

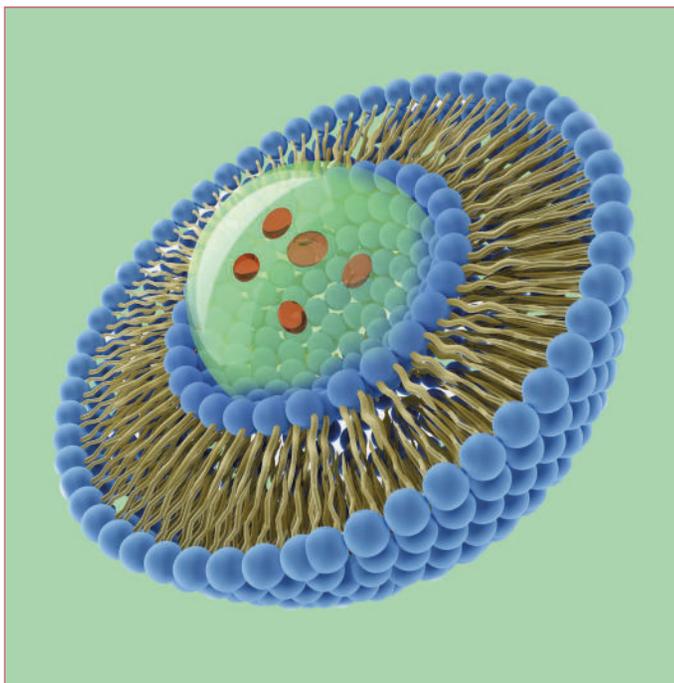


# Vitamine C liposomiale *et prévention du syndrome douloureux régional complexe de type 1 en chirurgie programmée du genou*

Dr Jean-François Cazeneuve  
Clinique Victor Pauchet, 2, avenue d'Irlande, 80000 Amiens. jfc.laon@gmail.com

**Institutional Review Board (IRB) :** 2019\_IRB-MTP\_07-19 (Synopsis: V1 du 27/06/2019 – Note d'information: V1 du 27/06/2019 – Commentaires : Avis favorable CLER).

**Mots-clés :** Vitamine C - Syndrome douloureux régional complexe de type 1 – Prévention.



## RÉSUMÉ

**Introduction.** – Le syndrome douloureux régional complexe de type I (SDRC I), anciennement dénommé algoneurodystrophie, est une complication redoutable en pathologie ostéoarticulaire opérée ou non. La prise de vitamine C semble être le seul élément ayant un caractère préventif. Cette étude cherche à montrer que le conditionnement liposomiale de la vitamine C est plus efficace que la prise de vitamine C sous sa forme habituelle.

**Patients et méthodes.** – Trois séries de patientes, l'une prenant de la vitamine C sous forme liposomiale, l'autre sous forme classique et enfin la troisième recevant un placebo, identiques en nombre, âges moyens et types d'interventions réalisées dans un seul centre par un seul chirurgien utilisant toujours les mêmes techniques opératoires et mêmes implants ont été comparées.

**Résultats.** – A un an de recul, nous ne retrouvons pas de SDRC 1 dans le groupe ayant bénéficié de la vitamine C sous forme liposomiale alors que nous en dénotons trois cas dans le groupe ayant reçu la forme classique de vitamine C et cinq cas au sein du groupe ayant eu un placebo. Les scintigraphies systématiques étaient négatives pour les patientes du premier groupe et positives pour les patientes des deux autres groupes confirmant ainsi des données cliniques colligées.

**Conclusion.** – Pour nous, la prise de vitamine C en encapsulement liposomal représente une nouvelle avancée dans la prévention de la survenue d'un SDRC I particulièrement sur les terrains à risques en chirurgie ostéoarticulaire programmée du genou.

## Introduction

Le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (SDRC 1) jadis nommé algodystrophie, neuro algodystrophie ou syndrome épaule-main reste une des complications

