

Évaluation d'une nouvelle membrane anti-adhérences de collagène (Cova™ ORTHO) pour chirurgie nerveuse et/ou tendineuse au membre supérieur - Résultats préliminaires

Evaluation of a new anti-adhesion collagen membrane (Cova™ ORTHO) for upper limb nerve and/or tendon surgery - Preliminary results

E Masméjean, C Schlur, M Chetouani, C Dana

Unité de chirurgie de la main et des nerfs périphériques, Service de chirurgie orthopédique & traumatologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou (HEGP), Paris 15e.

Mots clés

- ◆ Prévention des adhérences
- ◆ Collagène
- ◆ Ténolyse
- ◆ Neurolyse
- ◆ Chirurgie orthopédique
- ◆ Processus de cicatrisation guidée

Résumé

Introduction. Différentes solutions chirurgicales ont été proposées afin de prévenir la formation d'adhérences après chirurgie orthopédique, notamment du membre supérieur : traitement médicamenteux, lambeaux de glissement (graisseux), utilisation de biomatériaux. Les lambeaux locaux peuvent être bénéfiques, mais souvent le résultat est imprédictible. Les biomatériaux, et spécialement les membranes, peuvent être interposés entre les tissus lésés et les tissus environnants de façon à prévenir les adhérences fibrinotiques, inéluçables après toute chirurgie tendineuse et/ou nerveuse. En chirurgie orthopédique, notamment post-traumatique, l'absence de produits validés oblige souvent à réaliser des interventions itératives de ténolyse et/ou de neurolyse. **Objectif.** Évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle membrane collagénique, conçue pour guider le processus de cicatrisation et prévenir la formation d'adhérences.

Matériel et méthodes. La membrane étudiée (Cova™, Biom'Up, France) est composée de 100 % de collagène. Le processus de fabrication offre une membrane très maniable et résorbable, qui peut être suturée si nécessaire.

Toutes les indications étaient secondaires (sauf deux) de ténolyse ou neurolyse, dans un contexte post-traumatique ou post-chirurgical. Après immersion de la membrane dans du sérum physiologique, celle-ci est placée autour des tissus à protéger.

Résultats. Vingt patients, 11 femmes et 9 hommes, de 51 ans d'âge moyen, ont été opérés pour 8 ténolyses et 12 neurolyses. Avant la reprise, tous les patients avaient des douleurs chroniques sévères avec syndrome irritatif et/ou des raideurs articulaires. Toutes les interventions ont consisté en une neurolyse ou ténolyse, suivie de la mise en place de la membrane autour des tissus libérés. Aucune intolérance ou allergie n'a été observée.

Après un délai de 2 à 11 mois, le syndrome irritatif était diminué de façon significative ou les mobilités étaient améliorées, partiellement ou totalement. Dans tous les cas, le résultat moyen du *Quick Dash* était inférieur à 25, sauf pour un cas où il a été évalué à 75 (sur 100) dans un cas de lésion nerveuse initiale très sévère.

Conclusion. Les auteurs rapportent les résultats préliminaires d'une étude clinique prospective afin de juger de la tolérance et de l'efficacité d'une nouvelle membrane de collagène dans la prévention des adhérences après ténolyse et/ou neurolyse. Les premiers résultats ont toujours montré une diminution significative du syndrome irritatif en cas de lésion nerveuse ou une amélioration des mobilités après ténolyse. Aucune complication n'a été observée. Dans certains cas, on peut recommander l'usage d'une telle membrane en urgence devant des lésions pluritissulaires complexes.

Keywords

- ◆ Adhesion prevention
- ◆ Collagen
- ◆ Tenolysis
- ◆ Neurolysis
- ◆ Orthopedic surgeries
- ◆ Guided healing process

Abstract

Introduction. Various surgical solutions were proposed to prevent adhesion formation after orthopedic surgery, particularly after upper limb surgery: drug treatment, flaps (fat pad flaps), use of biomaterials. The local flaps can be beneficial, but the result is often unpredictable. Biomaterials, especially membranes, can be interposed between the tissues and the surrounding tissues to prevent fibrotic adhesions. These adhesions are inevitable after any tendinous and/or nervous surgeries. In orthopedic surgery, particularly after post-traumatic surgery, the absence of validated products often obliges to realize iterative interventions of tenolysis and/or neurolysis. **Objective.** To evaluate the efficacy and the tolerance of a new collagen membrane, used for guided healing process and adhesion prevention.

