

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2010

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat
Par

Pascaline Ponsoye
Née le 5 janvier 1981 à Paris (75)

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2010, à Tours

EFFETS PRECOCES ET TARDIFS DE LA PREGABALINE
SUR L'ANALGESIE APRES PROTHESE TOTALE DE
HANCHE

Président de Jury : Monsieur le Professeur Jacques Fusciardi
Membres du jury : Madame le Professeur Elisabeth Autret-Leca
Monsieur le Professeur Marc Laffon
Monsieur le Docteur Francis Remerand

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER G.
LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA -
Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNIER Jean-Marc	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	CHOUTET Patrick	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie

LESCANNE Emmanuel	O.R.L.
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Eplrem	Gastroentérologie ; hépatologie
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--------------------------------------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
Mlle	BLECHET Claire	Anatomie et Cytologie pathologiques
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière

Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Fusciardi, de me faire l'honneur de présider cette thèse. Vous m'avez permis de bénéficier d'un enseignement de qualité tant au plan théorique que pratique. J'espère que je saurai profiter correctement de toutes ses bases dans mes activités futures pour le bien être des patients.

A Monsieur le Professeur Laffon, de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour la bienveillance dont vous entourez vos internes.

A Madame le Professeur Autret-Leca, d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie infiniment.

A Monsieur le Docteur Remerand, d'avoir dirigé ce travail. Ce fut un travail de longue haleine. Heureusement, tu as été présent jusqu'au dernier moment pour me faire bénéficier de ton expérience en tant que directeur de thèse.

A toutes les équipes d'anesthésie, de réanimation, de SAMU, de cardiologie : médecins, infirmiers que j'ai rencontrés à Bourges, Bretonneau, Blois, Orléans, Trousseau, Clocheville. Vous m'avez transmis généreusement tout votre savoir faire et le plus souvent dans la bonne humeur !! Je ne veux pas oublier toutes les autres personnes qui travaillent au bloc et en réanimation (IBOD, brancardier, ASH...) avec qui nous formons une équipe et qui sont souvent de grand réconfort à 3h du matin. Une pensée également pour notre secrétaire de choc Dodo et toutes celles que j'ai tant appréciées en réanimation médicale, en cardiologie et à clocheville.

A tous les médecins qui m'ont précédée dans la famille et qui me l'ont sans doute transmis et particulièrement mes parents.

A mes parents, à Julien, à Matthieu, à Olivier et Marie qui me soutiennent depuis la maternelle ! Ils sont les mieux placés pour savoir à quel point j'avais besoin d'eux et surtout d'être rassurée...

A Nicolas, nous sommes au début d'une belle aventure. Merci de ne pas être médecin.

A Prisca la relectrice de choc. Ma vieille co économiette de Bourges.

A Julie pour les heures que nous avons passées vers le Mont Blanc à faire du recueil de données.

A Manoue, Emilie, Laure, Jenny,

Aux tourangeaux sans qui l'internat n'aurait pas la même saveur : Christophe et Stéphanie, Marianne et Kévin, JB et Emilie, Antoine et Camille, Anne-Isabelle et JB, Mathilde et Willy et tous les co internes avec qui j'ai passé tant de bons moments.

A ma famille Suquet pour leur présence depuis que je suis à Tours.

A Elisa, Amélie, Hugo et Pierre que je vois grandir de très près et qui sont mes petits rayons de soleil.

RESUME

Introduction : L'administration péri opératoire d'un antihyperalgésique (kétamine ou gabapentinoïde) diminue les douleurs post opératoires aiguës et chroniques (DCPO), sans les supprimer complètement. L'association de deux antihyperalgésiques n'a jamais été étudiée dans l'analgésie postopératoire.

Objectifs : Evaluer l'effet de la prégabaline ajoutée à un protocole d'analgésie multimodale comprenant de la kétamine sur les douleurs post opératoires aiguës et chroniques.

Matériel et méthodes : après accord du comité de protection des personnes et consentement écrit des patients, une étude prospective contrôlée a inclus en 2 phases successives des patients opérés d'une arthroplastie primaire de hanche sous anesthésie générale standardisée. Les patients du groupe contrôle (groupe C) recevaient l'association paracétamol, kétoprofène 48h, kétamine intraveineuse continue 24h, PCA morphine. Ceux du groupe suivant (groupe P), recevaient en plus, 150mgx2/J de prégabaline de la veille au soir poursuivie 5 jours (posologie adaptée à la fonction rénale de chaque patient). Les consommations de morphine, les scores de douleur, les effets secondaires étaient relevés jusqu'à J7 puis par téléphone à J180. D'après une précédente étude dans le service, respectivement 152 et 121 patients par groupe étaient requis pour détecter une diminution de 30% de la consommation morphinique à H24, et des DCPO (à la marche) à J180.

Résultats : La consommation de morphine à H24 diminuait de 16 ± 13 mg dans le groupe C à 10 ± 10 mg dans le groupe P ($p < 0,001$), mais l'incidence des DCPO à la marche à J180 était inchangée (21% versus 22%, $p = 0,88$). La consommation d'ondansétron diminuait significativement dans le groupe prégabaline, mais les troubles neuropsychiques y étaient plus fréquents, surtout à J0 et chez les patients de plus de 60 ans.

Conclusion : L'adjonction de prégabaline à un protocole contenant de la kétamine réduit la douleur post opératoire aigue mais pas les DCPO. Une adaptation du protocole présenté semble nécessaire afin d'en améliorer la tolérance.

ABSTRACT

Background : Perioperative administration of an antihyperalgesic (ketamine or gabapentinoids) significantly reduces early postoperative and chronic pain, but does not suppress them. Combining two antihyperalgesics has never been tested for perioperative pain management. Thus, this study aimed to assess pregabalin effects on acute and chronic postoperative pain when combined with multimodal analgesia including ketamine.

Methods : After Institutional Ethics Committee approval and written informed consent, patients undergoing total hip arthroplasty (THA) using general anesthesia were enrolled in a controlled prospective non randomized study (with two successive groups). Control group (group C) received postoperatively paracetamol, ketoprofen for 48h, IV ketamine infusion for 24h, morphine patient-controlled analgesia. Pregabalin group (group P) received in addition pregabalin, 150mg twice a day, from the evening before the surgery to the evening of the fifth postoperative day (dosage adapted to the kidney function). Data pertaining to morphine consumption, pain scores, side effects were collected at Day7 and by phone at Day180. Based on a previous study in our unit, we calculated that respectively 152 and 121 patients per group were required to detect a 30% reduction in morphine consumption during the first 24 postoperative hours, and in incidence at Day180 of postoperative chronic pain when walking.

Results : Pregabalin decreased morphine consumption at 24h from 16 ± 13 mg to 10 ± 10 mg ($p<0,001$), improved in hospital analgesia, but did not modified postoperative chronic pain incidence at Day180 (21% versus 22%, $p=0,88$). Pregabalin significantly decreased ondansetron consumption, but increased neuropsychic manifestations (confusion, sedation), mainly on the operative day and in patient older than 60 years.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
RESUME	7
ABSTRACT	8
SOMMAIRE	9
INTRODUCTION	11
MATERIELS ET METHODES	13
Sélection des patients	13
Anesthésie et analgésie post opératoire	14
Technique chirurgicale	15
Récupération fonctionnelle durant l’hospitalisation et à la sortie	15
Données colligées	16
Analyses statistiques	17
RESULTATS	18
Caractéristiques des patients	18
Analgésie et récupération fonctionnelle durant l’hospitalisation	19
Effets secondaires durant l’hospitalisation (tableau 4)	20
Analgésie à J180	21
DISCUSSION	22
CONCLUSION	26
BIBLIOGRAPHIE	27
TABLEAUX	30

FIGURES	34
ANNEXES	38
Annexe 1	38
Annexe 2	40
Annexe 3	42
SERMENT D'HIPPOCRATE	44

INTRODUCTION

L'analgésie multimodale est recommandée pour diminuer les douleurs aiguës post opératoires et les effets secondaires des morphiniques¹. L'adjonction d'antihyperalgésiques est d'utilisation croissante dans ce contexte, car les lésions tissulaires peropératoires induisent une hyperalgésie qui favoriserait la survenue de douleurs chroniques post opératoires (DCPO). Seules 3 antihyperalgésiques utilisés par voie systémique ont permis de diminuer les DCPO : la kétamine^{2,3,4}, la gabapentine^{5,6,7} et la prégabaline^{8,9}.

