires observés dans notre étude, avoisinent ceux rapportés dans plusieurs publications : 0% - 27% [63, 64].

Les chirurgies antérieures, ayant occasionné la survenue d'OIAA, ont été plus pratiquées par des médecins généralistes. Il est possible que le manque d'habileté, le non-respect des principes d'Halsted, la longueur des incisions (plus traumatisantes) et les insuffisances dans la technique chirurgicale dans le chef des médecins généralistes soient des facteurs ayant favorisé des OIAA, secondaires à leurs interventions chirurgicales. Le petit nombre de chirurgiens en RDC constitue un réel problème dans la prise en charge chirurgicale des patients. Ce problème concerne l'Afrique en général [65], où la formation de plus de chirurgiens serait un atout important dans l'amélioration de la prise en charge des patients à opérer. Mais l'émigration de nombreux médecins en dehors de l'Afrique (« brain drain ») est un réel problème avec un impact économique très significatif. Ogowe [66] a montré l'existence d'un manque à gagner important, suite à l'émigration des médecins africains en dehors de l'Afrique. La perte financière a été estimée à 184.000\$ par médecin, et le nombre de médecins émigrés est très grand [66].

Les OIAA constituent donc un réel problème de santé publique dans le monde et en Afrique en particulier. La promotion des moyens de prévention, y compris le recours à des chirurgiens spécialistes, pourrait nous mettre à l'abri des complications, de morbidité et de mortalité assez importantes, liées aux adhérences postopératoires. Il y a ainsi nécessité de continuer à mener des études fondamentales en vue d'élucider davantage la pathogénie des adhérences, et d'en déterminer des moyens de prévention efficaces. L'intérêt de l'abord laparoscopique mérite d'être évalué. Il pourrait permettre de diminuer le risque d'occlusion intestinale sur adhérences, problème particulièrement important dans des conditions médicales difficiles de la RDC.

## CHAPITRE 3

### EVALUATION DES ADHÉRENCES POSTOPÉRATOIRES PAR LAPAROTOMIE OU LAPAROSCOPIE SUR UN MODELE ANIMAL, LE RAT (CHOIX D'UN MODELE EXPERIMENTAL) (Annexe 3)

#### 3.1 Introduction

La formation des adhérences péritonéales est commune après une intervention chirurgicale abdominale [2]. La majorité des patients qui ont subi une laparotomie développent à des degrés divers des adhérences péritonéales [6]. Leur prévalence après une chirurgie abdominale majeure est estimée à 63-97% [6, 67, 68]. La chirurgie laparoscopique est considérée être moins traumatique que la chirurgie dite « ouverte » [69]. Ainsi quelques publications ont évoqué le fait que la chirurgie laparoscopique induit moins d'adhérences que la chirurgie ouverte [69-72]. Cette problématique reste débattue actuellement. Le pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> est reconnu comme facteur de risque d'adhérences postopératoires [60]. De récentes publications montrent que le risque d'occlusion intestinale par adhérences (OIAA) n'est pas réduit après une chirurgie laparoscopique comparée à la voie classique [61].

Le but de cette étude est de créer un modèle expérimental d'adhérences péritonéales postopératoires et de comparer la formation de ces adhérences dans différentes conditions expérimentales. Une lésion péritonéale identique a été provoquée par cautérisation après abord chirurgical par deux voies différentes, la voie ouverte et la voie laparoscopique au CO<sub>2</sub> chez des rats. Un troisième groupe a évalué la formation des adhérences après un pneumopéritoine à l'air, afin d'identifier l'impact potentiel du CO<sub>2</sub> dans la formation des adhérences.

Ce travail a fait l'objet de présentation orale lors du Congrès belge de Chirurgie, en mai 2012 et lors du 20<sup>ème</sup> Congrès de l'EAES (European Association for Endoscopic Surgery) en juin 2012.

#### 3.2 Méthodes

L'étude a été menée au Centre de Recherche du Département de Chirurgie (CREDEC) de l'Université de Liège, Belgique, après approbation du protocole par le comité d'éthique animal institutionnel. La maintenance des animaux ont été conformes aux recommandations internationales sur l'expérimentation animale [73].

### *Animaux et Anesthésie*

Des rats mâles, Sprague-Dawley, pesant 350 à 450 g ont été utilisés. Ils ont été gardés dans des conditions de laboratoire requises avec contrôle de la température ambiante et un cycle de 12 heures de lumière et de 12 heures d'obscurité. Ils ont été abreuvés au biberon et alimentés avec des aliments appropriés de commerce, avant et après intervention chirurgicale. Toutes les procédures chirurgicales ont été effectuées dans le respect strict d'asepsie et sous anesthésie générale, par injection intra-abdominale de pentobarbital (*Nembutal*<sup>®</sup>, 60 mg/kg de poids corporel). Les animaux étaient placés sur une table chauffante. La température corporelle était contrôlée grâce à un monitoring rectal et maintenue entre 36 et 38°C. Les rats étaient euthanasiés sous anesthésie générale par exsanguination, à la fin de l'expérimentation.

### *Protocole expérimental*

Soixante rats mâles ont été randomisés en trois groupes de vingt. Ils ont subi deux interventions chirurgicales. La première, inductrice d'adhérences péritonéales, a consisté en la cautérisation du péritoine à l'aide d'un bistouri électrique unipolaire. Cette intervention s'est faite soit par chirurgie classique ou ouverte (groupe A), soit par chirurgie laparoscopique avec pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> (groupe B) et soit par chirurgie laparoscopique avec pneumopéritoine à l'air (groupe C). Dix jours après, tous les animaux ont subi une laparotomie, pour évaluation et gradation des adhérences.

### *Première intervention chirurgicale*

Les rats ont été rasés et maintenus en décubitus dorsal sur une table opératoire. Dans le groupe A, une laparotomie médiane xypho-pubienne a été pratiquée. Dans les groupes B et C, un pneumopéritoine de 10 mmHg a été établi à l'aide d'une aiguille de Veress, placée dans le flanc gauche (High Flow Insufflator 16L, Stryker Endoscopy). L'insufflation d'un gaz froid et sec (CO<sub>2</sub> ou air à température plus basse que la température physiologique) a été maintenue pendant toute la durée de l'intervention fixée à 90 minutes. Deux trocarts de 5mm (un pour l'optique et un autre pour le crochet de bistouri électrique) ont été placés dans le flanc gauche. Chez tous les animaux, une cautérisation du péritoine d'une longueur de 1,5 cm a été réalisée dans le flanc droit (Figure 3.1). Une colonne de laparoscopie d'usage clinique (Stryker Endoscopy) a été utilisée pour les cas opérés par cœlioscopie. Nonante minutes après le début de l'intervention, la cavité abdominale a été fermée par suture pariétale en deux plans, tant pour la laparotomie que pour les orifices de trocarts.

### *Deuxième intervention chirurgicale*

Les animaux ont été gardés au laboratoire du service d'animalerie. Dix jours après la première chirurgie, tous les animaux ont subi sous anesthésie générale, une seconde intervention par laparotomie médiane xypho-pubienne. Toute la cavité abdominale a été explorée en vue d'évaluer et de grader les adhérences postopératoires.



Figure 3.1 : Lésion péritonéale au dixième jour post opératoire (photo prise sur rat euthanasié)

### *Quantification des adhérences (scores)*

L'évaluation et la quantification des adhérences ont été effectuées au cours de la seconde intervention. La présence ou l'absence d'adhérences a été évaluée et gradée suivant des paramètres qualitatifs et quantitatifs décrits dans le Tableau 3.1 [74] et suivant la classification de Zühlke (Table 3.2) [75]. L'épaisseur des adhérences a été quantifiée en  $<$  (inférieure) ou  $\geq$  (supérieure ou égale) à 3 mm. L'extension des adhérences induites au site du traumatisme (la lésion péritonéale), était en plus évaluée en pourcentage, par rapport à la surface péritonéale brûlée (Tableau 3.1). La sévérité des adhérences était évaluée par leur résistance.



Tableau 3.1: Evaluation qualitative et quantitative des adhérences [74]

<b>Catégorie</b>	<b>Description</b>	<b>Score</b>
<b>Extension</b>	Aucune adhérence	0
	1% - 25% de la surface péritonéale lésée	1
	26% - 50% de la surface péritonéale lésée	2
	51% - 75% de la surface péritonéale lésée	3
	76% - 100% de la surface péritonéale lésée	4
<b>Type</b>	Aucune adhérence	0
	Adhérence fine et lâche	1
	Adhérence dense	2
	Adhérence vasculaire	3
<b>Résistance</b>	Aucune adhérence	0
	Facile à séparer	1
	Nécessité de traction	2
	Nécessité de dissection au ciseau	3
<b>Total</b>	Extension + type + ténacité	0 – 10

Tableau 3.2 : Classification de Zühlke [75]

<b>Grade</b>	<b>Description</b>
Grade 0	Aucune adhérence
Grade I	Adhérences lâches, nécessitant une dissection douce pour leur séparation
Grade II	Adhérences modérées nécessitant une traction pour leur séparation
Grade III	Adhérences modérées mais nécessitant une dissection au ciseau
Grade IV	Adhérences sévères dont la dissection entraîne une lésion viscérale

### *Analyse statistique*

Les données ont été décrites en nombre absolu ou en moyenne  $\pm$  écart type. Les analyses statistiques ont été effectuées à partir du logiciel Epi info, version 3.3.2 (CDC, Atlanta, GA) sur office Windows XP. Les différences entre groupes ont été établies par les tests de Khi-2 et de Yates corrigé. Toute valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

### 3.3 Résultats

#### *Evolution postopératoire et taux de mortalité*

Le taux de mortalité était de 3,3% (n=2). Les décès ont été observés chez deux rats du groupe B ( $p>0,05$ ) : un cas de décès précoce suite à l'anesthésie et au pneumopéritoine au  $\text{CO}_2$ , et un autre secondaire à un hémopéritoine au premier jour postopératoire, par lésion splénique. Ces deux cas de décès ont été exclus de l'analyse ultérieure des résultats.

#### *Formation des adhérences postopératoires*

Quarante-cinq rats ont développé au moins une adhérence (Figure 3.2), respectivement 19 (95%) dans le groupe A, 15 (83%) dans le groupe B et 11 (55%) dans le groupe C ( $p<0,01$ ). Moins de rats du groupe C par rapport à ceux du groupe A ont développé des adhérences ( $p<0,01$ ).

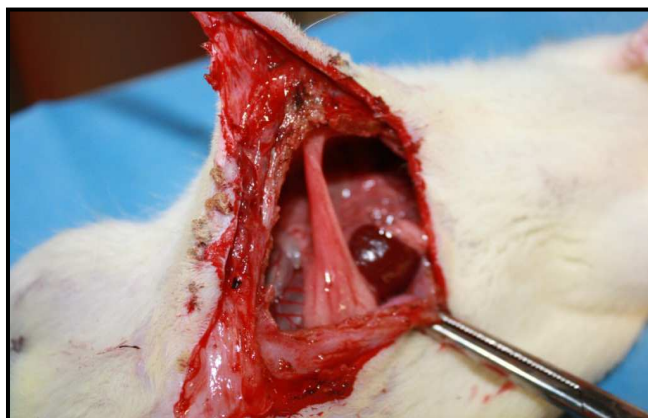


Figure 3.2 : Adhérence postopératoire formée sur le flanc cautérisé  
(photo prise sur rat euthanasié)

#### *Quantification des adhérences*

Au total, 107 adhérences ont été observées sur l'ensemble de 58 animaux étudiés (Tableau 3.3). Mais il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes de rats, A, B et C ( $p>0,05$ ).

Tableau 3.3 : Quantification des adhérences postopératoires

	<b>Groupe A</b>	<b>Groupe B</b>	<b>Groupe C</b>	<b>p</b>
	<b>(n=20)</b>	<b>(n=18)</b>	<b>(n=20)</b>	
<b>Nombre</b>	49	36	22	0,12
<b>Site</b>				<0,001
Pariétal	39	23	15	
Viscéral	10	13	7	
<b>Epaisseur</b>				0,57
< 3 mm	14	11	9	
≥ 3 mm	35	25	13	
<b>Résistance</b>				0,004
Type 0	1	3	9	
Type I	9	10	6	
Type II	19	9	5	
Type III	21	17	11	
<b>Vascularisation</b>				0,84
Oui	21	17	11	
Non	28	19	11	

#### *Sites des adhérences*

Les sites de formation des adhérences (Tableau 3.3) après chirurgie classique (groupe A) et chirurgie laparoscopique (groupes B et C) se sont différenciés de manière significative ( $p < 0,001$ ). Une différence significative a aussi été observée entre le groupe A et B ( $p < 0,001$ ) et entre le groupe A et C ( $p < 0,001$ ). Entre les deux groupes de chirurgie laparoscopique, la différence observée n'a pas été statistiquement significative ( $p > 0,05$ ). En outre, aucune différence statistiquement significative n'a été observée du point de vue des organes impliqués dans le processus des adhérences ( $p > 0,05$ ).

Les rats ont davantage développé des adhérences pariétales ( $n=77$ ) (Tableau 3.3). L'épiploon a été l'organe le plus retrouvé dans ce processus pathologique ( $n=69$ ). Dans le groupe de chirurgie laparoscopique (groupes B et C), les adhérences ont été formées

d'avantage entre l'épiploon (n=39) ou l'intestin grêle (n=15) et le flanc droit, qu'avec les orifices de trocars (n=5 pour l'orifice de l'optique et n=9 pour l'orifice de trocart de travail). Les animaux du groupe A ont aussi davantage développé des adhérences pariétales (n=39) : entre différents viscères (épiploon, intestin grêle et foie) et la cicatrice de laparotomie médiane (n=14) ou le flanc cautérisé (n=25). Concernant la formation des adhérences au niveau de la voie d'abord, 60% de rats opérés par voie classique ont développé des adhérences au niveau de la cicatrice de laparotomie médiane contre 31% des rats opérés par voie laparoscopique dont les adhérences étaient formées au niveau des cicatrices d'orifices de trocars. Mais la différence observée n'a pas été significative ( $p>0,05$ ).

De plus, les animaux opérés par voie classique et par chirurgie laparoscopique au CO<sub>2</sub>, ont développé beaucoup d'adhérences viscérales (entre viscères) (Tableau 3.3). Dans le groupe B, les adhérences viscérales ont été observées particulièrement entre les intestins (n=3), entre l'épiploon et les intestins (n=6) aussi bien qu'entre l'épiploon et le foie (n=3). Un seul cas de bride a été constaté entre les anses intestinales.

#### *Epaisseur des adhérences*

Les animaux ont davantage développé des adhérences de plus de 3 mm d'épaisseur (Figure 3.3). La différence n'a pas été significative du point de vue épaisseur (Tableau 3.3) entre les adhérences formées après laparotomie (groupe A) et celles formées après chirurgie laparoscopique (groupes B et C) ( $p>0,05$ ).

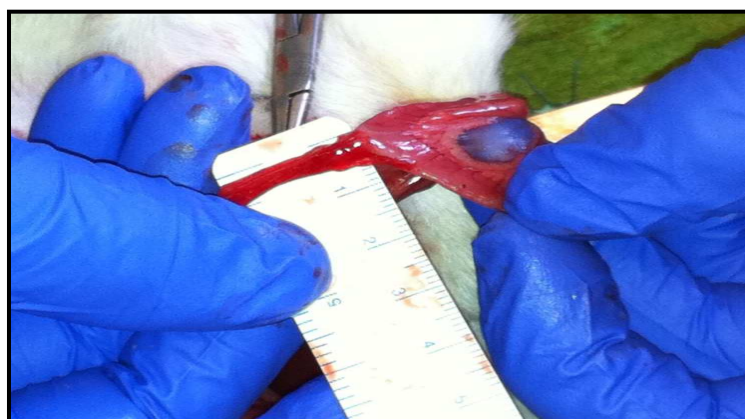


Figure 3.3 : Mesure de l'épaisseur d'une adhérence entre l'épiploon et l'intestin grêle.

### *Résistance*

Beaucoup d'adhérences ont nécessité une dissection par section au ciseau (Tableau 3.3). Tenant compte de la résistance des adhérences, la différence a été significative entre les groupes A et C ( $p < 0.01$ ), mais aucune différence significative n'a été observée entre les groupes A et B ( $p > 0.05$ ).

### *Vascularisation*

A l'observation macroscopique, la majorité des adhérences formées dans les trois groupes n'étaient pas vascularisées (Tableau 3.3) et la différence n'a pas été significative entre ces trois groupes ( $p > 0.05$ ).

### *Extension des adhérences*

Les résultats sur l'extension des adhérences par rapport au site traumatisé (lésion péritonéale par brûlure) sont représentés dans le Tableau 3.4. La différence observée entre les groupes A et B n'a pas été significative ( $p > 0.05$ ). Mais les rats opérés par laparoscopie à l'air ont développé moins d'adhérences au site du traumatisme (différence entre groupes A et C:  $p < 0.01$  ; entre groupes B et C:  $p < 0.05$ ).

Table 3.4: Extension des adhérences sur le site de traumatisme (flanc cautérisé)

Score	Groupe A (n=20)	Groupe B (n=18)	Groupe C (n=20)
0	3	5	14
1	2	0	0
2	2	2	0
3	6	6	4
4	7	5	2

### *Type d'adhérences*

Le type d'adhérences (Tableau 3.5) après chirurgie laparoscopique à l'air et chirurgie ouverte a été significativement différent ( $p < 0.01$ ). Mais aucune différence significative n'a été notée entre les groupes A et B ( $p > 0.05$ ).

Table 3.5: Type des adhérences postopératoires

<i>Score</i>	<b>Groupe A (n=20)</b>	<b>Groupe B (n=18)</b>	<b>Groupe C (n=20)</b>
0	1	3	9
1	9	10	6
2	19	9	5
3	21	17	11

*Score des adhérences*

Les scores des adhérences sont illustrés dans le Tableau 3.6. Le plus petit score a été observé dans le groupe C, mais la différence n'a pas été significative entre ces trois différents groupes.

Table 3.6: Score des adhérences (moyenne  $\pm$  écart type)

	<b>Groupe A (n=20)</b>	<b>Groupe B (n=18)</b>	<b>Groupe C (n=20)</b>	p
Extension	2.13 $\pm$ 1.33	2.69 $\pm$ 1.36	1.60 $\pm$ 1.49	0.06
Type	2.20 $\pm$ 0.80	2.02 $\pm$ 1.01	1.58 $\pm$ 1.25	0.16
Ténacité	2.08 $\pm$ 0.75	2.00 $\pm$ 1.00	1.54 $\pm$ 1.23	0.20
<b>Total</b>	<b>6.41<math>\pm</math>2.88</b>	<b>6.71<math>\pm</math>3.37</b>	<b>4.72<math>\pm</math>3.97</b>	<b>0.16</b>

*Grade des adhérences*

Conformément à la classification de Zühkle (Tableau 3.7), la différence observée entre les groupes de chirurgie laparoscopique et celui de la chirurgie ouverte a été significative ( $p < 0.01$ ), autant qu'entre les groupes A et C ( $p < 0.01$ ). Mais la différence trouvée entre les groupes A et B n'a pas été significative ( $p > 0.05$ ).

Tableau 3.7: Score des adhérences suivant la classification de Zühkle

	Groupe A (n=20)	Groupe B (n=18)	Groupe C (n=20)
Grade 0	1	3	9
Grade I	9	10	6
Grade II	5	3	3
Grade III	20	7	3
Grade IV	15	16	10

### 3.4 Discussion

La formation des adhérences péritonéales est une conséquence presque inévitable de la chirurgie abdominale. Ces adhérences peuvent provoquer de nombreuses complications dont l'occlusion intestinale est la plus sévère. Pour une meilleure comparaison, les adhérences ont été évaluées globalement et en tenant compte de leurs différents sites de formation: adhérences formées à la lésion péritonéale (lésion péritonéale de 1,5 cm au flanc droit), adhérences formées au niveau de la voie d'abord (laparotomie ou orifices de trocars) et adhérences formées partout ailleurs dans la cavité abdominale (adhérences *de novo*). Nos résultats ont démontré que pour une même chirurgie d'une durée de 90 min (cautérisation péritonéale), les rats issus des trois groupes ont développé des adhérences postopératoires à différents niveaux. Ceux opérés par voie laparoscopique au CO<sub>2</sub> et par voie ouverte ont développé davantage d'adhérences sévères par comparaison aux rats opérés par voie coelioscopique à l'air. Ces résultats pourraient évoquer le fait que, comparé à l'usage clinique du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub>, le pneumopéritoine à l'air pourrait significativement diminuer le risque d'adhérences péritonéales.

En outre, dans notre modèle expérimental, l'extension des adhérences sur le site de traumatisme n'a pas été significativement différente entre les groupes A et B. Par ailleurs, les rats du groupe C ont développé moins d'adhérences sur le site du traumatisme que ceux des deux autres groupes. Ce résultat montre que, dans ce modèle animal, la chirurgie laparoscopique au CO<sub>2</sub> ne réduit pas le risque de formation des adhérences au site du traumatisme. En outre, la proportion d'extension des adhérences a été significativement

diminuée chez les rats opérés par voie laparoscopique à l'air, par comparaison aux rats des deux autres groupes A et B. Schippers et al. [76] ont évalué le risque d'adhérences après résection caecale et déperitonéisation de la paroi abdominale par voie classique et laparoscopique chez le chien. Ils ont démontré la formation de peu d'adhérences chez les animaux opérés par voie laparoscopique. Gutt et al. [69] ont étudié l'influence de la coelioscopie comparée à la laparotomie sur le processus de formation des adhérences. Concernant la formation des adhérences au site opératoire, neuf études (deux cliniques et sept animales) ont montré une réduction des adhérences après coelioscopie, alors que cinq études, toutes expérimentales, ont trouvé un risque égal au décours de ces deux types d'abord chirurgical. Moore et al. [77] ainsi que Luciano et al. [78] évaluant l'incidence des adhérences après chirurgie ouverte et laparoscopique chez les porcs et les lapins, ont trouvé peu d'adhérences au site opératoire après chirurgie laparoscopique. Mais Marana et al. [79] ainsi que Filmar et al. [80] n'ont pas trouvé de différence significative entre ces deux chirurgies du point de formation des adhérences au site opératoire dans un modèle animal. De plus, Jacobi et al. [81] ont démontré que dans des conditions de péritonite après une résection caecale, le risque de formation des adhérences est le même, quelle que soit la voie d'abord, classique ou coelioscopique.

Les résultats à propos du risque des adhérences suivant différentes approches chirurgicales sont ainsi controversés. Mais le résultat supérieur en terme de réduction du risque que nous avons observé avec le pneumopéritoine à l'air met en évidence l'impact négatif du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> dans la formation des adhérences. Molinas et al. [82] ont démontré que le pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> est un cofacteur dans ce processus, et que l'hypoxie péritonéale serait le mécanisme principal impliqué dans la pathogénie de ces adhérences. Mais ce risque dépendrait de la durée et de la pression du pneumopéritoine. Néanmoins ils n'ont pas trouvé de différence significative entre l'usage du CO<sub>2</sub> et d'hélium sur le risque de formation des adhérences postopératoires [82]. Jacobi et al. [81] ont trouvé que le score total des adhérences était considérablement inférieur dans le groupe de l'hélium que dans deux autres groupes, celui de laparotomie et de pneumopéritoine au CO<sub>2</sub>. En outre, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de laparotomie et celui du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> concernant le score des adhérences [81].

Bien que dans notre série la différence ne soit pas significative lorsque nous avons évalué la formation des adhérences au niveau des cicatrices opératoires (les voies d'abord



chirurgicales), beaucoup d'animaux opérés par voie classique ont développé des adhérences à la cicatrice de laparotomie, comparativement au nombre d'adhérences formées à la cicatrice des orifices de trocars chez les rats opérés par voie laparoscopique. Il est clair que dans ce modèle expérimental, la longueur totale d'incision abdominale était plus petite chez les animaux des deux groupes de chirurgie laparoscopique (deux fois 5mm) comparée à l'incision médiane xypho-pubienne (approximativement 5 à 6cm de long) pratiquée chez les rats du groupe de la chirurgie ouverte. Ce constat reflète certainement l'un des avantages majeurs de la chirurgie laparoscopique, qui est moins traumatisante, lèse moins la paroi abdominale, et induit ainsi moins d'adhérences postopératoires aux sites d'incision et moins de risque d'éventration. Moore et al. [77] ont observé moins d'adhérences aux sites de trocars (12,5%), alors que chez tous les porcs néphrectomisés par chirurgie ouverte, des adhérences ont été présentes le long de toute la cicatrice de laparotomie. La revue de la littérature de Gutt et al. [69] n'a retrouvé qu'une seule étude expérimentale qui a démontré un avantage de la laparotomie sur la coelioscopie quant aux adhérences formées aux cicatrices de voies d'abord. En effet, Krähenbühl et al. [83] ont observé peu d'adhérences dans le groupe de laparotomie alors que dans le groupe de laparoscopie, beaucoup d'adhérences ont été formées aux sites d'orifice de trocars. Mais parmi des études cliniques, Audebert et al. [84] ont constaté de meilleurs résultats dans le groupe de chirurgie laparoscopique quant au risque d'adhérences sur les incisions chirurgicales.

En outre, les rats dans notre série ont aussi développé des adhérences à d'autres niveaux de la cavité abdominale. Mais leurs sites et qualités étaient différents suivant les groupes de rats étudiés. D'une manière générale, la chirurgie laparoscopique a semblé induire moins d'adhérences *de novo* que la chirurgie ouverte. Et la sévérité de ces adhérences a été plus faible dans le groupe de rats opérés par laparoscopie à l'air. Ces résultats sont en concordance avec le constat effectué par Gutt et al. [69] dans leur revue de littérature. Ils ont rapporté quatre études expérimentales sur modèle animal évaluant la formation des adhérences entre viscères, loin du site de traumatisme (adhérences *de novo*). Trois études avaient montré l'avantage de la chirurgie laparoscopique et pour une seule étude, il y avait un risque égal des adhérences entre ces deux approches chirurgicales. Krähenbühl et al. [83], Schippers et al. [76] ainsi que Luciano et al. [78] ont constaté une absence ou une faible formation des adhérences viscérales, distantes du site de traumatisme, après une chirurgie laparoscopique. Mais pour la chirurgie classique, ils ont trouvé de manière significative plus d'adhérences viscérales là où aucune lésion traumatique n'avait préalablement été provoquée.

Dans notre série, les animaux opérés par laparoscopie à l'air étaient les seuls à développer peu d'adhérences. Ce constat peut corrélérer le fait que la laparoscopie au CO<sub>2</sub> induit une ischémie péritonéale et de l'acidose. Il conforte l'hypothèse selon laquelle la présence d'oxygène dans l'air pouvait favoriser le métabolisme des cellules péritonéales, conduisant à moins de traumatisme péritonéal et ainsi à moins d'adhérences postopératoires. Cela est en accord avec les constats de beaucoup d'auteurs. En effet, les résultats de Molinas et al. [82, 85] ont démontré que le risque des adhérences augmentait proportionnellement à la durée et à la pression du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> et que ce risque était diminué par l'ajout de 2% à 4% d'oxygène. Cela laissait entrevoir la possibilité que l'hypoxie péritonéale soit le mécanisme important de la formation des adhérences au cours d'un pneumopéritoine au CO<sub>2</sub>. En effet, une chirurgie laparoscopique de longue durée requiert une insufflation gazeuse prolongée et de grand volume [86]. Le CO<sub>2</sub> couramment utilisé en chirurgie laparoscopique est sec et froid, non physiologique aux conditions idéales d'une cavité péritonéale. Beaucoup d'études ont montré que même une courte durée de laparoscopie, de moins de trois heures, mais avec insufflation d'un CO<sub>2</sub> froid et sec, pouvait causer des altérations péritonéales et entraîner diverses conséquences dont les adhérences postopératoires [86-90]. Cela suppose qu'une fois l'activité fibrinolytique décroît, le processus de formation des adhérences ne dépend plus du type de chirurgie, mais évolue pour son propre compte. Les bénéfices d'une insufflation au CO<sub>2</sub> réchauffé et humide (37°C et 95% d'humidité relative, suivant des conditions physiologiques) ont été démontrés: moins d'hypothermie, peu de douleur, meilleure convalescence et peu d'adhérences [86-90].

La supériorité du pneumopéritoine à l'air, du point de vue de la prévention des adhérences dans notre modèle animal, ne peut malheureusement pas conduire son usage chez l'homme, en raison du risque d'embolie gazeuse mortelle plus élevé avec l'air que le CO<sub>2</sub> [91-93] et celui d'explosion. Cette étude nous a permis néanmoins de montrer les effets secondaires du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> quant au risque de formation des adhérences postopératoires. Ces résultats doivent être considérés seulement comme une information supplémentaire sur les effets secondaires du CO<sub>2</sub> sur le péritoine, lors de son usage en clinique et cela indépendamment de la pression et de la durée d'insufflation.

Cette étude expérimentale a permis en outre de confirmer les constats cliniques et les difficultés opératoires dans la pratique quotidienne de la chirurgie abdominale: les patients

opérés par voie laparoscopique développent moins d'adhérences que les patients laparotomisés, adhérences à la paroi abdominale en particulier. Même si ce fait est difficile à prouver scientifiquement dans un modèle animal ou par des essais cliniques prospectifs, il est évident qu'accéder à une cavité abdominale préalablement opérée par voie classique ou laparoscopique constitue deux problèmes tout à fait différents. Cependant, en plus de cet aspect de technique chirurgicale, la question clinique principale devrait chercher à déterminer si pour un même acte chirurgical, les patients opérés par voie laparoscopique ont moins de risque à développer des complications cliniques liées aux adhérences, particulièrement l'occlusion intestinale ou les douleurs abdominales chroniques. Mais une étude prospective [61] n'a pas montré un tel avantage en faveur de la chirurgie laparoscopique par rapport à la voie classique. Cependant cela constitue encore une vraie question à résoudre par des recherches cliniques futures.