Correspondance :

Professeur Emmanuel Masméjean, Université Paris Descartes, HEGP - Unité de chirurgie de la main et des nerfs périphériques Service de chirurgie orthopédique & traumatologique - Hôpital Européen Georges-Pompidou (HEGP), 20, rue Leblanc 75015 PARIS

www.chirurgiedelamain.eu

E-mail : Emmanuel.MASMEJEAN@egp.aphp.fr

Material and methods. The studied membrane (Cova™, Biom'up, France) is composed of 100% collagen. The manufacturing process allows the design of an easy to use and resorbable membrane, that can be sutured if needed.

In a post-traumatic or post-surgical context, all indications were secondary (except for two cases) for tenolysis and neurolysis. After immersion of the membrane in a sterile physiological saline solution, it is applied around the tissues to be protected.

Results. Twenty patients, 11 women and 9 men, with a mean age of 51 years, were operated for 8 tenolysis and 12 neurolysis. Before the reoperation, all the patients had severe chronic pains associated with an irritative syndrome and/or some joints stiffness.

All the operations consisted in neurolysis or tenolysis, followed by the implantation of the membrane around the free tissues. No intolerance or allergy was observed.

Two to 11 months after the surgery, the irritative syndrome was significantly decreased or the mobility functions were improved, partially or totally. In all cases, the Quick Dash mean result was inferior to 25, except for one case, where the score was estimated at 75 (on 100) (very severe initial nervous injury).

Conclusion. The authors reported the preliminary results of a prospective clinical study in order to evaluate the tolerance and efficacy of a new collagen membrane for adhesion prevention, after tenolysis and/or neurolysis. The first results always demonstrated a significant decrease of the irritative syndrome in case of nervous injury or an improvement of the mobility functions after tenolysis. No complication was observed. In certain cases, the use of such a membrane can be recommended for example in emergency cases of complex multi-tissues injuries.

État des lieux des moyens anti-adhérences

Les adhérences postopératoires sont un problème et une source de complications tardives dans toutes les spécialités chirurgicales. De nombreuses méthodes ont été mises en place afin d'en prévenir la formation. La prévention des adhérences en chirurgie orthopédique et traumatologique, et notamment en chirurgie du membre supérieur, reste un problème non résolu.

Ces adhérences concernent la chirurgie des tendons et la chirurgie nerveuse.

Pour la chirurgie tendineuse, la prévention consiste souvent en la réalisation d'une réparation la plus solide possible et en la mise en route d'une rééducation la plus précoce possible en postopératoire. En cas de survenue d'adhérences entre les structures tendineuses et les tissus environnants, la récupération des mobilités risque d'être incomplète.

Pour la chirurgie nerveuse, la chirurgie primaire ne pose habituellement pas de problèmes mais les neurolyses itératives peuvent poser de nombreuses difficultés, notamment en cas de reprise après chirurgie du canal carpien. Dans ces cas, différents moyens techniques ont été proposés, comme la réalisation au décours de la neurolyse de lambeaux graisseux. Récemment, des moyens artificiels sont apparus mais leur utilisation est confidentielle et les indications restent quasiment exclusivement la chirurgie des tendons. À ce jour, aucun dispositif n'est, à notre connaissance, disponible pour la chirurgie nerveuse.

Techniques autologues

En chirurgie nerveuse et tendineuse, avant les biomatériaux, la prévention des adhérences a fait appel à de nombreuses techniques, pour la plupart efficaces :

- interposition de graisse libre ;
- enrobement veineux autologue (1-4), au dépend par exemple de la veine saphène ;
- les lambeaux musculaires sont nombreux : carré pronateur (5), abducteur du cinquième doigt (6, 7), lombricaux (8) et court palmaire (9) ;
- le lambeau synovial (10) utilise la vascularisation ulnaire ;
- les lambeaux fasciaux ou adipo-fasciaux : lambeau à pédicule ulnaire (11) ou lambeau antebrachial dit lambeau Chinois (12) sur le pédicule radial ;
- le lambeau graisseux hypothénarien vascularisé par les vaisseaux ulnaires (13, 14) est très utilisé ;
- les lambeaux libres ont aussi été décrits de même que l'épilooplastie.