Par exemple, l'association de kétamine à une analgésie comprenant du paracétamol et du kétoprofène a permis de diminuer significativement la consommation morphinique à la phase aiguë, et les DCPO jusqu'à 6 mois après prothèse totale de hanche (PTH)². Cependant, la moyenne des scores maximaux de douleur évaluée par échelle visuelle analogique restait supérieure à 30mm durant la première semaine postopératoire et 21% des patients avaient encore des DCPO à la marche à 6 mois². Dans ce modèle, l'adjonction de nefopam à l'association paracétamol-kétoprofène-kétamine n'a pas permis d'apporter de gain analgésique supplémentaire¹⁰. D'autres molécules susceptibles d'améliorer l'analgésie dans ce modèle sont les gabapentinoïdes. En effet, l'administration périopératoire de gabapentine¹¹ ou de prégabaline^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18} diminue les douleurs aiguës après différentes chirurgies. De plus, 5 études^{5, 6, 7, 8, 9} ont montré une diminution de l'incidence des DCPO par ces gabapentinoïdes. Parmi elles, deux études menées en orthopédie (après chirurgie discale⁸ et prothèse totale de genou⁹) portaient sur la prégabaline.

L'effet d'un gabapentinoïde sur les douleurs postopératoires (aiguës ou chroniques) dans le cadre d'un protocole d'analgésie multimodale incluant de la kétamine n'a jamais été étudié.

Nous avons donc mené une étude pour évaluer si la prégabaline, ajoutée à un protocole d'analgésie multimodale incluant de la kétamine, pouvait réduire les douleurs postopératoires aiguës et chroniques après PTH.

MATERIELS ET METHODES

Sélection des patients

Après accord du comité de protection des personnes, nous avons réalisé une étude prospective contrôlée en 2 phases successives avec un groupe contrôle de patients inclus de janvier 2006 à octobre 2007 et un groupe de patients recevant de la prégabaline inclus de novembre 2007 à août 2009. Chaque patient recevait une information verbale et écrite lors de la consultation d'anesthésie, et leur consentement écrit était recueilli la veille de l'intervention. Le critère d'inclusion était : patient adulte (plus de 18 ans) programmé pour la pose de PTH primaire sous anesthésie générale.

Les critères d'exclusion étaient : refus du patient, indication carcinologique de PTH, incapacité du patient à utiliser l'échelle numérique simple (ENS) de douleur (0 = aucune douleur, 10 = pire douleur envisageable) et/ou incapacité du patient à utiliser une pompe d'analgésie autocontrôlée (PCA), traitement préopératoire >10 mg/j de morphine orale (ou équivalent), traitement préopératoire par gabapentinoïdes, contre indication au paracétamol, au kétoprofène, à la kétamine ou à la prégabaline (allergie, insuffisance hépatocellulaire, porphyrie, clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min...).

Durant la consultation d'anesthésie, l'utilisation de la PCA et de score d'évaluation de la douleur via une échelle numérique simple étaient expliqués aux patients.

Les patients recevaient en prémédication :

- dans le groupe contrôle : hydroxyzine (50 ou 100mg) ou alprazolam (0,25 ou 0,5mg) une heure avant l'intervention.

- dans le groupe prégabaline : 150mg de prégabaline la veille au soir et une heure avant l'intervention, puis deux fois par jour jusqu'à J4 inclus (J0 étant le jour de la chirurgie). La dose unitaire était diminuée à 75mg en cas de clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/mn (selon Cockcroft et MDRD¹⁹), et à 25 mg en cas de clairance de la créatinine entre 15 et 30 ml/mn. La prégabaline a été préférée à la gabapentine car elle dispose d'un meilleur profil pharmacologique²⁰. La prégabaline pouvait être arrêtée ou diminuée de moitié en cas d'effet secondaire mal supporté par les patients.

Anesthésie et analgésie post opératoire

Tous les patients bénéficiaient d'une anesthésie générale standardisée. Elle était induite par du propofol (2 à 3 mg/kg), du sufentanil (0,15 à 0,3 µg/kg) et de l'atracurium (0,5 mg/kg). Après intubation oro-trachéale, les patients étaient ventilés mécaniquement pour rester normocapniques, avec un mélange de 40 à 50 % d'oxygène et de protoxyde d'azote. L'anesthésie était entretenue au sevoflurane. La température du patient était maintenue par réchauffement externe par l'intermédiaire d'une couverture à air pulsé. Des boli complémentaires per opératoire de sufentanil ou d'atracurium étaient administrés si nécessaire. Pour assurer l'analgésie post opératoire, les patients recevaient entre l'induction et l'incision 0,5mg/kg de kétamine (maximum 50mg, en intraveineux direct) puis une perfusion continue durant 24h (2µg/kg/min), sur une voie veineuse unique munie d'une valve antireflux²¹. Avant la fermeture chirurgicale, 1g de paracétamol et 50mg de kétoprofène étaient administrés puis renouvelés toutes les 6 heures par voie intraveineuse durant 24 heures.

Après extubation en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI), les patients évaluaient l'intensité de leur douleur par une ENS. Une titration intraveineuse par morphine était débutée

si l'ENS était supérieure à 3 (2-3mg toutes les 5 minutes). Une fois l'ENS inférieure à 3, une PCA (morphine 100mg/100ml, dropéridol 5mg/100ml, bolus de 1 ml, période réfractaire de 7 minutes, dose maximale de 15 mg/ 4 heures) était fournie aux patients pour 48 heures. A J1, un relai oral par kétoprofène 300mg/j (durant 24h) et paracétamol 4g/j (jusqu'à la sortie) était débuté. Après retrait de la PCA, une dose de 20 mg d'actiskenan était administrée à la demande du patient. Les traitements antalgiques préopératoires étaient repris selon le souhait du patient à la 48^{ème} heure.

Associés aux traitements antalgiques, de l'ondansétron (4 mg intraveineux ou per os) était administré en cas de nausées vomissements postopératoire (NVPO) dès la SSPI et une thromboprophylaxie était débutée par fondaparinux 2,5mg/j par voie sous cutanée à partir de H6.

Technique chirurgicale

Tous les patients étaient installés en décubitus latéral. La technique chirurgicale était laissée aux choix de l'opérateur (voie et type de prothèse).

Récupération fonctionnelle durant l'hospitalisation et à la sortie

Ablation des drains chirurgicaux à J3 ou avant s'ils drainaient moins de 50ml/j permettant alors le lever des patients. La marche était autorisée dès le lendemain à l'aide de cannes anglaises ou d'un déambulateur en fonction de leur état général et des consignes chirurgicales. Le plein appui était permis avec abandon progressif des cannes anglaises dès la troisième semaine postopératoire.

Données colligées

Elles ont été recueillies dans le dossier médical et lors d'entrevues au lit du patient, la veille et 7 jours après l'opération, à l'aide de questionnaires standardisés ² (annexes 1 et 2).

Ont été recueillies des données démographiques (âge, poids, taille, sexe, comorbidités, traitement préopératoire), anesthésiques (doses de sufentanil, volume de cristalloïdes et de colloïdes, transfusions, recours à l'éphédrine ou l'atropine, durée de l'anesthésie, délai d'extubation et durée en SSPI), et chirurgicales (type de coxarthrose, autres antécédents chirurgicaux, voie d'abord, utilisation de ciment, grade du chirurgien, durée de la chirurgie).

L'intensité des douleurs et leurs localisations ont été évaluées tout au long de la prise en charge : en préopératoire (au repos et à la marche), en SSPI (recueil du score maximum sur l'ENS), quotidiennement la première semaine (le matin au repos et recueil du score maximum ENS survenant chaque jour), lors du premier lever, lors des premiers pas et à J7.

Les consommations cumulées de morphine ont été analysées en SSPI, à J1, J2 et J7 post opératoire. La dose quotidienne était déterminée en SSPI par la dose de titration puis de J1 à J7 par le cumul des doses utilisées par la PCA et l'équivalent intraveineux de morphine orale (10 mg orale = 3 mg intraveineux).