Tenant compte de nos résultats, de la faisabilité de ces expériences, de la disponibilité et de l'exigence matérielle, nous avons retenu le modèle animal de chirurgie classique pour l'expérimentation des modes de prévention des adhérences.

## CHAPITRE 4

### EFFET DU PARECOXIB, UN INHIBITEUR SELECTIF DE CYCLO-OXYGENASE 2, DANS LA PREVENTION DES ADHERENCESPOSTOPERATOIRES CHEZ LE RAT

#### 4.1 Introduction

Les adhérences postopératoires sont fréquentes après chirurgie abdominale. Elles ont un impact clinique et économique important. Plusieurs moyens thérapeutiques ont été utilisés pour leur prévention tant dans des modèles animaux que dans des essais cliniques [11, 94-96]. Néanmoins, à ce jour aucune stratégie définitive n'a encore été proposée comme moyen idéal de prévention des adhérences après chirurgie abdominale [4].

Les adhérences postopératoires résultent de la réaction inflammatoire à toute lésion péritonéale. Comme expliqué dans l'introduction générale, elles se basent en général sur la diminution de la capacité de l'organisme à accomplir la fibrinolyse. La fibrine constitue donc la protéine ou l'élément capital dans leur formation [2, 4]. En conséquence, plusieurs médicaments dont les glucocorticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été évalués comme moyens de prévention de ces adhérences postopératoires. Les résultats de ces études sont en général contradictoires. Néanmoins, certains AINS ont montré une efficacité préventive intéressante [97-99]. Le nimésulide (4-nitro-2-phenoxyethanesulphonanilide), un AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2, a été efficace dans la lutte contre les adhérences chez le rat [100]. Cependant, suite à sa toxicité hépatique, le nimésulide a été retiré dans beaucoup de pays européens et aux USA.

Le but de cette étude a été d'investiguer dans un modèle animal, l'efficacité d'un autre inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2, le parecoxib, ou (N-[[4-(5-méthyl-3-phenylisoxazol-4-yl) phenyl] sulfonyl]propanamide) (Dynastat<sup>®</sup>, Pfizer), (Figure 5.1) dans la prévention des adhérences péritonéales postopératoires. Ce travail a fait l'objet de présentation orale lors du Congrès belge de Chirurgie en mai 2012.

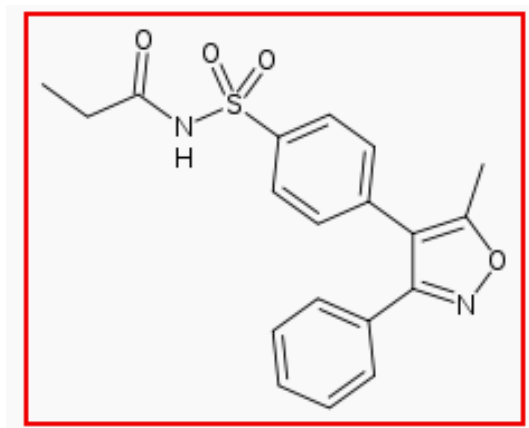


Figure 4.1: Structure chimique du parecoxib (Dynastat<sup>®</sup>)

## 4.2 Méthodes

L'étude a été menée au Centre de Recherche du Département de Chirurgie (CREDEC) de l'Université de Liège, Belgique, après approbation du protocole par le comité d'éthique animale Institutionnel. La garde des animaux ont été conformes aux recommandations internationales sur l'expérimentation animale [73].

### *Protocole expérimental*

Trente rats mâles adultes Spargue-Dawley ont été répartis de manière aléatoire en trois groupes de dix. Ils ont subi une première chirurgie devant créer une lésion péritonéale, identique à celle décrite précédemment (chapitre3) dans le but de provoquer des adhérences. Les groupes d'étude ont été formés de la manière suivante: (A) groupe contrôle, aucune mesure préventive appliquée ; (B) groupe de rats traités par du parecoxib administré en intrapéritonéal (IP) à la dose de 0,25 mg/kg ; (C) parecoxib administré en intramusculaire (IM) à la dose 0,25 mg/kg.

Toutes les interventions chirurgicales et l'euthanasie ont été exécutées sous anesthésie générale par injection intrapéritonéale du pentobarbital (*Nembutal*<sup>®</sup>, 60mg/kg de poids corporel). Ces interventions ont été effectuées dans des conditions strictes d'asepsie. Les animaux ont été placés sur table chauffante avec contrôle de température corporelle par un monitoring rectal et celle-ci a été maintenue entre 36 et 38°C.

### *Première chirurgie*

Sous anesthésie générale, les rats ont été rasés et fixés sur la table opératoire en décubitus dorsal. Par une laparotomie médiane, le péritoine du flanc droit a été cautérisé au bistouri électrique unipolaire sur une longueur de 1,5 cm. Dans le groupe B, 100 µg (0,25 mg/kg) de parecoxib ont été injectés dans la cavité péritonéale juste après la cautérisation péritonéale, et deux fois par jour pendant les cinq premiers jours postopératoires. Dans le groupe C, 100 µg de parecoxib étaient administrés par voie IM dans les suites de la lésion péritonéale (une fois en peropératoire et deux fois par jour, pendant les cinq premiers jours postopératoires). Nonante minutes après la cautérisation, la cavité abdominale a été fermée en deux plans, sans suture péritonéale, avec un fil non résorbable 3-0.

### *Seconde laparotomie*

Les animaux ont été strictement surveillés ensuite. Au dixième jour, tous les animaux ont subi une seconde intervention sous anesthésie générale. Une laparotomie médiane xypho-pubienne a été pratiquée et la cavité abdominale a été explorée dans son entièreté. Les adhérences péritonéales ont été évaluées et gradées. A la fin de l'expérimentation, les animaux encore sous anesthésie générale ont été euthanasiés par exsanguination (section de l'aorte abdominale).

### *Gradation des adhérences (scores)*

Les adhérences ont été gradées au cours de la seconde laparotomie. La présence ou l'absence d'adhérences a été enregistrée et gradée. Le type, la résistance (évaluant la sévérité des adhérences) et l'extension des adhérences ont été évalués tels que décrits dans le Tableau 3.1 (voir chapitre 3).

### *Analyse statistique*

Les données sont décrites en nombre absolu, en moyenne  $\pm$  écart type et en médiane. La médiane et les quartiles sont présentés en graphique (Boxplot). La différence entre groupes a été établie par le test de  $\text{Khi}^2$  ou le test Fisher. Des analyses statistiques sur le type, l'extension et la sévérité des adhérences ont été effectuées à partir de l'analyse des variances (ANOVA) ou du test non paramétrique de Kruskal-Wallis (par le logiciel SPSS 19, Inc, Chicago, IL, USA,). Toute valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative.

### 4.3 Résultats

#### *Evolution postopératoire et taux de mortalité*

Un rat du groupe A est décédé au cours de l'induction de l'anesthésie. Cet animal a été exclu de l'analyse des résultats. Les autres animaux ont survécu, sans aucune complication, jusqu'au dixième jour postopératoire.

#### *Formation des adhérences postopératoires*

Au total, 21 rats ont développé des adhérences, respectivement 9 (100%) dans le groupe A, 5 (50%) dans le groupe B et 7 (70%) dans le groupe C ( $p=0.05$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes B et C ( $p>0.05$ ). Du point de vue de la formation des adhérences au site du traumatisme, dix-neuf rats en ont développé : 9 (100%) dans le groupe A et 5 (50%) pour chacun de deux autres groupes B et C. Une différence significative a été constatée en comparant ces groupes deux à deux : A vs B ( $p<0.05$ ) ; A vs C ( $p<0.05$ ). Mais la différence n'a pas été significative entre les groupes B et C ( $p>0.05$ ). Quinze rats au total ont développé des adhérences au niveau de la cicatrice médiane de laparotomie, respectivement 8 (89%) dans le groupe A, 3 (30%) dans le groupe B et 4 (40%) dans le groupe C ( $p<0.05$ ).

#### *Nombre d'adhérences*

Au total 56 adhérences ont été formées dans les trois groupes d'étude : 26 dans le groupe A, 12 dans le groupe B et 18 dans le groupe C. Les moyennes des nombres d'adhérences par groupe ont été :  $2,89 \pm 1,45$  groupe A,  $0,90 \pm 1,10$  groupe B et  $1,50 \pm 1,84$  groupe C ( $p<0,05$ ). La différence a été également significative entre les groupes A et B ( $p<0,01$ ) et A et C ( $p=0,05$ ), mais non significative entre B vs C ( $p>0,05$ ). Les médianes par groupe sont présentées dans la Figure 4.2.

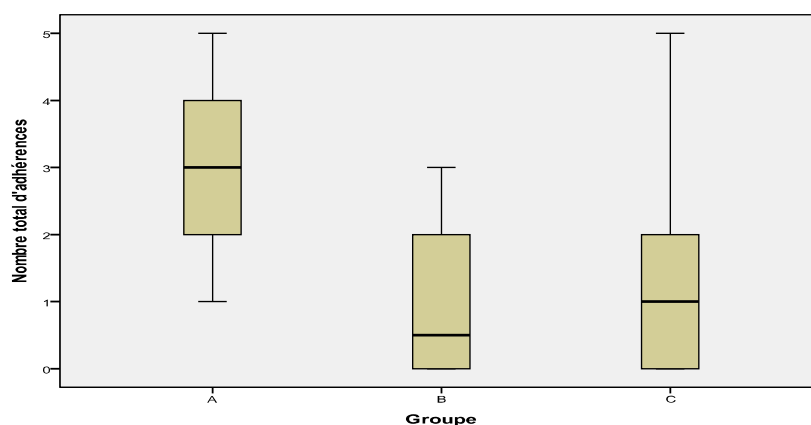


Figure 4.2 : Nombre total des adhérences

Au niveau du site traumatisé, 26 adhérences ont été formées : 14 dans le groupe A, 5 dans le groupe B et 6 dans le groupe C. Les moyennes observées dans chaque groupe étaient : groupe A :  $1,56 \pm 0,52$  ; groupe B :  $0,50 \pm 0,52$  et groupe C :  $0,60 \pm 0,69$  ( $p=0,001$ ). Les différences observées entre groupes étaient : A vs B, ( $p=0,001$ ) ; A vs C ( $p<0,01$ ) et B vs C ( $p>0,05$ ). Les médianes ont aussi été différentes entre groupes (Figure 4.3).

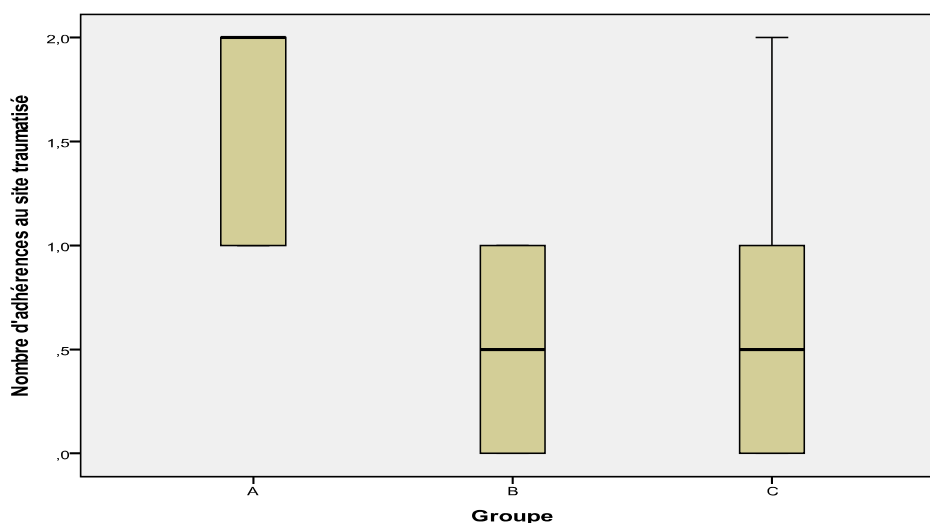


Figure 4.3 : Nombre d'adhérences au site du traumatisme

#### *Quantification des adhérences*

Les scores moyens d'extension des adhérences ont été :  $2,29 \pm 1,38$  dans le groupe A ;  $1,23 \pm 0,83$  dans le groupe B et  $0,62 \pm 0,76$  dans le groupe C. La résistance des adhérences a été évaluée de la manière suivante :  $2,31 \pm 0,67$  dans le groupe A ;  $1,20 \pm 0,86$  dans le groupe B et  $1,25 \pm 0,63$  dans le groupe C. Les scores moyens d'extension et de résistance des adhérences ont été significativement plus faibles dans les groupes B et C que dans le groupe A ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ , respectivement), mais aucune différence significative n'a été observée entre les groupes B et C ( $p>0,05$ ). Le score médian de la résistance était de 2 dans le groupe A et de 1 dans les deux autres groupes (Figure 4.4).



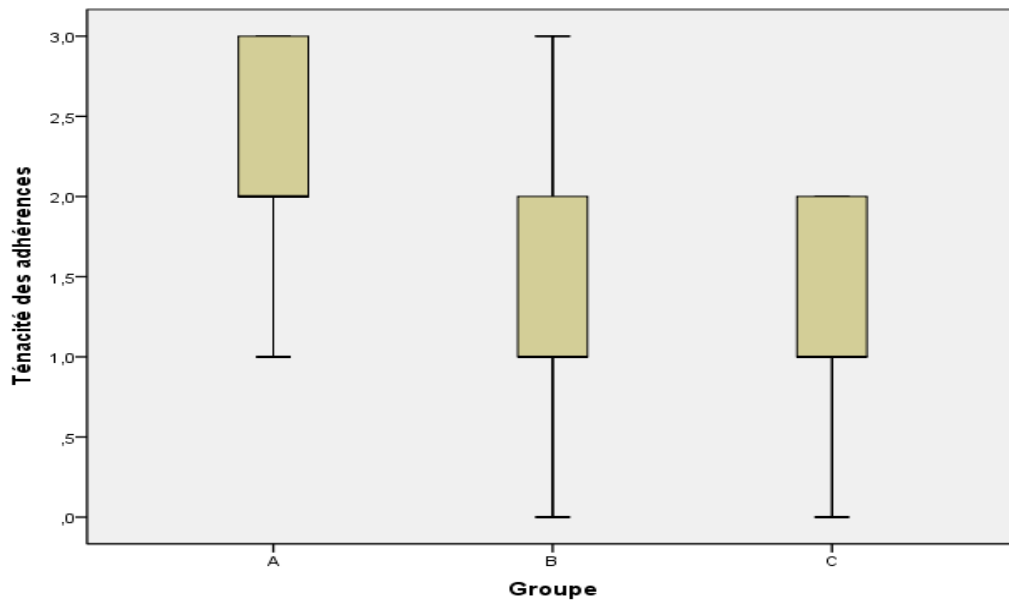


Figure 4.4 : Résistance des adhérences postopératoires

Le score médian de type des adhérences est présenté dans la Figure 4.5. La moyenne par groupe a été mesurée comme suit:  $2,31 \pm 0,67$  dans le groupe A;  $1,20 \pm 0,86$  dans le groupe B et  $1,25 \pm 0,63$  dans le groupe C. Il y avait une différence statistiquement significative entre les groupes A et B ( $p < 0.001$ ) et entre les groupes A et C ( $p < 0.001$ ). Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes B et C ( $p > 0,05$ ).

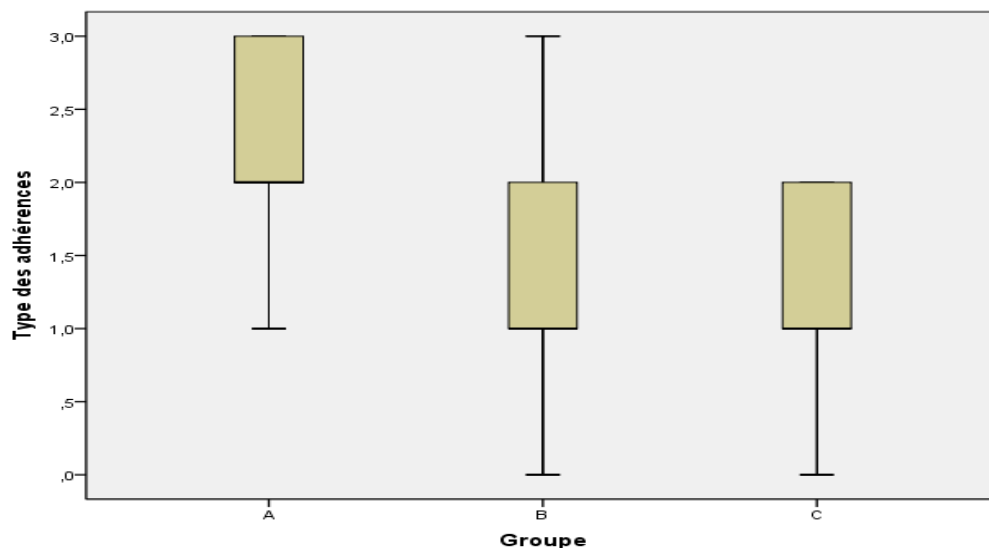


Figure 4.5: Type des adhérences postopératoires

#### 4.4 Discussion

Les adhérences péritonéales résultent en général d'une réaction inflammatoire à un traumatisme, à une infection, ou à tout corps étranger dans la cavité abdominale. Elles constituent une complication majeure en chirurgie abdominale. Elles sont responsables d'une grande morbidité, suite à leurs multiples complications dont beaucoup se manifestent plusieurs années plus tard [11, 68, 101]. Les adhérences postopératoires représentent un véritable problème en chirurgie digestive. La pathogénie des adhérences a largement été étudiée. Néanmoins, aucune stratégie préventive n'a été définie à ce jour. Divers agents ont été étudiés, des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, des antioxydants, des anticoagulants et des fibrinolytiques [95, 96, 102, 103]. Les résultats obtenus avec ces agents sont contradictoires.

Dans cette étude, nous avons constaté l'efficacité du parecoxib, un AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2, dans la prévention des adhérences postopératoires. En effet, sans empêcher complètement la formation des adhérences, l'administration du parecoxib par voie IP ou IM a significativement réduit l'extension et la sévérité des adhérences dans les groupes des rats traités. De plus, 50% d'animaux traités avec le parecoxib n'ont pas développé de manière significative d'adhérences. L'action anti-inflammatoire du parecoxib par son inhibition sélective de la COX-2 contribue certainement aux effets observés. Ainsi, d'autres AINS COX-2 sélectifs ont montré une efficacité dans la prévention des adhérences postopératoires [97, 98, 104]. Guvenal et al. [100] ont observé à ce sujet l'efficacité du nimesulide dans la prévention des adhérences postopératoires. Le nimesulide a réduit la formation des adhérences par une action anti-prostaglandine et par réduction de la production des cytokines « adhésiogéniques ». En outre, il semble que ces AINS COX-2 sélectifs puissent agir tant par voie systémique que par action locale. En effet, Guvenal et al. [100] ont également montré que l'effet préventif de ces AINS était le même quelles que soient les voies d'administration, IP ou IM.

Bien que les différences observées du point de vue type, extension et sévérité des adhérences entre les groupes B et C n'aient pas été significatives, les résultats ont paru être meilleurs tantôt pour l'un, tantôt pour l'autre groupe. Le traumatisme provoqué par des injections IP répétées de parecoxib, pendant cinq jours, pourrait expliquer pour certains résultats (extension des adhérences) la supériorité de la voie intramusculaire. Mais comme dit

ci-haut, les différences observées entre ces deux groupes B et C n'étaient pas statistiquement significatives.

L'efficacité de l'inhibiteur sélectif de COX-2 dans notre modèle expérimental confirme l'importance de la réaction inflammatoire dans la genèse des adhérences postopératoires. De ce fait, le parecoxib peut être indiqué et appliqué dans la prévention des adhérences postopératoires sans effet secondaire particulier, sinon ceux reconnus lors de son usage clinique. Mais Binda et al. [74] n'ont pas trouvé une efficacité des AINS dans la prévention des adhérences, ni spécialement des inhibiteurs sélectifs de COX-2. Cependant, les auteurs tempèrent eux-mêmes leur constat en précisant: "the absence of effect from antiinflammatory drugs was surprising and these data should be interpreted cautiously because results from one species do not necessarily apply to other species" [74].

Dans ce modèle, le parecoxib a été efficace dans la prévention des adhérences postopératoires. De ces résultats, nous recommandons d'autres études expérimentales et cliniques dans le but de comparer l'efficacité du parecoxib à celle d'autres agents de prévention des adhérences, telles que des barrières mécaniques dont l'efficacité même en clinique a été démontrée. Mais l'avantage notable du parecoxib est très certainement son coût faible comparé à celui de certaines barrières dont le « Sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose barrier » (Septrafilm<sup>®</sup>, Genzyme, MA).

## CHAPITRE 5

### MARQUEURS BIOCHIMIQUES DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES

#### 5.1 Introduction

L'inhibition de la fibrinolyse est déterminante dans la pathogénie des adhérences. Cela dépend de l'équilibre entre des activateurs et des inhibiteurs du plasminogène. La fibrinolyse et ses paramètres sont décrits dans le chapitre 1. Rappelons que Le tPA est l'activateur principal du plasminogène. Son action est inhibée par le PAI-1. Ce dernier est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène. Certains auteurs évoquent le fait que une cicatrisation péritonéale normale ou une évolution vers la formation d'adhérences postopératoires pourrait dépendre du rapport des taux de tPA et de PAI-1 [105-107]. Ils ont ainsi proposé l'utilisation des paramètres de la fibrinolyse comme marqueurs ou facteurs de risque des adhérences postopératoires [105-107].

Le but de cette étude est dans un premier temps de doser différents paramètres de la fibrinolyse (essentiellement le tPA, PAI-1) dans notre modèle expérimental des adhérences, de vérifier ensuite des corrélations entre ces paramètres et la sévérité des adhérences formées et enfin d'évaluer des variations de ces paramètres entre les groupes de rats traités avec le parecoxib et le groupe contrôle.

#### 5.2 Méthodes

Les conditions générales de cette étude sont les mêmes que celles du chapitre précédent. Elle a été effectuée sur les mêmes rats de l'étude précédente, avec la même randomisation : (A) groupe contrôle, aucune mesure préventive appliquée ; (B) groupe de rats traités par du parecoxib administré en intrapéritonéal (IP) à la dose de 0,25 mg/kg ; (C) parecoxib administré en intramusculaire (IM) à la dose 0,25 mg/kg. Le reste de la méthodologie est la même (voir chapitre quatre). Nous avons procédé en plus, à des prélèvements sanguins et du liquide péritonéal en trois temps opératoires : Temps 0 (T0, à l'ouverture de la cavité abdominale) ; Temps 90 (T90, prélèvement à la nonantième minute du début de l'intervention) et Jour 10 (J10, prélèvement au dixième jour post opératoire). Dans le groupe C, la première injection IM de parecoxib était réalisée avant la laparotomie et avant le

premier prélèvement sanguin, afin d'évaluer la possibilité d'une prévention des adhérences par injection avant le traumatisme péritonéal.

#### *Prélèvement sanguin :*

Le prélèvement avec un cathéter G24 a été effectué à partir de la veine fémorale, préalablement dénudée. Ce prélèvement s'effectuait dans un rapport de 9/1 (sang et anticoagulant, le citrate). Un ml de sang complet était prélevé et centrifugé. Et 100 µl du surnageant par paramètre de dosage étaient prélevés et conservés à – 80°C.

#### *Prélèvement du liquide péritonéal*

Un rat dans des conditions physiologiques a une faible quantité de liquide péritonéal. Nous versions ainsi chez tout rat, 1 ml de sérum physiologique au début de l'intervention. Nous l'aspirions par la suite, après rinçage de la cavité. Après centrifugation, 100 µl du culot par paramètre à doser étaient prélevés et conservés à – 80°C. Ce premier prélèvement (T0) terminé, nous laissons encore dans la cavité 1 ml du sérum physiologique. Nous le prélevions au T90 dans les mêmes conditions qu'à T0. Le prélèvement au dixième jour (J10), était aussi effectué comme en T0.

#### *Centrifugation :*

La centrifugation a été effectuée par la centrifugeuse micro 5415 C W/Rotor 14000 tours/mn Eppendorf. Elle était réglée à 3000 tours par minutes. Nous centrifugions pendant 10 minutes.

#### *Analyse biochimique :*

Nous avons recouru au dosage de deux paramètres de la fibrinolyse (tPA, PAI-1). Nous avons utilisé la méthode immuno-enzymatique (ELISA en sandwich) avec des kits de la firme pharmaceutique Oxford (Oxford Biomedical Research, Inc, USA). La lecture des résultats a été effectuée par spectrophotométrie avec filtre réglé à 450 nm.

#### *Gradation des adhérences (scores)*

Les adhérences ont été gradées au cours de la seconde laparotomie (voir chapitre 4). La sévérité des adhérences était évaluée par leur résistance.

### *Analyse statistique*

Les données sont décrites en nombre absolu ou en moyenne  $\pm$  écart type. Les analyses statistiques sont effectuées à partir de l'analyse des variances (ANOVA) ou du test non paramétrique de Kruskal-Wallis (par le logiciel SPSS 19, Inc, IL, Chicago, USA). Toute valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative.

## **5.3 Résultats**

Les résultats macroscopiques des adhérences sont ceux du chapitre 4. Nous présentons ici les résultats des ELISA et des corrélations entre ces dosages et les résultats macroscopiques du chapitre précédent.

### *Dosage du tPA*

Le taux moyen de tPA au T0 dans le plasma et dans le liquide péritonéal s'est situé au tour de 1 ng/ml (Tableau 5.1). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les trois groupes d'étude pris ensemble ( $p > 0.05$ ), ni comparés deux à deux, sauf dans deux cas :

- Liquide péritonéal : T90, A vs C,  $p = 0,04$
- Liquide péritonéal : J10, A vs B,  $p = 0,01$

Tableau 5.1 Taux moyen de tPA par groupe

Paramètre	Groupe	Moyenne $\pm$ Ecart type	p
tPA T0 Plasma.	A	1,24 $\pm$ 0,40	0,49
	B	1,16 $\pm$ 0,19	
	C	1,33 $\pm$ 0,32	
tPA T90 Plasma.	A	1,63 $\pm$ 0,61	0,57
	B	1,66 $\pm$ 0,55	
	C	1,39 $\pm$ 0,71	
tPA J10 Plasma.	A	2,15 $\pm$ 0,79	0,37
	B	2,43 $\pm$ 0,62	
	C	3,45 $\pm$ 3,43	
tPA T0 liquide péritonéal	A	0,86 $\pm$ 0,63	0,90
	B	0,80 $\pm$ 0,47	
	C	0,75 $\pm$ 0,50	
tPA T90 liquide péritonéal	A	1,26 $\pm$ 0,15	0,13
	B	1,85 $\pm$ 1,01	
	C	2,41 $\pm$ 1,76	
tPA J10 liquide péritonéal	A	1,50 $\pm$ 0,51	0,03
	B	2,82 $\pm$ 1,40	
	C	2,09 $\pm$ 0,79	

Dans chacun de trois groupes, le taux de tPA a augmenté entre T0, T90 et J10 (Figures 5.1 et 5.2). Mais aucune différence significative n'a été constatée entre ces trois groupes ( $p > 0.05$ ).

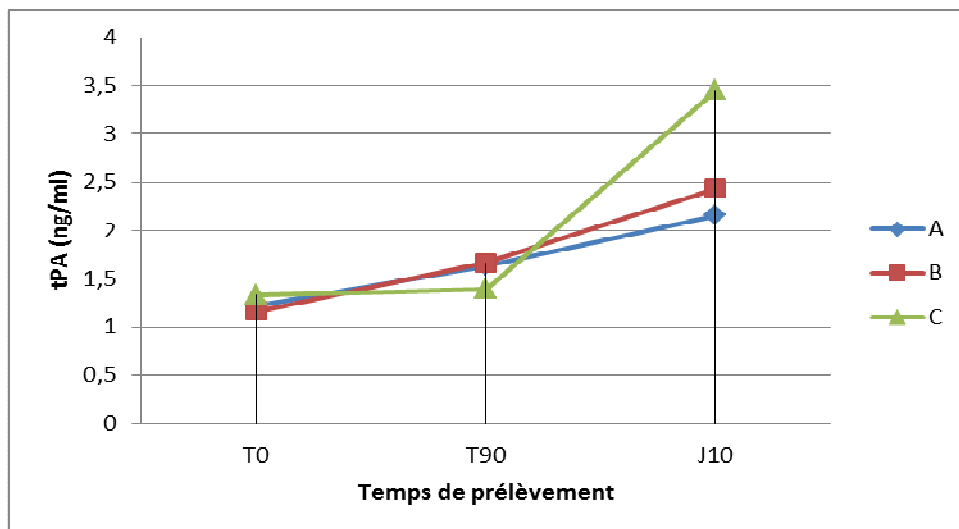


Figure 5.1 Variation du taux plasmatique de tPA

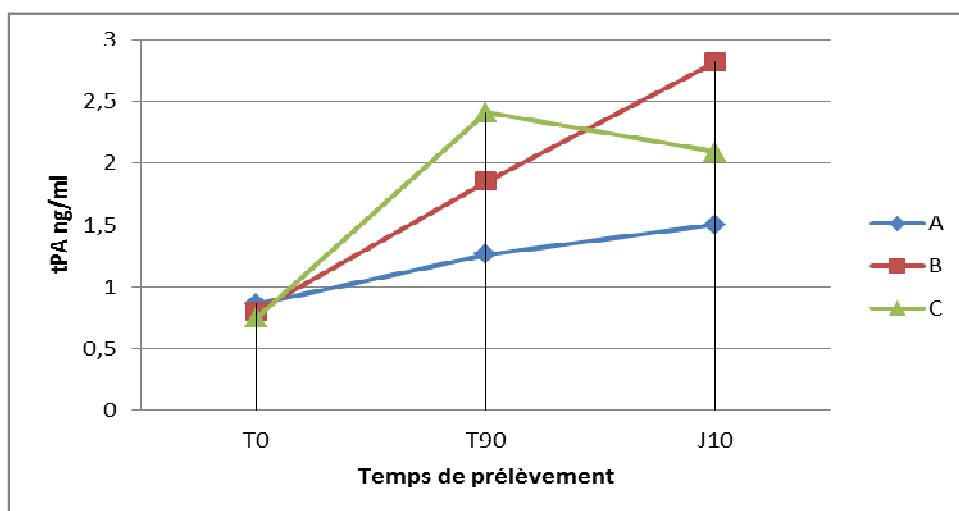


Figure 5.2 Variation du taux de tPA dans le liquide péritonéal

### *Dosage du PAI-1*

Le taux moyen de PAI-1 dans le plasma et le liquide péritonéal est présenté dans le tableau 5.2. Des différences statistiquement significatives ont été observées entre certains groupes, particulièrement à T90 (Tableau 5.2). Le taux moyen de PAI-1 a aussi varié entre les trois temps opératoires (Figure 5.3 et 5.4) et différemment selon chaque groupe (plus dans le groupe A).