majeures de la chirurgie ostéoarticulaire selon Camelot et al.<sup>(1)</sup>. Sa survenue est liée aux effets toxiques de l'oxydation des radicaux libres sur la perméabilité endothéliale de la micro circulation à l'origine de pertes protéiques et liquidiennes<sup>(2)</sup>. L'acide ascorbique a un effet de récupération de ces radicaux libres en excès dans le milieu extracellulaire, et agit comme agent anti-oxydant prophylactique<sup>(3)</sup>. En 2002, dans les pas de Zollinger et al.<sup>(4)</sup>, nous avons publié des résultats encourageants quant au caractère préventif de la vitamine C dans la survenue d'un syndrome douloureux régional complexe de type 1 après fracture du radius distal traitée chirurgicalement<sup>(5)</sup>. Ces résultats ont été confirmés par une revue systématique et une méta-analyse récemment publiée<sup>(6)</sup>. La vitamine C classique n'est absorbée qu'à hauteur de 10%. Depuis 2014, nous utilisons la vitamine C sous forme liposomiale en chirurgie programmée du genou (Goldman<sup>®</sup> Laboratories LTD, London, UK). L'encapsulement liposomal utilise la phosphatidylcholine européenne, extraite de lipides de tournesol naturel et de cultures non-OGM, aussi connue

sous le nom de lécithine. La substance active est encapsulée dans une composition structurée sphérique de phospholipides. Ce nouvel assemblage matriciel appelé liposome protège la substance active lorsqu'elle est en contact direct avec le suc gastrique de l'estomac et des enzymes digestives de l'intestin. La technologie utilisée permet de concevoir la taille optimale pour chaque liposome afin de garantir que la substance active soit correctement libérée dans les cellules de l'organisme. Ainsi, le contenu de chaque liposome est intégralement absorbé quand il arrive au niveau du système gastro-intestinal et il garde toutes ses propriétés intrinsèques.

Le but de cette étude comparative prospective et mono-centrique est de savoir si la forme liposomiale représente une percée par rapport à la forme classiquement utilisée dans la prévention de la survenue d'un syndrome douloureux régional complexe de type 1 en chirurgie programmée du genou.

## Matériel et méthodes

De septembre 2014 à février 2020, nous avons traité 99 patientes réparties en trois groupes identiques en nombre (33) et en âge moyen de 44 ans allant de 30 à 57 ans pour une chirurgie programmée du genou se répartissant également en cinq transpositions de la tubérosité tibiale antérieure, cinq ligamentoplasties de réfection du ligament croisé antérieur selon la technique de Kenneth-Jones, douze prothèses unicompartimentales internes pour arthrose centrée et onze prothèses totales pour arthrose excentrée. Les anesthésies étaient, soit un bloc tronculaire associé à l'anesthésie générale dans quarante-cinq cas, soit une rachie anesthésie dans cinquante-quatre autres cas. La prise en charge a été réalisée dans un seul centre par un unique chirurgien utilisant les mêmes voies d'abord, les mêmes techniques opératoires et les mêmes implants.

Les patientes du premier groupe bénéficiaient d'une gélule de 500 mg matin et soir de vitamine C liposomiale pendant 28 jours (7 jours avant l'acte opératoire, le jour de celui-ci et vingt-un jours après).

Les patientes du second groupe bénéficiaient d'une gélule de vitamine C classique dosée à 500 mg matin et soir pendant 28 jours (7 jours avant l'acte opératoire, le jour de celui-ci et vingt-un jours après).

Les patientes du troisième groupe bénéficiaient d'un placebo matin et soir pendant 28 jours (7 jours avant l'acte opératoire, le jour de celui-ci et vingt-un jours après).

Toutes les patientes étaient revues tous les mois pendant

le premier trimestre puis tous les trois mois pendant la première année postopératoire. Une scintigraphie osseuse était systématiquement réalisée dans la première année postopératoire à la recherche d'un SDRC 1.

## Analyse statistique

Pour évaluer la comparabilité des deux groupes, les données quantitatives ont été comparées par le test de Student et les données qualitatives par les tests de Chi<sup>2</sup>.

## Résultats

Dans le premier groupe, il n'y a pas eu d'arrêt de prise de la vitamine C liposomiale pour cause d'intolérance. Le suivi à un an n'a pas retrouvé de syndrome douloureux régional complexe de type 1 ( $p < 0.05$ ). Nous n'avons pas retrouvé de complications majeures loco-régionales de type hématome, infection profonde, fracture post chute, luxation ou bien générales de type thrombo-embolique ou cardio-neuro-vasculaire. Deux tiers des patientes ayant bénéficié d'une transposition de la tubérosité tibiale antérieure se disaient non améliorées au plus long recul. Les patientes ayant bénéficié d'une ligamentoplastie selon Kenneth-Jones décrivaient des épisodes d'instabilité avec des signes de souffrance rotulienne et une laxité clinique antéro-postérieure cotée à une croix pour la moitié d'entre-elles. Les patientes ayant bénéficié d'une arthroplastie unicompartimentale interne présentaient toutes un bon résultat radio-clinique à un an de recul. Enfin, les patientes ayant bénéficié d'une prothèse totale du genou présentaient une raideur moyenne pour un tiers d'entre-elles et un tableau algique mécanique modéré contrôlé par des antalgiques de palier 1 pour un autre tiers. Les scintigraphies demandées pour ce premier groupe n'ont jamais été en faveur de la survenue d'un syndrome douloureux régional complexe de type 1 de nature infraclinique.