La récupération fonctionnelle était évaluée par le délai de mise au fauteuil, de reprise de la marche et de sortie de la chambre.

Les effets indésirables ressentis au moins une fois par les patients (nausées, vomissements, prurit, diplopie, hallucinations, cauchemars, rêves, troubles neuropsychiques), la consommation d'ondansétron et la nécessité de la mise en place d'une sonde urinaire en postopératoire (imprévue) ont été relevés. Les troubles neuropsychiques (autres que les hallucinations) regroupaient : sédation excessive, confusion, agitation, troubles mnésiques.

Un hémogramme et une créatinémie étaient recueillis en préopératoire, à J1 et à J5.

De plus un suivi à J180, par entretien téléphonique, recueillait l'intensité, la localisation de la douleur, la nécessité d'une aide à la marche, la durée, le périmètre de marche et la consommation d'antalgique (annexe 3).

Analyses statistiques

Les deux objectifs principaux de cette étude étaient la consommation de morphine à J1 et l'incidence des douleurs de la hanche opérée à la marche à J180.

Selon une précédente étude réalisée dans le service ², la consommation de morphine à J1 et l'incidence des DCPO de la hanche opérée à la marche à J180 étaient respectivement de 14 +/- 13mg et de 21% dans le groupe de patients recevant l'association paracétamol-kétoprofène-kétamine. Pour mettre en évidence une baisse de 30% de chacun des deux paramètres (risque α de 0,05 et puissance de 80%), il nous fallait inclure 152 et 121 patients par groupe. Nous avons donc inclus 160 patients par groupe.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne plus ou moins écart type, les données qualitatives en pourcentage. Les données quantitatives ont été analysées avec un test t de Student, les données qualitatives par les tests de Khi2 ou de Fisher. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTATS

Caractéristiques des patients

605 patients étaient programmés pour la pose d'une PTH primaire entre janvier 2006 et Août 2009 dans notre centre. Parmi eux, nous avons exclu 385 patients pour les raisons suivantes : évaluation des douleurs et/ou l'utilisation de PCA impossibles (n = 36), inclusion dans une autre étude (n = 196), refus (n = 21), prise chronique d'antalgiques (n = 19, dont morphiniques pour 13 cas), traitement par nefopam en postopératoire (n = 7), annulation de l'intervention chirurgicale (n = 4), rachianesthésie (n = 2).

Finalement, 320 patients étaient inclus (160 dans chaque groupe).

Onze patients du groupe contrôle et 2 du groupe prégabaline ont repris leurs antalgiques habituels (AINS ou opioïde faible) entre J1 et J7. Huit questionnaires n'ont pu être effectués à J7. Des complications chirurgicales (luxation, sepsis, fracture sur prothèse) sont survenues chez 6% des patients du groupe contrôle et 8% dans le groupe prégabaline (p= 0,67) durant le suivi. Le suivi à J 180 a été complet pour 123 patients du groupe contrôle et 118 du groupe prégabaline.

Les caractéristiques des patients en pré et périopératoire sont résumés dans les tableaux 1 et 2.

Dans le groupe prégabaline, les patients étaient plus âgés : 68 +/-12 ans *versus* 65 +/- 13 ans (p=0.05). Ils présentaient également des douleurs à la marche de localisation autre que la hanche opérée, plus intenses selon le score ENS : 5,3 +/- 3,2 *versus* 4,4 +/- 3,3 p= 0,015). La consommation de paracétamol et de benzodiazépines était plus importante en préopératoire dans le groupe prégabaline : 79% des patients du groupe prégabaline consommaient du paracétamol *versus* 69 % dans le groupe contrôle (p=0,05) et 19% du groupe prégabaline consommaient des benzodiazépines *versus* 10% du groupe contrôle (p=0,04). Dans le groupe

contrôle, 38% des patients ont nécessité des vasopresseurs *versus* 26% dans le groupe prégabaline ($p= 0,02$). La durée de séjour en SSPI et le délai d'extubation étaient plus importants dans le groupe prégabaline (respectivement 116 +/- 45 min *versus* 105 +/- 33 min, $p=0,01$ et 19 +/- 17 min *versus* 14 +/- 14 min, $p=0,02$). Il n'y avait pas d'autres différences significatives entre les deux groupes sur les autres paramètres étudiés (tableaux 1 et 2).

Analgésie et récupération fonctionnelle durant l'hospitalisation

La consommation de morphine pendant les 24 premières heures postopératoires était diminuée de 37% dans le groupe prégabaline (16 +/- 14mg dans le groupe contrôle et 10 +/- 10 mg dans le groupe prégabaline) ($p<0,001$) (figure 1).

Cette épargne morphinique était présente dès le peropératoire. En effet, on observe une diminution de la consommation de sufentanil dans le groupe prégabaline : 0,84 +/- 0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *versus* 0,96 +/- 0,24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p = 0,01$) (tableau 2).

De plus en SSPI, on note une diminution de la consommation de morphine dans le groupe prégabaline : 3 +/- 5mg *versus* 6 +/- 7mg ($p < 0.001$) et jusqu'au 7ème jour postopératoire: 19 +/- 20mg *versus* 30 +/- 29 mg ($p < 0.001$) (figure 1).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins une ENS>3 était plus élevé dans le groupe contrôle en SSPI (42% *versus* 24%, $p = 0.001$), et entre H48 et H72 (26% *versus* 15%, $p = 0.026$) (figure 2).

Les dates de la première mise au fauteuil, des premiers pas et la durée de séjour étaient non différentes entre les 2 groupes (Tableau 3).

Effets secondaires durant l'hospitalisation (tableau 4)

La proportion de patients nécessitant au moins une administration d'ondansétron était diminuée en SSPI, à J1 et J7 dans le groupe prégabaline (respectivement 8 % *versus* 20 % ; $p = 0,003$, 19% *versus* 33% ; $p = 0,009$ et 26 % *versus* 40 % ; $p = 0,01$). Néanmoins, on ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la survenue de NVPO durant les 7 premiers jours postopératoires.

La survenue de cauchemars était diminuée dans le groupe prégabaline (10% *versus* 19 % ; $p = 0,02$). Les troubles neuropsychiques survenaient plus souvent dans le groupe prégabaline (10% *versus* 1% ; $p=0,001$), sans modification de l'incidence des hallucinations (8% *versus* 13%, $p=0,20$). Parmi les 183 patients ayant plus de 60 ans, 18 ont eu des troubles neuropsychiques. Aucun des 129 patients de moins de 60 ans n'ont présenté ces troubles. Soit 10 % des plus de 60 ans ayant eu des troubles neuropsychiques *versus* 0 % des moins de 60 ans. La différence entre les 2 groupes est significative ($p<0,001$) (données non montrées). Les effets secondaires neuropsychiques, et plus rarement les hallucinations ou les troubles visuels ont nécessité la suspension d'au moins une prise de prégabaline à J0 matin pour 28 % des patients et à J0 soir pour 40% (figure 3). 79 à 92% des patients ont bien reçu la prégabaline à chaque prise pour le reste du traitement (figure 3). La posologie de la prégabaline a été diminuée dans 3% des cas et l'administration stoppée entre J1 et J4 dans 20% cas (pour troubles psychiques, pour diplopie, par omission de prescription du dernier jour de traitement, pour malaise ou vertige, sans cause déterminée).

Une analyse de sous groupe a été menée pour rechercher les facteurs associés à la survenue de complications neuropsychiques (autres que les hallucinations) dans le groupe prégabaline. On ne retrouve pas de différence significative dans le groupe prégabaline entre les patients ayant

eu des troubles neuropsychiques et ceux qui n'en n'ont pas eu en ce qui concerne le poids, la taille, l'indice de masse corporelle, la dose unitaire de prégabaline, la clairance de la créatinine (selon Cockcroft et selon le MDRD) (données non montrées). En revanche, l'âge des patients avec troubles neuropsychiques postopératoires était significativement plus élevé (79 ± 6 ans *versus* 67 ± 12 ans, $p < 0,001$).

Analgésie à J180

On ne retrouvait pas de différence significative entre le groupe contrôle et prégabaline concernant le nombre de patients ayant des douleurs résiduelles que ce soit au repos ou à la marche, à la hanche opérée ou ailleurs (figure 4). Il n'y avait pas de différence significative sur l'utilisation des cannes à J180.