Tableau 5.2 : Taux moyen de PAI-1 par groupe

Paramètre	Groupe	Moyenne $\pm$ Ecart type	P
PAI-1 T0 plasma	A	6,26 $\pm$ 1,80	0,00
	B	6,78 $\pm$ 0,35	
	C	2,87 $\pm$ 3,02	
PAI-1 T90 plasma	A	10,89 $\pm$ 4,82	0,00
	B	7,02 $\pm$ 0,79	
	C	2,8 $\pm$ 2,93	
PAI-1 J10 plasma	A	9,15 $\pm$ 7,58	0,01
	B	6,2 $\pm$ 0,60	
	C	2,65 $\pm$ 3,07	
PAI-1 T0 liquide péritonéal	A	4,04 $\pm$ 1,14	0,85
	B	4,25 $\pm$ 0,75	
	C	4,23 $\pm$ 0,75	
PAI-1 T90 liquide péritonéal	A	7,09 $\pm$ 2,54	0,00
	B	3,98 $\pm$ 0,99	
	C	4,32 $\pm$ 0,95	
PAI-1 J10 liquide péritonéal	A	6,82 $\pm$ 2,85	0,09
	B	5,47 $\pm$ 0,66	
	C	5,18 $\pm$ 0,74	

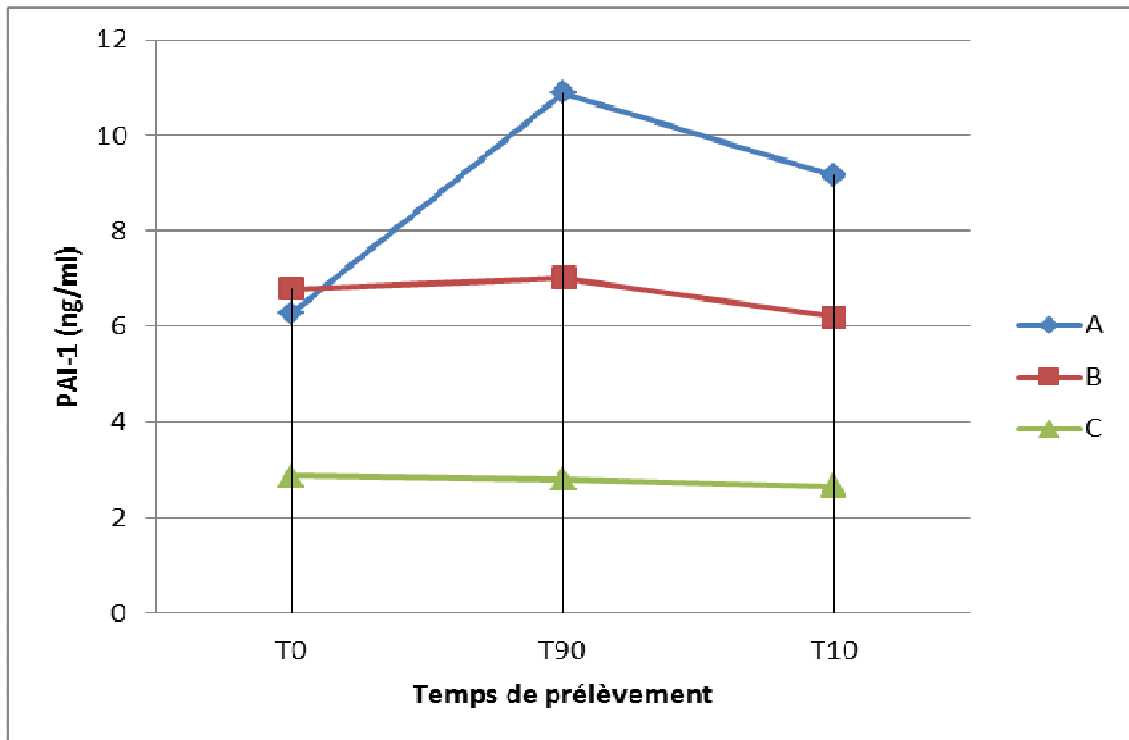


Figure 5.3 : Variation du taux plasmatique de PAI-1

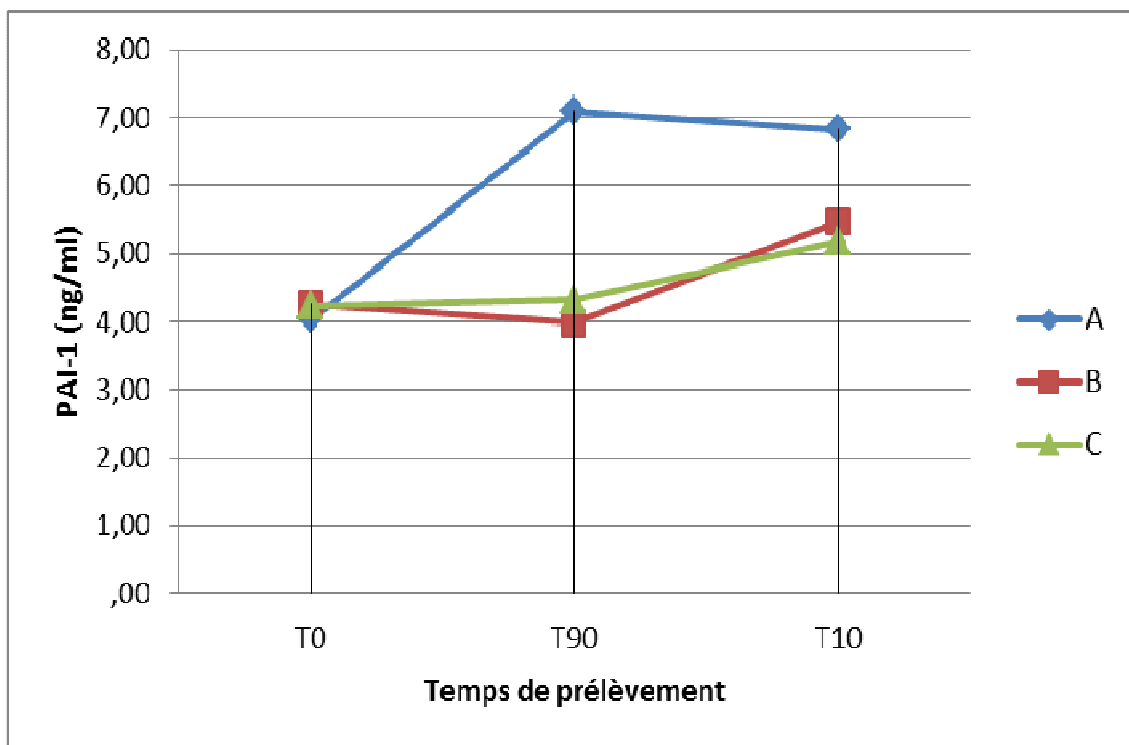


Figure 5.4 : Variation du taux de PAI-1 dans le liquide péritonéal

En outre, les différences entre groupes, comparés deux à deux ont été significatives, particulièrement à T90, et davantage entre les groupes d'animaux traités (B et C) et le groupe contrôle A (Tableau 5.3).

Tableau 5.3 : Comparaison multiple des moyennes entre groupes.

Variable dépendante	(I) Groupe VS (J) Groupe		Différence de moyennes (I-J)	Erreur standard	p
PAI-1 T0 plasma	A	B	-0,52	0,94	0,59
	A	C	3,39	0,94	0,00
	B	C	3,91	0,92	0,00
PAI-1 T90 plasma	A	B	3,87	1,48	0,01
	A	C	8,08	1,48	0,00
	B	C	4,21	1,43	0,01
PAI-1 J10 plasma	A	B	2,95	2,11	0,17
	A	C	6,5	2,11	0,00
	B	C	3,55	2,05	0,10
PAI-1 T0 liquide péritonéal	A	B	-0,21	0,41	0,61
	A	C	-0,19	0,41	0,65
	B	C	0,02	0,4	0,95
PAI-1 T90 liquide péritonéal	A	B	3,11	0,74	0,00
	A	C	2,78	0,74	0,00
	B	C	-0,33	0,72	0,65
PAI-1 J10 liquide péritonéal	A	B	1,35	0,77	0,09
	A	C	1,65	0,77	0,04
	B	C	0,29	0,75	0,70

#### *Extension et sévérité des adhérences vs taux moyens de tPA et PAI-1*

Les scores d'extension et de résistance des adhérences (chapitre 4) ont été significativement plus faibles dans les groupes B et C que dans le groupe contrôle ( $p=0.001$  et  $p<0.001$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes B et C ( $p>0,05$ ). Dans le tableau 5.4, nous présentons les résultats des corrélations entre la résistance des adhérences et les taux moyens de tPA et PAI-1.

Tableau 5.4 : Corrélation de la résistance des adhérences et les taux moyens de tPA et PAI-1

Paramètre	Prélèvement	Temps	résistance des adhérences		Extension des adhérences	
			r	p	r	p
tPA	Plasma	T90	0,23	0,22	0,42	0,02
	Liquide Péritonéal.	T90	-0,46	0,01	-0,3	0,1
PAI-1	Plasma	T90	0,51	0,01	0,4	0,03
	Liquide péritonéal	T90	0,53	0,00	0,42	0,02

(r : coefficient de corrélation)

Les corrélations entre les taux moyens de tPA (dans le liquide péritonéal à T90) et la sévérité des adhérences étaient négatives (-r). Mais la variation du taux de PAI-1 était corrélée positivement (r) avec la résistance des adhérences, et cela de manière significative. En général, les corrélations n'ont pas été significatives à T0, ni au J10.

## 5.4 Discussion

La pathogénie des adhérences est liée à l'équilibre entre les activateurs et les inhibiteurs de la fibrinolyse, principalement entre les activateurs et des inhibiteurs du plasminogène [2, 108]. Beaucoup d'études ont été menées sur le dosage des facteurs de la fibrinolyse. Leurs résultats montrent principalement que le déséquilibre du rapport tPA/PAI-1 serait important dans la formation des adhérences postopératoires [2, 107-109]. Ainsi, certains auteurs proposent, à l'instar des maladies cardio-vasculaires et du diabète, d'utiliser ces paramètres comme facteurs de risque des adhérences postopératoires [105-107]. Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a établi des critères certains, voir une échelle de risque.

Au cours de notre étude, nous avons évalué deux paramètres, le tPA et le PAI-1. Des variations dans le sens de la hausse ont été observées entre les trois temps opératoires

(particulièrement pour le PAI-1). Des auteurs ont parlé d'une diminution relative du tPA (comparée à l'augmentation absolue de PAI-1) [43, 108, 110]. Nos résultats rejoignent ce constat. En effet, bien que augmenté, le taux moyen du tPA ne s'est pas différencié significativement entre les groupes, ni suivant la sévérité des adhérences observées. Par contre, une nette corrélation a été observée entre les variations du PAI-1 est la sévérité des adhérences. Holmadahl et al. [108] ainsi que Hellebrekers et al. [107] ont trouvé des variations significatives de tPA et PAI-1 dans le plasma et le liquide péritonéal. Hellebrekers et al. [107] ont de plus observé comme nous une corrélation entre ces variations et l'extension des adhérences postopératoires.

La survenue des adhérences postopératoires est un phénomène pathogénique local, péritonéal. Dans notre étude, des corrélations significatives ont été plus observées entre les adhérences postopératoires et les prélèvements péritonéaux que plasmatiques. Ces observations semblent confirmer le constat de plusieurs auteurs à ce sujet [43, 108]. Il est établi que le déséquilibre observé est un phénomène local. La fibrinolyse est inhibée au site du traumatisme, par l'action des inhibiteurs du plasminogène. En effet, dans des conditions physiologiques, les activateurs du plasminogène, tPA en particulier, ont une haute affinité pour la fibrine. Ils se lient à des récepteurs spécifiques qui exposent un site de liaison du plasminogène sur la surface de la molécule de fibrine. Le taux d'activation de plasminogène est ainsi rehaussé en présence de la fibrine. En son absence, le tPA est un faible activateur du plasminogène [41, 42]. Il en résulte une activation importante du plasminogène au site où cela le requiert, sans activation systémique. Et l'action des inhibiteurs porte sur des activateurs liés à la fibrine. L'inhibition de la fibrinolyse est donc plus un phénomène local, au site du traumatisme, qu'un phénomène général, systémique [43, 108].

Dans notre série, des corrélations étaient négatives entre le tPA et la sévérité des adhérences. La croissance du taux de tPA était en effet, inversement proportionnelle à la sévérité des adhérences. Au contraire, la croissance du taux de PAI-1 a positivement corréllée avec la sévérité des adhérences. Hellebrekers et al. [107] ont trouvé comme nous, une corrélation entre les variations PAI-1 et l'extension des adhérences postopératoires. Ce constat confirme donc les données de la littérature selon lesquelles le rapport tPA/PAI-1 est déterminant dans la pathogénie des adhérences [2, 40, 108, 109]. Les variations de ces paramètres sont fonction du temps écoulé. Holmadahl et al. [108] ont observé une corrélation entre les taux tPA et la durée de l'intervention chirurgicale. Dans notre série des variations

significatives ont été observées à la 90<sup>ème</sup> minute. Mais nous croyons que des variations devant déterminer la formation et la sévérité des adhérences ne sont pas précoces. Plus une intervention (traumatisme) perdure, plus grandes sont ces variations, et plus grand le risque des adhérences.

Les paramètres de la fibrinolyse et de l'inflammation peuvent être utilisés comme facteurs de risque des adhérences postopératoires. Ivarsson et al. [105] ainsi que Holmadahl et al. [108] l'avaient déjà évoqué. Hellebrekers et al. [107] ont en plus trouvé une grande corrélation entre la protéine C réactive (CRP), le PAI-1 et l'extension des adhérences postopératoires.

Il est ainsi possible d'établir une échelle de risque à partir de ces paramètres. Et si des équivalences en valeur prédictive de risque étaient établies entre les paramètres de la fibrinolyse (rapport tPA/PAI-1, interleukines, facteurs de croissance...), en général coûteux et complexes dans leur réalisation, et des paramètres de l'inflammation (notamment vitesse de sédimentation globulaire, CRP), l'évaluation du risque des adhérences, particulièrement dans des pays émergents, serait possible. Cela aura aussi un grand avantage quant à l'évaluation de différents moyens de prévention des adhérences postopératoires. Dans notre étude, des rats traités avec le parecoxib ont présenté de taux moins élevés de PAI-1, comme marqueur des adhérences. Néanmoins, cette constatation doit être confirmée par d'autres études cliniques prospectives.

## CHAPITRE 6

### EFFETS SECONDAIRES DU PARECOXIB SUR LES SUTURES DIGESTIVES

#### 6.1 Introduction

La prise en charge des adhérences postopératoires continue à poser problème, tant qu'aucun agent n'a encore été établie comme moyen idéal de leur prévention [4]. Au cours de l'étude présentée au chapitre 4, nous avons montré l'efficacité du parecoxib dans la prévention des adhérences postopératoires. Cette étude a porté sur un modèle animal et a concerné la prévention des adhérences après cautérisation de la paroi abdominale. Mais qu'en est-il de son usage lors d'une chirurgie intestinale ? En effet, bien que ce médicament ait été efficace dans notre modèle animal, il nous a été difficile de juger de ses effets secondaires sur la cicatrisation, particulièrement après suture intestinale. Son usage ne pourrait-il pas provoquer des lâchages des anastomoses intestinales ? Le « sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose barrier » (Seprafilm<sup>®</sup>, Genzyme, MA), une barrière mécanique dont l'efficacité dans certaines circonstances est prouvée, est par exemple contre-indiquée pour toute chirurgie d'anastomose intestinale, vu le risque de lâchage des sutures digestives que son application peut induire [111].

Dans ce chapitre nous avons évalué les effets secondaires du parecoxib sur les sutures intestinales lors de son usage dans la prévention des adhérences.

#### 6.2 Méthodes

L'étude a été menée dans des mêmes conditions de maintenance et de lieu (au centre CREDEC) que celui de l'étude précédente et cela, après approbation du protocole par le comité d'éthique animale Institutionnel. Des rats mâles Sprague-Dawley, pesant 350 à 450 g, ont été utilisés dans cette expérimentation.

##### *Protocole expérimental*

Vingt rats mâles ont été randomisés en deux groupes de dix. Ils ont subi une première chirurgie de résection caecale. Dans ce modèle expérimental, nous avons secondairement appliqué un AINS, le parecoxib, afin de déterminer ses effets secondaires sur les sutures digestives. Les groupes d'étude ont été randomisés de la manière suivante: (A) groupe contrôle dans lequel aucune mesure préventive n'a été appliquée ; (B) groupe des rats ayant bénéficié de parecoxib (0,25mg/kg de poids corporel) administré en intrapéritonéal (IP).

Toutes les interventions chirurgicales et l'euthanasie ont été exécutées sous anesthésie générale, par injection intrapéritonéale du pentobarbital (*Nembutal*<sup>®</sup>, 25-35mg/kg de poids corporel).

#### *Première chirurgie*

Les rats ont été anesthésiés, rasés et fixés sur une petite table opératoire en décubitus dorsal. Après une laparotomie médiane, le caecum a été réséqué et colon ascendant a été suturé au fil non résorbable 4-0, par deux points séparés. Conformément à la randomisation, les rats du groupe B ont reçu 100 µg de parecoxib dans la cavité péritonéale juste après la résection et suture intestinale, et deux fois par jour pendant les cinq premiers jours postopératoires. Nonante minutes après le début de l'intervention, la cavité abdominale était fermée en deux plans, sans suture péritonéale, avec un fil non résorbable 3-0.

#### *Seconde laparotomie*

Les animaux ont été gardés et observés dans des conditions requises, dans le service d'animalerie. Après dix jours, tous les animaux ont subi une seconde intervention sous anesthésie générale. Une laparotomie médiane, xypho-pubienne, a été pratiquée et toute la cavité abdominale en général et le colon ascendant en particulier ont été explorés, à la recherche des signes d'infection péritonéale et/ou du lâchage des points des sutures intestinales : suppuration abdominale ou présence des matières fécales dans l'abdomen. A la fin de l'expérimentation, les animaux ont été euthanasiés par exsanguination sous anesthésie générale.

#### *Gradation des adhérences (scores)*

Les adhérences ont été gradées au cours de la seconde laparotomie. La présence ou l'absence des adhérences a été enregistrée et gradée de la même manière que dans l'étude précédente tel que décrit dans le chapitre 4.

#### *Analyse statistique*

Les données sont présentées en nombre absolu, médiane ou en moyenne  $\pm$  écart type. Les résultats sur la médiane et les quartiles sont présentés en graphique (Boxplot). Les analyses statistiques ont été effectuées à partir du logiciel SPSS-19 (Spss Inc, Chicago, IL, USA) et Epi info, version 3.3.2 (CDC, Atlanta, GA) sur office Windows XP. Les différences



entre groupes ont été établies par les tests de Khi-2 et de Fisher. Toute valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative.

### 6.3 Résultats

#### *Evolution postopératoire*

Tous les rats ont survécu à l'expérimentation, et aucun animal de ces deux groupes d'étude n'a présenté une infection ou déhiscence pariétale (éviscération ou éventration). Nous n'avons pas non plus observé de suppuration abdominale, ni de lâchage des fils de suture au niveau colique. Aucune complication postopératoire, outre les adhérences, n'a donc été observée.

#### *Formation des adhérences postopératoires*

Au total, quinze rats ont développé des adhérences, respectivement 10 (100%) dans le groupe A et 5 (50%) dans le groupe B ( $p < 0,05$ ). Du point de vue formation des adhérences au site du traumatisme (colon ascendant), quatorze rats en ont développé : 10 (100%) dans le groupe A et 4 (40%) dans le groupe B ( $p < 0,05$ ). Onze rats au total ont développé des adhérences au niveau de la cicatrice médiane de laparotomie, respectivement 6 (60%) dans le groupe A et 5 (50%) dans le groupe B ( $p > 0,05$ ).

#### *Nombre des adhérences*

Au total 57 adhérences ont été formées dans les deux groupes d'étude : 39 dans le groupe A et 18 dans le groupe B. Les moyennes des nombres des adhérences par groupe ont été :  $2,60 \pm 2,71$  dans le groupe A et  $1,30 \pm 1,49$  dans le groupe B ( $p > 0,05$ ). La répartition des données en quartiles est présentée dans la Figure 6.1.

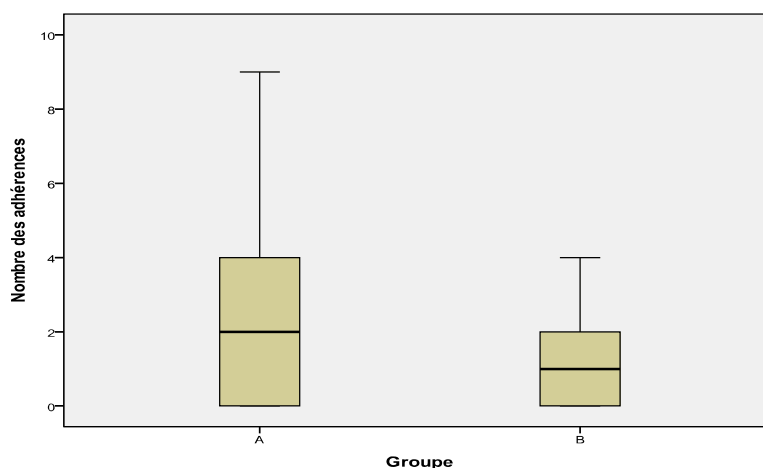


Figure 6.1: Nombre total des adhérences par groupe de rats

Au niveau de la suture colique, 26 adhérences ont été formées (médiane et répartition en quartiles : Figure 6.2) : 21 dans le groupe A, 5 dans le groupe B. Les moyennes observées étaient de  $2,10 \pm 1,19$  dans le groupe A et  $0,30 \pm 0,48$  dans le groupe B. La différence observée entre ces deux groupes était significative ( $p < 0,001$ ).

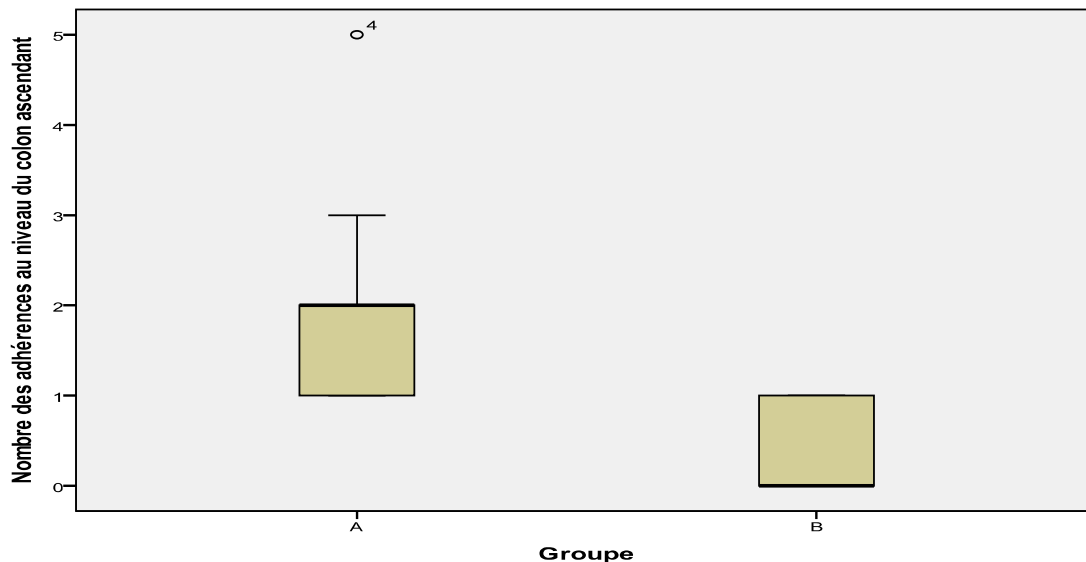


Figure 6.2: Nombre des adhérences au site du traumatisme, par groupe de rats

#### *Quantification des adhérences*

Les scores moyens d'extension des adhérences étaient de  $3,06 \pm 1,16$  dans le groupe A et de  $1,30 \pm 1,60$  dans le groupe B ( $p < 0,01$ ). Les scores médians sont présentés dans la Figure 6.3.

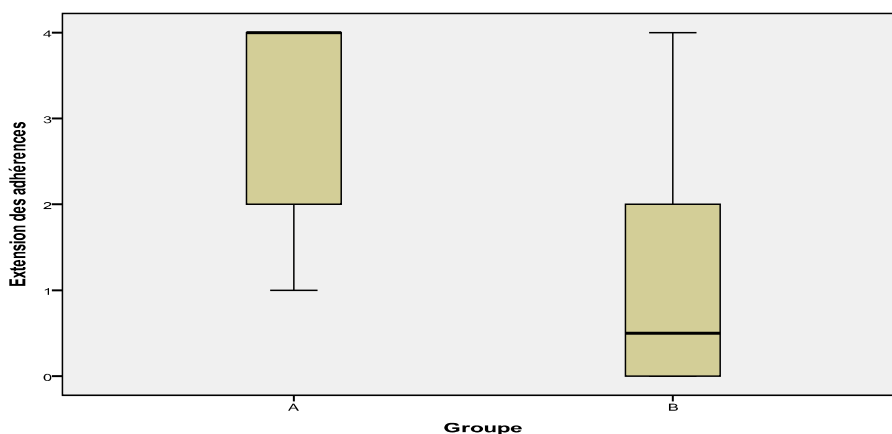


Figure 6.3: Extension des adhérences sur le site de traumatisme (colon suturé)

La résistance (sévérité) des adhérences a été évaluée de la manière suivante :  $1,97 \pm 0,71$  dans le groupe A et  $1,08 \pm 0,71$  dans le groupe B ( $p < 0.0001$ ).

## 6.4 Discussion

Divers agents de prévention des adhérences ont été expérimentés à travers le monde. Non seulement aucune unanimité n'est acquise sur des moyens efficaces de leur prévention, mais certains agents trouvés efficaces sont contre-indiqués lors de certaines interventions en chirurgie abdominale. Le Seprafilm<sup>®</sup> est par exemple contre-indiqué pour toute chirurgie d'anastomose intestinale [111].

Les agents chimiques empêchent généralement l'organisation d'une fibrine stable par inhibition de la prolifération fibroblastique. De nombreuses molécules sont utilisées pour inhiber cette prolifération : des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), des vitamines, des corticostéroïdes, des antihistaminiques, des antibiotiques, des agents fibrinolytiques, des anticoagulants, des antioxydants, des hormones, et des immunosuppresseurs sélectifs [111]. Les AINS ont réduit des adhérences péritonéales dans quelques modèles animaux (le rat [100], le lapin [74, 99]) par inhibition de la synthèse des prostaglandines et du thromboxane [6]. Ils diminuent la perméabilité vasculaire, contrecarrent l'action des inhibiteurs de la plasmine, empêchent la coagulation et l'agrégation plaquettaire, et enfin rehaussent la fonction des macrophages [6]. Quelques anti-inflammatoires dont les inhibiteurs sélectifs de cyclo-oxygénase-2 seraient efficaces dans la prévention des adhérences [112], mais leurs possibles effets secondaires sur les sutures digestives sont peu documentés.

Si une restriction de certains anti-inflammatoires dont des corticoïdes est recommandée lors de toute chirurgie imposant des sutures digestives ou autres, les AINS ne présentent pas en général un tel risque. Certaines réticences à l'utilisation des AINS seraient ainsi non fondées. Il n'existe pas de données démontrant l'altération des sutures digestives par l'utilisation des AINS en période périopératoire [113]. Certaines équipes internationales de chirurgie viscérale recommandent d'ailleurs depuis des années l'utilisation systématique des AINS après chirurgie colique [113]. Mais certains chirurgiens s'interrogent toujours sur les conséquences des AINS classiques sur la cicatrisation des sutures digestives. En effet, même si les données cliniques sont nulles, il existe quelques études expérimentales suggérant un

impact des AINS classiques sur des modèles de cicatrisation chez l'animal [114, 115]. Cependant, le risque paraît faible voire nul pour les AINS sélectifs.