L'analyse des résultats du second groupe relève la survenue de trois syndromes douloureux régionaux complexes de type 1 confirmés par une scintigraphie. Un cas au décours d'une transposition de la tubérosité tibiale antérieure, un cas dans les suites d'une ligamentoplastie selon Kenneth-Jones et enfin un cas lors de l'implantation d'une prothèse totale de genou. Les autres complications étaient en nature et en proportion identiques à celles du premier groupe.

Enfin, au sein du troisième groupe, celui des patientes ayant reçu un placebo, nous dénotons cinq cas de syndromes douloureux régionaux complexes de type 1 confirmés

également par une scintigraphie osseuse : deux aux dépens d'une transposition de la tubérosité tibiale antérieure, un dans les suites d'une ligamentoplastie selon Kenneth-Jones et deux cas après des prothèses totales de genou. Les autres complications étaient en nature et en proportion identiques à celles du premier groupe.

**Tableau 1.**

Description de la série et résultats avec  $p < 0.05$  ( $\chi^2$  à 4.537 pour d.d.l à 1).

Chirurgie programmée du genou et survenue d'un SDRC 1	Vitamine C liposomiale 2 gélules de 500 mg par jour pendant 28 jours		Vitamine C classique 2 gélules de 500 mg par jour pendant 28 jours		Placébo 2 gélules par jour pendant 28 jours	
	Nombre de patientes opérées	SDRC 1	Nombre de patientes opérées	SDRC 1	Nombre de patientes opérées	SDRC 1
Transposition de la tubérosité tibiale antérieure	5	0	5	1	5	2
Ligamentoplastie du LCA selon Kenneth-Jones	5	0	5	1	5	1
Prothèse uni-compartimentale interne pour arthrose centrée	12	0	12	0	12	1
Prothèse totale pour arthrose excentrée	11	0	11	1	11	2
<b>99 patientes de 30 à 57 ans</b>	n = 33	0	n = 33	3	n = 33	5

## Discussion

Le syndrome douloureux régional complexe reste une complication post-opératoire fréquente<sup>(1)</sup>. Il se répartit de façon variable selon les différentes séries<sup>(7,8,9,10)</sup>. Sa fréquence peut atteindre 37%<sup>(11)</sup>. Contrairement à des notions couramment admises, les facteurs psychologiques et constitutionnels ne peuvent pas expliquer sa survenue<sup>(2,12,13,14)</sup>. En fait, l'étude expérimentale de Van der Laan et al.<sup>(2)</sup> montre la toxicité des radicaux libres libérés lors de la contusion des parties molles qui augmentent la perméabilité vasculaire du muscle

strié aux macromolécules diminuant ainsi les protéines et les liquides circulants<sup>(15)</sup>. Matsuda et al.<sup>(3)</sup> observent chez le grand brûlé l'effet bénéfique de la vitamine C à forte dose ; celle-ci réduisant les fuites de liquides et de protéines grâce à son action antioxydante et protectrice de l'endothélium capillaire, des globules rouges et des leucocytes<sup>(16)</sup>. Concernant l'efficacité en prévention, la revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse réalisée par Aïm et al.<sup>(6)</sup> ne retrouve que trois essais randomisés contrôlés. Deux séries sont en faveur du caractère préventif de la survenue d'un SDRC 1 par la prise de vitamine C<sup>(4,17)</sup> alors qu'une