DISCUSSION

Cette étude montre que l'ajout de prégabaline à un protocole d'analgésie multimodale incluant de la kétamine diminue la consommation de morphine à H24, mais pas l'incidence des DCPO à 6 mois. Par ailleurs, la consommation d'ondansétron est réduite les 7 premiers jours postopératoires dans le groupe prégabaline mais la survenue des troubles neuropsychiques y est plus fréquente, notamment chez les sujets les plus âgés.

L'originalité de notre étude est d'avoir ajouté pour la première fois la prégabaline à un autre antihyperalgésique, la kétamine, au sein d'un protocole d'analgésie multimodale postopératoire. La prégabaline, en l'absence de tout autre antihyperalgésique, a permis dans différentes études une épargne morphinique de 30 à 67% en post opératoire immédiat^{14, 15, 16, 22, 23}. En particulier, Mathiesen et al ont retrouvé une diminution de moitié de la consommation de morphine dans les 24 premières heures après PTH sous rachianesthésie (47mg versus 24mg)²³. L'étude de Remérand et al² mettait de même en évidence une épargne morphinique avec de la kétamine au sein d'un protocole d'analgésie multimodale après pose de PTH. Dans notre étude, on observe la persistance de cette épargne morphinique avec l'association de kétamine et prégabaline. Un effet additif de ces deux molécules purement antihyperalgésiques est donc ici probable, ce qui s'expliquerait par le fait que les sites d'actions sont différents au niveau de la première synapse de la corne postérieure de la moelle épinière : les récepteurs NMDA pour la kétamine et la sous unité $\alpha_2\gamma$ des canaux calciques voltage dépendant de type N pour la prégabaline. Il est ainsi possible de concevoir, par analogie avec l'analgésie multimodale, une antihyperalgésie multimodale systémique après chirurgie douloureuse.

Cette épargne morphinique supplémentaire peut paraître modeste sur le plan pratique. Mais 42% des patients du groupe ne recevant pas de prégabaline expriment des douleurs importantes (ENS>3) en SSPI justifiant une intensification du traitement antalgique. Comme décrit précédemment, la prégabaline permet de diminuer de moitié le nombre de patients très algiques en SSPI. De plus, il existe aussi une diminution des formes sévères de NVPO, comme l'atteste la réduction significative de la proportion de patients nécessitant au moins une administration d'ondansétron en cours d'hospitalisation, sans modification de l'incidence globale des NVPO.

Cependant, des troubles neuropsychiques à type de confusion, d'agitation ou de sédation, sont retrouvés chez 10% des patients du groupe prégabaline. Mais, nous n'avons pas observé d'effets indésirables graves comme une dépression respiratoire. Les seules conséquences cliniques objectivées étaient un retard à l'extubation de 5 minutes et à la sortie de salle de soins post interventionnelle de 11 minutes. L'administration de dose de prégabaline d'emblée efficace sans augmentation progressive préalable est la règle en administration périopératoire. Ceci participe probablement à la survenue assez fréquente de ces effets secondaires neuropsychiques en postopératoire. Un surdosage, lié à une insuffisance rénale est peu probable dans ce travail car contrairement aux autres études publiées à ce jour en administration périopératoire, la posologie de la prégabaline était adaptée à la fonction rénale. Un autre facteur aggravant aurait pu être la présence de kétamine en perfusion intraveineuse continue débutée en peropératoire. Mais ceci n'expliquerait pas les très nombreuses prises de prégabaline suspendues le matin de l'intervention du fait d'une mauvaise tolérance. En fait, il semble que la prégabaline chez les sujets de plus de 60 ans soit moins bien tolérée, indépendamment de leur fonction rénale, lors de son administration préopératoire. En effet, dans le groupe prégabaline, les patients ayant présentés des troubles neuropsychiques, étaient plus âgés (79 ± 6 ans *versus* 67 ± 12 ans, $p < 0,001$). Par contre, la tolérance de la prégabaline en

administration chronique est jugée satisfaisante chez les patients âgés ^{24,25,26}. A ce jour, aucune étude a évalué la tolérance de la prégabaline chez des patients aussi âgés en postopératoire, ce qui explique la méconnaissance de ces effets secondaires. Une diminution des doses unitaires de prégabaline serait donc à envisager chez les patients les plus âgés, afin d'en améliorer la tolérance en postopératoire.

Par ailleurs, l'incidence des DCPO à la marche à 6 mois n'est pas diminuée par l'ajout de prégabaline. Ce résultat ne peut s'expliquer par le taux de complications chirurgicales plus élevées puisqu'il n'y en avait pas plus dans le groupe prégabaline. Ceci ne semble pas non plus être expliqué par une posologie insuffisante car elle a tout de même permis une épargne morphinique en postopératoire immédiat. De plus, la tolérance observée à la dose unitaire de 150mg n'incite pas à l'augmenter davantage. Une durée d'administration plus longue pourrait être proposée, mais selon certaines études, on observe une réduction des DCPO après hystérectomie ⁵, cure de hernie inguinale ⁶, thyroïdectomie ⁷, et chirurgie discale lombaire ⁸ avec prises de gabapentinoïdes pendant seulement 24 heures.

Après PTH, l'incidence des DCPO varie de 13 à 28 % et se caractérise par la présence de dysesthésies et d'une allodynie témoignant d'une composante neuropathique ²⁷. Après arthroplastie de genou, Buvanendran et al observe une diminution des DCPO évaluées par le score de S LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale) qui caractérise la douleur neuropathique⁹. Selon Burke et al, après chirurgie discale lombaire, une diminution des DCPO par la prégabaline a été mise en évidence grâce à un interrogatoire comprenant 6 questionnaires précisant les douleurs et leur répercussion sur la vie quotidienne (Visual Analog Scale, McGill Pain Questionnaire, Rolland Morris Disability Questionnaire, Pain Catastrophizing Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, SF 36) ⁸. Or, nous n'avons pas recueilli ce type de données. L'évaluation des douleurs chroniques était en effet focalisée sur leur localisation et leur caractère dynamique, en utilisant des scores ENS. Une

évaluation basée sur des questionnaires plus complexes aurait peut être permis de mettre en évidence un gain fonctionnel et/ou une diminution des DCPO.

La principale limite de cette étude est l'absence de randomisation (pour des raisons de coût et d'organisation). Cette réserve est à modérer par le fait que les techniques chirurgicales et anesthésiques sont restées stables et standardisées durant toute la durée de l'étude. De plus, il faut souligner que l'analyse a été particulièrement exhaustive concernant les facteurs potentiellement confondants, tant préopératoires, qu'anesthésiques ou chirurgicaux. Les différences observées en analyse multi variée entre les deux groupes en préopératoire semblent avoir peu de conséquence en pratique : un âge moyen plus élevé de 4 ans dans le groupe prégabaline (mais des proportions de patients >60 ans non différentes entre les deux groupes), un score moyen de douleurs à la marche ailleurs qu'au niveau de la hanche opérée plus élevé de 0,9 (cliniquement relevant si cette différence avait été supérieure à 2^{28, 29} et 10 % de patients en plus dans le groupe prégabaline prenant du paracétamol ou une benzodiazépine.