Nous avons expérimenté dans cette étude les effets secondaires du parecoxib dans la prévention des adhérences postopératoires. Les résultats du point de vue prévention des adhérences ont été meilleurs dans le groupe des rats qui en ont bénéficié, par rapport aux rats du groupe contrôle. Cela a rejoint dans l'ensemble, les résultats de notre première étude expérimentale sur le parecoxib présenté dans le chapitre 4. En outre, son utilisation n'a entraîné aucune complication postopératoire, tant du point de vue cicatrisation pariétale que digestive. Pour les célécoxib par exemple, en utilisant un modèle de dépôt de collagène chez le rat, il a été observé que l'inhibiteur sélectif ne modifiait pas le dépôt de collagène alors même que l'AINS classique limitait ce phénomène [114]. Nos résultats confirment aussi ce fait et montrent l'avantage que pourrait avoir le parecoxib dans la prévention des adhérences, sans crainte d'effets secondaires sur la cicatrisation.

Toutefois, notre expérimentation s'est effectuée dans des conditions optimales, chez des rats en bonne santé. Rien ne permet ainsi d'affirmer de manière certaine qu'aucun trouble de cicatrisation ne peut survenir chez des patients à état général altéré et de co-morbidité. Cela constitue une problématique pour d'autres études ultérieures.

## CHAPITRE 7

### PREVENTION DES ADHERENCES POSTOPERATOIRES PAR UNE BARRIERE MECANIQUE, LE SEPRAFILM : EXEMPLE DE LA PROTHESE INTRAPERITONEALE SEPRAMESH

#### 7.1 Introduction

Les résultats des études sur les moyens de prévention des adhérences sont en général contradictoires. Mais de tous ces moyens, les barrières mécaniques semblent donner les résultats les plus satisfaisants [111]. Au cours de notre étude décrite dans le chapitre 4, nous avons mis en évidence l'efficacité d'un AINS, le parecoxib, dans la prévention des adhérences postopératoires. Dans la présente expérimentation, nous l'avons comparé à un autre moyen de prévention des adhérences, une barrière mécanique Sepramesh<sup>®</sup> (Genzyme Corp., Cambridge, Massachusetts). Sepramesh<sup>®</sup> est une prothèse utilisée dans des cures herniaires dont les éviscérations et éviscération. Il est pourvu d'une face anti-adhérence constituée de Seprafilm<sup>®</sup> permettant de diminuer le risque d'adhérence péritonéale sur la prothèse.

#### 7.2 Méthodes

L'étude a été menée dans les mêmes conditions de lieu (au centre CREDEC) et d'expérimentation que celles de l'étude sur la prévention des adhérences par le parecoxib (chapitre 4). Des rats mâles de race Sprague-Dawley, pesant 350 à 450 g, ont également été utilisés dans cette expérimentation.

##### *Protocole expérimental*

Quarante rats mâles ont été randomisés en quatre groupes de dix. Ils ont subi une première chirurgie devant créer une lésion péritonéale (cautérisation péritonéale au bistouri électrique unipolaire), dans le but de provoquer des adhérences. A partir de ce modèle expérimental, nous avons secondairement appliqué un moyen de prévention des adhérences, soit le parecoxib, soit le Sepramesh<sup>®</sup>, soit encore le Sepramesh<sup>®</sup> associé au parecoxib. Les groupes d'étude ont été formés de la manière suivante:

- (A) groupe contrôle, aucune mesure préventive appliquée ;
- (B) groupe des rats chez qui Sepramesh<sup>®</sup> a été appliqué ;
- (C) Sepramesh<sup>®</sup> associé au parecoxib administré en intrapéritonéal (IP).
- (D) parecoxib en intramusculaire (IM).

### *Première chirurgie*

La première chirurgie inductrice des adhérences est identique à celle de l'étude sur le parecoxib du chapitre 5. De plus, et conformément à la randomisation des groupes de la présente étude, différents moyens de prévention ont été utilisés. Le Sepramesh<sup>®</sup> a été découpé de manière circonférentielle (Figure 7.1), sur un diamètre de 2 cm, afin de couvrir complètement la lésion péritonéale de 1,5 cm de long. Il a en outre été fixé au péritoine par deux points de sutures au fil non résorbable 4-0 (Figure 7.2). La fixation s'est effectuée en piquant sur les fibres de la prothèse, sans lésion de la membrane anti-adhérence. Dans le groupe C, 100 µg de parecoxib ont en plus été injectés dans la cavité péritonéale, juste après fixation de Sepramesh<sup>®</sup>, et deux fois par jour pendant les cinq premiers jours postopératoires. Dans le groupe D, le parecoxib 100 µg (0,25 mg/kg) ont été administrés par voie intramusculaire (une fois en peropératoire, juste après la lésion péritonéale et deux fois par jours, pendant les cinq premiers jours postopératoires). Nonante minutes après, la cavité abdominale a été fermée en deux plans, sans suture péritonéale, avec un fil non résorbable 3-0.



Figure 7.1



Figure 7.2

Figure 7.1 et 7.2: Sepramesh<sup>®</sup> découpé de manière circulaire et fixé au péritoine.  
(Sepramesh<sup>®</sup> : plaque de polypropylène recouverte d'une couche de Seprafilm)

### *Seconde laparotomie*

La seconde laparotomie d'évaluation et de gradation des adhérences a été exécutée de la même manière que celle effectuée lors de l'expérimentation de la prévention par le parecoxib seul tel que décrit dans le chapitre 4.

### *Gradation des adhérences (scores)*

Les adhérences ont été gradées au cours de la seconde laparotomie. La présence ou l'absence des adhérences a été enregistrée et gradée de la même manière que cela a été effectué dans l'étude décrite dans le chapitre 4. La sévérité des adhérences était fonction de leur résistance.

### *Analyse statistique*

Les données sont présentées en nombre absolu, en moyenne  $\pm$  écart type et en médiane (intervalle interquartile). La différence entre groupes a été établie par le test de  $\text{Khi}^2$  ou le test Fisher. D'autres tests statistiques ont été effectués par l'analyse des variances (ANOVA) ou par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis, grâce au logiciel SPSS-19 (Spss, Inc, Chicago, IL, USA). Toute valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative.

## **7.3 Résultats**

### *Evolution postopératoire et taux de mortalité*

Deux rats sur quarante sont morts de manière précoce, à l'induction de l'anesthésie : un rat du groupe A et un autre du groupe C ( $p > 0,05$ ). Ces deux rats ont été exclus de l'analyse des résultats. Aucune autre complication n'a été observée, pas d'infection pariétale ni de hernie incisionnelle (éviscération ou éventration). Nous n'avons pas non plus observé de suppuration dans la cavité abdominale.

### *Formation des adhérences postopératoires*

Au total, trente-quatre rats ont développé des adhérences, respectivement 9 (100%) dans le groupe A, 10 (100%) dans le groupe B, 8 (89%) dans le groupe C et 5 (50%) dans le groupe D ( $p < 0,01$ ). Du point de vue formation des adhérences au site du traumatisme (lésion péritonéale), trente-deux rats en ont développé : 9 (100%) dans le groupe A et 10 (100%) dans le groupe B, 7 (78%) dans le groupe C et 5 (50%) dans le groupe D ( $p < 0,05$ ). Il faut noter que les adhérences au site de traumatisme dans les groupes B et C ont été observées principalement sur les bordures de la plaque de Sepramesh<sup>®</sup>. Aucune adhérence n'a été formée directement sur la lésion péritonéale qui était couverte complètement par la plaque (Figures 7.3, 7.4 et 7.5).

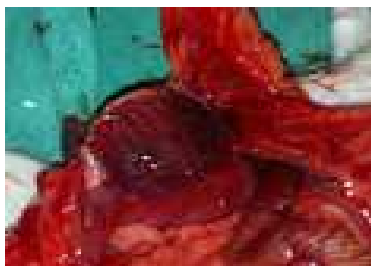


Figure 7.3



Figure 7.4



Figure 7.5

Figures 7.3 et 7.4: Adhérences formées sur le bord de plaque de Sepramesh®

Figure 7.5: Plaque de Sepramesh® sans aucune adhérence

#### *Nombre des adhérences*

Au total 100 adhérences ont été formées dans les quatre groupes d'étude : 26 dans le groupe A, 36 dans le groupe B, 20 dans le groupe C et 18 dans le groupe D. Les moyennes des nombres des adhérences par groupe ont été :  $2,89 \pm 1,45$  pour le groupe A,  $3,60 \pm 1,07$  pour le groupe B,  $2,22 \pm 1,09$  pour le groupe C,  $0,90 \pm 1,10$  pour le groupe D ( $p < 0,001$ ). Les différences des moyennes entre groupes étaient : A vs B ( $p > 0,05$ ) ; A vs C ( $p > 0,05$ ) ; A vs D ( $p < 0,01$ ) ; B vs C ( $p < 0,01$ ) ; B vs D ( $p < 0,001$ ) et C vs D ( $p < 0,05$ ). Le nombre médian par groupe est présenté dans la Figure 7.6.

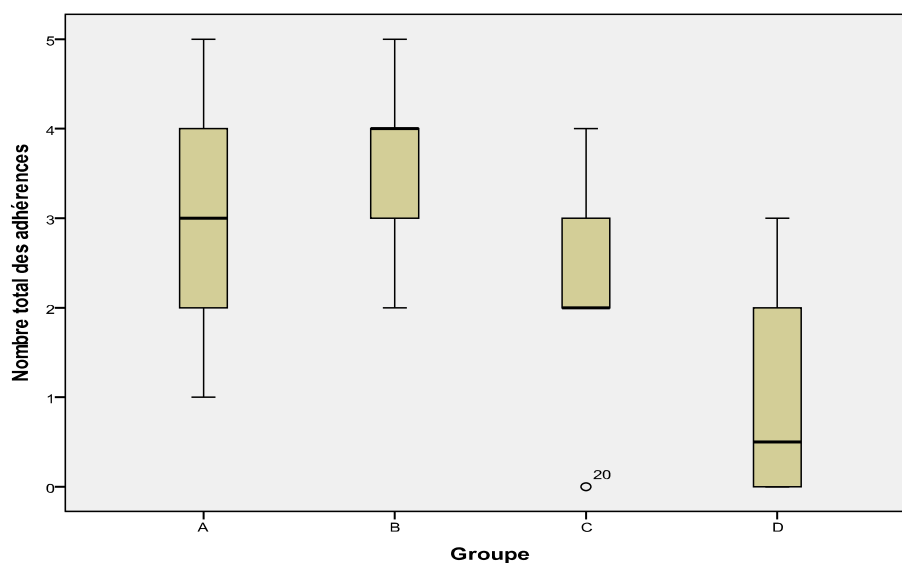


Figure 7.6: Nombre total des adhérences par groupe de rats



### Quantification des adhérences

Les scores moyens d'extension des adhérences étaient :  $2,56 \pm 1,81$  dans le groupe A ;  $2,00 \pm 1,24$  dans le groupe B ;  $1,33 \pm 1,22$  dans le groupe C ;  $0,70 \pm 0,94$  dans le groupe D ( $p < 0,05$ ). Le groupe A a présenté le plus grand score médian d'extension des adhérences (Figure 7.7).

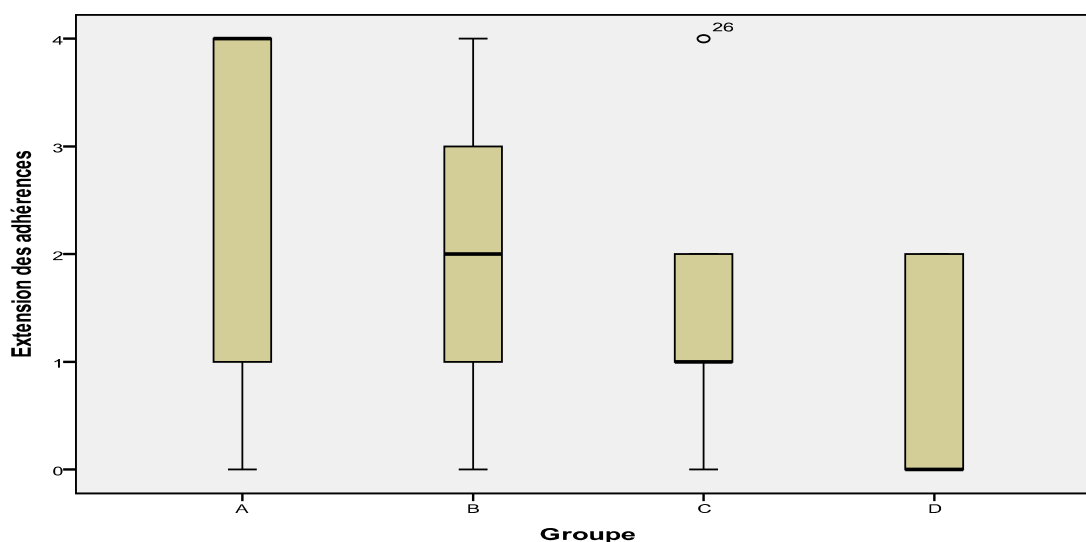


Figure 7.7: Extension des adhérences sur le site de traumatisme

Le score moyen de résistance des adhérences postopératoires a été mesuré de la manière suivante:  $2,31 \pm 0,67$  dans le groupe A ;  $1,64 \pm 0,76$  dans le groupe B ( $p < 0,0001$ );  $1,60 \pm 0,68$  dans le groupe C ;  $1,50 \pm 0,67$  dans le groupe D ( $p < 0,05$ ).

## 7.4 Discussion

Plusieurs agents de prévention des adhérences sont expérimentés et appliqués à travers le monde. Nous avons comparé dans cette étude trois moyens : une barrière mécanique, le Sepramesh<sup>®</sup>, un AINS sélectif, le parecoxib et une association de ces deux moyens. Nos résultats dans l'ensemble ont été meilleurs lors de leur usage que dans le groupe contrôle. Mais si l'utilisation de Sepramesh<sup>®</sup> a permis d'éviter complètement la survenue des adhérences au site du traumatisme, il n'en a pas prévenu sur ses bords. Des pièces de Sepramesh<sup>®</sup> ont été préparées (pièce de 2 cm de diamètre) avant mise en place et fixation par deux points de suture (fil non résorbable). Les bords de cette membrane semblent s'être comportés en corps étrangers dans la cavité abdominale, devenant sources secondaires des

adhérences péritonéales. Cette situation déjà constatée par d'autres auteurs [116], vient confirmer les recommandations d'une bonne barrière mécanique. Ce que ne semblait pas constituer notre Sepramesh<sup>®</sup> découpé. Ce phénomène est certainement lié aux bords retravaillés par notre équipe et à la suture utilisée pour le maintenir en place. En effet, des liquides ou des barrières mécaniques solides peuvent empêcher la formation des adhérences postopératoires, en gardant séparées des surfaces péritonéales pendant les 5-7 jours nécessaires à la ré-épithélialisation péritonéale. Ces barrières préviennent ainsi le contact entre les surfaces péritonéales lésées pendant les premiers jours critiques de la cicatrisation. Mais une barrière idéale doit être biodégradable, non nocive, non-inflammatoire, non-immunogène. Elle doit persister pendant la phase critique de la « mésothélialisation », doit se maintenir en place sans sutures ni agrafes, rester active en présence du sang et être d'application rapide et facile [102, 117]. Elle ne doit pas interférer avec le processus de guérison tissulaire, ni favoriser une infection. Elle ne doit pas non plus être source ou cause des adhérences péritonéales. Les barrières sont considérées actuellement comme des agents les plus efficaces dans la prévention des adhérences postopératoires.

Concernant les barrières mécaniques solides, il existe des films non-absorbables et bio-absorbables, des gels ou des membranes solides. Les barrières mécaniques les plus communément utilisées sont : « oxidized regenerated cellulose » (Interceed<sup>®</sup>; Johnson & Johnson Medical), « expanded polytetrafluoroethylene » (Preclude Peritoneal Membrane<sup>®</sup>; Gore), « hyaluronic acid-carboxymethylcellulose » (Seprafilm<sup>®</sup>; Genzyme) et polyéthylenglycol (SprayGel<sup>®</sup>; Confluent Surgical Inc). Le Seprafilm<sup>®</sup> est résorbé en 7 jours et excrété du corps en 28 jours [118, 119]. Des études randomisées ont montré l'efficacité du Seprafilm<sup>®</sup> dans la réduction de l'incidence et de l'intensité des adhérences [120-123]. Cependant, le Seprafilm peut causer un affaiblissement considérable au niveau des anastomoses digestives et ne peut donc pas être appliqué sur celles-ci [111]. D'autres études expérimentales ont préconisé des greffes péritonéales dans la prévention des adhérences. Cependant, l'avantage d'une barrière synthétique est que la matière ne s'obtient pas chirurgicalement ; elle peut être coupée en toute taille en dehors de l'abdomen et être appliquée sans sutures [27]

Dans notre étude, le Sepramesh<sup>®</sup> a évité la formation des adhérences sur le site du traumatisme, mais ne répondant pas à tous les critères d'une barrière idéale, il a favorisé ainsi la formation d'autres adhérences péritonéales. En effet, comme tout corps étranger, maintenu

en place par des points sutures, il a été source d'inflammation péritonéale. Ces conditions l'ont rendu « adhésiogénique ». Mais associé au parecoxib, dont l'efficacité a été prouvée au cours d'une étude précédente décrite dans le chapitre 4 et au cours de cette étude, le rôle préventif du Sepramesh<sup>®</sup> a nettement été amélioré : quelques rats n'ont pas développé des adhérences, et dans des situations où elles étaient formées, elles ont été moins nombreuses et moins sévères, comparées aux adhérences observées dans le groupe de Sepramesh<sup>®</sup> seul et dans le groupe contrôle. La plupart de ces adhérences ont été formées aux bordures de la membrane. Rosch et al. [116] ont observé comme nous la formation des adhérences entre l'intestin et les bordures de la barrière mécanique.

Nos résultats montrent ainsi l'avantage que pourrait avoir le parecoxib dans la prévention des adhérences. Mais le comparer à d'autres barrières qui répondent mieux aux critères d'une barrière idéale, doit être envisagé au cours d'études futures.

## CHAPITRE 8 : DISCUSSION GENERALE

### 8.1 Problématique des adhérences postopératoires.

Les brides et adhérences postopératoires constituent la première cause des adhérences intra-abdominales. On en distingue des congénitales, des post-inflammatoires et des postopératoires. Les postopératoires surviennent dans 63% à 97% des cas, après toute chirurgie abdominale majeure [2, 5, 6]. Elles ont été la première cause d'OIA dans notre étude. Mais nous avons observé dans notre série clinique que même une chirurgie abdominale pouvant être qualifiée de mineure n'exclut pas ce risque et peut en être la première cause. En effet, nous avons constaté que l'appendicectomie a été la chirurgie antérieure qui a occasionné le plus de cas d'occlusion intestinale sur adhérences. Ce constat a été effectué aussi par Thanphiphat et al. [58] lors d'une étude menée sur 321 patients au « Thai hospital » (Thaïland). Cependant pour d'autres auteurs, les chirurgie sous mésocoliques et pelviennes, la chirurgie colorectale en particulier, seraient les plus grandes pourvoyeuses des adhérences postopératoires et de leurs complications. Ellis [52] a trouvé que les chirurgies antérieures les plus fréquemment impliquées dans la survenue d'OIA étaient en ordre décroissant : la chirurgie colique (particulièrement celle du rectum), l'appendicectomie et les interventions gynécologiques. Mais pour Ouäïssi et al. [124], les adhérences péritonéales se formeraient après 93 à 100 % des laparotomies pour une intervention sus-mésocolique et 67 à 93 % des laparotomies pour une intervention sous-mésocolique. De toutes ces adhérences, 5 % à 18 % nécessitent une ré-intervention, et ces taux de ré-intervention sont variables suivant le type d'intervention initiale, les suites opératoires et la voie d'abord. L'approche laparoscopique diminuerait par exemple, le risque des adhérences à environ 45 % et le taux de ré-intervention pour adhérences à 0,8 % après appendicectomie, et à environ 2,5 % après chirurgie colorectale [124].

Les adhérences postopératoires sont non seulement la première cause des adhérences intra-abdominales, mais entraînent aussi plusieurs complications. Elles représentent un des problèmes de santé les plus importants en chirurgie, à l'origine de 74% des occlusions intestinales [125], 20 à 40% des infertilités secondaires et 40% des douleurs pelviennes [126]. Tout patient opéré doit donc être informé de ce risque potentiel.

Les adhérences péritonéales rendent en outre plus difficile une nouvelle prise en charge chirurgicale de tout malade déjà opéré d'une pathologie abdominale. En effet, elles

prolongent le temps nécessaire pour accéder une seconde fois dans la cavité abdominale [48, 49], avec un risque important (environ 20%) de lésion intestinale au cours de cette chirurgie [50] et partant une mortalité et une morbidité post-opératoire significatives [27, 51]. Si la prise en charge des fistules digestives, secondaires à une perforation iatrogène lors d'adhésiolyse, peut être bien gérée en milieu hospitalier bien équipé, cela pose davantage de problèmes dans la plupart des pays en voie de développement, où l'ensemble de frais des soins est à la charge du seul patient dont les revenus mensuels sont déjà très faibles. A titre d'exemple, le coût quotidien d'une alimentation parentérale dans la prise en charge d'une fistule digestive est plus important que le salaire mensuel du patient. L'absence d'assurance santé aggrave encore cet état de chose. En outre, plusieurs hôpitaux ne disposent pas non plus de moyens adaptés pour la prise en charge de ces patients. Les adhérences postopératoires après chirurgie digestive sont ainsi à l'origine d'une morbidité non négligeable et constituent un problème important de santé publique, particulièrement en Afrique.

## **8.2 Adhérences post-opératoires, choix d'un modèle expérimental.**

Plusieurs animaux sont utilisés pour étudier la pathogénie des adhérences postopératoires et essayer de définir leur prévention. Chaque modèle animal présente des avantages mais aussi des inconvénients liés au coût de leur acquisition, aux exigences de soins, de manipulation, d'hébergement, de nutrition ainsi qu'aux spécificités anatomiques et physiologiques qui lui est propre. De petits animaux, tels que les rats présentent l'avantage d'être facilement disponibles, relativement bon marché et facile à manipuler. Il est en outre plus facile d'avoir en grand nombre de petits animaux de lignées standardisées, que de grands animaux. Néanmoins, ces petits animaux présentent quelques inconvénients, en particulier, l'espace réduit de la cavité abdominale, facteur limitant la nature de certains gestes à poser, particulièrement au cours d'une chirurgie laparoscopique.

Une autre difficulté est liée à la quantité de sang et de liquide péritonéal à prélever chez de petits animaux dont le volume sanguin est faible. Ainsi prélever deux fois en l'espace de 90 minutes un échantillon sanguin suffisant pour plusieurs analyses biochimiques peut se révéler fatal au plan hémodynamique. Nous nous sommes alors limités à prélever deux fois 1 cc en l'espace de 90 minutes. En outre, la quantité de fluide péritonéal disponible chez de petits animaux est également un facteur limitant.

Hormis ces difficultés et limites, les rats nous ont été très utiles comme modèle expérimental des adhérences postopératoires et de leur prévention. Le rat est l'un des animaux

de laboratoire les plus utilisés pour raison de disponibilité plus facile des lignées standardisées. Beaucoup d'études sont effectuées par voie chirurgicale classique, la laparotomie. Mais des modèles expérimentaux par voie laparoscopique sont aussi rapportés. Nous avons pratiqué nos expériences par les deux voies d'abord, laparotomie et laparoscopie. La chirurgie laparoscopique a été pratiquée sans intubation trachéale des animaux, avec une faible pression d'insufflation. La création d'une lésion péritonéale par voie classique a été retenue comme modèle expérimental pour la suite de l'étude.

### **8.3 Chirurgie laparoscopique et adhérences péritonéales**

L'importance de l'« agression chirurgicale » lors d'une laparotomie ou d'une laparoscopie pourrait jouer un rôle important dans le développement des adhérences péritonéales. La chirurgie laparoscopique est en général associée à un plus faible risque de survenue des adhérences postopératoires [76, 130]. Brokelman et al. [131] ont montré qu'il n'y avait aucune différence de concentration de tPA, de l'uPA, ou PAI-1, sur des biopsies péritonéales prises au début et à la fin d'une chirurgie laparoscopique. Cette étude sous-entendrait que le risque des adhérences péritonéales est plus faible après laparoscopie. Par contre, d'autres études ont rapporté, comme nous, qu'il n'existait aucune différence entre ces deux approches chirurgicales quant au risque des adhérences péritonéales. Le rôle néfaste du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> dans la formation des adhérences a ainsi été rapporté [132, 133].

Tenant compte des études cliniques et expérimentales, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant au risque des adhérences après laparotomie ou laparoscopie. Néanmoins, certaines études laissent suggérer quelques avantages en faveur de la chirurgie laparoscopique [3, 76, 130, 131, 134]. Elle induirait rarement la formation des adhérences *de novo* [3, 134]. Mais le risque de reformation des adhérences sectionnées lors d'une intervention chirurgicale serait le même en post laparoscopie qu'en post laparotomie [134]. Même si ce fait est difficile à prouver scientifiquement, dans un modèle animal ou par des essais cliniques prospectifs, il est évident qu'accéder à une cavité abdominale préalablement opérée par voie classique ou laparoscopique constitue deux problèmes tout à fait différents.

### **8.4 Adhérences postopératoires par cautérisation péritonéale**

Plusieurs types de lésion provoquent la formation des adhérences postopératoires notamment : lésions péritonéales, sutures intestinales, résection caecale [127-129]. Whang et

al. [128] ont comparé la qualité et la quantité des adhérences postopératoires dans quatre modèles différents afin de trouver le meilleur modèle expérimental des adhérences. Ils ont constaté que les lésions péritonéales, dont l'excision péritonéale, avaient induit des adhérences qualitativement et quantitativement plus sévères, et ont proposé que ce modèle soit utilisé pour expérimentation des moyens de leur prévention. Nous avons pour notre part, eu recours à la cautérisation péritonéale, traumatisme suffisant pour entraîner la formation des adhérences, tant par voie laparoscopique que classique.

Des auteurs s'accordent de plus en plus sur la pathogénie des adhérences postopératoires. Le déséquilibre entre le processus de formation et de lyse de la fibrine est aujourd'hui proposé comme mécanisme intrinsèque de la survenue des adhérences. Mais à l'origine, l'inflammation secondaire à tout traumatisme chirurgical constitue le phénomène physiopathologique à la base de la genèse des adhérences. Plusieurs études ont montré le rôle clé de l'inflammation, secondaire à un traumatisme chirurgical, dans ce processus [20, 21]. Corona et al. [21] ont expérimenté l'impact de l'inflammation péritonéale aiguë dans le processus de formation des adhérences. Ils ont trouvé que les scores des adhérences sont fortement corrélés avec l'importance de l'inflammation (jugée à partir de la néo-vascularisation, de la diapédèse et du nombre des leucocytes), et que des scores faibles ont été retrouvés chez des souris traitées au dexaméthasone. Pour eux, l'inflammation aiguë de la cavité péritonéale est un mécanisme important, impliqué dans formation des adhérences. Pismensky et al. [20] ont étudié la réaction du tissu péritonéal à l'inflammation et ont évalué la formation des adhérences après traumatisme chirurgical, par voie classique et par laparoscopie au CO<sub>2</sub>. Ils ont constaté que l'incision médiane et l'assèchement tissulaire ont paru être des facteurs clés dans la pathogénie des adhérences, en déclenchant des réactions inflammatoires sévères du tissu péritonéal péri-lésionnel. Ils ont en outre observé comme nous que la chirurgie laparoscopique n'excluait pas ce risque mais cependant, en provoquant des réactions inflammatoires moindres, elle le diminuait. L'inflammation paraît donc être le mécanisme premier de toute adhérence postopératoire. Elle entraîne la formation d'une fibrine dont la lyse est déterminante pour la genèse ou non des adhérences. Cette fibrinolyse est fonction de l'équilibre entre les activateurs et les inhibiteurs du plasminogène (tPA et PAI-1). Une fois la fibrinolyse inhibée, le processus de formation des adhérences prend cours et les adhérences postopératoires se forment. S'attaquer au mécanisme premier des adhérences, l'inflammation péritonéale, peut donc efficacement prévenir leur formation.

## 8.5 De l'inflammation à la prévention des adhérences postopératoires

Beaucoup d'études ont été menées à travers le monde, sur la prévention des adhérences postopératoires. Ces travaux, à approches diverses et par moment originaux, ont pour beaucoup eu un même cursus : une idée, une expérimentation animale, parfois une application clinique personnelle, une publication et pour finir un abandon. Ainsi jusqu'à ce jour, aucun moyen de prévention des adhérences n'est encore proposé comme modèle idéal de prévention des adhérences dans tout milieu hospitalier [4]. Partant de la pathogénie des adhérences, particulièrement de l'inflammation qui en est un mécanisme clé, nous avons expérimenté pour notre part, l'efficacité d'un AINS sélectif, le parecoxib, dans la prévention des adhérences postopératoires. Les meilleurs résultats observés dans le groupe des rats soignés avec ce médicament confirment le rôle important de l'inflammation dans la survenue des adhérences postopératoires. Les AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 agiraient par une action antiinflammatoire, anti-angiogénique et anti-fibroblastique. En effet, Arin et al [130] ont au cours de leur étude, trouvé que le Celebrex® (celecoxib, Pfizer) un autre AINS sélectif, avait inhibé la formation des adhérences postopératoires. Une autre étude a expérimenté l'efficacité d'un autre AINS sélectif, le nimesulide [100], et est arrivé aux mêmes constats. Mais ce produit a été retiré du marché suite à ses effets secondaires. L'efficacité prouvée du parecoxib donne donc un nouvel espoir de prévention des adhérences postopératoires. Mais d'autres études randomisées, cliniques ou expérimentales, le comparant particulièrement au Seprafilm®, sont souhaitables. Cependant le coût élevé du Seprafilm® pourrait limiter son usage chez beaucoup de patients, particulièrement en Afrique. Le parecoxib serait ainsi indiqué pour un large usage clinique. Toutefois, son indication ne peut être systématique au cours de toute laparotomie. Des situations de risque, comme des récurrences d'OIAA, de stérilité secondaire aux adhérences, la chirurgie sous méso-colique (colorectale en particulier) doivent être identifiées avant d'y recourir. Mais en Afrique où l'accès aux soins de santé est limité tant pour de raison géographique, socio-culturelle (recours à la médecine traditionnelle), qu'économique, l'utilisation de parecoxib serait davantage indiquée en chirurgie abdominale, afin de réduire les risques tardifs liés aux adhérences postopératoires chez des patients qui une fois opérés sont le plus souvent perdus de vue.