Biomatériaux anti-adhérences

Concernant la chirurgie viscérale et gynécologique, la prévention des brides abdominales ou synéchies utérines a depuis longtemps fait appel à des matériaux d'interposition.

- Les membranes de synthèses sont de plusieurs types :
 - Seprafilm™, membrane résorbable composée d'acide hyaluronique et de carboxyméthylcellulose dont l'efficacité a essentiellement été démontrée en chirurgie abdomino-pelvienne (15-17), mais qui a aussi été utilisée en chirurgie tendineuse (18, 19) ;
 - Interceed™, membrane de cellulose résorbable en 28 jours (20), utilisée également en chirurgie tendineuse (21) ;
 - Gore-Tex®, barrière non résorbable de polytetrafluoroéthylène dont l'efficacité a été prouvée en post-myomectomie (22) ;
- Les gels présentent l'avantage de la facilité d'application :
 - Spraygel®, membrane résorbable de polyéthylène glycol obtenue par vaporisation d'un hydrogel (23, 24) ;
 - Sepracoat®, sans efficacité démontrée (25) ;
 - Oxyplex® et Adhibit dont l'efficacité a été prouvée par une seule étude chacun (26, 27) ;
 - Hyalurobarrier Gel®, efficacité aussi prouvée en chirurgie abdominale (28-30).

Pour la chirurgie orthopédique, de nombreux produits sont utilisés en prévention de la fibrose post-chirurgie rachidienne, que ce soit sous forme de membranes ou de topiques à base d'acide hyaluronique ou de cellulose (31-34).

Les biomatériaux décrits en orthopédie actuellement sont :

- des tubes de collagène pour les nerfs (Revolnerv® et Neura-gen®) dont la biocompatibilité est établie mais sans étude démontrant leur efficacité mais aussi l'acide hyaluronique, Seprafilm (35) ;
- une membrane de cellulose, équivalent de l'Interceed® : Divide® (36) et acide hyaluronique (Seprafilm™).

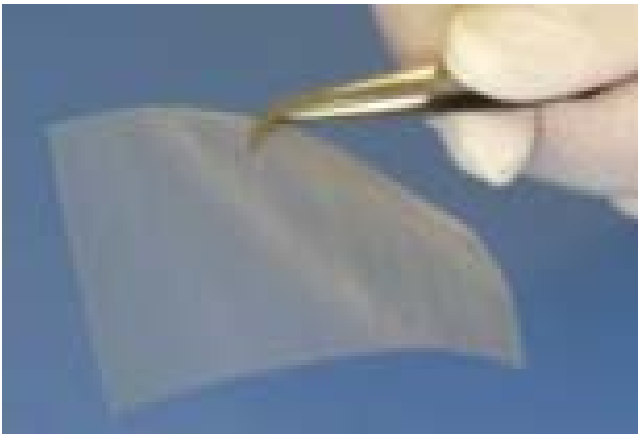
Matériel et méthodes

La série comporte 20 patients, 11 femmes et 9 hommes, âgés en moyenne de 51,5 ans, avec 8 indications tendineuses et 12 indications nerveuses

Matériel

La membrane anti-adhérente Cova™ ORTHO est composée de 100 % de collagène. Elle est présentée sous forme d'un rectangle et doit être hydratée dans du sérum pendant une à deux minutes avant utilisation. La membrane apparaît alors souple, maniable et suturable si nécessaire (fig. 1). Le but de son utilisation est de guider le processus de cicatrisation et de

Figure 1. Aspect de la membrane avant implantation



prévenir la formation d'adhérences. Enfin, la membrane est complètement résorbable dans un délai maximal de trois mois.

Le concept a été validé en chirurgie du rachis avec Cova™ SPINE mais également en chirurgie cardiaque (Pr Philippe Menasche, HEGP) avec Cova™ CARD. Des essais ont été faits sur le cœur de mouton.

Méthode

Chirurgie tendineuse

La chirurgie tendineuse n'a concerné que les tendons extenseurs des doigts. Il existait une indication à l'association d'une membrane anti-adhérences en cas de ténolyse ou de nécessité de réaliser une suture « secondaire » de transfert et/ou de greffe.