étude ne montre pas de bénéfice à la prescription de vitamine C en prévention<sup>(18)</sup>. Chronologiquement, dès 1999, Zollinger et al.<sup>(4)</sup> montrent au moyen d'une étude portant sur deux séries de patients que l'administration de vitamine C en cas de fracture du radius distal réduite et immobilisée prévient la survenue d'un syndrome douloureux régional complexe de type 1. En 2002, nous rapportons dans le cadre d'une étude séquentielle rétrospective que la prise quotidienne d'un gramme de vitamine C pendant 45 jours en traumatologie opérée du radius distal permettait de faire passer le taux de syndrome douloureux régional complexe type 1 de 10 à 2,1%<sup>(5)</sup>. En 2004, Reuben et al.<sup>(19)</sup> concluent que seule la vitamine C a prouvé son efficacité dans la prévention de la survenue d'un syndrome douloureux complexe de type 1 en chirurgie orthopédique programmée. Enfin, en 2009, Besse et al.<sup>(20)</sup> confirment l'effet préventif de la vitamine C du syndrome douloureux régional complexe de type 1 en chirurgie de la cheville et du pied. Il s'agit là encore d'études rétrospectives. Concernant le dosage à prescrire, en 2007, Zollinger et al.<sup>(17)</sup> montrent que les doses inférieures à 500 mg sont inefficaces. En 2013, Shibuya et al.<sup>(21)</sup> démontrent au moyen d'une méta-analyse l'effet bénéfique et la non toxicité de la vitamine C à forte dose dans la prévention du syndrome douloureux régional complexe 1 après un traumatisme du membre inférieur. En 2017, Aïm et al.<sup>(6)</sup> au moyen d'une revue

systématique et d'une méta-analyse ne retenant que des essais contrôlés randomisés *versus* placebo concluent que la prise quotidienne de vitamine C à la dose de 500 mg pendant cinquante jours tend à diminuer de moitié le taux de syndrome douloureux régional complexe de type 1. Il s'agit là de prise orale de vitamine C dont on sait que seulement 10% de la partie ingérée est absorbée.

Toutefois, nous nous devons d'évoquer la revue *Prescrire* qui fait état dans son numéro d'août 2018 de deux méta-analyses<sup>(6-22)</sup> montrant l'absence de différence statistiquement significative entre la vitamine C et le placebo<sup>(23)</sup>.

### De l'utilité de l'encapsulation liposomiale

En 2017, Sabesan et al.<sup>(24)</sup> objectivent que l'encapsulation liposomiale utilisée en anesthésie pour chirurgie de l'épaule afin de délivrer des doses constantes pendant les soixante-douze premières heures postopératoires de bupivacaïne permet un excellent contrôle de la douleur en diminuant de manière drastique la consommation d'opioïdes. Notre étude, en choisissant volontairement des terrains et des pathologies à risques, montre que la vitamine C sous sa forme liposomiale semble plus efficace que la vitamine C administrée classiquement dans la prévention de la survenue d'un syndrome douloureux régional de type 1 avec aucun cas retrouvé à un an de suivi avec  $p < 0.05$ .

**Tableau 2**

Analyse statistique de trois essais randomisés contrôlés et de notre présente série.

Etudes	Vitamine C Classique		Placebo		Vitamine C liposomiale		Risk Ratio
	Evénements	Total	Evénements	Total	Evènements	Total	
1999 Zollinger	4	52	14	63			0.35 (0.12, 0.99)
2007 Zollinger	2	114	10	99			0.17 (0.04, 0.77)
2014 Ekrol	14	124	14	125			1.01 (0.50, 2,03)
2023 Cazeneuve	3	33	5	33	0	33	X <sup>2</sup> : 4.537 d.d.l : 2 p < 0.05
Nombre total de cas		323		320		33	676
Nombre total d'évènements	23		43		0	0	66

L'enveloppe liposomiale permet une protection vis-à-vis des sucs gastriques acides et des enzymes intestinales autorisant une absorption quasi-complète sans dénaturation du principe actif.

## Conclusion

Cette étude comparative prospective et mono centrique démontre avec un recul postopératoire d'une année que l'encapsulation liposomiale de la vitamine C procure une meilleure prévention dans la survenue d'un syndrome régional complexe de type 1 en chirurgie programmée du genou que la forme classiquement utilisée. Ce conditionnement liposomial ne provoque pas d'intolérance à l'origine d'un arrêt de prescription. Désormais, systématiquement, pour les populations à risque, nous prescrivons une gélule de 500 mg matin et soir de vitamine C liposomiale sept jours avant l'acte opératoire, le jour de celui-ci et vingt-un jours après.

**Financement :** l'auteur n'a pas perçu de financement pour cette étude.

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts.

**Remerciement :** l'auteur remercie Brigitte CHUPEAU, secrétaire médicale, pour son assistance technique à la préparation et à la soumission du manuscrit.