## 8.6 Marqueurs biochimiques des adhérences postopératoires

Les variations des taux de paramètres de la fibrinolyse au cours d'une intervention chirurgicale sont décrites dans la littérature. Plusieurs travaux sont menés à ce sujet. Les résultats de ces études montrent une inhibition de la fibrinolyse chez des patients qui développent des adhérences postopératoires [2, 107-109]. Des corrélations ont été établies sur modèle animal et en clinique entre la sévérité des adhérences et les variations de ces paramètres. Les modifications concernent essentiellement les activateurs et les inhibiteurs du plasminogène.

Nous avons dosé deux paramètres impliqués dans la pathogénie des adhérences postopératoires, le tPA et le PAI-1. Des variations dans le sens de la hausse ont été observées à la 90<sup>ème</sup> minute postopératoire (particulièrement pour le PAI-1). Des études parlent d'une diminution relative du tPA, comparée à l'augmentation absolue de PAI-1. Nos résultats rejoignent ce constat. En effet, le taux moyen du tPA bien que augmenté ne s'est pas différencié significativement entre groupes de rats opérés, ni suivant la sévérité des adhérences observées. Par contre, nous avons noté une nette corrélation entre les variations du PAI-1 et la sévérité des adhérences. Holmadahl et al. [108] ont observé une corrélation entre les taux de ces paramètres et la durée de l'intervention chirurgicale. En effet, des variations significatives ont été observées à la 30<sup>ème</sup>, 60<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup>. Et tout porte à croire lorsque la fibrinolyse est inhibée, le processus de formation des adhérences ne dépend plus du traumatisme mais évolue pour son propre compte. Mais des variations devant déterminer la formation et la sévérité des adhérences ne sont pas si précoces. Plus une intervention (traumatisme) perdure, plus grandes sont ces variations, et plus grand le risque des adhérences.

A l'instar des maladies cardio-vasculaires et du diabète, certains auteurs évoquent la possibilité que ces paramètres soient utilisés comme facteurs de risque des adhérences postopératoires [105-107]. Des corrélation ont en plus été trouvées entre la protéine C réactive (CRP), le PAI-1 et l'extension des adhérences postopératoires [107]. Il est ainsi possible que des paramètres de la fibrinolyse couplés à ceux de l'inflammation, au cours d'autres études multicentriques, multi-variées, soient utilisés comme facteurs de risque des adhérences postopératoires.

## CONCLUSION GENERALE

Les adhérences postopératoires constituent un réel problème de santé publique dans le monde, en particulier en Afrique. Elles occasionnent de nombreuses complications avec une forte morbidité. Elles ont représenté la première cause des OIA dans notre étude clinique, avec l'appendicectomie et la laparotomie pour péritonite comme chirurgies antérieures les plus pourvoyeuses des OIAA. La cautérisation péritonéale chez le rat par voie classique a été le meilleur modèle expérimental retenu pour la suite de nos recherches. Le rôle néfaste du pneumopéritoine au CO<sub>2</sub> dans la pathogénie des adhérences a été constaté, vu les meilleurs résultats obtenus avec le pneumopéritoine à l'air. L'inhibition de la fibrinolyse est déterminante dans la pathogénie des adhérences. Nous avons constaté une variation importante dans le sens de l'augmentation du taux sanguin et dans le liquide péritonéal d'un inhibiteur des activateurs du plasminogène, le PAI-1, chez des rats ayant développé des adhérences. Mais le phénomène premier dans la pathogénie des adhérences est l'inflammation péritonéale. Partant de cette évidence, nous avons aussi montré chez le rat l'efficacité préventive d'un AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2, le parecoxib (Dynastat®). Ce dernier, sans éliminer complètement tout risque d'adhérences post opératoires, en a néanmoins diminué de manière significative l'incidence et la sévérité. Il a aussi amélioré le rôle préventif d'une barrière mécanique, le Seprafilm® présent dans la prothèse péritonéale de type Sepramesh®. Et cela, sans aucun effet secondaire sur la cicatrisation en général, ni sur celle des sutures digestives en particulier. Son usage clinique dans la prévention des adhérences pourrait ainsi être indiqué. Mais le comparer au « gold standard » actuel de prévention des adhérences, le Seprafilm®, serait idéal au cours d'autres études multicentriques, multivariées, cliniques et/ou expérimentales. Et une fois leur efficacité prouvée, les AINS inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 pourraient être indiqués dans la prophylaxie des adhérences péritonéales chez tout patient à risque devant subir une chirurgie abdominale. Son indication serait encore plus souhaitée en Afrique où l'adage « mieux vaut prévenir que guérir » vaut son pesant d'or.

## Bibliographie

1. Quenu, J., et al., *Opérations sur la paroi de l'abdomen et sur le tube digestif*. Masson, Paris, 1967: p. 1136-1152.
2. Arung, W., M. Meurisse, and O. Detry, *Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(41): p. 4545-53.
3. Arung, W., et al., *Intraperitoneal adhesions after open or laparoscopic abdominal procedure: an experimental study in the rat* J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2012: p. in press.
4. Becciolini, C., *L'obstruction intestinale*. Forum Méd. Suisse, 2003(28): p. 665-674.
5. Kossi, J., et al., *Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions*. Br J Surg, 2003. **90**(11): p. 1441-4.
6. Menzies, D. and H. Ellis, *Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?* Ann R Coll Surg Engl, 1990. **72**(1): p. 60-3.
7. Steege, J.F., *Clinical significance of adhesions in patients with chronic pelvic pain*. In : DiZerega GS, editor. Peritoneal surgery. New York: Springer-Verlag, 2000: p. 343-8.
8. Marana, R. and L. Muzii, *Infertility and adhesions*. In : DiZerega GS, editor. Peritoneal surgery. New York: Springer-Verlag, 2000: p. 329-33.
9. Arung, W., et al., *Intestinal Obstructions Complicating Peritoneal Adhesions at the Lubumbashi University Clinics*. Acta Chir Belg, 2011. **111**: p. in press.
10. Parker, M.C., *Epidemiology of adhesions: the burden*. Hosp Med, 2004. **65**(6): p. 330-6.
11. Boland, G.M. and R.J. Weigel, *Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions*. J Surg Res, 2006. **132**(1): p. 3-12.
12. Ray, N.F., et al., *Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994*. J Am Coll Surg, 1998. **186**(1): p. 1-9.
13. Ivarsson, M.L., et al., *Cost of bowel obstruction resulting from adhesions*. Eur J Surg, 1997. **163**(9): p. 679-84.
14. Dembele, B., et al., *Adhesive small bowel obstruction in general surgery at Gabriel Toure University Hospital Teaching Center*. Mali Med, 2011. **26**(4): p. 12-15.
15. Schnuriger, B., et al., *Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature*. Am J Surg, 2011. **201**(1): p. 111-21.
16. Tingstedt, B., et al., *Late abdominal complaints after appendectomy--readmissions during long-term follow-up*. Dig Surg, 2004. **21**(1): p. 23-7.
17. Diamond, M.P. and F. Nezhat, *Adhesions after resection of ovarian endometriomas*. Fertil Steril, 1993. **59**(4): p. 934-5; author reply 935-6.
18. Wilson, M.S., *Practicalities and costs of adhesions*. Colorectal Dis, 2007. **9 Suppl 2**: p. 60-5.
19. Heuer, G.J., R.T. Miller, and R. Matas, *In memoriam William Steward Halsted : 1852-1922* Arch Surg, 1925. **10**: p. 293-305.
20. Pismensky, S.V., et al., *Severe inflammatory reaction induced by peritoneal trauma is the key driving mechanism of postoperative adhesion formation*. BMC Surg, 2011. **14**: p. 11-30.
21. Corona, R., et al., *Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparoscopic mouse model*. Fertil Steril, 2011. **95**(4): p. 1224-8.
22. Cheong, Y.C., et al., *Peritoneal healing and adhesion formation/reformation*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(6): p. 556-66.

23. DiZerega, G.S., *Peritoneum, peritoneal healing and adhesions formation* In: diZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: p. 3-38.
24. Odimba, E., *Les cavités abdominale et pelvienne* In *Cahiers de chirurgie*. Presses Universitaires de Lubumbashi, 2004. **2**(1): p. 115
25. Doret, M. and P. Gaucherand, [*Closure or non closure of the peritoneum at cesarean section in 2008?*]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2008. **37**(5): p. 463-8.
26. diZerega, G.S. and J.D. Campeau, *Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation*. *Hum Reprod Update*, 2001. **7**(6): p. 547-55.
27. Liakakos, T., et al., *Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management*. *Dig Surg*, 2001. **18**(4): p. 260-73.
28. Ellis, H., W. Harrison, and T.B. Hugh, *The Healing of peritoneum under normal and pathological conditions*. *Br J Surg*, 1965. **52**: p. 471-6.
29. Kapur, M.L., A. Daneswar, and P. Chopra, *Evaluation of peritoneal closure at laparotomy*. *Am J Surg*, 1979. **137**(5): p. 650-2.
30. Diamond, M.P. and M.L. Freeman, *Clinical implications of postsurgical adhesions*. *Hum Reprod Update*, 2001. **7**(6): p. 567-76.
31. Rokitansky, C., *A Manual of pathological anatomy*. Vol 2. London: Sydenham Society, 1849: p. 39.
32. Hodgkin, T., *Lectures on the morbid anatomy of the serous and mucous membranes*. Vol 1. London: Simpkin Marshall and Co, 1836: p. 141.
33. Alexandre, J.H., *Occlusions intestinales* In: Patel J.C, Cachera J.P, Cukier J, et al. *Pathologie Chirurgicale*. Paris: Masson, 1978: p. 836-7.
34. Nouria, F., et al., *Small bowel obstruction by an anomalous congenital band*. *Acta Chir Belg*, 2012. **112**(1): p. 77-8.
35. Luijendijk, R.W., et al., *Foreign material in postoperative adhesions*. *Ann Surg*, 1996. **223**(3): p. 242-8.
36. Holmdahl, L.E., M. Al-Jabreen, and B. Risberg, *Role of fibrinolysis in the formation of postoperative adhesions*. *Wound Repair Regen*, 1994. **2**(3): p. 171-6.
37. Wilkins, B.M. and L. Spitz, *Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy*. *Br J Surg*, 1986. **73**(9): p. 762-4.
38. Ellis, H., et al., *Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study*. *Lancet*, 1999. **353**(9163): p. 1476-80.
39. Menzies, D., *Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention*. *Surg Annu*, 1992. **24 Pt 1**: p. 27-45.
40. Holmdahl, L., *The Plasmin System, a Marker of the Propensity to Develop Adhesions*. In: Dizerega G, Decherney A, Diamond M, et al. *Peritoneal Surgery*, New york, Springer, 2000: p. 117-131.
41. Ichinose, A., K. Takio, and K. Fujikawa, *Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin*. *J Clin Invest*, 1986. **78**(1): p. 163-9.
42. Norrman, B., P. Wallen, and M. Ranby, *Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator. Disclosure of a kinetic transition*. *Eur J Biochem*, 1985. **149**(1): p. 193-200.
43. Holmdahl, L., et al., *Fibrinolysis in human peritoneum during operation*. *Surgery*, 1996. **119**(6): p. 701-5.
44. Cheong, Y.C., et al., *The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study*. *Hum Reprod*, 2002. **17**(4): p. 1039-45.
45. Pados, G.A. and P. Devroey, *Adhesions*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1992. **4**(3): p. 412-8.
46. Goldstein, D.P., et al., *Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents*. *J Reprod Med*, 1980. **24**(6): p. 251-6.

47. Kresch, A.J., et al., *Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain*. *Obstet Gynecol*, 1984. **64**(5): p. 672-4.
48. Beck, D.E., et al., *Effect of previous surgery on abdominal opening time*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(12): p. 1749-53.
49. Coleman, M.G., A.D. McLain, and B.J. Moran, *Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(9): p. 1297-9.
50. Van Der Krabben, A.A., et al., *Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy*. *Br J Surg*, 2000. **87**(4): p. 467-71.
51. Dijkstra, F.R., et al., *Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions*. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 2000(232): p. 52-9.
52. Ellis, H., *The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction*. *Eur J Surg Suppl*, 1997(577): p. 5-9.
53. Barmparas, G., et al., *The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction*. *J Gastrointest Surg*, 2010. **14**(10): p. 1619-28.
54. Catena, F., 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**: p. 5.
55. Ghritlaharey, R.K., K.S. Budhwani, and D.K. Shrivastava, *Exploratory laparotomy for acute intestinal conditions in children: a review of 10 years of experience with 334 cases*. *Afr J Paediatr Surg*, 2011. **8**(1): p. 62-9.
56. Parker, M.C., et al., *Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery*. *Dis Colon Rectum*, 2001. **44**(6): p. 822-29; discussion 829-30.
57. Lower, A.M., et al., *The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study*. *BJOG*, 2000. **107**(7): p. 855-62.
58. Tanphiphat, C., S. Chittmitrapap, and K. Prasopsunti, *Adhesive small bowel obstruction. A review of 321 cases in a Thai hospital*. *Am J Surg*, 1987. **154**(3): p. 283-7.
59. Becker, J.M. and A.F. Stucchi, *Intra-abdominal adhesion prevention: are we getting any closer?* *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 202-4.
60. Bergstrom, M., M.L. Ivarsson, and L. Holmdahl, *Peritoneal response to pneumoperitoneum and laparoscopic surgery*. *Br J Surg*, 2002. **89**(11): p. 1465-9.
61. Scholin, J., et al., *Bowel obstruction after laparoscopic and open colon resection for cancer: results of 5 years of follow-up in a randomized trial*. *Surg Endosc*, 2011. **25**(12): p. 3755-60.
62. Moreno, A., et al., *Influence of abdominal incision on the formation of postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in rats*. *Eur J Surg*, 1996. **162**(3): p. 181-5.
63. Roggo, A. and L.W. Ottinger, *Acute small bowel volvulus in adults. A sporadic form of strangulating intestinal obstruction*. *Ann Surg*, 1992. **216**(2): p. 135-41.
64. Ahlberg, G., et al., *Mechanical small-bowel obstruction after conventional appendectomy in children*. *Eur J Pediatr Surg*, 1997. **7**(1): p. 13-5.
65. Lavy, C., et al., *State of surgery in tropical Africa: a review*. *World J Surg*, 2011. **35**(2): p. 262-71.
66. Ogowe, A., *Brain drain : colossal loss of investment for developing countries*. *Courier ACP-EU*, 1996. **159**: p. 59-60.

67. Weibel, M.A. and G. Majno, *Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study.* Am J Surg, 1973. **126**(3): p. 345-53.
68. Parker, M.C., et al., *The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures.* Colorectal Dis, 2005. **7**(6): p. 551-8.
69. Gutt, C.N., et al., *Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery?* Surg Endosc, 2004. **18**(6): p. 898-906.
70. Kavic, S.M., *Adhesions and adhesiolysis: the role of laparoscopy.* JSLs, 2002. **6**(2): p. 99-109.
71. Polymeneas, G., et al., *A comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy.* Surg Endosc, 2001. **15**(1): p. 41-3.
72. Hiki, N., et al., *Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery.* Br J Surg, 2006. **93**(2): p. 195-204.
73. Garber, J. and R. Barbee, *Guide for the care and use of laboratory animals.* Eighth Edition, -Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals-Institute for Laboratory Animal Research-Division on Earth and Life Studies-, 2011: p. 209.
74. Binda, M.M., et al., *Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model.* Surg Endosc, 2007. **21**(10): p. 1826-34.
75. Zuhlke, H.V., et al., [*Pathophysiology and classification of adhesions*]. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir, 1990: p. 1009-16.
76. Schippers, E., et al., *Laparoscopy versus laparotomy: comparison of adhesion-formation after bowel resection in a canine model.* Dig Surg, 1998. **15**(2): p. 145-7.
77. Moore, R.G., et al., *Adhesion formation after transperitoneal nephrectomy: laparoscopic v open approach.* J Endourol, 1995. **9**(3): p. 277-80.
78. Luciano, A.A., et al., *A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model.* Obstet Gynecol, 1989. **74**(2): p. 220-4.
79. Marana, R., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for ovarian conservative surgery: a randomized trial in the rabbit model.* Am J Obstet Gynecol, 1994. **171**(3): p. 861-4.
80. Filmar, S., V. Gomel, and P.F. McComb, *Operative laparoscopy versus open abdominal surgery: a comparative study on postoperative adhesion formation in the rat model.* Fertil Steril, 1987. **48**(3): p. 486-9.
81. Jacobi, C.A., et al., *The impact of conventional and laparoscopic colon resection (CO<sub>2</sub> or helium) on intraperitoneal adhesion formation in a rat peritonitis model.* Surg Endosc, 2001. **15**(4): p. 380-6.
82. Molinas, C.R. and P.R. Koninckx, *Hypoxaemia induced by CO<sub>2</sub> or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits.* Hum Reprod, 2000. **15**(8): p. 1758-63.
83. Krahenbuhl, L., et al., *Experimental study of adhesion formation in open and laparoscopic fundoplication.* Br J Surg, 1998. **85**(6): p. 826-30.
84. Audebert, A.J. and V. Gomel, *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**(3): p. 631-5.
85. Molinas, C.R., et al., *Role of hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice.* Fertil Steril, 2003. **80** Suppl **2**: p. 795-802.

86. Ott, D.E., *The peritoneum and the pneumoperitoneum: a review to improve clinical outcome*. Gynecol Surg, 2004. **1**: p. 101.
87. Erikoglu, M., et al., *Electron-microscopic alterations of the peritoneum after both cold and heated carbon dioxide pneumoperitoneum*. J Surg Res, 2005. **125**(1): p. 73-7.
88. Savel, R.H., et al., *Beneficial effects of humidified, warmed carbon dioxide insufflation during laparoscopic bariatric surgery: a randomized clinical trial*. Obes Surg, 2005. **15**(1): p. 64-9.
89. Farley, D.R., et al., *Double-blind, prospective, randomized study of warmed, humidified carbon dioxide insufflation vs standard carbon dioxide for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy*. Arch Surg, 2004. **139**(7): p. 739-43; discussion 743-4.
90. Beste, T.M., J.A. Daucher, and D. Holbert, *Humidified compared with dry, heated carbon dioxide at laparoscopy to reduce pain*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(2 Pt 1): p. 263-8.
91. Corson, S.L., P.G. Brooks, and R.M. Soderstrom, *Gynecologic endoscopic gas embolism*. Fertil Steril, 1996. **65**(3): p. 529-33.
92. Corson, S.L., et al., *Cardiopulmonary effects of direct venous CO2 insufflation in ewes. A model for CO2 hysteroscopy*. J Reprod Med, 1988. **33**(5): p. 440-4.
93. *Air embolism and CO2 insufflators: the need for pre-use purging of tubing*. Health Devices, 1996. **25**(5-6): p. 214-5.
94. Sawada, T., et al., *Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women*. J Reprod Med, 2000. **45**(5): p. 387-9.
95. Aykas, A., et al., *Protective effects of propofol on peritoneal adhesions in cecal ligation and puncture model*. Bratisl Lek Listy, 2010. **111**(5): p. 253-7.
96. Chu, D.I., et al., *N-acetyl-l-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses*. Surgery, 2011. **149**(6): p. 801-12.
97. Siegler, A.M., V. Kontopoulos, and C.F. Wang, *Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent*. Fertil Steril, 1980. **34**(1): p. 46-9.
98. Cofer, K.F., et al., *Inhibition of adhesion reformation in the rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostaglandin and leukotriene production*. Fertil Steril, 1994. **62**(6): p. 1262-5.
99. Rodgers, K.E., et al., *Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of various anti-inflammatory agents*. J Invest Surg, 1998. **11**(5): p. 327-39.
100. Guvenal, T., et al., *Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor*. Hum Reprod, 2001. **16**(8): p. 1732-5.
101. van der Wal, J.B., et al., *Adhesion prevention during laparotomy: long-term follow-up of a randomized clinical trial*. Ann Surg, 2011. **253**(6): p. 1118-21.
102. Risberg, B., *Adhesions: preventive strategies*. Eur J Surg Suppl, 1997(577): p. 32-9.
103. Hoscan, Y., et al., *Oral fluvastatin reduces the severity of peritoneal adhesions in rats*. Acta Chir Belg, 2010. **110**(1): p. 66-70.
104. Rodgers, K.E., et al., *Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of anti-inflammatory peptide 2*. J Invest Surg, 1997. **10**(1-2): p. 31-6.
105. Ivarsson, M.L., et al., *Tissue markers as predictors of postoperative adhesions*. Br J Surg, 1998. **85**(11): p. 1549-54.

106. Holmadahl, L., *The Plasmin System, a Marker of the Propensity to Develop Adhesions*. In : DiZerega GS, editor. Peritoneal surgery. New York: Springer-Verlag, 2000: p. 117-131.
107. Hellebrekers, B.W., et al., *Preoperative predictors of postsurgical adhesion formation and the Prevention of Adhesions with Plasminogen Activator (PAPA-study): results of a clinical pilot study*. Fertil Steril, 2009. **91**(4): p. 1204-14.
108. Holmdahl, L., et al., *Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma*. Surgery, 1998. **123**(5): p. 539-44.
109. Holmdahl, L., *The role of fibrinolysis in adhesion formation*. Eur J Surg Suppl, 1997(577): p. 24-31.
110. Brokelman, W.J., et al., *Decreased peritoneal tissue plasminogen activator during prolonged laparoscopic surgery*. J Surg Res, 2009. **151**(1): p. 89-93.
111. Beck, D.E., et al., *A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine*. Dis Colon Rectum, 2003. **46**(10): p. 1310-9.
112. Nappi, C., et al., *Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(4): p. 379-94.
113. Beaulieu, P., *Pharmacologie de la douleur*. Les Presses de l'Université de Montréal, 2005: p. 593.
114. Muscara, M.N., et al., *Wound collagen deposition in rats: effects of an NO-NSAID and a selective cox-2 inhibitor*. Br. J. Pharmacol., 2000. **129**: p. 681-86.
115. Mantzoros, I., et al., *Effects of steroid on the healing of colonic anastomoses in the rat*. Tech Coloproctol, 2004. **8 Suppl 1**: p. s180-3.
116. Rosch, R., et al., *Impact of pressure and gas type on adhesion formation and biomaterial integration in laparoscopy*. Surg Endosc, 2011. **25**(11): p. 3605-12.
117. DiZereg, G.S., *Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery*. In : DiZerega GS, editor. Peritoneal surgery. New York: Springer-Verlag, 2000: p. 379-99.
118. Belluco, C., et al., *Prevention of postsurgical adhesions with an autocrosslinked hyaluronan derivative gel*. J Surg Res, 2001. **100**(2): p. 217-21.
119. Carta, G., L. Cerrone, and P. Iovenitti, *Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2004. **31**(1): p. 39-41.
120. Becker, J.M., 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**(4): p. 297-306.
121. Lim, R., et al., *Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(1): p. 35-41; discussion 41-2.
122. Ersoy, E., et al., *Comparison of the two types of bioresorbable barriers to prevent intra-abdominal adhesions in rats*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(2): p. 282-6.
123. Irkorucu, O., et al., *Reduction of postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study*. Clinics (Sao Paulo), 2009. **64**(2): p. 143-8.
124. Ouaïssi, M., et al., *Post-operative adhesions after digestive surgery: Their incidence and prevention: Review of the literature*. Journal of Visceral Surgery 2012. **149**(2): p. 104-114.
125. Parker, M.C., et al., *Adhesions and colorectal surgery - call for action*. Colorectal Dis, 2007. **9 Suppl 2**: p. 66-72.
126. DeWilde, R.D. and G. Trew, *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(3): p. 161-168.*
127. Singer, E.R., et al., *Development of a laboratory animal model of postoperative small intestinal adhesion formation in the rabbit. Can J Vet Res, 1996. 60(4): p. 296-304.*
  128. Whang, S.H., et al., *In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model. J Surg Res, 2011. 167(2): p. 245-50.*
  129. Oncel, M., et al., *Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies Techniques in Coloproctology, 2005. 9(1): p. 29-33.*
  130. Arin Greene, K. and M. Puder, *Prevention of Intra-abdominal Adhesions Using the Antiangiogenic COX-2 Inhibitor Celecoxib. Ann Surg, 2006. 244(2): p. 328.*

**Annexe 1****Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions**

Willy Arung, Michel Meurisse, Olivier Detry

World J Gastroenterol 2011 November 7; 17(41): 4545-4553

## Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions

Willy Arung, Michel Meurisse, Olivier Detry

Willy Arung, Department of General Surgery, Cliniques Universitaires de Lubumbashi, University of Lubumbashi, Lubumbashi 1125, Katanga Province, Democratic Republic of Congo

Michel Meurisse, Olivier Detry, Department of Abdominal Surgery and Transplantation, CHU de Liège, University of Liège, Liège B4000, Belgium

Author contributions: Arung W performed the review and wrote the manuscript, Meurisse M and Detry O supervised the review and corrected the manuscript.

Correspondence to: Olivier Detry, Professor, Department of Abdominal Surgery and Transplantation, CHU de Liège, University of Liège, Liège B4000, Belgium. [olidetry@chuliege.be](mailto:olidetry@chuliege.be)  
Telephone: +32-4-3667043 Fax: +32-4-3664069

Received: May 4, 2011 Revised: August 26, 2011

Accepted: September 3, 2011

Published online: November 7, 2011

### Abstract

Peritoneal adhesions represent an important clinical challenge in gastrointestinal surgery. Peritoneal adhesions are a consequence of peritoneal irritation by infection or surgical trauma, and may be considered as the pathological part of healing following any peritoneal injury, particularly due to abdominal surgery. The balance between fibrin deposition and degradation is critical in determining normal peritoneal healing or adhesion formation. Postoperative peritoneal adhesions are a major cause of morbidity resulting in multiple complications, many of which may manifest several years after the initial surgical procedure. In addition to acute small bowel obstruction, peritoneal adhesions may cause pelvic or abdominal pain, and infertility. In this paper, the authors reviewed the epidemiology, pathogenesis and various prevention strategies of adhesion formation, using Medline and PubMed search. Several preventive agents against postoperative peritoneal adhesions have been investigated. Their role aims in activating fibrinolysis, hampering coagulation, diminishing the inflammatory response, inhibiting collagen synthesis or creating a barrier between adjacent

wound surfaces. Their results are encouraging but most of them are contradictory and achieved mostly in animal model. Until additional findings from future clinical researches, only a meticulous surgery can be recommended to reduce unnecessary morbidity and mortality rates from these untoward effects of surgery. In the current state of knowledge, pre-clinical or clinical studies are still necessary to evaluate the effectiveness of the several proposed prevention strategies of postoperative peritoneal adhesions.

© 2011 Baishideng. All rights reserved.

**Key words:** Abdominal surgery; Laparoscopy; Complication; Occlusion; Abdominal pain**Peer reviewers:** Eric S Ilgouas, MD, FACS, Assistant Professor, Division of Gastrointestinal and Oncologic Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 675 N. St. Clair St., Suite 650, Chicago, IL 60611-3908, United States; Dan Schertrige, MD, University of Southern California, Keck School of Medicine, Department of Surgery, Division of Acute Care Surgery, Trauma, Emergency Surgery and Surgical Critical Care, 1200 North State Street, Inpatient Tower (C), 5th Floor, Room C5L100, Los Angeles, CA 90033-4523, United StatesArung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011; 17(41): 4545-4553. Available from URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i41/4545.htm>. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i41.4545>

### INTRODUCTION

Peritoneal adhesions represent an important clinical challenge in gastrointestinal surgery. Peritoneal adhesions are a consequence of peritoneal irritation by infection or surgical trauma. They are a major cause of morbidity, resulting in multiple complications, many of which may manifest several years after the initial surgical procedure<sup>[1,2]</sup>.

Development of peritoneal adhesions has been studied extensively, but to date, there has been no definitive strategy to prevent their formation, as controversies concerning the effectiveness of available preventive agents still exist. In addition, most of the available clinical literature concern gynecological patients; for patients undergoing general and/or abdominal surgery, no recommendations or guidelines exist<sup>11</sup>. The aim of this review is to present the epidemiology, pathogenesis and various prevention strategies of adhesion formation. We performed a literature search for this review in Medline and Pubmed, using the key words: "adhesions", "intra-peritoneal adhesions", "intra-abdominal adhesions", "adhesion reduction", "adhesion prevention", "adhesion formation", "adhesion pathophysiology". We also reviewed the reference lists in all articles retrieved in the search, as well as those of major texts regarding peritoneal adhesion formation. Both clinical and experimental studies upon adhesion formation were retained. There was no restriction regarding publication language.

