

# **ANALGÉSQUES, ALR ET FONCTION OSTÉO-CARTILAGINEUSE**

**Patrick Narchi**

Centre Clinical, 16800- Soyaux

## **INTRODUCTION**

Nous connaissons bien en Anesthésie-Réanimation tous les bénéfices d'une analgésie postopératoire optimale après chirurgie orthopédique. La place de l'analgésie locorégionale reste indiscutable dans ce domaine puisqu'elle a permis d'optimiser la gestion de la douleur dans des interventions allant des plus simples en ambulatoire jusqu'à la chirurgie ostéo-articulaire délabrante comme les arthroplasties du genou. De même, connaissant l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les douleurs osseuses et ligamentaires, ces molécules sont utilisées quotidiennement et quasiment systématiquement après chirurgie orthopédique dans nos services de chirurgie.

La littérature nous fournit cependant des informations moins élogieuses sur les effets de certaines molécules analgésiques sur les tissus ostéo-cartilagineux. Certaines de ces informations sont validées cliniquement mais il faut néanmoins préciser que d'autres effets ont été essentiellement démontrés sur des modèles expérimentaux et requièrent de ce fait un peu plus de recul et davantage d'études prospectives et comparatives en pratique clinique.

## **1. ANESTHÉSQUES LOCAUX ET CONSÉQUENCES ARTICULAIRES**

L'administration intra-articulaire d'anesthésiques locaux fait partie intégrante des protocoles d'analgésie postopératoire après chirurgie orthopédique notamment par voie arthroscopique. L'anesthésique local peut être administré soit comme un simple bolus en fin d'intervention soit en perfusion continue à travers un cathéter intra-articulaire.

La bupivacaïne, mais également la ropivacaïne et la lidocaïne sont utilisées en pratique courante. Compte tenu du faible taux d'effets indésirables liés à cette administration, ces techniques utilisées à grande échelle depuis une vingtaine d'années ont été largement promues et considérées de ce fait comme sûres et fiables.

Toutefois, les études expérimentales animales ont montré que la bupivacaïne inhibe la synthèse du cartilage articulaire [1]. De même, la bupivacaïne 0,5 %

intra-articulaire entraîne une inflammation du cartilage avec des altérations de la membrane synoviale sur le genou chez le lapin [2]. Cette chondrotoxicité de la bupivacaïne est concentration-dépendante et durée-dépendante. Ainsi la bupivacaïne 0,5 % s'est révélée plus toxique sur le cartilage et le tissu ostéochondral que la bupivacaïne 0,25 %. Par contre, la bupivacaïne 0,125 %, comme le sérum physiologique, n'a pas entraîné de lésions sur les chondrocytes étudiés [3, 4].

Il a fallu la publication de plusieurs cas cliniques et de séries de patients présentant un tableau de chondrolyse postopératoire pour attirer l'attention des chirurgiens orthopédiques et des anesthésistes sur cette complication rare mais très invalidante et grave [5-8].

La chondrolyse postopératoire consiste en une perte totale du cartilage articulaire qui survient rapidement dans les jours qui suivent l'intervention. Après arthroscopie de l'épaule, cette chondrolyse glénohumérale entraîne une invalidité sévère évoluant vers une ostéoarthrite grave.

Dans les chondrolyses glénohumérales postarthroscopique décrites dans la littérature, nous retrouvons dans 25 cas (sur un total de 27 patients) l'utilisation d'une perfusion intra-articulaire postopératoire de bupivacaïne associée à l'adrénaline [6-8]. Il est important de signaler qu'aucun cas d'atteinte articulaire n'a été décrit après injection unique intra-articulaire de bupivacaïne.

Ainsi, la toxicité articulaire de la bupivacaïne 0,5 % et 0,25 % doit, d'une part nous inciter à éviter leur utilisation en perfusion continue et, d'autre part à préférer l'administration de solutions plus diluées ou de molécules moins chondrotoxiques comme la ropivacaïne.

La lidocaïne (1 % et 2 %) a été évaluée également et a entraîné des signes de toxicité sur les chondrocytes bovins mais significativement moins importants que ceux observés avec la bupivacaïne [9]. De même, Piper et al. [10] ont montré que la ropivacaïne 0,5 % était moins toxique sur les chondrocytes humains que la bupivacaïne 0,5 % en termes de pourcentages de chondrocytes survivants et de durée de survie.

Dragoo et al. [11] ont montré dans une étude in vitro que l'administration intra-articulaire en perfusion continue de lidocaïne 1 % durant 48 heures ou de bupivacaïne 0,5 % était associée à des signes de nécrose chondrocytaire. Par ailleurs, toutes les solutions contenant de l'adrénaline ont entraîné des nécroses chondrocytaires 24 heures, 48 heures et 72 heures après la perfusion.