CONCLUSION

L'adjonction de prégabaline à un protocole d'analgésie multimodale comprenant de la kétamine semble avoir un effet bénéfique sur l'analgésie précoce après PTH, sans toutefois diminuer l'incidence globale des DCPO à 6 mois. Une adaptation posologique du protocole utilisé semble nécessaire chez les patients les plus âgés afin d'en améliorer la tolérance. Ces résultats seraient à compléter par une étude randomisée en double aveugle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. [Formalized recommendations of experts 2008. Management of postoperative pain in adults and children]. *Ann Fr Anesth Reanim* (2008) vol. 27 (12) pp. 1035-41
2. Remérand et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* (2009) vol. 109 (6) pp. 1963-71
3. Suzuki et al. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* (2006) vol. 105 (1) pp. 111-9
4. De Kock et al. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* (2001) vol. 92 (3) pp. 373-80
5. Sen et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* (2009) vol. 109 (5) pp. 1645-50
6. Sen et al. The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol* (2009) vol. 26 (9) pp. 772-6
7. Brogly et al. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth Analg* (2008) vol. 107 (5) pp. 1720-5
8. Burke et Shorten. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg* (2010) vol. 110 (4) pp. 1180-5
9. Buvanendran et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* (2010) vol. 110 (1) pp. 199-207
10. Remerand F., Letendre C., Péru R., Baud A., Laffon M., Fusciardi J. Apport du nefopam au sein d'un protocole d'analgésie multimodale après arthroplastie totale de hanche. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009 ; 28 : s207 (R451)
11. Tiippana et al. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* (2007) vol. 104 (6) pp. 1545-56, table of contents
12. Hill et al. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* (2001) vol. 5 (2) pp. 119-24

13. Jokela et al. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* (2008) vol. 100 (6) pp. 834-40
14. Ittichaikulthol et al. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai* (2009) vol. 92 (10) pp. 1318-23
15. Cabrera Schulmeyer et al. Analgesic Effects of a Single Preoperative Dose of Pregabalin after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* (2009) pp.
16. Agarwal et al. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* (2008) vol. 101 (5) pp. 700-4
17. Kim et al. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surgical endoscopy* (2010) pp.
18. Freedman et O'Hara. Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J* (2008) vol. 28 (4) pp. 421-4
19. Levey et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* (2003) vol. 139 (2) pp. 137-47
20. Guay. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin?. *Am J Geriatr Pharmacother* (2005) vol. 3 (4) pp. 274-87
21. Remerand et al. [Prevention of psychedelic side effects associated with low dose continuous intravenous ketamine infusion]. *Therapie* (2007) vol. 62 (6) pp. 499-505
22. Jokela et al. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* (2008) vol. 134 (1-2) pp. 106-12
23. Mathiesen et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth* (2008) vol. 101 (4) pp. 535-41
24. Montgomery et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* (2008) vol. 193 (5) pp. 389-94
25. Poza. Management of epilepsy in the elderly. *Neuropsychiatric disease and treatment* (2007) vol. 3 (6) pp. 723-8

26. Semel et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC family practice* (2010) vol. 11 (1) pp. 85.
27. Dualéa. Douleurs chroniques résiduelles postopératoires. Evaluation et traitement de la douleur Société Française d'Anesthésie-Réanimation 2007 : 99-108. Editions médicales et scientifiques Elsevier SAS
28. Farrar et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* (2000) vol. 88 (3) pp. 287-94
29. Farrar et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* (2001) vol. 94 (2) pp. 149-58

TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques préopératoires des patients.

	Contrôle	Prégabaline	p † =
Patients			
Age (années)	65 ± 13	68 ± 12	0,05
Patients de plus de 60 ans n (%)	89 / 160 (56%)	100 / 160 (63%)	0,26
Poids (kg)	74 ± 15	76 ± 15	0,16
Taille (cm)	165 ± 9	165 ± 9	0,64
IMC >30 kg/m ² n (%)	41 / 158 (26%)	52 / 158 (33%)	0,22
Patients de sexe masculins n (%)	76 / 160 (48%)	79 / 160 (49%)	0,82
Score ASA III n (%)	23 / 160 (14%)	30 / 160 (19%)	0,30
Diabète n (%)	13 / 159 (8%)	22 / 159 (14%)	0,15
Caractéristiques de la douleur préopératoire			
ENS hanche homolatérale au repos	4,2 ± 3,3	4,1 ± 3,0	0,69
ENS au repos autres qu'à la hanche homolatérale	3,5 ± 3,3	3,7 ± 2,9	0,97
ENS hanche homolatérale à la marche	6,4 ± 2,6	6,4 ± 2,5	0,43
ENS à la marche autres qu'à la hanche homolatérale	4,4 ± 3,3	5,3 ± 3,2	0,015
Besoin d'au moins une canne n (%)	78 / 157 (50%)	76 / 152 (50%)	0,99
Ancienneté des douleurs pré opératoires à la marche de la hanche homolatérale (années)	5 ± 7	4 ± 5	0,09
Traitements chroniques préopératoires n (%)			
Antidépresseurs	10/160 (6%)	20/160 (12%)	0,08
Benzodiazépines	16/160 (10%)	30/160 (19%)	0,04
AINS	92/157 (59%)	94/156 (60%)	0,82
Paracétamol	108/157 (69%)	123/156 (79%)	0,05
Opioides††	58/157 (37%)	56/156 (36%)	0,91

p indique la comparaison statistique entre les deux groupes.

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type.

†: test t de Student pour les données quantitatives, test du Khi2 ou de Fisher pour les données qualitatives

††: codéine, dextropropoxyphène, tramadol, morphine per os (moins de 10 mg par jour)

Score ASA : score de l' American Society of Anesthesiologists

IMC : index de masse corporelle, ENS : échelle numérique simple allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pires douleurs imaginables), AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens

Tableau 2. Evénements per opératoires.

	Contrôle N=160	Prégabaline N=160	p † =
Anesthésie :			
Durée de l'anesthésie (minutes)	178 ± 45	181±90	0,70
Administration de kétoprofène n (%)	139 (87%)	134 (84%)	0,53
Dose de sufenta (µg/kg)	0,96 ± 0,35	0,84 ± 0,24	0,01
Recours au vasopresseurs n (%)	60 (38%)	41 (26%)	0,02
Volumes perfusés de cristalloïdes et macromolécules (mL)	1435 ± 466	1555 ± 684	0,07
Transfusions homologues n (% de patients)	10 (6%)	9 (6%)	0,99
Durée de séjour en SSPI (minutes)	105 ± 33	116 ± 45	0,01
Délai d'extubation (minutes)	14 ± 14	19 ± 17	0,02
Chirurgie:			
Diagnostique coxarthrose primitive, dysplasie, autre	107 / 25 / 28 (67%, 18%, 16%)	119 / 19 / 22 (74%, 12%, 14%)	0,31
PTH gauche n (%)	81 (51%)	72 (45%)	0,37
Chirurgien senior n (%)	78 (49%)	85 (53%)	0,50
Prothèse fémorale cimentée n (%)	120 (75%)	109 (68%)	0,22
Prothèse cotyloïdienne cimentée n (%)	111 (69%)	107 (67%)	0,72
Trochantérotomie n (%)	12 (8%)	11 (7%)	0,99

p indique la comparaison statistique entre les deux groupes.

†: test t de Student pour les données quantitatives, test du Khi2 ou de Fisher pour les données qualitatives

Tableau 3. Récupération fonctionnelle pendant et après l'hospitalisation.

	Contrôle	prégabaline	p † =
Pendant le séjour hospitalier			
Première mise au fauteuil (jours)	3 ± 1	3 ± 1	0,42
Première mise au fauteuil après J3 n (%)	110 / 158 (70%)	91 / 152 (60%)	0,08
Premier pas (jours)	4 ± 1	4 ± 1	0,08
Premiers pas hors de la chambre (jours)	5 ± 2	5 ± 2	0,60
Durée de séjour (jours)	9 ± 3	9 ± 4	0,08
Aide à la marche après la sortie			
Besoin d'au moins une canne à J180	28 / 119 (24%)	20 / 117 (17%)	0,26

p indique la comparaison statistique entre les deux groupes.

†: test t de Student pour les données quantitatives, test du Khi2 pour les données qualitatives

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart type.

Chacun des groupes comprenait 160 patients. Le suivi des patients à J180 a été effectué chez 123 patients du groupe contrôle et 118 du groupe prégabaline.