#### Definition, epidemiology and consequences of peritoneal adhesions

Peritoneal adhesions are pathological bonds usually between omentum, loops of bowel and the abdominal wall. These bonds may be a thin film of connective tissue, a thick fibrous bridge containing blood vessels and nerve tissue, or a direct contact between two organ surfaces<sup>12</sup>. According to their etiology, peritoneal adhesions may be classified as congenital or acquired, which can be postinflammatory or postoperative (the most frequent)<sup>13</sup>. Among postoperative adhesion formation, three processes may be distinguished: *adhesioe formatio* (adhesions formed at operative sites); *de novo adhesioe formatio* (adhesions formed at non-operative sites); and *adhesioe reformatio* (adhesions formed after the lysis of previous adhesions)<sup>14</sup>. Diamond *et al*<sup>15</sup> have distinguished type 1 and type 2 formation of postoperative peritoneal adhesions. Type 1 or *de novo* adhesion formation concerns adhesions formed at sites that did not have previous adhesions, including type 1A (no previous operative procedure at the site of adhesions) and type 1B (previous operative procedure at the site of adhesions). Type 2 involves adhesion reformation, with two separate subtypes: type 2A (no operative procedure at the site of adhesions besides adhesiolysis) and type 2B (other operative procedure at the site of adhesions besides adhesiolysis)<sup>16</sup>.

Peritoneal adhesions are mostly induced by surgical procedures in the peritoneal cavity and their prevalence after major abdominal procedures has been evaluated at 65%-87%<sup>17,18</sup>. Overall, approximately one-third of patients who underwent open abdominal or pelvic surgery were readmitted an average of two times over the subsequent 10 years for conditions directly or possibly related to adhesions, or for further surgery that could potentially be complicated by adhesions; > 20% of all such readmissions occurred during the first year after initial surgery, and 4.5% of readmissions were for adhesive small bowel

obstruction (ASBO)<sup>19,20</sup>. Colorectal surgery has proved to be the most important type of surgery that may cause intra-abdominal adhesions<sup>21</sup>. This surgery has the highest total number of inpatient episodes, inpatient days, operating time, theater time, and costs due to peritoneal adhesion-related intestinal obstruction<sup>22</sup>. Among open gynecological procedures, ovarian surgery had the highest rate of readmissions directly related to adhesions (7.5/100 initial operations)<sup>23</sup>.

Small bowel obstructions (SBO) is the most common complication of peritoneal adhesions<sup>13,24,25</sup>. At Westminster Hospital (London, United Kingdom), intestinal obstruction accounted for 0.9% of all admissions, 3.3% of major laparotomies, and 28.8% of cases of large or SBO over 24 years<sup>11</sup>. A 1992 British survey has reported an annual total of 12 000-14 400 cases of adhesive intestinal obstruction. Ramparan *et al*<sup>26</sup> have studied the incidence and risk factors for ASBO following laparotomy. The overall incidence of ASBO was 4.6% and the risk of ASBO was highly influenced by the type of procedure, with ileal pouch-anal anastomosis being associated with the highest incidence of SBO<sup>27</sup>. In 1988 in the United States, admissions for adhesiolysis accounted for nearly 950 000 d of inpatient care<sup>28</sup>. All these studies have demonstrated that ASBO is a significant health issue both in the developed and developing world. However, ASBO risk factors, such as the type of past surgical procedure, the site of adhesions, as well as the timing and recurrence rate of adhesive obstruction, remain unpredictable or poorly understood<sup>29</sup>.

In addition to ASBO, peritoneal adhesions may cause pelvic or abdominal pain, and infertility<sup>30,31</sup>. Peritoneal adhesions may also prolong the time needed to gain access to the abdominal cavity at subsequent surgery<sup>32,33</sup>, and may increase the risk of bowel injury during subsequent surgery<sup>34</sup>. Controversy remains on the role of peritoneal adhesions on abdominal pain. Adhesions have been implicated as a significant cause of chronic pelvic pain, and their surgical lysis has been proposed as the therapeutic modality of choice<sup>35,36</sup>. However, chronic pelvic pain is one of most common gynecological complaints and yet remains an enigma. A comparison of chronic pelvic pain patients and asymptomatic infertility patients has not revealed a significant difference in the density or the location of adhesions<sup>37</sup>. Thus, it is possible that a common mechanism for pelvic pain exists and that adhesions are only associated features. Bradykinin, histamine and other autocooids are able to stimulate pain receptors. For Rapkin *et al*<sup>38</sup>, these findings question the role of pelvic adhesions as a cause of chronic pelvic pain. According to other authors, although adhesions are thought to cause pain indirectly by restricting organ motion, thus stretching and pulling smooth muscle of adjacent viscera or the abdominal wall, adhesions themselves are capable of generating pain stimuli. Sulaiman *et al*<sup>39</sup> have studied the distribution, location, size and type of nerve fibers present in human peritoneal adhesions, associated or not with chronic pelvic pain. They have found that nerve fibers,

identified histologically, ultrastructurally, and immunohistochemically, were present in all examined peritoneal adhesions. Furthermore, fibers expressing the sensory neuronal markers calcitonin gene-related protein and substance P were present in all adhesions irrespective of reports of chronic abdominopelvic pain. That study has suggested that these structures may be capable of conducting pain after appropriate stimulation, and peritoneal adhesions are implicated as a cause of chronic abdominopelvic pain. In addition, many patients are relieved of their symptoms after adhesiolysis.<sup>21</sup>

As consequence, peritoneal adhesions have a significant economic impact. Their direct costs in Sweden can be estimated to be \$13 million annually.<sup>22</sup> It has been estimated that in the United States, there are 117 hospitalizations for adhesion-related problems per 100 000 people, and the total cost for hospital and surgical expenditure is about \$1.3 billion.<sup>23</sup> In some European countries, the direct medical costs for adhesion-related problems are more than the surgical expenditure for gastric cancer and almost as much as for rectal cancer.<sup>24,25</sup> Indeed, postoperative adhesions have a profound economic impact, including the surgical procedure itself, hospitalization, recuperation and lost productivity.<sup>26</sup> During 1988, including patient and indirect costs, hospitalization in the United States, accounting for 548 727 d of inpatient care, was responsible for an estimated \$11799 million in expenditure, of which \$925 million was associated with hospital costs and \$254.9 million with surgeon's fees.<sup>27</sup> The study of Ray *et al.*<sup>28</sup> has demonstrated substantial costs associated with surgical procedures and hospitalization for adhesiolysis. During 1996, the total annual cost of adhesions management exceeded \$2 billion, excluding recuperation and lost productivity.<sup>28</sup> Hospitalization for adhesiolysis alone cost > \$700 million. Furthermore, > 300 000 patients are estimated to undergo surgery to treat adhesion-induced SBO in the United States annually.<sup>29</sup> Thus, developing effective strategies for adhesion prevention may help to reduce adhesion management costs and unnecessary morbidity and mortality rates.

#### Postoperative peritoneal adhesion pathophysiology

The first peritoneal adhesions were described at post-mortem examination of a patient with peritoneal tuberculosis in 1836. To explain this finding, it was suggested in 1849 that constricted lymphatic vessels may turn into fibrous adhesions.<sup>30,31</sup> Until now, the exact pathophysiology of peritoneal adhesions has remained elusive. Despite many clinical and experimental studies, peritoneal adhesions pathophysiology remains controversial.

Aside from the normal peritoneal regeneration, the process of postoperative peritoneal adhesion formation may be considered as the pathological part of healing following any peritoneal injury particularly due to abdominal surgery.<sup>32,33</sup> The balance between fibrin deposition and degradation is crucial in determining normal peritoneal healing or adhesion formation. If fibrin is completely degraded, normal peritoneal healing may occur. In contrast,

incompletely degraded fibrin may serve as a scaffold for fibroblasts and capillary in growth to form peritoneal adhesions.

Peritoneal injury, due to surgery, infection or irritation, initiates inflammation with fibrous exudate and fibrin formation.<sup>34</sup> Fibrin results from coagulation cascade activation that is activated in the peritoneal cavity, resulting in the formation of thrombin that triggers conversion of fibrinogen into fibrin. However, owing to activation of the fibrinolytic system, any intra-abdominal fibrin deposits must be lysed. After abdominal surgery, however, the equilibrium between coagulation and fibrinolysis is disturbed, in favor of the coagulation system. Thus, fibrin forms deposits and a matrix for ingrowth of fibrocollagenous tissue. Indeed, fibroblasts invade the fibrin matrix and the extracellular matrix (ECM) is produced and deposited. This ECM can still be completely degraded by the proenzyme of matrix metalloproteinase (MMP), leading to normal healing. However, if this process is inhibited by tissue inhibitors of MMPs, peritoneal adhesions may be formed.<sup>35</sup> Generally, if fibrinolysis does not occur within 5–7 d of the peritoneal injury, the temporary fibrin matrix persists and gradually becomes organized with collagen-secreting fibroblasts. This process leads to peritoneal adhesion formation<sup>34,36</sup> and growth of new blood vessels mediated by angiogenic factors.<sup>37</sup>

Activation of the fibrinolytic system results in the conversion of plasminogen into plasmin that is highly effective in the degradation of fibrin into fibrin degradation products. Tissue-type plasminogen activator (tPA) and urokinase-type plasminogen (uPA) are both plasminogen activators. They are expressed in endothelial cells, mesothelial cells and macrophages. tPA, a serine protease, is the main plasminogen activator and has a high affinity for fibrin. It binds to a specific receptor, which exposes a strong plasminogen-binding site on the surface of the fibrin molecule. Therefore, in the presence of fibrin, the activation rate of plasminogen is strikingly enhanced, whereas in the absence of fibrin, tPA is a poor activator of plasminogen.<sup>38,39</sup> This results in higher plasminogen activation at the sites where it is required, whereas systemic activation is prevented. In the peritoneal cavity, tPA is responsible for 95% of plasminogen-activating activity.<sup>40</sup> uPA is equally effective in the degradation of fibrin,<sup>41</sup> but its much lower affinity for fibrin results in a significantly lower plasminogen-activating activity. Besides activation of plasminogen, uPA may play an important role in tissue remodeling.<sup>42</sup>

Plasminogen activation is hampered by plasminogen-activating inhibitor (PAI)-1 and 2 through formation of inactive complexes. The most potent inhibitor of tPA and uPA is the glycoprotein PAI-1. PAI-2 is less effective in counteracting plasminogen activation. It probably plays a role in peritoneal tissue repair.<sup>43</sup> Both PAI-1 and PAI-2 are produced by endothelial cells, mesothelial cells, monocytes, macrophages and fibroblasts. Other plasminogen activator inhibitors have been identified: PAI-3 and protease nexin 1. Several protease inhibitors, such as

been demonstrated that adhesion formation increases with the duration of CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum and insufflation pressure<sup>19,21</sup>. Indeed, prolonged laparoscopic surgery requires long duration and large volume gas insufflations, which raise concerns about the adverse effects of prolonged gas insufflation<sup>22</sup>. The standard CO<sub>2</sub> used in current laparoscopic practice is cold dry CO<sub>2</sub>, which is not physiological to the normal conditions of the peritoneal cavity<sup>23</sup>. Many studies have shown that short-duration laparoscopy (< 3 h, with cold dry CO<sub>2</sub> insufflation) can cause peritoneal alterations and result in numerous detrimental outcomes, including postoperative peritoneal adhesion formation<sup>19,24</sup>. The benefits of heated humidified CO<sub>2</sub> insufflation (37 °C and 35% relative humidity, physiological conditions) have been reported to include less hypothermia, less postoperative pain, shortened recovery from stay, better cosmesis, less tumor spread and growth<sup>19,25</sup>, and less adhesion formation<sup>24</sup>. Furthermore, McKinn *et al.*<sup>26</sup> have demonstrated that CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum increases postoperative peritoneal adhesions in a time- and pressure-dependent relationship, and that this increase is reduced by the addition of 2%–4% oxygen, suggesting peritoneal hypoxia as the driving mechanism. It appears that when fibrolytic activity decreases, the process of adhesion formation does not depend anymore on the surgical approach, but evolves on its own account.

**Mechanical barriers:** Liquid or solid mechanical barriers may prevent postoperative peritoneal adhesion formation by keeping peritoneal surfaces separate during the 5–7 d required for peritoneal re-epithelialization. They prevent contact between the damaged serosal surfaces for the first few critical days. An ideal barrier should be biodegradable, safe, non-inflammatory, non-immunogenic, persist during the critical re-epithelialization phase, stay in place without sutures or staples, remain active in the presence of blood, and be rapidly and easily applied<sup>27,28</sup>. Also, it should not interfere with healing, promote infection, or cause adhesions. Barriers are currently considered the most useful adjunct that may reduce postoperative peritoneal adhesion formation. Various solid or fluid barrier agents have been tested experimentally and in clinical trials.

Liquids such as crystalloids, dextran, hyaluronic acid, cross-linked hyaluronic acid and icodextrin have been used to prevent adhesion. They separate injured surfaces by “hydroflation” but their effectiveness is controversial. Crystalloids, such as saline and Ringer’s lactate, are used in large amounts but they are rapidly absorbed. The most commonly used hypertonic solution was 32% dextran 70, but it was abandoned because of serious complications<sup>29</sup>. Other liquid barriers that have the advantage of a longer residence time in the abdominal cavity, such as hyaluronic acid (Sepracoat<sup>®</sup>, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, United States), cross-linked hyaluronic acid (Intergel<sup>®</sup> Hydrobarrier gel; Baxter, Via, Italy), and icodextrin (Adepi<sup>®</sup>, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, United States) have shown promising results in experimental and clinical studies<sup>30</sup>. Brown *et al.*<sup>31</sup> have demonstrated that

Adepi is a safe and effective adhesion reduction agent in laparoscopy.

There are non-absorbable and bio-absorbable films, gels or solid membranes. The most commonly used mechanical barriers are oxidized regenerated cellulose (Intocoat<sup>®</sup>; Johnson & Johnson Medical, Arlington, TX, United States), expanded polytetrafluoroethylene (Preclude Peritoneal Membrane<sup>®</sup>, WL Gore and Associates Inc., Flagstaff, AZ, United States), hyaluronic acid-carboxymethylcellulose (Seprafilm<sup>®</sup>, Genzyme Biosurgery, Cambridge, MA, United States) and polyoxydihydroxycol (SprayGel<sup>®</sup>, Confluent Surgical Inc., Waltham, MA, United States). Preclude is non-degradable and requires a second operation for removal. The most extensively studied bioabsorbable films are Seprafilm and Intocoat. Seprafilm is absorbed within 7 d and excreted from the body within 28 d<sup>32,33</sup>. Prospective randomized controlled trials have shown the efficacy of Seprafilm in reducing the incidence and extent of postoperative adhesions<sup>32,34</sup>. However, Seprafilm may cause a significant impairment of anastomoses, and should not be applied to anastomotic cases<sup>35</sup>. Other experimental studies have demonstrated that covering lesions of the parietal peritoneum with microscopically applied autologous peritoneal transplants can completely prevent severe peritoneal adhesion formation. However, the advantage of a synthetic barrier is that the material does not need to be obtained surgically and can be cut to size outside of the abdomen and then applied without sutures<sup>36</sup>.

**Chemical agents:** Chemical agents generally prevent the organization of the remaining fibers, by fibroblastic proliferation inhibition. Many agents are used to inhibit this proliferation such as, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, calcium channel blockers, histamine antagonists, antibiotics, fibrinolytic agents, anticoagulants, antioxidants, hormones, vitamins, colchicine and selective immunosuppressors<sup>37</sup>.

NSAIDs reduce peritoneal adhesions in some animal models by prostaglandin and thromboxane synthesis inhibition<sup>38</sup>. They decrease vascular permeability, plasmin inhibition, platelet aggregation, and coagulation and also enhance macrophage function<sup>39</sup>. Rodgers *et al.*<sup>40</sup> have shown that postoperative administration of anti-inflammatory drugs to the site of injury reduced the formation of postoperative adhesions in two animal models. A rat model has been used to investigate the efficacy of nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in the prevention of adhesion formation. This study has shown that postoperative intramuscular or postoperative intraperitoneal administration of nimesulide to the site of injury reduced the formation of postoperative adhesion in this rat model<sup>41</sup>. Generally, some anti-inflammatory drugs may be effective in preventing adhesions, but there is no clinical significant evidence from any published study to recommend their use in humans for this purpose, and several side effects still have to be ascertained<sup>42</sup>.

Corticosteroid therapy reduces vascular permeability

and liberation of cytokines and chemotactic factors and has reduced peritoneal adhesion formation in some animal models<sup>20</sup>. However, corticosteroids have side effects, such as immunosuppression and delayed wound healing<sup>20,21</sup>. Kirdak *et al.*<sup>22</sup> have investigated the effectiveness of different doses of methylprednisolone in preventing experimentally induced peritoneal adhesions in rats. They have found that there was no difference in the effectiveness of different methylprednisolone doses, administered topically, in preventing peritoneal adhesion formation, and furthermore, steroids did not prevent peritoneal adhesion development<sup>22</sup>.

In animal models, these hormones may prevent adhesion formation, but some studies have not confirmed this effectiveness in humans<sup>23</sup>. Progesterone has been reported to have an anti-inflammatory as well as immunosuppressive effect, and may prevent adhesion formation<sup>24</sup>. However, Confino *et al.*<sup>25</sup> have shown that there was no significant difference overall in the incidence of adhesion formation between progesterone-treated and control rabbits. They have revealed a beneficial effect of progesterone in the reduction of only minor adhesion formation formed after minor peritoneal damage<sup>25</sup>. Furthermore, it has been shown that neither estrogen nor gonadotropin-releasing hormone prevented adhesion formation, but there were fewer adhesions formed in estrogen-treated than untreated animals<sup>26</sup>.

The use of anticoagulants to prevent the formation of peritoneal adhesions has been enthusiastically reported in the literature<sup>27</sup>. Many molecules have been used, such as heparin or dextran, which prevents adhesion by increasing the fibrinolysis due to serine esterase activity<sup>28</sup>. Heparin is the most widely investigated anticoagulant used for prevention of adhesions. However, its efficacy in reducing adhesion formation whether administered alone or in combination with intracoev barrier has not been demonstrated in clinical trials<sup>29</sup>.

Fibrinolytic agents such as recombinant tPA, when applied locally, have reduced adhesions in animal models<sup>30</sup>. However, these fibrinolytic agents may cause hemorrhage complications<sup>31</sup>. Three different drugs, tPA (Actilyse<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany), fondaparinux (Arista<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, France), and activated diclofenac alfa (Nigra<sup>®</sup>, Eli Lilly and Co, DSM Pharmaceuticals, Inc. Greensville, NC, United States), which affect the coagulation process at various stages, have been studied for their effectiveness in preventing intraperitoneal adhesion formation in rats<sup>32</sup>. All three agents were effective in preventing adhesions when compared to the control group. Nevertheless, activated diclofenac alfa seemed the most effective except when considering clinical applicability in which case fondaparinux seemed to offer the greatest advantage<sup>32</sup>. However, further studies have suggested that all these approaches may have only limited success, impeded lack of safety, efficacy and many adverse effects without eliminating the problem of postoperative peritoneal adhesion formation<sup>33,34</sup>.

Some antibiotics are commonly used for prophylaxis against postoperative infections and adhesion formation. Less peritoneal infection may lead to less peritoneal adhesion formation. Linezolid (Zyvox<sup>®</sup>, Pfizer, New York, NY, United States) has been found to reduce intraperitoneal adhesion formation in a rat uterine horn model<sup>35</sup>. However, other studies have shown that intra-abdominal application itself causes adhesion formation<sup>36</sup>. Sestini *et al.*<sup>37</sup> have shown that antibiotics led to greater adhesion formation by Zithle used as compared to saline, whereas no difference was observed between antisepsis and saline. Indeed, antibiotics in intraperitoneal irrigation solutions have been demonstrated to increase peritoneal adhesion formation in rat models, and thus, are not recommended as a single agent for adhesion prevention<sup>38</sup>.

Vitamin E is the most studied vitamin in adhesion prevention. *In vivo* studies have demonstrated that vitamin E has antioxidant, anti-inflammatory, anticoagulant and antifibrotic effects, and decreases collagen production. It has been found to be effective for reducing adhesion formation by some authors<sup>39</sup>. Cornsbe *et al.*<sup>40</sup> have shown that vitamin E, administered intraperitoneally, is as effective as calciumhydroxylalose membrane in preventing postoperative adhesions. By contrast, the same effect has not been achieved after intramuscular administration<sup>41</sup>. A significant difference has been found between intraperitoneal and intramuscular vitamin E administration<sup>42</sup>. Thus, intraperitoneal administration of vitamin E might be recommended to prevent adhesion formation. However, according to our literature review, there have been no human studies that have recommended the use of vitamin E for postoperative adhesion prevention.

One study has been carried out to elucidate the effects of different concentrations of methylene blue on the process of peritoneal adhesion formation and to define its minimum dose that can effectively prevent the formation of such adhesions in a rat model<sup>43</sup>. It could be concluded that 1% methylene blue had the best anti-adhesion potential<sup>43</sup>. If methylene blue prevents peritoneal adhesions, it can cause significant impairment of anastomotic bursting pressure during the early phase of the wound healing process by its transient inhibitory effect on the nitric oxide pathway<sup>44</sup>.

Adhesions are a result of the inflammatory response to tissue injury in the peritoneal space. Although the mechanism is unclear, local anesthetics are reported to have some anti-inflammatory effects, as shown in some animal studies<sup>45</sup>. These anti-inflammatory effects are related to the inhibition of neutrophils. It has also been shown that local anesthetics activate the fibrinolytic system, reduce factor VII, plasminogen and  $\alpha 2$ -antiplasmin concentration, and inhibit platelet aggregation<sup>46,47</sup>. Thus, besides the accelerative effect of a mixture of 2.5% lidocaine and 2.5% procaine in the wound healing process, some studies have demonstrated that intraperitoneal lidocaine and procaine inhibit the formation of postoperative peritoneal adhesions without compromising wound healing in a bacterial peritonitis rat model<sup>48</sup>.

Hepatocyte growth factor (HGF) can inhibit collagen deposition and has fibrinolytic capacity<sup>14,15</sup>. Liu *et al*<sup>16</sup> have demonstrated that local application of recombinant adenovirus carrying the HGF gene reduced adhesion formation in a rat model. Other studies have investigated the use of gene therapy to manage postoperative adhesions. *Smad3*, a protein that occupies a strategic position in fibrinogenesis, inhibits transforming growth factor- $\beta$  and has the potential to attenuate postoperative adhesion. Guo *et al*<sup>17</sup> have investigated in an experimental model the therapeutic potential of exogenous *Smad3* to prevent fibrinogenesis in postoperative intra-abdominal adhesion. In this rat model, ultrasound-microbubble-mediated *Smad3* transfection significantly decreased the incidence and severity of peritoneal adhesions, but the use of targeted gene therapy as a preventive agent against ASBO still needs extensive evaluation before any clinical trial.

## CONCLUSION

Postoperative peritoneal adhesions are a major health problem with a significant economic impact. Fibrinolysis seems to be a key factor in determining the pathogenesis of adhesion formation and in its prevention. Several studies on this problem have been conducted. Their results are encouraging, but most of them are contradictory and have been conducted in animal models. Until additional findings from future clinical studies, only meticulous surgery can be recommended to reduce unnecessary morbidity and mortality rates from these untoward effects of surgery. In the current state of knowledge, preclinical or clinical studies are still necessary to evaluate the effectiveness of the several proposed prevention strategies for postoperative peritoneal adhesions.

## REFERENCES

- 1 Parker MC. Epidemiology of adhesions: the burden.  *Hosp Med* 2006; 66: 390-396.
- 2 Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006; 132: 5-12.
- 3 Scheitinger B, Baccopans G, Brunco BC, Lusterberger T, Isaka K, Decembrini D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature.  *Ann J Surg* 2011; 201: 111-121.
- 4 Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of post-surgical adhesions. *Hum Reprod Update* 2011; 7: 567-576.
- 5 Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1995; (377): 5-9.
- 6 Frady JL, Seok San S. Adhesions: laparoscopy versus laparotomy. In: DeZeege GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 183-192.
- 7 Diamond MP. Reduction of de novo post-surgical adhesions by intraoperative prewashing with Sepsacot (SIAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicentre study. The Sepsacot Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1998; 69: 1067-1074.
- 8 Khan J, Salazar P, Ranaik A, Liano M. Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions.  *Br J Surg* 2008; 95: 1442-1448.
- 9 Mendler D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions—how big is the problem?  *Ann R Coll Surg Engl* 1982; 72: 61-63.

- 10 Tugal E, Karakuloglu S. Peritoneal adhesions: facing the enemy.  *Int J Surg* 2003; 6: 253-260.
- 11 Mendler D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention.  *Surg Assoc* 1992; 24 Pt 1: 17-45.
- 12 Williams BM, Syre L. Incidence of postoperative adhesion obstruction following cesarean laparotomy.  *Br J Surg* 1988; 75: 762-764.
- 13 Ellis H, Moran RJ, Thompson JM, Parker MC, Wilson MS, Mentzer D, McGuire A, Lowry AM, Hawthorn RJ, O'Brien E, Buchan S, Crowe AM. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study.  *Lancet* 1999; 353: 1476-1480.
- 14 Lowry AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after RAS open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study.  *IJOG* 2000; 187: 926-932.
- 15 Baccopans G, Brunco BC, Scheitinger B, Lam L, Isaka K, Decembrini D. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1619-1624.
- 16 Mariani R, Razi M, Muzi L, Catalano GS, Casanova P, Marinoni S. Correlation between the American Fertility Society classification of adhesion adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril* 1995; 64: 924-929.
- 17 Beck DE, Ferguson MA, Cyella PG, Fishman JW, Gervae P, Weaver SD. Effect of previous surgery on abdominal opening time.  *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1749-1753.
- 18 Coleman MG, McLain AD, Moran RJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparoscopy.  *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1297-1299.
- 19 Van Der Kaaijen AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Rajan MB, Schaapveld M, Van Gooij H. Morbidity and mortality of laparotomylaparotomy during adhesiolysis.  *Br J Surg* 2000; 87: 467-471.
- 20 Goldstein DE, deCherney C, Braun E, Lewenthal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1983; 18: 251-256.
- 21 Kneach AJ, Seiler DB, Sachs LB, Barrese L. Laparoscopy in 200 women with chronic pelvic pain.  *Obstet Gynecol* 1986; 68: 672-674.
- 22 Kaptein AJ. Adhesions and pelvic pain: a retrospective study.  *Obstet Gynecol* 1986; 68: 25-32.
- 23 Soliman H, Cabella G, Davis MR, C, Mirmiran SE, Boudes P, Laurent G, Herckx SE. Presence and distribution of sensory nerve fibres in human peritoneal adhesions.  *Ann Surg* 2003; 238: 296-303.
- 24 Isaacson ML, Holmstedt L, Fournier G, Halberg B. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions.  *Eur J Surg* 1997; 163: 671-684.
- 25 Ray NF, Denton WG, Thomas M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 1-6.
- 26 Tsigetaki R, Johansson J, Nilner L, Andersson R. Late abdominal complications after appendectomy—osteoclasia during long-term follow-up.  *Dig Surg* 2004; 21: 29-37.
- 27 Diamond MP, Neuhut F. Adhesions after resection of ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 1993; 59: 934-935; author reply 935-936.
- 28 Ray NF, Larson JW, Sullivan RJ, Jacobs RJ. Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1993.  *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-275.
- 29 Hodgkiss T. *Lectures on the morbid anatomy of the uterus and associated membranes*. Vol 1. London: Simpkin, Marshall and Co, 1838: 361.
- 30 Rokhmanov C. *A Manual of pathological anatomy*. Vol 2. London: Sydenham Society, 1869: 29.
- 31 Darius JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology.  *Colorectal Dis* 2007; 9 Suppl 2: 14-18.
- 32 Holmstedt L. The role of fibrinolysis in adhesion formation.