Il fut réalisé :

- quatre ténolyses, dont une ténolyse de transfert dans le cadre de séquelles de paralysie du plexus brachial de l'adulte. Dans ces cas, une rééducation précoce, postopératoire immédiate a été prescrite ;
- trois protections de suture de transfert tendineux, deux dans le cadre de la réanimation du long extenseur du pouce par l'extenseur propre de l'index et un dans le cadre de la réanimation de l'extenseur commun des doigts par le fléchisseur ulnaire du carpe ;
- une greffe en un temps des tendons extenseurs en zone 6 de l'index et du troisième doigt a justifié la mise en place d'une membrane Cova™ ORTHO.

Les transferts tendineux et la greffe tendineuse ont été protégés par une immobilisation stricte postopératoire de trois semaines. La rééducation passive et active a été débutée à J + 22 et l'attelle conservée la nuit jusqu'à la fin de la sixième semaine postopératoire.

Chirurgie nerveuse

Dans douze cas de chirurgie nerveuse, la membrane a été utilisée. Il existait une indication de neurolyse en cas de syndrome irritatif local invalidant, associé à un déficit distal incomplet, sensitif et/ou moteur. Il s'agissait de :

- huit cas de neurolyses itératives, soit trois interventions de libération du nerf médian au canal carpien (fig. 2), trois neurolyses itératives du nerf ulnaire au coude et deux neurolyses du nerf radial au coude ;
- une neurolyse de greffe du nerf médian au poignet dans les séquelles d'une plaie qui a nécessité une mise en place d'une membrane ;
- dans un cadre de neurolyse de première intention avec transposition du nerf ulnaire et du coude, la membrane a également été utilisée deux fois ;