Tableau 4. Effets secondaires de J0 à J7.

	contrôle	prégabaline	p † =
Patients ayant reçu de l'ondansetron en SSPI n (%)	32/160 (20%)	13/159 (8%)	0,003
Patients ayant reçu de l'ondansetron de J0 à J1 n (%)	53/160 (33%)	30/160 (19%)	0,005
patients ayant reçu de l'ondansetron de J0 à J7 n (%)	64/160 (40%)	42/160 (26%)	0,01
Patients ayant reçu de l'ondansetron de J0 à J7 hors SSPI n (%)	45/160 (28%)	34/160 (21%)	0,20
NVPO décrites par les patients à J7 n (%)	62/154 (40%)	51/158 (26%)	0,14
dont : nausées de J0 à J7 (% de patients)	49/154 (32%)	43/158 (27%)	0,39
dont : vomissements de J0 à J7 (% de patients)	33/154 (21%)	29/158 (18%)	0,57
Prurit n (% de patients)	31/154 (20%)	20/158 (13%)	0,30
Troubles visuels n (% de patients)	21/154 (6%)	25/158 (16%)	0,63
Rétention d'urine n (% de patients)	23/154 (15%)	33/158 (21%)	0,19
Cauchemars n (% de patients)	30/154 (19%)	16/157 (10%)	0,02
Rêves n (% de patients)	13/154 (8%)	6/159 (3%)	0,10
Hallucinations n(% de patients)	13/154 (8%)	21/158 (13%)	0,20
Troubles neuropsychiques (confusion,agitation, sédation) n(% de patients)	2/154 (1%)	16/158 (10%)	0,001

Effets secondaires survenus au moins une fois de J0 à J7 (sauf autre intervalle mentionné), y compris ceux survenus en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI).

p indique la comparaison statistiques entre les deux groupes.

†: test t de Student pour les données quantitatives, tests de Khi2 ou de Fisher pour les données qualitatives

NVPO : nausées, vomissements post opératoires

FIGURES

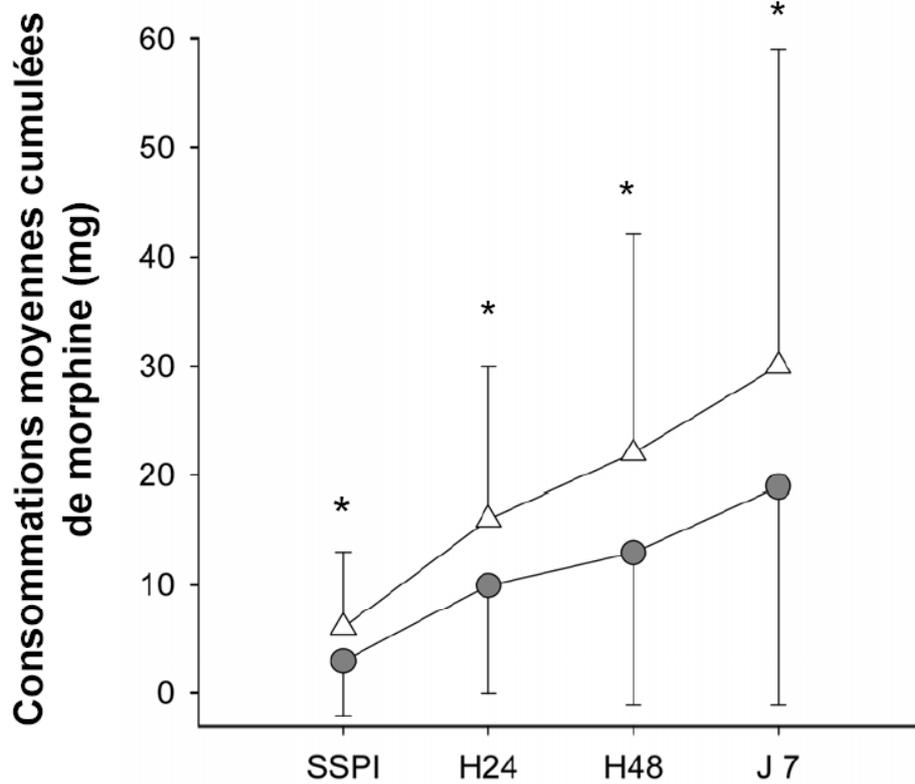


Figure 1. Consommations moyennes cumulées de morphine (en milligramme) dans le groupe contrôle (triangles blancs, n=160) et dans le groupe prégabaline (cercles gris, n=160) pendant la première semaine postopératoire après prothèse totale de hanche. Les lignes verticales indiquent les déviations standards. La morphine était délivrée à l'aide d'une PCA (pompe d'analgésie autocontrôlée) par voie intraveineuse pendant 48h puis per os. Les consommations de morphine étaient significativement plus basses (* $p < 0,001$) dans le groupe prégabaline à tous les temps.

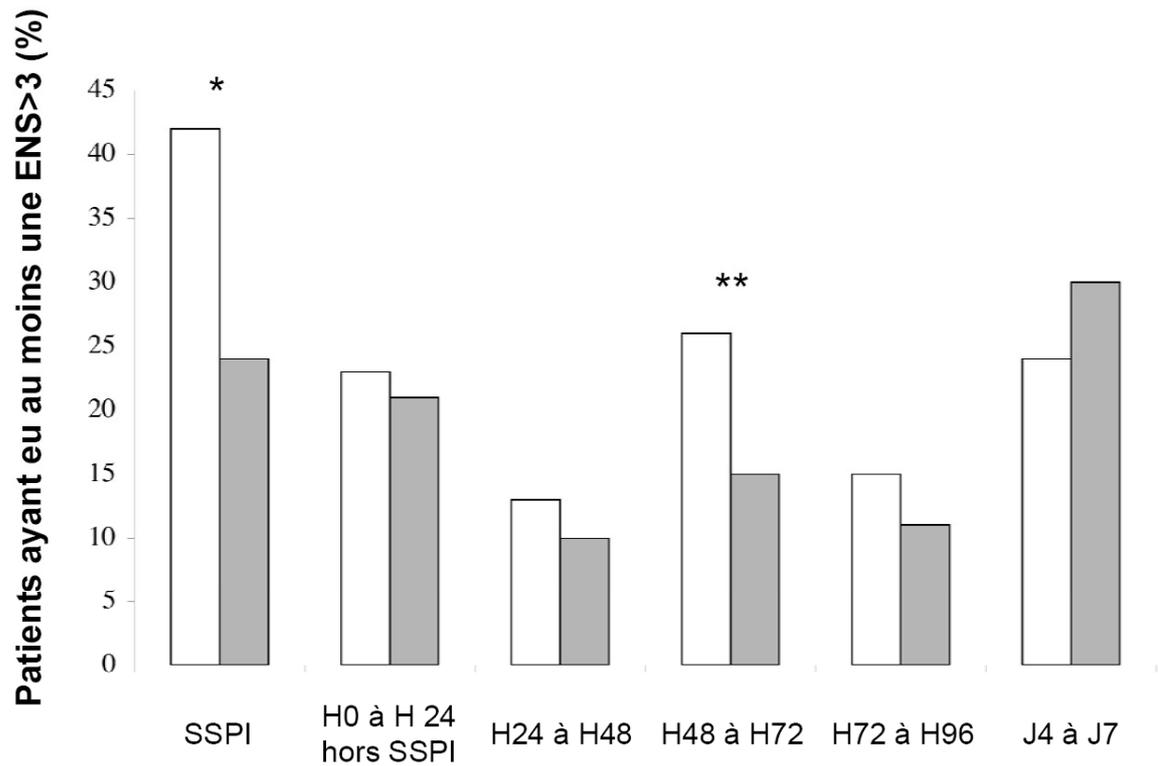


Figure 2. Proportion de patients ayant eu au moins une ENS>3 dans le groupe contrôle (colonnes blanches, n=160) et dans le groupe prégabaline (colonnes grises, n=160), pendant la première semaine postopératoire après prothèse totale de hanche. En salle de surveillance post interventionnelle (SSPI), 42% des patients de groupe prégabaline avaient au moins une ENS>3 versus 24 % dans le groupe contrôle (* p=0,001). Entre H48 et H72, 26 % des patients de groupe prégabaline avaient au moins une ENS>3 versus 15 % dans le groupe contrôle (** p=0,026).