- Eur J Surg Suppl 1997; (577): 26-31
33. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JL, Lodge WL, Cooke DJ. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2003; 7: 556-563
  34. Holmahl L, Norman ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1912-1918
  35. East LE, Diamond MP. Role of plasminogen activators during healing after uterine arterial occlusion in the rat. *Fertil Steril* 2003; 79: 145-147
  36. Ishizawa A, Takio K, Fujitawa K. Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin. *J Clin Invest* 1986; 78: 183-189
  37. Norman M, Wallis P, Riley M. Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator. Disclosure of a kinetic transition. *Eur J Biochem* 1985; 146: 183-190
  38. Holmahl L, Eriksson E, Al-Jaberi M, Rikberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996; 119: 701-705
  39. Lu HR, Wu Z, Fawcett P, Lijnen DR, Collier D. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator (t-PA), single-chain urokinase-type plasminogen activator (sc-PA) and K2E2Pa (a t-PA/sc-PA dimer) in a conditioned arterial and venous thrombosis model in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1350-1359
  40. Vassalli JD, Pepper MS. Tumour biology. Membrane proteins in focus. *Nature* 1996; 379: 14-15
  41. Andriani PA, Georg B, Lund LR, Bocio A, Stacey SN. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. *Mol Cell Biochemol* 1993; 88: 1-19
  42. Holmahl L. The plasmin system, a marker of the propensity to develop adhesions. In: DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 117-131
  43. Norman ML, Bergström M, Eriksson E, Rikberg B, Holmahl L. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1543-1554
  44. Muralidhy S, Kavaliyan SL, Barbal A. Intra-abdominal healing, gastrointestinal tract and adhesions. *Surg Clin North Am* 2012; 96: 1227-1234
  45. Heuer GJ, Miller DE, Moran E. In: *Encyclopedia Britannica* 1852-1922. *Arch Surg* 1925; 16: 283-285
  46. Falk E, Holmahl L. Foreign materials. In: DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 153-178
  47. Hells G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497-507
  48. Oudizis JL, Dominguez J, Escudé V, Konczak PR. The effect of timing and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum Reprod* 1997; 12: 3654-3657
  49. O'Leary DP, Cusker JB. The influence of suturing and staples on the development of postoperative peritoneal adhesions. *Am J Gynecol Surg* 1992; 74: 134-137
  50. Eklis TE, Sevald TG, Warren J, Ling FW, Meyer NE. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair implications for adhesion formation. *Gynecol Oncol* 1987; 76: 225-228
  51. Milewsky M. [Experimental studies on the development of peritoneal adhesions in cases of suturing and resecting of the parietal peritoneum in rabbits]. *Ginekol Rd* 1919; 66: 1-6
  52. Viana Ade E, Daud PV, Forciniti A, Barros PH, Gouveia ES. Comparative study between parietal peritoneum suture and resection in rat laparotomy in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 343-351
  53. Lessa CJ, Gomes NA, Rigauer SA. Suture of the peritoneum during abdominal wall closure after laparotomy. *PMW J Surg* 1994; 16: 293
  54. Whitfield RR, Sells HF, Holt HR, Conach JM, Hard WYW. Effect of peritoneal disease and suture material on adhesion formation in a rabbit model. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 644.e1-644.e5
  55. Gossel V, Urman B, Gargan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41: 35-41
  56. Birkelaars WJ, Holmahl L, Bergström M, Falk P, Månson-Björk HJ, Norman ML. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomized trial. *J Surg Res* 2006; 136: 309-314
  57. Yedigöglar N, Konczak PR. Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery. *Hum Reprod* 2006; 15: 687-691
  58. DiZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation. In: DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 3-38
  59. Molinas CE, Myshakov G, Fawcett A, Novak P, Konczak PR. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* 2003; 79: 560-567
  60. Rikberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997; (577): 32-39
  61. DiZerega GS. Use of adhesion prevention barriers in pelvic reconstructive and gynecologic surgery. In: DiZerega GS, editor. *Peritoneal surgery*. New York: Springer-Verlag, 2000: 379-389
  62. Brown CB, Lactaw AA, Martin D, Poon E, Springeour A, DiZerega GS. Adesyn (adenosin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007; 86: 1413-1426
  63. Bellini C, Meggioraro F, Fresuato D, Frenco A, Egan E, Dorà M, Pella M, Nini D, Lise M. Prevention of postgyngeal adhesions with an autocolloidal hyaluronan derivative gel. *J Surg Res* 2010; 188: 217-223
  64. Carta G, Ciccone I, Iervolino F. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014; 71: 39-41
  65. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Strydom N, Weaver SD, Wolf BG, Roberts PL, Smith LE, Swerzey SA, Moore M. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a collagen hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-304
  66. Liu R, Merrill JM, Lynch RC, Reed RL, Gower AC, Leeman SE, Sauter AF, Becker JM. Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 35-40; discussion 41-42
  67. Essay E, Cluck V, Yangan A, Chedegan M, Gundogdu H. Comparison of the two types of bioresorbable barrier to prevent intra-abdominal adhesions in rats. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 183-186
  68. Mironov O, Ferrelhaga Z, Mami L, Elmi O, Akis M. Reduction of postgyngeal adhesions in a rat model: a comparative study. *Ginecol (Sao Paulo)* 2009; 66: 143-148
  69. Beck DE, Cohen Z, Fishman JW, Kaufman HS, van Gool H, Wolf BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominal laparoscopic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1310-1319
  70. Likubas T, Thomson N, Fine PM, Dewanda C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2011; 18: 268-273
  71. Rodgers KE, Grigg W, Campora JD, DiZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of anti-inflammatory peptide 2. *J Invert Surg* 1997; 16: 51-56
  72. Corvaci T, Celin A, Chelente M, Yasar C, Kaye T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by rimexolone: a selective COX2 inhibitor. *Hum Reprod* 2003; 18: 1733-1735
  73. Nappi C, Di Spirito-Sardo A, Greco E, Guida M, Bertucci S, Biliato G. Prevention of adhesions in gynecological endo-

- copy. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 373-394
74. Sam MG, Tins WA. Intestinal obstruction. In: Zisfein GJ, editor. Shackelford's surgery of the alimentary tract, 6th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders Company, 1996: 257-368
  75. Klodak T, Uysal E, Kozan N. [Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intra-abdominal adhesion prevention]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006; 14: 185-191
  76. Coakley E, Pothoog J, Vermaeh M, Thomas W, Gluckow N. Effects of progesterone on postoperative adhesion formation in hysterectomized rabbits. *Int J Fertil* 1998; 13: 139-143
  77. Hauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1986; 49: 144-149
  78. Tinkappat AG, Ozandak C, Erbesli E, Buzlu C, Ervend N, Kutay J. The effectiveness of low molecular weight heparin on adhesion formation in experimental rat model. *Int Surg* 1995; 68: 92-94
  79. Gutierrez JN, Ponzias AS, Diamond MP. Adhesions in reproductive surgery. In: Wallach EE, Zaccar HA, editors. Reproductive medicine and surgery. St. Louis: Mosby, 1995: 681-183
  80. Topal E, Cankar E, Sen G, Yerci O, Yildizlar T. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions. *Acta Chir Belg* 2004; 110: 71-75
  81. Mezaris D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 147-153
  82. Dredy KJ, Dunn RC, Battman VC. Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1989; 51: 509-513
  83. Aytan B, Caliskan AC, Yener T, Demirturk F, Aytan F, Yenisehirli A. A novel antibiotic, linezolid, reduces intra-peritoneal adhesion formation in the rat uterine horn model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 791-794
  84. Santini D, Fao CV, Manrovgian K, Cantolero F, Pozza E, Libosi A, Sorini A. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *J Amer Surg* 2006; 19: 291-297
  85. Santilippo JS, Booth RJ, Burns CD. Effect of vitamin E on adhesion formation. *J Reprod Med* 1979; 68: 278-282
  86. Coimbra F, Coimbra M, Schirmer CC. Preventing intraperitoneal adhesions with vitamin E and sodium hyaluronate/ carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Acta Cir Bras* 2008; 23: 36-41
  87. de la Fuente E, Yoldas I, Segura D, Conde J, Fernandez A, Ortega JM, Carreras G. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *De Gyna Acta* 2004; 43: 2157-2161
  88. Mahdy T, Mohamed G, Elhawary A. Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats. *Int J Surg* 2006; 4: 453-455
  89. Dinc S, Ozandak C, Kuru B, Karan S, Demir M, Alagol H, Kevici N, Gu M. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of mucocutaneous wound healing. *Can J Surg* 2006; 49: 323-328
  90. Hoffmann MP, Dariusz ME. Local anesthesia and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000; 93: 854-875
  91. Bing Y, Medig J. Potential anti-thrombotic effects of local anesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 18: 733-742
  92. Brodthagen S, Hambrick M, Nigamski K, Irestedt L, Raabe N. Pre- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 204-210
  93. Yachizaki M, Eberci F, Sezgin N, Ciragil P, Tokas F, Okun H, Cankaya A, Adil Y, Kaya F. Intraperitoneal EMLA (EMLA) (lidocaine/prilocaine) to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Brazil Jasty* 2004; 166: 527-543
  94. Wain R, Harvey F, Wain A, Foley-Coscar A, Harkin P, Veyland M, Anshaki N, Calcuttara Y, Laurent GJ, Herrick SE, Himmelfarb SE. NGF/GF induces mesothelial cell migration and proliferation by autocrine and paracrine pathways. *Eur Cell Res* 2000; 167: 258-264
  95. Yang J, Dai C, Liu Y. Systemic administration of naked plasmid encoding hepatocyte growth factor ameliorates chronic renal fibrosis in mice. *Gene Ther* 2004; 8: 1470-1479
  96. Liu HJ, Wu CT, Dunn HE, Wu B, Lu ZC, Wang L. Adenoviral-mediated gene expression of hepatocyte growth factor prevents postoperative peritoneal adhesion in a rat model. *Surgery* 2005; 140: 441-447
  97. Guo H, Leung JC, Cheung JS, Chan LY, Wu EX, Lai KN. Non-viral Smad7 gene delivery and attenuation of postoperative peritoneal adhesion in an experimental model. *Br J Surg* 2005; 96: 1325-1333

S - Editor Lu S L - Editor Kaur C E - Editor Nong L

**Annexe 2****Intestinal Obstructions Complicating Peritoneal Adhesions at the Lubumbashi  
University Clinics**

W. K. Arung, F. K. Tshilombo, C. K. Mukeng, K. B. Odimba

Acta Chir Belg, 2012, 112, 195-199

## Intestinal Obstructions Complicating Peritoneal Adhesions at the Lubumbashi University Clinics

W. K. Arang, F. K. Tchilombo, C. K. Makong, E. B. Odumbo

Department of General Surgery, Cliniques Universitaires de Lubumbashi, University of Lubumbashi, Kasanga Province, Democratic Republic of Congo.

**Abstract, Background :** Postoperative adhesions are the main cause of adhesive small bowel obstructions (ASBO), which represent a significant health problem with major adverse effects on quality of life. The present study aimed to determine the results of our experience in the ASBO management and to compare them with the reported results in this topic in developed countries.

**Methods :** From January 2006 to January 2008, we prospectively enrolled 161 patients suffering from acute mechanical intestinal obstructions at Lubumbashi University Clinics. Among them, there were 62 cases of ASBO. All the demographic, medical, and follow-up data were collected in a standardized data collection form.

**Results :** ASBO represented 1.6% of all patients admitted to the surgical unit and 3.5% of surgical abdominal emergencies. ASBO was the leading cause (38.5%) of mechanical bowel obstruction. The average age of the patients was 35 years (range : 5-68 years). Postoperative adhesions were the most frequent cause of ASBO. Appendectomy and laparotomy for peritonitis were previous surgeries mostly associated with ASBO. The largest number (41.2%) of ASBO occurred within 2 to 4 years after the first surgery. Our death rate and global complication rate are consistent with those reported in other studies.

**Conclusion :** Postoperative adhesions constituted the first cause of ASBO in our experience in a developing country. Risk factors of ASBO remain unpredictable or poorly understood. Thus, all laparotomy must have useful indication and must be meticulous.

**Abbreviation :** ASBO : Adhesive Small Bowel Obstructions

### Introduction

Intra-abdominal adhesions is a significant health problem that may cause in some patients major adverse effects on quality of life, use of health care resources, and economic impact. Intra-abdominal adhesions may be considered as the pathological part of healing following any peritoneal injury, particularly due to abdominal surgery. Peritoneal adhesions may cause pelvic or abdominal pain and infertility (1-4). They may also prolong the time needed to gain access to the abdominal cavity with risk of bowel injury during subsequent surgery (5). But the most serious and common complication of peritoneal adhesions is adhesive small bowel obstruction (ASBO) (1, 2, 6, 7). Peritoneal adhesion represents approximately 65% to 75% of small bowel obstruction causes (5).

It has been reported that ASBO may complicate 3% of all laparotomies and that one percent of all laparotomies may induce ASBO within the first postoperative year (7, 8). ASBO risk depends on the type of performed surgical procedures. Surgery in the lower abdomen and in the pelvis tends to put patients at higher risk for subsequent ASBO (9). It is estimated that the risk of future ASBO is

1% to 10% after appendectomy (10, 11), 6.4% after open cholecystectomy (10), and 17% to 25% after restorative proctocolectomy (12, 13).

In the developing world, as in Democratic Republic of Congo, where access to appropriate medical and surgical care is limited, ASBO is a potential threat for any patient who had previous abdominal surgery. In this study the authors reviewed the ASBO cases operated on at the Lubumbashi University Clinics over a 2-year period with respect to past procedure, clinical presentation, radiographic findings and outcome. The aim was to determine the results of this experience and to compare them with the reported results of ASBO management in developed countries.

### Patients and methods

The study protocol was reviewed and approved by the Lubumbashi School of Medicine Ethics Committee. All patients admitted as abdominal emergency cases at Lubumbashi University Clinics, Democratic Republic of Congo from January 2006 to January 2008, were prospectively recorded without distinction of sex or age.

Basic clinical investigations were undertaken at the time of admission, immediately after surgical interventions and two weeks after surgery. Plain abdomen X-rays

was the sole imaging investigation, looking for distended bowel and/or air fluid levels. Only patients whose symptoms and plain abdominal film showed intestinal obstruction were operated. Patients whose intestinal gas transit was conserved, were medically treated. Before surgical intervention, resuscitative measures were instituted, electrolyte and fluid balance disturbances were corrected as much as possible according the local conditions, and a nasogastric tube for decompression was placed. Thus, the patients were prepared and operated upon according to their health status requirements. They were systematically followed after surgical procedure and two weeks after, through consultations. All the demographic, medical, and follow-up data were collected by the operating surgeon in a standardized data collection form. The diagnosis of ASBO was confirmed during surgery. Eleven patients in whom ASBO diagnosis or intestinal obstruction was not confirmed during surgery, were excluded for subsequent analysis.

Statistical analysis was performed using Epi-2000 version 3.3.1. Differences between groups were evaluated by Chi-2 test and  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

### Patients' characteristics

Out of all 3,852 admissions, we noted 161 patients suffering from acute mechanical intestinal obstructions, and ASBO was the diagnosis in 62 cases (38%). ASBO represented 1.6% of all patients admitted to the surgical unit, 3.8% of admissions in abdominal surgery and 35% of surgical abdominal emergencies. Colon volvulus was diagnosed in 31% of patients. Strangulated hernia (9%) and intussusceptions (6%) were more rare. Other obstructions due to tumour, ascetic packages, and congenital malformations accounted for 15%. Concerning ASBO, we noted 51 (82%) postoperative adhesions, three (5%) cases of congenital bands (one case of common mesentery with Ladd band and two cases of Meckel's diverticulum), and 8 (13%) cases of post-inflammatory adhesions.

The average age of the patients suffering from ASBO was 35 years (ranges : 5-68 years). The greatest number of cases was recorded in the age ranging from 21 to 40 years (Table I). For ASBO, there were 35 females and 27 males (sex ratio : 1.3), at the contrary of the overall population admitted for acute intestinal obstruction in which there was a predominance of males (68%).

Generally, ASBO did not have a different clinical presentation or imaging than the other obstruction. Ninety-eight patients (61%) with acute mechanical intestinal obstructions had abdominal distension. Abdominal tenderness on palpation was present in 143 cases (89%),

Table I  
Age of the patients operated on for ASBO

Age (years)	Patients (n)	Patients (%)
< 21	8	12.9
21-40	31	50
41-60	20	32.3
> 60	3	4.8

Eighteen patients (11%) showed signs of peritoneal irritation (rebound tenderness, involuntary guarding, or rigidity). Distended bowel and/or air fluid levels were noted in 142 of 161 cases (88%) at plain abdomen X-rays. In 76% of the cases, the appearance of closed loop obstruction suggested small bowel volvulus. In 19 patients, plain abdomen X-rays failed to convincingly demonstrate the presence of obstruction.

### Clinical presentations and medical history

Most patients had typical symptoms of acute abdomen. In 142 cases (88%), they were highly suggestive of bowel obstruction. The duration from first symptoms to hospital admission ranged from a few hours to 6 days. The onset of symptoms was acute in 158 patients (98%). Abdominal pain was the most frequent symptom, present in 94%. Nausea and vomiting was present in 88%. Fifty-one of 62 ASBO cases had undergone previous abdominal surgery. As expected, within all admission for acute mechanical intestinal obstructions, patients who suffered from ASBO had a significantly more frequent medical history of previous abdominal surgery ( $p < 0.001$ ). Appendectomy and laparotomy for peritonitis were previous surgeries mostly associated with ASBO (Table II). Most patients had first laparotomy performed by general medical practitioners. Incision lengths at first laparotomy were not correlated to ASBO occurrence. No ASBO familial case and no skin healing disorder (no keloid) was associated to adhesions leading to intestinal obstruction.

### Occurrence time of obstruction by adhesions

The average time of occurrence of occlusion was 5.1 years after primary surgery. It should be noted however that nearly 12% of operated cases have evolved to obstruction by adhesions formation less than one year after the first surgery and that 41.2% of ASBO occurred within 2 to 4 years after the first surgery.

### Adhesive small bowel obstruction location

The small bowel was the most frequent site of the adhesion formation. Adhesions were frequently formed between small bowel and abdominal wall and/or omentum. But omentum was concerned in nearly all ASBO cases. Furthermore, a relation between the locations of

Table II

Past surgical procedure of patients operated on for ASBO

Previous surgery	Patients (n)	Patients (%)
Appendectomy	14	22.6
Laparotomy for peritonitis	13	21
Laparotomy for intestinal obstruction	8	12.9
Hysterectomy	2	3.1
Laparotomy for ovarian cyst	2	3.1
Mycotomy	2	3.1
Laparotomy for ectopic pregnancy	1	1.6
Caesarean section	1	1.6
None	11	17.7

ASBO and the site of the previous surgery was noted ( $p < 0.001$ ).

#### Performed surgical procedure

Adhesiolysis was the most frequent procedure in the ASBO management. Intestinal resection and direct anastomosis (16 cases) was performed when needed according to intestinal viability; no stomy was needed (Table III).

#### Morbidity and Mortality Rates

Most patients (87.1%) did not develop complication (Table IV). Postoperative complications occurred in 8 cases and were encountered mainly in the group when gangrenous bowel had to be resected. No patient died when the occluded small bowel was viable. The average length of hospitalization was 15 days (range: 7 to 37 days).

#### Discussion

In this study, we analysed the patients admitted for intestinal obstruction in the Lubumbashi University Clinics. ASBO represented 1.6% of all patients admitted to surgical units, 3.8% of admissions in abdominal surgery and 35% of surgical abdominal emergencies, constituting a significant surgical activity and a medical threat to these patients. In comparison, at Westminster Hospital, intestinal obstruction accounted for 0.9% of all admissions, 3.5% of major laparotomies and 28.8% of cases of large or small bowel obstructions over 24 years (14). A 1992 British survey reported an annual total of 12,000 to 14,400 cases of adhesive intestinal obstruction. In 1988 in the United States, admissions for adhesiolysis accounted for nearly 950,000 days of inpatient care. All these studies demonstrated that ASBO is a significant health issue both in the developed and developing world. However, ASBO risk factors, such as the type of past surgical procedure, the site of adhesions, as well as the

Table III

Surgical procedures

Surgical procedures	Patients (n)	Patients (%)
Adhesiolysis	21	33.9
Resect anastomosis	7	11.3
Resect anastomosis and adhesiolysis	18	29
Intestinal resection and anastomosis	16	25.8

timing and recurrence rate of adhesive obstruction, remain unpredictable or poorly understood (14).

Postoperative adhesions accounted for 82% of all adhesive obstructions in our study. It is comparable to the previous reports demonstrating that surgery is the most common cause of adhesions that lead to obstruction. CADEA *et al.* (15) showed that intra-abdominal adhesions related to prior abdominal surgery is the etiologic factor in up to 75% of cases of small-bowel obstruction. Indeed, peritoneal adhesions are mostly induced by surgical procedures in the peritoneal cavity, and its prevalence after major abdominal procedures is 63-97% (6, 7). RAY *et al.* (16) found that more than 500,000 patients are estimated to undergo surgery to treat adhesion-induced small-bowel obstruction in the United States annually. Small bowel obstruction particularly due to postoperative adhesion represents a real health problem especially in Africa.

In addition, in our three cases of congenital ASBO, we noted one case of common mesocolony with Ladd band and two cases of Meckel's diverticulum. RAMIREZ *et al.* (17) found in total of 11 cases of intestinal obstruction in children due to isolated intestinal malrotation and three cases of Ladd bands. GIBTLANAREV *et al.* (18) showed after reviewing 10 years of their experience in the management of children with acute intestinal conditions requiring exploratory laparotomy, 10.17% of Meckel's obstruction, congenital bands and malrotation in 6.88% and postoperative adhesions in 5.98%.

Most of our patients were adults. But age did not constitute an etiopathogenical determining factor in the occurrence of small bowel obstruction due to intestinal adhesions. Indeed, most adhesions are post-operative and in our hospital, abdominal surgery concerns mostly the adult population. Furthermore, operated children may develop ASBO at the adult age, whereas the adhesions were formed within a few hours after first operation (18, 19). Besides, although the ASBO were found in our sample more frequent in some age groups (Table I), the difference between the adhesion types was not significant ( $p = 0.07$ ) between age groups.

Colorectal surgical procedures proved to be the most important type of surgery which may cause intra-abdominal adhesions (20). ELLIS (14) found that the surgeries frequently leading to intestinal obstructions were, in decreasing frequency: colic surgery (particular-

Table IV  
Postoperative outcome

Outcome	Patients (n)	Patients (%)
Healing	54	87.1
Potential infection	3	4.8
Digestive fistula	1	1.6
Death	4	6.5

ly resect), appendectomy and gynaecological interventions. A survey carried out in a Thai hospital also noted that the appendectomy was the most frequent operation to have driven to ASBO, as in our experience (21).

The middle line incisions, more practiced in the patients, have often been associated to the post-operative adhesive obstructions in our study. However no relation has been significantly noted between the risk of occurrence of the ASBO and the length of the incision of the first surgical intervention ( $p = 0.08$ ). Concerning the length of the incision, this report joins other publications indicating that even laparoscopy using small incisions did not eliminate the risk of adhesion or of intestinal obstruction (22, 23). This report lets glimpse the possibility of intervention of other parameters in the adhesion formation. MURRAY *et al.* (24) showed that the infra-abdominal incisions, moving away from the median line was more traumatic and more susceptible to drag the formation of the bowel adhesions. Indeed, infraumbilical incisions damage more the peritoneum, and are more likely to come into contact with the omentum, peritoneal fat, bowel loops, and pelvic contents, thereby predisposing to the formation of peritoneal adhesions and ASBO (24).

The ASBO occurred most frequently 2 to 4 years after the first surgery and generally, the frequency of the obstructions decreased with time. The peritoneal adhesions are developed a few hours after laparotomy and reach a maximum intensity between post-operative day 10 and 15; 20% of small bowel obstructions occur in the first post-operative month and 40% in the first year. Without disappearing, the risk remains present for all the life (14). A survey carried out to "Westminster hospital" demonstrated that 1% of patients developed ASBO within one year of surgery, and half of these occurred within the first postoperative month (14). ELLIS *et al.* (14) showed however that obstruction may occur at any time, and some 20% of cases appeared after more than 10 years.

The management of the ASBO still remains a serious medical problem on a medical viewpoint as well as on the surgical one. If no medicine has been identified till now as substance possessing therapeutic virtue for a total prevention of the adhesions, none of known surgical techniques possess this capacity (25). Several studies

and tests are still being carried out throughout the world on this topic. Thus it is better to practice a meticulous surgery and to restrict as necessary as possible the use of any foreign body.

Most post operative complications occurred when necrotic intestine was resected. All patients who died were found in this group. The overall death rate and complication rate of this study (Table IV) are consistent with those reported in other publications, with a complication rate between 0% and 27% (26, 27).

The low number of the surgeons in RDC constitutes a real problem in the management of our patients. This problem concerns Africa in general (28) where the training of a lot of surgeons would be also an important asset in the care to bring to our patients. But the medical migration out of Africa is also a real problem with a significant economic impact. COOPER (29) showed that the economic loss of a doctor migrating from Africa to another continent is estimated at US \$184,600 and the numbers leaving are huge.

Risk factors of adhesive obstruction remain unpredictable or poorly understood. Facing the risks bound to an abdominal surgery, all laparotomies must have a real and useful indication. Besides, it must be very meticulous. Indeed, until additional information and findings from future clinical investigations exist, only a meticulous surgical technique can be advocated in order to reduce unnecessary morbidity and mortality rates from these untoward effects of surgery (30).

#### Acknowledgements

The authors would like to thank Dr Olivier Detry, from the Department of Abdominal Surgery and Transplantation of the CHU of Liège, University of Liège, for his advices and corrections of this manuscript.

#### References

1. PEARSON M. C. Epidemiology of adhesions: the burden. *Mayo Med*, 2004, 85: 304-316.
2. BELAND G. M., WHEAT R. J. Formation and Prevention of Postoperative Abdominal Adhesions. *J Gyn Obs*, 2006, 132: 5-12.
3. KORE J. A., SALASOTE F. T., LAATO M. K. Surgical Workload and Cost of Postoperative Adhesion-related Intestinal Obstruction: Importance of Previous Surgery. *World J Surg*, 2006, 28: 666-670.
4. MARINI E., RIZZI M., MOTTI L., CATALANO G. P., CARONDI F., MARCONI S. Correlation between the American Facility Society classification of adhesion adhesions and distal ileal occlusion, sublinguography, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril*, 1993, 64: 924-928.
5. VAN DER KAMMEN A. A., DEUTING F. H., NOLLEWICHTERS M., REijnen M. M., SCHAAFVELD M., VAN OORT R. Morbidity and mortality of laparotomy enterotomy during adhesiolysis. *Br J Surg*, 2003, 87: 467-471.
6. KORE J., SALASOTE F., BASTOLA A. *et al.* Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstructions caused by postoperative adhesions. *Br J Surg*, 2003, 90: 1441-1444.
7. MORGAN D., ELLIS H. Intestinal obstruction from adhesions: How big a problem? *Ann R Coll Surg Engl*, 1990, 72: 60-63.

8. Meenan D. Peritoneal adhesions: incidence, cause, and prevention. *Surg Annu*, 1992; 24 : 27-43.
9. Debonis F. E., Nicosonopoulos M., Ruzena M. M. et al. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 2000; 232 : 52-58.
10. Zuck R. L., Cunn W. B., McKeeen C. F. et al. The postoperative incidence of small bowel obstruction following standard open appendectomy and cholecystectomy: a six-year retrospective cohort study at Yale New Haven Hospital. *Curr Med*, 1993; 57 : 123-127.
11. Anagnosti G., Bantreas S., Bantreas J. et al. Mechanical small-bowel obstruction after conventional appendectomy in children. *Eur J Pediatr Surg*, 1997; 7 : 13-15.
12. MacLennan A. E., Cross Z., MacRae H.M. et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg*, 2003; 235 : 200-206.
13. Bony Y. W., Ziv Y., Cramer J. M. et al. Ileal pouch anal anastomosis complications and function in 1045 patients. *Ann Surg*, 1993; 217 : 120-127.
14. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl*, 1997; 577 : 5-8.
15. Corcos B., De Santis S., Kolar M., Herr W., Amadio L., Marzola V., Cecconi James J. et al. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2000 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*, 2011; 6 : 1-34.
16. Rao N. P., Deora W. G., Thomas M., Bhambhani S. C., Puri S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg*, 1998; 185 : 1-8.
17. Ranaiv R., Chavartre K., Mison F., Sanga E., Mianet T. Intestinal obstruction in children due to isolated intestinal malrotation. Report of 11 cases. *Arch Pediatr*, 2009; 16 : 99-103.
18. Chantlavannat R. K., Buranavan K. S., Sornratana D. K. Exploratory laparotomy for acute intestinal conditions in children: A review of 10 years of experience with 334 cases. *Ap J Pediatric Surg*, 2011; 8 : 62-68.
19. Pagan C., Ellis H., Meenan B. J. et al. Postoperative adhesions: five-year follow-up of 12,504 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum*, 2001; 44 : 822-830.
20. Lewis A. M., Harrison K. J., Ellis H., O'Hara B., Burdon L., Cross A. M. The impact of adhesions on hospital readmission over ten years after 1949 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG*, 2004; 107 : 835-842.
21. Tassanar C., Cernicchiaro S., Pizzanelli K. Adhesive small bowel obstruction. A review of 321 cases in a Thai hospital. *Am J Surg*, 1997; 154 : 283-287.
22. Bucken J., Struss A. Intra-abdominal adhesion prevention: are we getting any closer? *J Am Coll Surg*, 2004; 249 : 302-304.
23. Bantreas M., Debonis M., Hillebrand L. Peritoneal response to postoperative laparotomy and laparoscopic surgery. *Br J Surg*, 2000; 89 : 1463-1468.
24. Minico A., Amadio A. J., Zamboni G., Ruzena P., Corcos M., Pizzella P. Influence of abdominal incision on the formation of post operative peritoneal adhesions: an experimental study in rat. *Eur J Surg*, 1996; 162 : 181-185.
25. Sornratana D., Bantreas G., Ruzena B., Luchinskas T., Isaka K., Debernardi D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg*, 2011; 201 : 111-121.
26. Kozicki A., O'Connell L. W. Acute small bowel volvulus in adults: A specific form of strangulating intestinal obstruction. *Ann Surg*, 1992; 216 : 135-141.
27. Anagnosti G., Bantreas S., Bantreas J. et al. Mechanical small-bowel obstruction after conventional appendectomy in children. *Eur J Pediatr Surg*, 1997; 7 : 13-15.
28. Levy C., Sarrin K., Mouspoux H., Davaan M., Gramme R., Nicosonopoulos J. B., Ellis H. State of surgery in tropical africa: a review. *World J Surg*, 2011; 35 : 262-271.
29. Cross A. Ileal drain: colonic loop of investment for developing countries. *Colore ACP-ED*, 1996; 159 : 29-60.
30. Luchinskas T., Terasaki H., Ruz P. M., Debernardi C., Yano R. I. Peritoneal adhesions: aetiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Gy Surg*, 2011; 18 : 269-271.

Dr. W. Amag, M.D.  
 Department of General Surgery  
 Clinique Universitaire de Lubumbashi  
 University of Lubumbashi  
 Lubumbashi 1825  
 Katanga Province, Democratic Republic of Congo  
 Tel. : 00243897027257  
 E-mail : willyamag@hotmail.com



**Annexe 3****Intraperitoneal Adhesions After Open or Laparoscopic Abdominal Procedure:****An Experimental Study in the Rat**

Willy Arung, Pierre Drion, Jean-Paul Cheramy, Pierre Honore, Michel Meurisse, Jean-Olivier Defraigne, Olivier Detry

J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012 Jun 29

## Intraperitoneal Adhesions After Open or Laparoscopic Abdominal Procedure: An Experimental Study in the Rat

Willy Arung, MD<sup>1,2</sup> Pierre Drion, DVM, PhD<sup>3</sup> Jean-Paul Cheramy, MLT,<sup>3,4</sup> Pierre Honoré, MD<sup>5</sup> Michel Mourisse, MD, PhD,<sup>5</sup> Jean-Olivier Defraigne, MD, PhD,<sup>2,4</sup> and Olivier Detry, MD, PhD<sup>2,5</sup>

### Abstract

**Background:** Adhesion formation is common after abdominal surgery. The incidence and severity of adhesion formation following open or laparoscopic surgery remain controversial. The role of CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum is also widely discussed. This study aimed to compare adhesion formation following peritoneal injury by electrocoagulation performed through open or laparoscopic procedures in a rat model.