## BIBLIO

1. Camelot C., Ramaré S., Lemoine J., Saillant G. Traitement orthopédique des fractures de l'extrémité inférieure du radius selon Judet. *Rev. Chir. Orthop.* 1998, 2, 124-135.
2. Laan van der I., Kapitein P., Oyen W., Verhostad A., Hendricks T., Goris R. A novel animal model to evaluate oxygen derived radical damage in soft tissue. *Free Radic. Res.* 1997, 26, 363-72.
3. Matsuda T., Tanaka H., Shimazaki S. High dose vitamin C therapy for extensive deep dermal burns. *Burn.* 1992, 18, 127-31.
4. Zollinger P., Tuinebreijer W., Kreis R., Breederveld R. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet.* 1999, 354, 2025-28.
5. Cazeneuve JF., Leborgne JM., Kermad F., Hassan Y. Vitamin C and prevention of reflex sympathetic dystrophy following surgical management of distal radius fractures [in French]. *Acta Orthop Belg.* 2002 ; 68 :481-4.
6. Aim F., Klouche S., Frison A., Bauer T., Hardy P. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Chir. Orthop.* 2017; 103: 324-9.
7. Cooney W., Dobyans J., Lindscheid R. Complications of Colle's fracture. *J. Bone Joint Surg (Am).* 1980, 62, 613-15.
8. De Thomasson E., Rouvèreau P., Judet T. Le traitement des fractures de Pouteau-Colles selon la technique de Judet. *Eur. J. Traumatol.* 1995, 5, 87-92.
9. Field J., Warwick D., Bannister G., Gibson A. Long term prognosis Colle's fracture. *Injury.* 1992, 23, 529-32.
10. Roumen R., Hesp W., Bruggink E. Unstable Colle's fracture in elderly patients. *J. Bone Joint Surg (Br).* 1991, 73, 307-11.
11. Atkins R., Duckworth T., Kanis. Features of algodystrophy after Colle's fracture. *J. Hand .Surg.* 1990, 72, 105-10.
12. Laan van der L., Laak ter H., Gabreels-Festen A., Goris R. Complex regional pain syndrome I: pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. *Neurology.* 1998, 51, 20-5.
13. Stanton-Hicks M., Janig W., Hassenbusch S., Haddox J. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain.* 1995, 63, 127-33.
14. Tilman P., Stadhouders A., Jap P., Goris R. Histopathologic findings in skeletal muscle tissue of patients suffering from reflex sympathetic dystrophy. *Micron. Microscop. Acta.* 1990, 21, 271-72.
15. Oyen W., Arntz I., Claessens R., Meer van der J., Corstens F., Goris R. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain.* 1993, 55, 151-57.
16. Tanaka., Broaderick P., Shimazaki S. How long do we need to give antioxidant therapy during resuscitation when its administration is delayed for two hours? *J. Burn. Rehabil.*, 1992, 13, 567-72.
17. Zollinger P-E., Tuinebreijer W-E., Breederveld R-S., Kreis R-W. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures ? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am.* 2007, 89, 1424-31.
18. Ekrol I., Duckworth AD., Ralston SH., Court-Brown C., McQueen M. The influence of vitamin C on the outcome of distal radial fractures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2014, 96, 1451-9.
19. Reuben S. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesthesiology.* 2004. 101, 1215-24.
20. Besse J-L., Gadeyne S., Galand-Desmé S., Lerat J-l., Moyen B. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type 1 in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg.* 2009, 15, 179-82.
21. Shibuya N., Humphers JM., Agarwal MR., Jupiter DC. Efficacy and safety of high dose vitamine C on complex regional pain syndrome in extremity trauma and surgery - systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2013, 52, 62-6.
22. Evaniew N. Vitamine C to prevent complex regional pain syndrome in patients with distal radius fractures : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ortho Trauma* 2015 ; 29 (B) : e235-e241.
23. Prescrire. Algodystrophies : pas d'efficacité préventive démontrée de la vitamine C. 2018 ; 418 : 613.
24. Sabesan V., Shahriar R., Pettersens-Fitts G., Whaley J-D., Bou-Akl T., Swette M., Milia M. A prospective randomized controlled trial to identify the optimal postoperative pain management in shoulder arthroplasty : liposomal bupivacaine versus continuous inertscalene catheter. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017, 26, 1810-17.

Jean-François CAZENEUVE