Gommoll et al. [12, 13] ont démontré dans deux études successives sur l'épaule de lapin que l'administration intra-articulaire de bupivacaïne 0,25 % (avec et sans adrénaline) durant 48 heures entraînait dans les deux cas des lésions cartilagineuses histologiques et métaboliques comparables 1 semaine après la perfusion. Cependant, l'analyse du cartilage faite 3 mois après sur ces épaules de lapin ne montre plus ces lésions, laissant suggérer des mécanismes de réparation interne.

Nous ne pouvons toutefois pas, à ce stade, incriminer exclusivement les anesthésiques locaux dans la survenue de cette complication rare et encore peu élucidée. En effet, d'autres facteurs peuvent également favoriser la survenue de cette chondrolyse : l'utilisation d'implants résorbables [14], les instrumentations thermiques utilisées [15], l'utilisation accidentelle de la chlorhexidine [16] ou bien la présence d'une infection sous-jacente.

## 2. « OSSIFICATION ECTOPIQUE APRÈS PROTHÈSE DE HANCHE »

La survenue de « l'ossification ectopique après PTH » est très fréquente puisqu'elle a été estimée jusqu'à 50 % dans de nombreuses études. L'étude de Ahrengart [17] réalisée sur 10 000 patients opérés de prothèse de hanche a montré une incidence radiologique supérieure à 50 % dont 15 % étaient symptomatiques et souffraient de raideur et de douleur à la marche 1 an après l'intervention.

Les facteurs favorisants sont multiples : le sexe masculin, des antécédents similaires d'ossification ectopique, la spondylarthrite ankylosante, les maladies osseuses ossifiantes, la maladie de Paget, les syndromes d'hyperostose squelettique idiopathique et les reprises de prothèse de hanche. Les mécanismes physiologiques incriminés dans sa survenue sont également multiples : les prostaglandines (PGE2), hypercalcémie, hypoxie tissulaire locale, altérations du système sympathique local et immobilisation prolongée. Tous ces facteurs favorisent la différenciation de cellules mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes aboutissant à la création de tissu osseux ectopique périarticulaire et intermusculaire.

Il existe à l'heure actuelle deux moyens efficaces de réduire la survenue de « l'ossification ectopique après PTH ». Le premier est la radiothérapie pré ou postopératoire à faibles doses sur le foyer opéré qui est un moyen efficace et largement démontré dans ce domaine mais la disponibilité réduite de ce matériel limite significativement son utilisation courante. Le deuxième moyen beaucoup plus populaire reste l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la période péri-opératoire sur une durée de 7 à 10 jours.

L'étude Cochrane réalisée en 2004 par Fransen et al. [18] a montré que cette utilisation péri-opératoire des AINS diminue le risque de survenue de « l'ossification ectopique après PTH » de 50 à 65 % avec un risque de survenue d'effets secondaires liés aux AINS qui reste faible. Il est vraisemblable que la diminution de cette ossification devrait s'accompagner d'une amélioration de la mobilité articulaire et de la qualité de vie de ces patients même si des études cliniques prospectives sur de grandes séries restent à réaliser pour confirmer cette impression.

Par ailleurs, et dans le but de réduire les effets secondaires observés avec les AINS non-sélectifs, Van der Heide et al. [19] ont comparé les effets du rofecoxib (sélectif anti-COX2) à l'indométhacine (AINS non sélectif) sur « l'ossification ectopique après PTH ». Les auteurs montrent une efficacité comparable alors que Saudan et al. [20] montrent une supériorité du célécoxib (anti-COX2) par rapport à l'ibuprofen dans la réduction du risque d'ossification ectopique après PTH.

Enfin, plusieurs nouvelles pistes de recherche sont actuellement en cours :

- L'utilisation locale et systémique du Noggin qui est un antagoniste de certaines BMP (Bone morphogenetic proteins).
- L'utilisation péri-opératoire de « champs électromagnétiques pulsés » (PEMF) pour réduire l'acidose locale.
- L'utilisation d'une association (allopurinol et N acétyl-cystéine) pour le tamponnement des radicaux libres locaux.

### 3. RALENTISSEMENT DE LA CICATRISATION OSSEUSE

Les AINS sont quotidiennement administrés dans le cadre de la gestion de la douleur aiguë postopératoire et de la douleur post-traumatique. Ils agissent principalement en inhibant la cyclooxygénase (COX) laquelle inhibera la synthèse de prostaglandines. Les AINS non-sélectifs inhibent simultanément les COX1 (constitutionnels) et les COX2 (inductibles). Cependant, il est admis que les prostaglandines, notamment la PGE2 sont essentielles pour la cicatrisation osseuse.

De nombreuses études expérimentales animales et cliniques humaines ont pu montrer que les AINS réduisent les phénomènes d'ossification ectopique après traumatisme, retardent la cicatrisation osseuse après réduction de fractures et peuvent également compromettre l'ossification autour des prothèses implantées et de ce fait aboutir à des descellements retardés de ces prothèses. Ainsi, plusieurs études ont pu montrer que les AINS non-sélectifs comme ibuprofène, kétorolac et indométhacine avaient des effets inhibiteurs sur la cicatrisation osseuse [21-25].