**Materials and Methods:** Sixty male rats were randomized to undergo a 1.5-cm peritoneal injury with unipolar cautery under general anesthesia: open surgery (Group A, n = 20), laparoscopic surgery with CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum (Group B, n = 20), and laparoscopic surgery with air pneumoperitoneum (Group C, n = 20). Duration of the procedures was fixed at 90 minutes in all groups, and pneumoperitoneum pressure was kept at 10 mm Hg. Ten days later, the animals underwent a secondary laparotomy to score peritoneal adhesions using qualitative and quantitative parameters.

**Results:** Forty-five rats developed at least one adhesion: 95% in Group A, 83% in Group B, and 35% in Group C (P < .01; Group C versus Group A, P < .01). According to number, thickness, tenacity, vascularization, extent, type, and grading according to the Zülke classification, no significant difference was observed between Groups A and B. The distribution of adhesions after open surgery was significantly different than after laparoscopic surgery (P < .001). It is interesting that Group C rats developed significantly fewer adhesions at the traumatized site, and their adhesions had less severe qualitative scores compared with those after open surgery (P < .01).

**Conclusions:** In this animal model, CO<sub>2</sub> laparoscopic surgery did not decrease the formation of postoperative adhesion, compared with open surgery. The difference with the animals operated on with air pneumoperitoneum emphasizes the role of CO<sub>2</sub> in peritoneal injury leading to adhesion formation.

### Introduction

ADHESION FORMATION IS COMMON after abdominal surgery.<sup>1</sup> The majority of patients who undergo laparotomy will later develop some degree of peritoneal adhesion.<sup>2</sup> Indeed, the prevalence of adhesion formation after major abdominal procedures has been estimated at 63%–97%.<sup>2–4</sup> These peritoneal adhesions may result in bowel obstruction, pelvic or abdominal pain, and infertility.<sup>5</sup> In addition, from the surgical point of view, adhesions may

prolong the time needed to gain access to the abdominal cavity and increase the risk of bowel injury during subsequent surgery.<sup>6,7</sup> Small bowel obstruction is the most common complication of peritoneal adhesion formation.<sup>2,8,9</sup> As a consequence, postoperative adhesions represent a real health problem and a significant economic impact.<sup>10</sup>

Laparoscopic surgery is considered to be less traumatic than open surgery. Some publications have suggested that laparoscopic surgery results in fewer adhesions than equivalent open surgery.<sup>11–14</sup> This, however, has been difficult to

<sup>1</sup>Department of General Surgery, University of Lubumbashi Clinics, University of Lubumbashi, Lubumbashi, Katanga Province, Democratic Republic of Congo.

<sup>2</sup>Center of Research and Development in Surgery, CIREUS, GIGA-R, University of Liège, Liège, Belgium.

<sup>3</sup>Animal Facility, GIGA-R, University of Liège, Liège, Belgium.

<sup>4</sup>Departments of <sup>4</sup>Cardiovascular Surgery and <sup>5</sup>Abdominal Surgery and Transplantation, University Hospital of Liège, University of Liège, Liège, Belgium.

scientifically establish in a convincing manner. The response of the peritoneum to laparoscopic surgery and CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum is not fully understood.<sup>18</sup> Recent publications have demonstrated that the risk of intestinal occlusion does not seem to be reduced after laparoscopic surgery compared with open procedures.<sup>19</sup>

We aimed to develop a reproducible model of postoperative peritoneal adhesion formation in the rat, in order to later evaluate some prophylactic measures against this process. In this study, we compared the formation of peritoneal adhesions after the same peritoneal lesion was surgically induced during a 90-minute procedure performed through open laparotomy or laparoscopy with CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum. In addition, a third group using laparoscopy with air pneumoperitoneum was evaluated, to identify the proper role of peritoneal CO<sub>2</sub> in the adhesion formation process.

### Materials and Methods

This study was performed at the experimental research center of the Department of Surgery of the University of Liège, Liège, Belgium, following approval by the University Veterinary Ethical Committee. Care and handling of the animals were performed in accordance with international guidelines regarding animal research.

### Animals and anesthesia

Inbred adult male Sprague-Dawley rats weighing 350–450 g were used for this study. They were housed in a climate-controlled (24°C) room under a 12-hour light/dark cycle. They were given tap water and commercial rat chow ad libitum before and after surgery. All surgical procedures and euthanasia were performed with the animals under general anesthesia induced by intraperitoneal injection of pentobarbital (Nembutal®; Abbott Laboratories) (25–35 mg/kg of body weight) and with use of sterile surgical techniques. The anesthetized animals were placed under a heating lamp, and body core temperature was controlled by intrarectal monitoring and maintained between 36°C and 38°C.

### Experimental design

Sixty male rats were randomized in three groups of 20 animals to undergo a primary surgical procedure aiming to induce peritoneal injury with unipolar cautery under three different surgical approaches: open surgery (Group A), laparoscopic surgery with CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum (Group B), and laparoscopic surgery with air pneumoperitoneum (Group C). Ten days after this procedure, the animals underwent a secondary laparotomy to score intraperitoneal adhesions.

### Primary surgical procedure

The rats were shaved and secured to the small-animal operating table in a supine position. In Group A, a xyphopubic midline incision was performed. In Groups B and C, a 10 mm Hg pneumoperitoneum was established using a Veress needle in the left hypochondrium (model 16L, high flow insufflator; Stryker Endoscopy, San Jose, CA) and maintained throughout the operation (cold-dry insufflations for 90 minutes at a constant maximal flow of 100 ml./minute). Neither the air nor the CO<sub>2</sub> was humidified. Two 5-mm trocars (one

optic and one working trocar) were introduced in the left flank. In all animals, a 1.5-cm peritoneal burn was performed with unipolar electrocautery in the right flank, through either open surgery (Group A) or laparoscopic technique (Groups B and C) using a clinical laparoscopic column (Stryker Endoscopy). After 90 minutes of procedure in all groups, the abdominal cavity was closed in two layers for all incisions, including the 5-mm port sites.

### Secondary laparotomy

The animals were kept and observed under standard laboratory conditions. Ten days after the primary surgical procedure, all rats underwent a second surgery through xyphopubic midline laparotomy under general anesthesia. The whole abdominal cavity was explored to score peritoneal adhesions. The animals were then euthanized by exsanguination under general anesthesia.

### Scoring of peritoneal adhesions

Peritoneal adhesions were scored at secondary laparotomy. Adhesions were defined as bands (a thin film of connective tissue or a thick fibrous bridge) or as direct contact between two organs/sites. The presence or the absence of peritoneal adhesions was recorded and scored using qualitative and quantitative parameters. The quantitative evaluation of adhesions was performed according to the scale described by Moreno et al.<sup>17</sup> (Table 1). The density and the quality of adhesions were assessed according to qualitative parameters<sup>18</sup> (Table 2) and the Zöhlke classification<sup>19</sup> (Table 3). All adhesions were considered for the quantitative scoring. The adhesions to the induced peritoneal lesion were evaluated as a percentage of the involved peritoneum expressed as extent in Table 2.

TABLE 1. QUANTIFICATION OF ADHESION FORMATION (ADAPTED FROM MORENO ET AL.<sup>17</sup>)

Criteria	Content
Number of adhesions	1 for each
Site of adhesions	
Pelvic fat	Parietal
body-abdominal wall	
Omentum-abdominal wall	Parietal
Intestine-abdominal wall	Parietal
Omentum-liver/stomach	Visceral
Intestine-intestine	Visceral
Liver-stomach	Visceral
Thickness of adhesions	
<3 mm	
>3 mm	
Tenacity	
Type 0	No adhesion
Type I	Simple, without dissection
Type II	Dissection needed to separate adherent area
Type III	Dissection needed to cut the adhesions
Vascularization of adhesions	
Yes	Vascularized
No	Avascularized

## POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS

TABLE 2. QUALITATIVE SCORING SYSTEM FOR ADHESION FORMATION (ADAPTED FROM BENDA ET AL.<sup>10</sup>)

Category, description	Score
<b>Extent</b>	
No adhesion	0
1%–25% of the injured of surface involved	1
26%–50% of the injured surface involved	2
51%–75% of the injured of surface involved	3
76%–100% of the injured of surface involved	4
<b>Type</b>	
No adhesion	0
Filmy	1
Dense	2
Vascular	3
<b>Tenacity</b>	
No adhesion	0
Easily fall apart	1
Require traction	2
Require sharp dissection	3
Total (extent+type+tenacity)	0–10

## Statistical analysis

Data are presented as absolute numbers or mean  $\pm$  SD values. Statistical analysis was performed using Epi Info<sup>TM</sup> version 3.3.2 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA) for Windows XP. Differences between groups were evaluated with the chi-squared test and Yates's corrected test.  $P < .05$  was considered to be statistically significant.

## Results

## Followup and death

The overall mortality rate was 3.3% ( $n = 2$ ). Deaths occurred in rats from Group B ( $P > .05$ ). One animal died during the initial anesthesia and CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum, and one died at postoperative Day 1. Autopsy showed massive hemoperitoneum that caused the animal's death. These two rats that died early were excluded from subsequent analyses.

## Adhesion formation

Forty-five rats developed at least one adhesion: 19 (95%) in Group A, 15 (83%) in Group B, and 11 (55%) in Group C

TABLE 3. THE ZIEHLE GRADING CLASSIFICATION OF ADHESION DENSITY<sup>10</sup>

Grade	Description
Grade 0	No adhesion
Grade I	Filmy adhesions that require gentle, blunt dissection to be divided
Grade II	Mild adhesions that require aggressive blunt dissection to be freed
Grade III	Moderate adhesions that require sharp dissection to be freed
Grade IV	Severe adhesions that are not dissectible without damaging adherent organs

( $P < .01$ ). Fewer rats from Group C than Group A developed adhesions ( $P < .01$ ).

## Quantification of adhesions

In total, 107 adhesions were observed in the 58 animals studied (Table 4). There was no statistical difference among the three groups ( $P > .05$ ).

## Site of adhesions

The sites of adhesions after open surgery (Group A) were significantly different from those after laparoscopic surgery ( $P < .001$ ). A significant difference was observed between Group A and Group B ( $P < .001$ ) and between Group A and Group C ( $P < .001$ ). No significant difference was seen between the two laparoscopic groups ( $P > .05$ ). Furthermore, there was no significant difference according to involved organs after laparoscopic surgery and open surgery ( $P > .05$ ).

The rats predominantly developed parietal adhesions ( $n = 77$ ) (Table 4). Omentum was the internal organ mostly involved in adhesion formation ( $n = 69$ ). In laparoscopic groups (Groups B and C), adhesions predominantly developed between omentum ( $n = 39$ ) or the small intestine ( $n = 15$ ) and the right flank, rather than the scum of the optical ( $n = 5$ ) or the working ( $n = 9$ ) trocars. Animals from Group A also developed more parietal adhesions ( $n = 39$ ) between omentum, small bowel, or liver and the laparotomy scar ( $n = 14$ ) or the costal site ( $n = 25$ ). According to the development of adhesions at the surgical scars, 60% of the animals operated on by the open procedure developed adhesions to the laparotomy scars, compared with 31% of the rats operated on by laparoscopy that developed adhesions to the trocar sites ( $P > .05$ ). In addition, animals that underwent open surgery and CO<sub>2</sub> laparoscopic surgery were more prone to develop several visceral-type adhesions (Table 4). In Group B visceral-type adhesions developed, especially between the intestine ( $n = 3$ ), omentum and intestine ( $n = 6$ ), and omentum and liver ( $n = 3$ ). In addition, one bridge was formed between intestine loops.

TABLE 4. ADHESION QUANTIFICATION ACCORDING TO THE MODIFIED MORGANO'S SCALE

	Group A ( $n = 20$ )	Group B ( $n = 18$ )	Group C ( $n = 20$ )	P
Number	49	36	22	.12
Site				<.001
Parietal	39	23	15	
Visceral	10	13	7	
Thickness				.57
< 3 mm	14	11	9	
> 3 mm	35	25	13	
Tenacity				.004
Type 0	1	3	9	
Type I	9	10	6	
Type II	19	9	5	
Type III	21	17	11	
Vascularization				.84
Yes	21	17	11	
No	28	19	11	

### Thickness

Animals mostly developed adhesions more than 3 mm thick (Table 4). The thickness of adhesions after laparoscopic or open surgery was not significantly different ( $P > .05$ ).

### Tenacity

Many adhesions needed sharp dissection for tissue separation (Table 4). There was a significant difference in adhesion tenacity between Groups A and C ( $P < .01$ ) but no significant difference between Groups A and B ( $P > .05$ ).

### Vascularization

The majority of adhesions that developed in the three groups were not vascularized (Table 4), and no significant difference was observed among all the groups investigated ( $P > .05$ ).

### Extent

The extent of adhesion at the traumatized site is reported in Table 5. This score did not show a significant difference after open and CO<sub>2</sub> laparoscopic surgery ( $P > .05$ ). It is remarkable that rats operated on under air pneumoperitoneum demonstrated fewer postoperative adhesions at the traumatized site (difference between Groups A and C,  $P < .01$ ; between Groups B and C,  $P < .05$ ).

### Type

Type of adhesions (Table 6) after air laparoscopic surgery and open surgery was significantly different ( $P < .01$ ). However, no significant difference was found between Groups A and B ( $P > .05$ ).

### Adhesion score

The adhesions scores are shown in Table 7. The smallest score was observed in Group C, but the difference was not significant among the groups.

### Adhesion grading

According to the Zöbcke classification<sup>20</sup> (Table 8), the difference observed between both laparoscopic groups and the open group was significant ( $P < .01$ ); a difference was also observed between Groups A and C ( $P < .01$ ). However, no significant difference in adhesions scores was found between Groups A and B ( $P > .05$ ).

### Discussion

The development of peritoneal adhesions is an inevitable consequence of surgery in the abdominal cavity. These peri-

TABLE 6. TYPE OF ADHESIONS

Score	Group A (n=20)	Group B (n=18)	Group C (n=20)
0	1	3	9
1	9	10	6
2	19	9	5
3	21	17	11

toneal adhesions may later cause intestinal obstruction as their most serious complication. The results of this study demonstrated that for the same 90-minute surgical procedure (ie, 1.5-cm peritoneal burn), rats operated on with a CO<sub>2</sub> laparoscopic approach may not develop less severe peritoneal adhesions compared with rats that underwent open laparotomy procedure. In addition, the results of this study showed that compared with the clinically used CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum, rats operated on under air pneumoperitoneum conditions may develop significantly fewer peritoneal adhesions.

When comparing adhesions induced by laparoscopic and open abdominal procedures, not only the overall adhesions should be evaluated, but, more importantly, three different adhesion sites should be separately analyzed: the adhesions at the surgical procedure site itself (in this study, the 1.5-cm peritoneal burn in the right flank), the adhesions developed where the abdominal cavity was opened for realization of the procedure (laparotomy or port site scars), and the adhesions developed elsewhere in the peritoneal cavity.

In this model, the extent of adhesions at the traumatized site was not significantly different in the laparotomy group compared with the CO<sub>2</sub> laparoscopic group, indicating that for the same surgical trauma, in our model at least, CO<sub>2</sub> laparoscopic surgery did not reduce the development of adhesions. It is interesting that this extent of adhesion was significantly reduced in rats operated on under air pneumoperitoneum compared with both other groups. Schipper et al.<sup>20</sup> compared laparoscopic and open oral resection and a denervation of the abdominal wall in a dog model and demonstrated fewer adhesions in the animals operated on laparoscopically. Gutt et al.<sup>11</sup> reviewed the influence of laparoscopy, comparative to laparotomy, in the process of adhesion formation. According to adhesions at the operative site, nine studies (two clinical and most of the experimental ones) demonstrated a reduced adhesion formation after laparoscopy, while five studies, all experimental, found an equal risk of adhesion formation. Moore et al.<sup>21</sup> and Luciano et al.<sup>22</sup> evaluated the incidence of adhesions after laparoscopic and open surgery in pig and rabbit models, respectively. They found absent or fewer adhesions at the operative sites after laparoscopy. However, Marano et al.<sup>23</sup> and Filmer et al.<sup>24</sup> found no statistically significant difference for one or another

TABLE 5. EXTENT OF ADHESIONS AT THE TRAUMATIZED SITE

Score	Group A (n=20)	Group B (n=18)	Group C (n=20)
0	3	5	14
1	2	0	0
2	2	2	0
3	6	6	4
4	7	5	2

TABLE 7. ADHESION SCORE

	Group A (n=20)	Group B (n=18)	Group C (n=20)	P
Extent	2.13 ± 1.33	2.69 ± 1.36	1.60 ± 1.49	.06
Type	2.20 ± 0.80	2.02 ± 1.01	1.58 ± 1.25	.16
Tenacity	2.08 ± 0.75	2.00 ± 1.00	1.54 ± 1.23	.20
Total	6.41 ± 2.88	6.71 ± 3.37	4.72 ± 3.97	.16

## POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS

TABLE 8. Adhesion Grading According to the Zöfel Classification<sup>28</sup>

	Group A (n=20)	Group B (n=18)	Group C (n=20)
Grade 0	1	3	9
Grade I	9	10	6
Grade II	5	3	3
Grade III	20	7	3
Grade IV	15	16	10

of the surgical methods according to adhesion at operative sites in animal models. Furthermore, Jacobi et al.<sup>29</sup> demonstrated that in conditions of peritonitis, adhesion formation is the same after laparoscopic or open cecal resection.

According to these controversial results, the improved result we observed with air pneumoperitoneum may implicate the negative impact of the CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum in adhesion formation. Molinas and Koninckx<sup>28</sup> demonstrated that CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation and strongly suggested peritoneal hypoxia as the driving mechanism, with an increase in adhesions with increased pneumoperitoneum duration and pressure. Molinas and Koninckx<sup>28</sup> did not find a difference between CO<sub>2</sub> and helium pneumoperitoneum according to adhesion formation risk. However, Jacobi et al.<sup>29</sup> found that the overall adhesion score was significantly lower in the helium group than in the two other operation groups (laparotomy and CO<sub>2</sub> group). Furthermore, there was no difference between the laparotomy and CO<sub>2</sub> groups according to adhesion score.<sup>29</sup>

Although the difference was not significant when evaluating the number of adhesions at the surgical scars in our study, animals operated on by the open procedure developed two times more adhesions to the laparotomy scars, compared with rats operated on by laparoscopy to the trocar sites. It is clear that, in this model, the total length of abdominal wall incision was reduced in animals from both laparoscopic groups (2 × 5 mm for the two trocars) compared with the full xyphoepubic midline incision (approximately 5–6 cm) in the animals that underwent open surgery. This finding certainly reflects one of the major advantages of the laparoscopy approach: its minimal lesions to the abdominal wall, leading to less adhesion at the scars and also less risk of incisional hernia. Moore et al.<sup>27</sup> found fewer adhesions in the trocar sites (12.5%), whereas in all the pigs in the open nephrectomy group, adhesions were present along the incision site. According to the literature search of Gutt et al.<sup>11</sup> on adhesion formation, only one experimental study favored laparotomy over laparoscopy. Indeed, Käthelhöhl et al.<sup>27</sup> observed fewer adhesions in the laparotomy group, whereas in the laparoscopic group several adhesions were observed in the scars of the optical and working trocars. But among the clinical studies, Axelsen and Gossel<sup>18</sup> found the best results in the laparoscopic group according to adhesions to the operative wound.

In addition, the animals of the different groups of this study also developed adhesions elsewhere in the abdominal cavity, but the sites and the quality of these adhesions were different. In total, the laparoscopic approaches seem to induce fewer adhesions with a lower severity score than the open surgery, with a gain in reduction of severity in the animals from the air

pneumoperitoneum group. These results are in accordance with the review of Gutt et al.,<sup>11</sup> which described only four experimental animal studies evaluating distant intervisceral adhesions. These studies favored laparoscopy, and one showed equal impact on adhesion formation for the two surgical techniques. Käthelhöhl et al.,<sup>27</sup> Schuppes et al.,<sup>30</sup> and Luciano et al.<sup>27</sup> reported no or less adhesion at distant intervisceral adhesions in the laparoscopic groups, but for laparotomy, they found significantly more frequent intervisceral adhesions where no apparent injury had been inflicted.

Therefore, in our study, the animals that underwent air laparoscopy were the ones with little adhesion formation. This finding may correlate with the fact that cold-dry CO<sub>2</sub> laparoscopy induces peritoneal ischemia and acidosis. In this study, we deliberately chose to use cold-dry CO<sub>2</sub> to mimic the usual clinical conditions of laparoscopy and to perform air pneumoperitoneum in the same conditions. The fewer adhesions in the air laparoscopic group might be explained by the fact that the presence of oxygen in air pneumoperitoneum may allow a better peritoneal cell metabolism leading to less peritoneal trauma and less postoperative adhesions. This finding is corroborated by data from Molinas and Koninckx<sup>28</sup> and Molinas et al.<sup>28</sup> demonstrating that CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum increases adhesion in a time- and pressure-dependent manner and that this process is reduced by the addition of 2%–4% oxygen, suggesting peritoneal hypoxia as an important mechanism in the adhesion formation during CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum. Indeed, prolonged laparoscopic surgery requires long duration and large-volume gas insufflations, which raises concerns about the adverse effects of prolonged CO<sub>2</sub> insufflations.<sup>30</sup> The standard CO<sub>2</sub> used in current laparoscopic practice is cold-dry CO<sub>2</sub> that is not physiological to the normal condition of the peritoneal cavity. Many studies have shown that short-duration (<3 hours) laparoscopic procedures, with cold-dry CO<sub>2</sub> insufflations, can cause peritoneal alterations and result in numerous detrimental outcomes, including postoperative adhesion formation.<sup>31–34</sup> It is supposed that when fibrinolytic activity decreases, the process of adhesion formation does not depend on the type of surgery anymore, but evolves on its own account. The benefits of heated humidified CO<sub>2</sub> insufflations (37°C and 95% relative humidity, physiological condition) have been reported to include less hypothermia, less postoperative pain, shortened recovery room stay, better convalescence, less tumor spread and growth, and less adhesion formation.<sup>30–34</sup> The superiority of air pneumoperitoneum in this animal model should not be reproduced in the human setting, as the risks of gaseous embolism are more severe with air than CO<sub>2</sub>. This should only be considered as additional information on the effects of the clinically used CO<sub>2</sub> on peritoneum, irrespective of the pressure and the length of the procedure.

This animal study may confirm the clinical findings that abdominal surgeons experience on an everyday basis: patients who undergo laparoscopic surgery develop less severe adhesions than patients operated on by laparotomy, particularly if adhesions to the abdominal wall are concerned. Even if this fact is difficult to scientifically prove in animal models or in prospective clinical trials, it is clinically evident that getting laparoscopic or open access to an abdominal cavity that was already operated by laparoscopy or laparotomy is a different challenge. However, in addition to this secondary technical issue, the main clinical question should be to determine if, for

the same procedure, patients operated on by laparoscopy have less risks of developing clinical complications related to these adhesions, particularly intestinal obstruction or abdominal pain. Recent prospective studies did not observe such an advantage of laparoscopy over an open procedure,<sup>19</sup> but this is still a matter of debate.

#### Acknowledgments

W.A. is a PhD student supported by Cooperation Technique Belge, the Belgian Development Agency. O.D. is helped by a grant from Wallonia Brucelles International (Wallonia, Belgium), aiming to develop laparoscopic surgery in the Democratic Republic of Congo. This study was supported in part by an unrestricted grant from Roche, Belgium.

#### Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

#### References

- Arung W, Mouriss M, Detry O. Pathophysiology and prevention of preoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011;17:4548-4553.
- Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions—How big is the problem? *Am J Clin Surg Engl* 1990;72:610-613.
- Weibel MA, Major G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am JSurg* 1973;126:348-353.
- Packer MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark DN, et al. The SCAR-3 Study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis* 2005;7:581-598.
- Verjand WW, Jeebal J, van Geldorp FS, Swank DJ, Bonjer HJ. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. *Surg Endosc* 2003;17:1017-1022.
- Coleman MC, McLain AD, Moran BJ. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparoscopy. *Dis Colon Rectum* 2010;43:1297-1299.
- Van Der Kaablen AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, et al. Morbidity and mortality of inductive adhesiotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000;67:467-471.
- Boland GM, Wetzel RJ. Formation and prevention of preoperative abdominal adhesions. *J Surg Res* 2006;132:3-12.
- Engel E, Kocokluglu B. Peritoneal adhesions: Facing the enemy. *Int J Surg* 2008;6:293-300.
- Arung WK, Bhekombi BK, Mwikang CK, Odumba KB. Intestinal obstructions complicating peritoneal adhesions at the Lubumbashi University Clinics. *Acta Chir Belg* 2012;112:195-199.
- Cox CN, Otsu T, Schramm P, Mehrabi A, Buchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004;18:908-906.
- Kavic SM. Adhesions and adhesiolysis: The role of laparoscopy. *BSL* 2002;6:99-109.
- Polymenou G, Theodoropoulos T, Stamatiadis A, Koutras E. A comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001;15:41-43.
- Hiki N, Shimizu N, Yanaguchi H, Imamura K, Kani K, et al. Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery. *Br J Surg* 2006;93:195-204.
- Bergstrom M, Ivansson MI, Holmdahl L. Peritoneal response to pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *Br J Surg* 2002;89:1465-1469.
- Scholin J, Sauer M, Hop W, Bonjer J, Andersberg S, et al. Bowel obstruction after laparoscopic and open colon resection for cancer: Results of 5 years of follow-up in a randomized trial. *Surg Endosc* 2011;25:3775-3780.
- Morino Iga A, Agrawal Abhinav JL, Zambardo Carmine C, Familia Paolo P. Adhesion response to different forms of treating a perforated ileum: An experimental study in rats. *Dig Surg* 1995;12:334-337.
- Binda MM, Molinas CK, Bastidas A, Korincik PR. Effect of reactive oxygen species scavengers, antiinflammatory drugs, and calcium-channel blockers on carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesions in a laparoscopic mouse model. *Surg Endosc* 2007;21:1826-1834.
- Zahle HV, Lorenz BM, Straub FM, Savvas V. [Pathophysiology and classification of adhesions]. *Lungenheilkunde Arch Chir Suppl II Vch Dech Ges Chir* 1990;100:1016.
- Schippers K, Tiedt A, Ottinger A, Schumpelick V. Laparoscopy versus laparotomy: Comparison of adhesion-formation after bowel resection in a canine model. *Dig Surg* 1998;15:148-142.
- Morris RG, Patten AW, Adams JB, Kervouz LR. Adhesion formation after transperitoneal nephrectomy: Laparoscopic v open approach. *J Endourol* 1995;9:277-280.
- Luziano AA, Maier DE, Koch EL, Nalain JC, Whitman GF. A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Gynecol Gynecol* 1989;74:231-234.
- Martins R, Luziano AA, Mori I, Mazzucato VE, Marcolin S. Laparoscopy versus laparotomy for ovarian conservative surgery: A randomized trial in the rabbit model. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:661-664.
- Hilmar S, Gomel V, McCormick PF. Operative laparoscopy versus open abdominal surgery: A comparative study on postoperative adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 1987;48:496-499.
- Jacobs CA, Stenzel A, Baumann C, Hahn E, Siewlein R, et al. The impact of conventional and laparoscopic colon resection (CO<sub>2</sub> or helium) on intraperitoneal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Surg Endosc* 2001;15:380-386.
- Molinas CK, Korincik PR. Hypoxemia induced by CO<sub>2</sub> or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *Hum Reprod* 2000;15:1758-1763.
- Korincik PR, Schaefer M, Kuznetsov V, Korincik P, Baur HC, et al. Experimental study of adhesion formation in open and laparoscopic fundoplication. *Br J Surg* 1998;85:626-630.
- 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;73:631-635.
- Molinas CK, Campo R, Elielesani OA, Binda MM, Camolet P, et al. Role of hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil Steril* 2010;93(suppl 2):975-982.
- Ott DE. The peritoneum and the pneumoperitoneum: A review to improve clinical outcome. *Gynecol Surg* 2004;1:101.
- Enokigita M, Yoi S, Avandak MC, Erdemli E, Can A. Electron-microscopic alterations of the peritoneum after both cold and heated carbon dioxide pneumoperitoneum. *J Surg Res* 2005;125:74-77.
- Savel RH, Balasubramanya S, Lashem S, Gopandashyil T, Anshy E, et al. Beneficial effects of humidified, warmed

## POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS

7

- carbon dioxide insufflation during laparoscopic bariatric surgery: A randomized clinical trial. *Gastro Surg* 2005;15:64-69.
33. Farley DR, Gosline SM, Lanson DR, Harrington JR. Double-blind, prospective, randomized study of warmed, humidified carbon dioxide insufflation vs standard carbon dioxide for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 2004;139:229-243.
34. Beste TM, Daucher JA, Höbner D. Humidified compared with dry, heated carbon dioxide at laparoscopy to reduce pain. *Obstet Gynecol* 2006;107:263-268.

Address correspondence to:

Olivier Detry, M.D., Ph.D.

Department of Abdominal Surgery and Transplantation

University of Liège

CHU de Liège

Liège, S4000, Wallonie

Belgium

E-mail: olli.detry@chu.uclg.ac.be