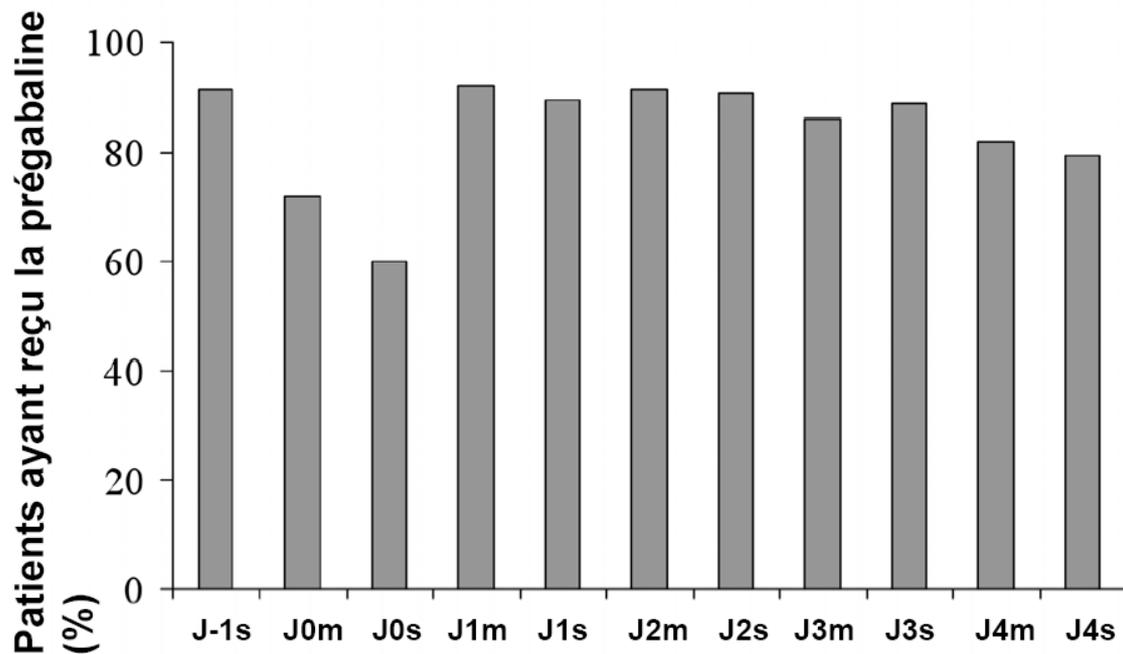


Figure 3. Pourcentage de patients ayant reçu la prégabaline prescrite, selon le logiciel de prescription informatique du service (délivrances du traitement validées prise après prise par les infirmières). La prégabaline était administrée au sein d'un protocole d'analgésie multimodale en postopératoire de prothèse totale de hanche, de la veille au soir de l'intervention jusqu'au 5^{ème} jour postopératoire inclus (soient 11 prises au total, m = matin et s = soir). La posologie de la prégabaline était de 150 mg par prise (75 mg en cas de clairance de la créatinine entre 30 et 60ml/min selon Cockcroft et MDRD¹⁹, ou 25 mg en cas de clairance de la créatinine entre 15 et 30 mL/min). A J0, 72 % des patients ont reçu la prégabaline le matin et 60 % le soir. Lors des autres prises, 79 à 92 % des patients ont reçu le médicament.

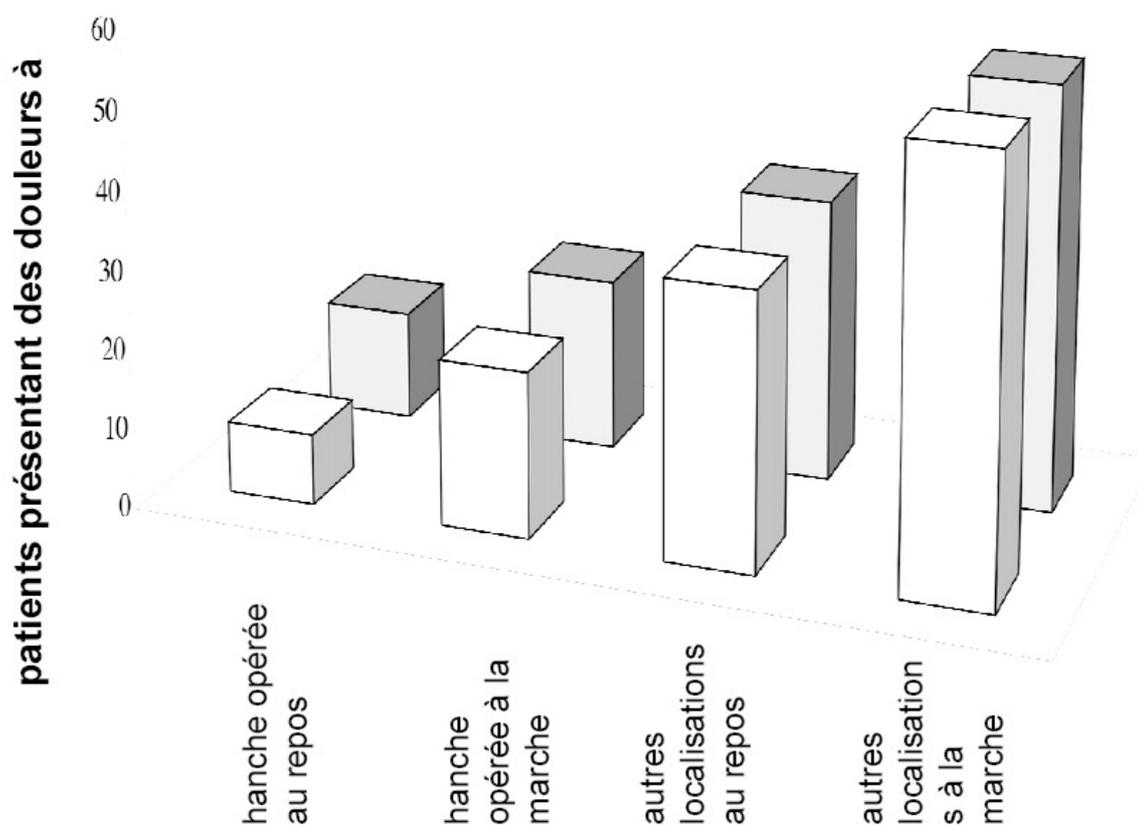


Figure 4. Incidence des douleurs (hanche opérée et autres localisations) au sixième mois (J180) après prothèse totale de hanche. Les données sont exprimées en pourcentage de patients dans le groupe contrôle (colonnes blanches) et dans le groupe prégabaline (colonnes grises), au repos et la marche. Le suivi des patients à J180 était complet pour 118 patients du groupe prégabaline et 123 patients du groupe contrôle. Il n'y a pas de différences significatives de pourcentage de patients douloureux entre le groupe prégabaline et le groupe contrôle : hanche opérée au repos 14% *versus* 9 % ($p= 0,31$), hanche opérée à la marche 22% *versus* 21% ($p= 0,88$), autres localisations au repos 36% *versus* 35% ($p= 0,99$), autres localisations à la marche 54% *versus* 55% ($p= 0,90$).

ANNEXES

Annexe 1

Etiquette patient

QUESTIONNAIRE DE SUIVI DOULEURS J-1
SERVICE D'ANESTHESIE REANIMATION 2
(PROFESSEUR FUSCIARDI)
SECTEUR ORTHOPEDIE
CHRU TROUSSEAU

Date : / /200

Investigateur :

opéré(e) d'une PTH droite , gauche le/...../200.

1. Pourriez vous coter les douleurs que vous ressentez au repos au niveau de la hanche à opérer ?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

2. Pourriez vous coter les douleurs que vous ressentez lors de la marche au niveau de la hanche à opérer ?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

3. Pourriez vous coter les douleurs que vous ressentez au repos AILLEURS qu'au niveau de la hanche à opérer?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

4. Pourriez vous localiser les douleurs que vous ressentez au repos AILLEURS qu'au niveau de la hanche à opérer ?

(cochez la ou les cases correspondantes)

à droite : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

à gauche : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

bas du dos , haut du dos , cou

5. Pourriez vous coter les douleurs que vous ressentez lors de la marche AILLEURS qu'au niveau de la hanche à opérer?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

6. Pourriez vous localiser les douleurs que vous ressentez lors de la marche AILLEURS qu'au niveau de la hanche à opérer ?

(cochez la ou les cases correspondantes)

à droite : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

à gauche : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

bas du dos , haut du dos , cou

7. Quels antalgiques prenez vous et combien en prenez vous en moyenne par jour :

(cochez la ou les cases correspondantes)

	oui	non	précisez le nombre / j:
▪ paracétamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ dianalvic ou équivalent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ paracétamol-codéine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ topalgic ou équivalent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ AINS : nom :.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ autre : nom :.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ autre : nom :.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Combien de mètres environ pouvez vous marcher sans vous arrêter ?