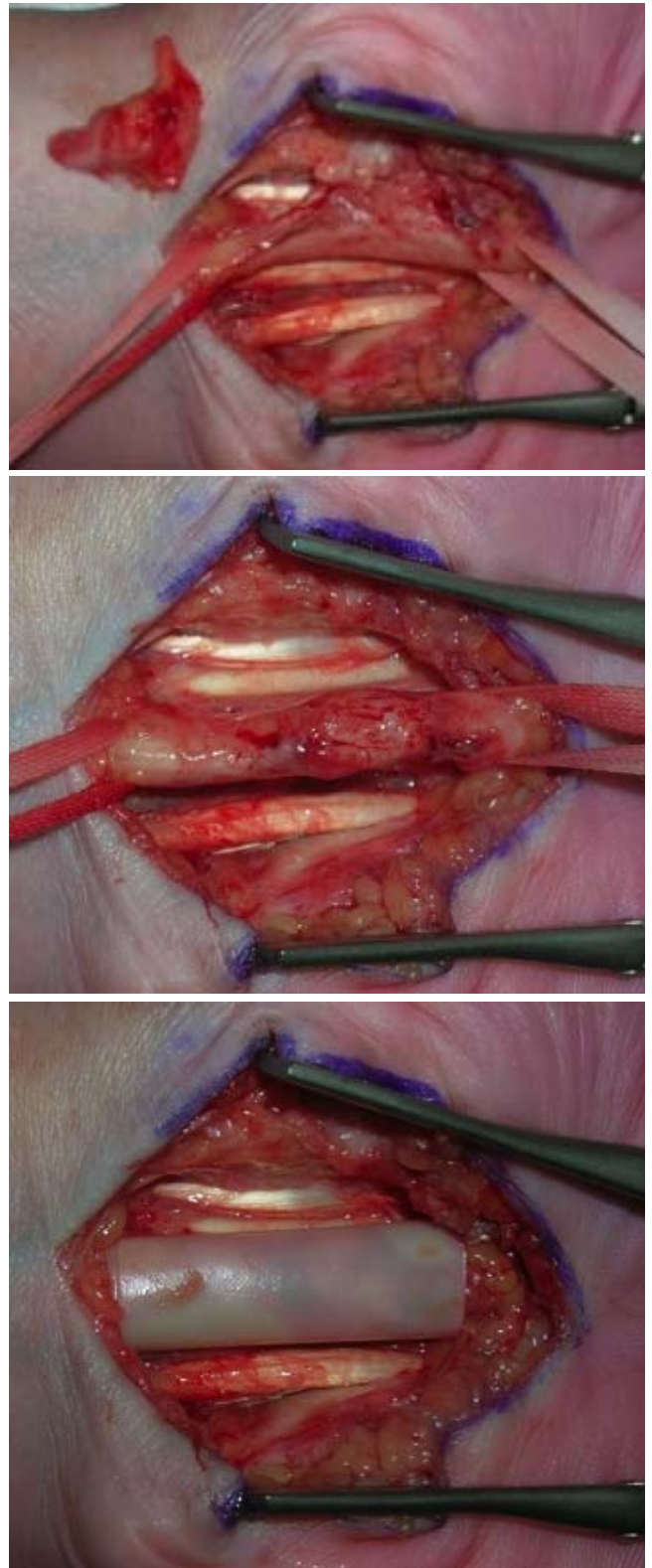


Figure 2. Mise en place au cours d'une reprise après chirurgie de syndrome du canal carpien

2a. Libération du nerf très adhérent à une des berges séquellaires du rétinaculum. Lors de la cicatrisation, le nerf s'est mis « en nourrice » dans la cicatrice fibreuse.

2b. Aspect du nerf après libération. Il existe une souffrance intranerveuse séquellaire évidente.

2c. Aspect de la membrane en place, enveloppée autour du nerf, sans réalisation de suture

- le dernier cas concerne une séquelle traumatique majeure avec amputation de trois doigts centraux et un volumineux névrome. La résection de névromes palmaires après amputation digitale a été associée, avec la mise en place de la membrane Cova™ ORTHO.

Dans tous les cas de chirurgie nerveuse, la mobilisation précoce douce a été autorisée.

Méthodes d'évaluation des résultats

L'existence de complications a été recherchée (infection...). Sur un plan global, l'existence ou non de douleurs était notée. L'appréciation subjective du patient était notée : très satisfait, satisfait, moyennement satisfait et mécontent.

L'évaluation des résultats après chirurgie tendineuse s'est faite sur la récupération des mobilités, celle après chirurgie nerveuse s'est faite sur la disparition subjective du syndrome irritatif.

Une évaluation au final du score du *Quick DASH* a été réalisée.

Résultats

Aucune complication n'a été observée. L'évaluation des résultats s'est faite après un recul minimal de 3 mois (délai de résorption de la membrane) jusqu'à 12 mois.

Résultats tendineux

Les huit patients ont été jugés avec un résultat excellent ou bon avec une satisfaction constante.

Une amélioration rapide et significative de la force de la poigne au dynamomètre de Jamar, du score du *Quick Dash* et des amplitudes articulaires a toujours pu être observée.

Résultats nerveux

Dans onze cas, le résultat a été jugé excellent ou bon avec une quasi-disparition du syndrome irritatif, élément essentiel pour le résultat subjectif.

Un patient a été moyennement satisfait après une troisième neurolyse itérative de transposition du nerf ulnaire au coude. Il s'agissait en fait d'une lésion nerveuse avec des séquelles intraneurales, qui se traduisaient notamment par la récupération incomplète de la musculature intrinsèque à la main. Une amélioration nette du syndrome irritatif a néanmoins été observée.

L'amélioration du *Quick Dash* a été notée de façon constante.

Discussion

L'utilisation d'une membrane anti-adhérences en collagène est une procédure simple, fiable et reproductible. Le recul minimal de 3 mois nous semble suffisant. Il s'agit d'une chirurgie des parties molles, avec une résorption complète du produit après ce délai.

D'emblée, il faut souligner la difficulté de l'évaluation de l'efficacité d'un tel produit. Deux faits sont à signaler. D'une part, il s'agit de cas hétérogènes et non standardisés, souvent complexes. D'autre part, l'usage de la membrane est toujours associé à un autre geste soit de neurolyse, soit de ténolyse ou de suture tendineuse. Il est donc difficile de savoir à qui imputer le résultat.

En complément de l'étude clinique, dans trois cas de neurolyse, une imagerie par IRM a été faite au cours du troisième mois postopératoire avec, dans ces trois cas, la visualisation d'un espace de glissement net autour du nerf libéré.