Récemment, des AINS « sélectifs » inhibant préférentiellement les COX2 ont été utilisés afin de réduire les effets secondaires digestifs et hématologiques observés avec les AINS non-sélectifs. Même si ces molécules ont été moins évaluées que les AINS non-sélectifs, leur utilisation a également montré des effets négatifs sur la qualité de la cicatrisation osseuse [26, 27].

## CONCLUSION

Les effets néfastes des molécules analgésiques sus citées ne doivent pas faire oublier tous leurs avantages majeurs qui ont été largement démontrés depuis des décennies sur le contrôle de la douleur postopératoire et la réhabilitation fonctionnelle. Cependant, toutes ces molécules doivent toujours être utilisées de façon ciblée et intelligente en respectant leurs limites et leurs cibles privilégiées.

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Nole R, Munson NM et Fulkerson JP. Bupivacaine and saline effects on articular cartilage. *Arthroscopy* 1985;1:123-127.
- [2] Dogan N, Erdem AF, Erman Z et al. The effects of bupivacaine and neostigmine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint. *J Int Med Res* 2004;32:513-519.
- [3] Chu CR, Izzo NJ, Papas NE et al. In vitro exposure to bupivacaine 0.5 % is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Arthroscopy* 2006;22:693-699.
- [4] Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH et al. The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg (Br)* 2008;90:814-820.
- [5] Petty DH, Jazrawi LM, Estrada LS et al. Glenohumeral chondrolysis after shoulder arthroscopy : case reports and review of the literature. *Am J Sports Med* 2004;32:509-515.
- [6] Bailie DS, Ellenbecker TS. Severe chondrolysis after shoulder arthroscopy: A case series. *J Shoulder Elbow Surg* 2009;18:742-747.
- [7] Levy JC, Virani NA, Frankle MA et al. Young patients with shoulder chondrolysis following arthroscopic shoulder surgery treated with total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg* 2008;17:380-388.
- [8] Greis PE, Legrand A, Burks RT. Bilateral shoulder chondrolysis following arthroscopy. A report of two cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 2008;90:1338-1344.

- [9] Karpie JC, Chu CR. Lidocaïne exhibits dose- and time-dependent cytotoxic effects on bovine articular chondrocytes in vitro. *Am J Sports Med* 2007;35:1622–1627.
- [10] Piper SL, Kim HT. Comparison of ropivacaïne and bupivacaïne toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:986–991.
- [11] Dragoo JL, Korotkova T, Kanwar R et al. The effect of local anesthetics administered via pain pump on chondrocyte viability. *Am J Sports Med* 2008;36:1484–1488.
- [12] Gommoll AH, Kang RW, Williams JM et al. Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaïne infusion : an experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder. *Arthroscopy* 2006;22:813–819.
- [13] Gommoll AH, Yanke AB, Kang RW et al. Long-term effects of bupivacaïne on cartilage in a rabbit shoulder model. *Am J Sports Med* 2009;37:72–77.
- [14] Athwal GS, Shridharani SM, O'Driscoll SW. Osteolysis and arthropathy of the shoulder after use of bioabsorbable knotless suture anchors. A report of four cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 2006;88:1840–1845.
- [15] Levine WN, Clark AM Jr, D'Alessandro DF et al. Chondrolysis following arthroscopic thermal capsulorrhaphy to treat shoulder instability. A report of two cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 2005;87:616–621.
- [16] Douw CM, Bulstra SK, Vandenbroucke J et al. Clinical and pathological changes in the knee after accidental chlorhexidine irrigation during arthroscopy: case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:437–40.
- [17] Ahrengart L. Periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty: risk factors and consequences. *Clin Orthop* 1991;263:49-58.
- [18] Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001160.
- [19] van der Heide HJ, Rijnberg WJ, Van Sorge A et al. Similar effects of rofecoxib and indomethacin on the incidence of heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 2007;78:90-94.
- [20] Saudan M, Saudan P, Perneger T et al. Celecoxib versus ibuprofen in the prevention of heterotopic ossification following total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Br]* 2007;89:155-159.
- [21] Allen DL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 1980;51:595-600.
- [22] Altman RD, Latta LL, Keer R et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* 1995:392-400.
- [23] Engesaeter LB, Sudmann B, Sudmann E. Fracture healing in 111 rats inhibited by locally administered indomethacin. *Acta Orthop Scand* 1992;63:330-333.
- [24] Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ et al. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Bone Joint Surg (Br)* 2000;82:655-658.
- [25] Sudinann E, Dregelid E, Bessesen A et al. Inhibition of fracture healing by indomethacin in rats. *Eur J Clin Invest* 1979;9:333-339.
- [26] Forwood MR. Inducible cyclo-oxygenase (COX-2) mediates the induction of bone formation by mechanical loading in vivo. *J Bone Miner Res* 1996;11:1688-1693.
- [27] Simon AM, Sabatino CT, O'Connor JP. Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on fracture healing. *Trans Orthop Res Soc* 2001;26:205.