..... mètres

9. Combien de temps environ pouvez vous marcher sans vous arrêter?

..... h..... mn

10. Pour marcher, utilisez vous ?

aucune aide , l'aide d'un proche ,
une canne , 2 cannes , un déambulateur , marche impossible

11. Depuis combien de temps ressentez vous des douleurs de hanche coté à opérer ?

Au repos :

lors de la marche :

Annexe 2

Etiquette patient

<p style="text-align: center;">QUESTIONNAIRE DE SUIVI DOULEURS J7 SERVICE D'ANESTHESIE REANIMATION 2 (PROFESSEUR FUSCIARDI) SECTEUR ORTHOPEDIE CHRU TROUSSEAU</p>

Date : / /200

Investigateur :

opéré(e) d'une PTH droite , gauche le/...../200..

1. **Date et heure de la première mise au fauteuil : le/..... / 200.**

2. **Pourriez vous coter les douleurs que vous avez ressenties lors de la première mise au fauteuil ?**

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

3. **Pourriez vous localiser les douleurs que vous avez ressenties lors de la première mise au fauteuil ?** *(cochez la ou les cases correspondantes)*

à droite : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

à gauche : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

bas du dos , haut du dos , cou , gorge

4. **Date et heure des premiers pas : le / / 2009**

5. **Combien de pas avez vous fait ?** un ou deux pas , un aller retour lit - porte , plusieurs aller retour lit-porte , couloir ,

6. **Pour marcher, avez vous utilisé ?** aucune aide , l'aide d'un tiers , une canne , 2 cannes , un déambulateur , marche impossible

7. **Pourriez vous coter les douleurs que vous avez ressenties lors des premiers pas ?**

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

8. **Pourriez vous localiser les douleurs que vous avez ressenties lors des premiers pas ?** *(cochez la ou les cases correspondantes)*

à droite : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

à gauche : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

bas du dos , haut du dos , cou , gorge

9. Quand êtes vous sorti de la chambre pour la première fois ? le / / 2009

10. Combien de pas pouvez vous faire actuellement ? un ou deux pas , un aller retour lit - porte , plusieurs aller retour lit-porte , couloir , hall , escaliers

11. Pour marcher, utilisez vous? Aucune aide , l'aide d'un tiers , une canne , 2 cannes , un déambulateur , marche impossible

12. Pourriez vous coter les douleurs que vous ressentez lors de la marche ?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

13. Pourriez vous localiser les douleurs que vous ressentez lors de la marche ?

(cochez la ou les cases correspondantes)

à droite : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

à gauche : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

bas du dos , haut du dos , cou , gorge

14. Depuis l'opération, avez vous eu :

(cochez la ou les cases correspondantes)

	oui	non	précisez le nombre ou la durée :
▪ Des nausées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Des vomissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Des boutons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Des démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Des cauchemars	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Des rêves agréables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Une insomnie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Des hallucinations / illusions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Une gêne visuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Une pose de sonde urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Une somnolence anormale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Des sueurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Vertiges, tête qui tourne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Un hématome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Remarque éventuelle :

.....
.....
.....

Annexe 3

Etiquette patient

<p style="text-align: center;">QUESTIONNAIRE SUIVI DOULEURS J180 SERVICE D'ANESTHESIE REANIMATION 2 (PROFESSEUR FUSCIARDI) SECTEUR ORTHOPEDIE CHRU TROUSSEAU</p>

Date : / /200.

Investigateur :

opéré(e) d'une PTH droite , gauche le/...../200.

1. Pouvez vous coter les douleurs que vous ressentez ACTUELLEMENT au repos au niveau de la hanche opérée ?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

2. Pouvez vous coter les douleurs que vous ressentez lors de la marche au niveau de la hanche opérée?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

3. Pouvez vous coter les douleurs que vous ressentez au repos AILLEURS qu'au niveau de la hanche opérée?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

4. Pouvez vous localiser les douleurs que vous ressentez au repos AILLEURS qu'au niveau de la hanche opérée? *(cochez la ou les cases correspondantes)*

à droite : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

à gauche : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

bas du dos , haut du dos , cou

5. Pourriez vous coter les douleurs que vous ressentez lors de la marche AILLEURS qu'au niveau de la hanche opérée?

0 = pas mal du tout

10 = les pires douleurs imaginables

note : / 10

6. Pourriez vous localiser les douleurs que vous ressentez lors de la marche AILLEURS qu'au niveau de la hanche opérée? *(cochez la ou les cases correspondantes)*

à droite : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

à gauche : cheville , genou , cuisse , hanche , épaule

bas du dos , haut du dos , cou

7. Quels antalgiques prenez vous et combien en prenez vous en moyenne par jour :
(cochez la ou les cases correspondantes)

- | | oui | non | précisez le nombre : |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| ▪ paracétamol | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ diantalvic ou équivalent | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ paracétamol-codéine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ topalgic ou équivalent | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ AINS : nom :..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ autre : nom :..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ autre : nom :..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

8. Combien de temps environ pouvez vous marcher sans vous arrêter?
 h..... mn

9. Combien de mètres environ pouvez vous marcher sans vous arrêter ?
 mètres

10. Pour marcher, utilisez vous? Aucune aide , l'aide d'un tiers ,
 une canne , 2 cannes , un déambulateur , marche impossible

11. Avez-vous eu depuis votre sortie de l'hôpital:
(cochez la ou les cases correspondantes)

- | | oui | non | précisez le nombre : |
|-------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| ▪ IDM | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ AVC | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| ▪ TVP ou EP | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre mes mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

PONSOYE Pascaline

Thèse n°

EFFETS PRECOSES ET TARDIFS DE LA PREGABALINE SUR L'ANALGESIE APRES PROTHESE TOTALE DE HANCHE

42 pages – 4 tableaux – 4 figures – 3 annexes

Introduction : L'administration péri opératoire d'un antihyperalgésique (kétamine ou gabapentinoïde) diminue les douleurs post opératoires aiguës et chroniques (DCPO), sans les supprimer complètement. L'association de deux antihyperalgésiques n'a jamais été étudiée dans l'analgésie postopératoire.

Objectifs : Evaluer l'effet de la prégabaline ajoutée à un protocole d'analgésie multimodale comprenant de la kétamine sur les douleurs post opératoires aiguës et chroniques.

Matériel et méthodes : après accord du comité de protection des personnes et consentement écrit des patients, une étude prospective contrôlée a inclus en 2 phases successives des patients opérés d'une arthroplastie primaire de hanche sous anesthésie générale standardisée. Les patients du groupe contrôle (groupe C) recevaient l'association paracétamol, kétoprofène 48h, kétamine intraveineuse continue 24h, PCA morphine. Ceux du groupe suivant (groupe P), recevaient en plus, 150mgx2/J de prégabaline de la veille au soir poursuivie 5 jours (posologie adaptée à la fonction rénale de chaque patient). Les consommations de morphine, les scores de douleur, les effets secondaires étaient relevés jusqu'à J7 puis par téléphone à J180. D'après une précédente étude dans le service, respectivement 152 et 121 patients par groupe étaient requis pour détecter une diminution de 30% de la consommation morphinique à H24, et des DCPO (à la marche) à J180.

Résultats : La consommation de morphine à H24 diminuait de 16 ± 13 mg dans le groupe C à 10 ± 10 mg dans le groupe P ($p < 0,001$), mais l'incidence des DCPO à la marche à J180 était inchangée (21 % versus 22%, $p = 0,88$). La consommation d'ondansétron diminuait significativement dans le groupe prégabaline, mais les troubles neuropsychiques y étaient plus fréquents, surtout à J0 et chez les patients de plus de 60 ans.

Conclusion : L'adjonction de prégabaline à un protocole contenant de la kétamine réduit la douleur post opératoire aigue mais pas les DCPO. Une adaptation du protocole présenté semble nécessaire afin d'en améliorer la tolérance.

Mots clés : prégabaline, analgésie multimodale, antihyperalgésique, prothèse totale de hanche, douleur aigue et chronique

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jacques FUSCIARDI

Madame le Professeur Élisabeth AUTRET-LECA
Monsieur le Professeur Marc LAFFON
Monsieur le Docteur Francis REMERAND

Date de la soutenance : vendredi 10 Décembre 2010 à la faculté de médecine de Tours