L'intérêt principal de cette membrane nous semble être les récurrences de syndrome canalaire. La nécessité d'une reprise

après syndrome du canal carpien est bien identifiée. Il faut distinguer, d'une part, le syndrome du canal carpien récidivant qui réapparaît en général après une période de guérison d'environ un an et, d'autre part, le syndrome du canal carpien récalcitrant qui correspond le plus souvent, en réalité, à une insuffisance technique, c'est-à-dire à une section incomplète du rétinaculum des fléchisseurs, qui se traduit par une absence de guérison. Dans ces deux situations, une évaluation systématique par électromyogramme et IRM du nerf médian au poignet est la règle avant d'envisager une reprise chirurgicale. Cette reprise se fait le plus souvent à ciel ouvert mais les résultats de cette deuxième intervention restent souvent décevants.

Dans la littérature, après une nouvelle intervention, il persiste de 25 à 95 % de symptômes (Chang et du Lone 1993, Kob 1996, Bott 1996). C'est probablement dans ces indications que l'apport d'une telle membrane devrait être la plus pertinente.

En chirurgie nerveuse, c'est la diminution ou la suppression du syndrome irritatif qui devrait représenter le point d'amélioration le plus performant. Il s'agit là d'un symptôme subjectif difficilement quantifiable, d'où effectivement la nécessité de se baser sur des tests de qualité de vie, au premier rang desquels se situe le *Quick DASH* pour la chirurgie du membre supérieur.

Perspectives

Il s'agit d'une innovation réelle par un produit naturel et résorbable. La nouveauté est la possibilité d'une utilisation en chirurgie nerveuse. Une étude comparant la suture du nerf sciatique protégée par un manchonnage veineux *versus* la membrane Cova™ ORTHO est en cours de publication (Dr Laurent Mathieu, HEGP et laboratoire de microchirurgie du Fer-à-Moulin) et donne un « avantage anatomopathologique » net à la membrane. Il est essentiel, dans le futur, de codifier les indications et de standardiser l'évaluation. Une étude multicentrique prospective nationale est en cours de mise en place pour la chirurgie de reprise après syndrome du canal carpien.

Références

1. Masear VR, Tullos JR, Mary ES, Meyer RD. Venous wrapping of nerves to prevent scarring. *J Hand Surg* 1990 ; 15A : 817-8.
2. Sarris IK, Sotereanos DG. Vein wrapping for recurrent median nerve compression. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand* 2004 ; 4 : 189-94.
3. Sotereanos DG, Xu J. Vein wrapping for the treatment of recurrent carpal tunnel syndrome. *Tech Hand Upper Extremity Surg* 1997 ; 1 : 35-40.
4. Varitimidis SE, Riano F, Vardakas DG, Sotereanos DG. Recurrent compressive neuropathy of the median nerve at the wrist: treatment with autogenous saphenous vein wrapping. *J Hand Surg Br* 2000 ; 25 : 271-5.
5. Dellon AL, Mackinnon SE. The pronator quadratus muscle flap. *J Hand Surg* 1984 ; 9A : 423-7.
6. Reisman NR, Dellon AL. The abductor digiti minimi muscle flap: a salvage technique for palmar wrist pain. *Plast Reconstr Surg* 1983 ; 72 : 859-65.
7. Spokevicius S, Kleinert HE. The abductor digiti minimi flap. Its use in revision carpal tunnel surgery. *Hand Clin* 1996 ; 12 : 351-5.
8. Koncilia H, Kuzbari R, Worsag A, Tschabitscher M, Holle J. The lumbrical muscle flap: anatomic study and clinical application. *J Hand Surg Am* 1998 ; 23 : 111-9.
9. Rose EH, Norris MS, Kowalski TA, Lucas A, Flegler EJ. Palmaris brevis turnover flap as an adjunct to internal neurolysis of the chronically scarred median nerve in recurrent carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1991 ; 16 : 191-201.
10. Wulle C. The synovial flap as treatment of the recurrent carpal tunnel syndrome. *Hand Clin* 1996 ; 12 : 379-88.
11. Becker C, Gilbert A. Lambeau des branches distales de l'artère cubitale et son utilisation dans les récurrences du canal carpien. In: Tubiana R, editor. *Chirurgie de la Main*, volume IV. Paris : Masson

- Ed ; 1991. p. 527-32.
12. Tham SK, Ireland DC, Riccio M, Morrison WA. Reverse radial artery fascial flap: a treatment for the chronically scarred median nerve in recurrent carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1996 ; 21 : 849-54.
 13. Cramer LM. Local fat coverage for the median nerve. In: Lankford LL (Ed.), *Correspondence Newsletter. Hand Surgery* 1985 ; 35.
 14. Strickland JW, Idler RS, Lourie GM, Plancher KD. The hypothenar fat pad flap for management of recalcitrant carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1996 ; 21 : 840-8.
 15. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, and al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996 ; 183 : 297-306.
 16. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003 ; 46 : 1310-9.
 17. Gago LA, Saed GM, Chauhan S, Elhammady EF, Diamond MP. Seprafilm (modified hyaluronic acid and carboxymethylcellulose) acts as a physical barrier. *Fertil Steril* 2003 ; 80 : 612-6.
 18. Işık S, Öztürk S, Gürses S, Yetmez M, Güler MM, Selmanpakoğlu N, Günhan O. Prevention of restrictive adhesions in primary tendon repair by HA-membrane: experimental research in chickens. *Br J Plast Surg* 1999 ; 52 : 373-9.
 19. Karakurum G, Buyukbeci O, Gulec A. Seprafilm Interposition for Preventing Adhesion Formation after Tenolysis. An Experimental Study on the Chicken Flexor Tendons. *Journal of Surgical Research* 2003 ; 113 : 195-200.
 20. Franklin RR. Reduction of ovarian adhesions by the use of Interceed. *Ovarian Adhesion Study Group. Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 335-40.
 21. Temiz A, Ozturk C, Bakunov A, Kara K, Kaleli T. A new material for prevention of peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: oxidised regenerated cellulose (Interceed), an absorbable adhesion barrier. *Int Orthop* 2008 ; 32 : 389-94.
 22. The Myomectomy Adhesion Multicenter Study Group. An expanded polytetrafluoroethylene barrier (Gore-Tex Surgical Membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation. *Fertil Steril* 1995 ; 63 : 491-3.
 23. Johns DA, Ferland R, Dunn R. Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003 ; 10 : 334-8.
 24. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive-Peterhansl K, Jacobs VR. A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertil Steril* 2004 ; 82 : 398-404.
 25. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HALC) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. *The Sepracoat Adhesion Study Group. Fertil Steril* 1998 ; 69 : 1067-74.
 26. Lunderoff P, Donnez J, Korell M, Audebert AJ, Block K, diZerega GS. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 514-20.
 27. Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R, et al. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. *Fertil Steril* 2005 ; 84 : 1450-6.
 28. Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Bifulco G, Piccoli R, Pellicano M, et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 1461-4.
 29. Mais V, Bracco GL, Litta P, Gargiulo T, Melis GB. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 1248-54.
 30. Pellicano M, Guida M, Bramante S, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, Tommaselli GA, et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2005 ; 83 : 498-500.
 31. Akeson WH, Massie JB, Huang B, Giurea A, Sah R, Garfin SR, Kim CW. Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis. *Spine J* 2005 ; 5 : 180-90.
 32. Massie JB, Schimizzi AL, Huang B, Kim CW, Garfin SR, Akeson WH. Topical high molecular weight hyaluronan reduces radicular pain post laminectomy in a rat model. *Spine J* 2005 ; 5 : 494-502.
 33. Rodgers KE, Robertson JT, Espinoza T, Oppelt W, Cortese S, diZerega GS, Berg RA. Reduction of epidural fibrosis in lumbar surgery with Oxiplex adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide. *Spine J* 2003 ; 3 : 277-83 ; discussion 284.
 34. Klopp LS, Toth JM, Welch WC, Rao S, Tai JW, Thomas KA, Turner S. Bioresorbable film for the prevention of adhesion to the anterior spine after anterolateral discectomy. *Spine J* 2009 ; 9 : 411-7.
 35. Smit X, Van Neck JW, Afoke A, Hovius SER. Reduction of neural adhesions by biodegradable autocrosslinked hyaluronic acid gel after injury of peripheral nerves: an experimental study. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 648-52.
 36. Merle M, Lallemand B, Lim A, Gantois G. Experimental and clinical evaluation of an absorbable biomateriel inducing an anti-adhesive barrier (Divide[®]R). *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2008 ; 18 : 255-63.