



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**INTERET DE LA KETAMINE DANS L'ANALGESIE POUR
LA CHIRURGIE PROTHETIQUE TOTALE DE LA
HANCHE. ÉTUDE PILOTE A PROPOS DE 40CAS.**

Mémoire présenté par :

Dr. Joulali Toufik

Né le 09/09/1985 à Fès

Pour l'obtention du diplôme de spécialité médicale

Option : Anesthésie & Réanimation

Sous la direction du Pr. Khatouf Mohammed

Session juin 2015

Remerciements

Par les présentes lignes, nous présentons toute notre gratitude et notre reconnaissance à nos chers maîtres ; Pr Kanjaa, Pr Khatouf et Pr Harandou ; pour tous leurs efforts en vue de notre encadrement dans notre formation, leur attention et leur présence à notre côté tout au long de notre parcours dans la plus belle de toutes les spécialités.

À tous nos chers professeurs, à nos chers maîtres, vous nous avez guidé, orienté et illuminé le début de notre chemin vers le savoir. Nous vous resterons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours vos disciples dévoués.

Plan

Liste des abréviations	5
Liste des Figures	6
Liste des Tableaux	7
Introduction	8
Matériel et méthodes	12
1. Critères d'inclusion :	13
2. Critères d'exclusion :	13
3. Le déroulement de l'étude :	14
4. Fiche d'exploitation.....	16
Résultats	21
1. Données générales.....	22
2. Le per-opérateur	25
3. Évaluation de la douleur	27
4. Les suites post-opératoires	28
Discussion	29
1. Introduction	30
2. PTH :	31
□ Épidémiologie	31
□ Technique chirurgicale et innervation de la hanche	32
□ Douleur post-opératoire	34
□ Facteurs prédictifs de DPO	34

□	Physiologie de la douleur post-opératoire	35
3.	Kétamine	36
□	Données pharmacologiques	36
□	Effet sur le système nerveux central	37
□	La ketamine anti-hyperalgique	39
□	Effets secondaires et contre-indications	39
4.	Études comparatives et revue de la littérature	42
□	Efficacité de la kétamine dans le contrôle de la DPO.....	42
□	Voies d'administration	44
□	Posologie et moment d'administration	45
□	Surveillance de l'analgésie.....	48
Conclusion		50
Résumés.....		52
Bibliographies :.....		58

Liste des abréviations

PTH	Prothèse totale de la hanche
SFAR	Société française d'anesthésie réanimation
AG	Anesthésie générale
ALR	Anesthésie loco-régionale
r-NMDA	Récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate
Gp	Groupe
Bpm	Battement par minute
DPO	Douleur post-opératoire
EN	Échelle numérique
EVA	Échelle visuelle analogique
EVS	Échelle visuelle simplifiée
AFSSAPS	L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Liste des Figures

Figure 1 : Répartition des indications chirurgicales de la PTH.

Figure 2 : Illustration de l'évolution de la fréquence cardiaque en per-opératoire.

Figure 3 : Comparaison de la variabilité de la tension artérielle entre le groupe K et le groupe T ($p < 0,05$).

Figure 4 : Comparaison de la douleur en post-opératoire sur l'échelle numérique entre le groupe K et le groupe T. ($p < 0,05$).

Figure 5: Anatomie du plexus lombaire et sacrée. Face antérieure : innervation cutanée, musculaire et osseuse.

Figure 6 : Anatomie du plexus lombaire et sacrée. Face antérieure : innervation cutanée, musculaire et osseuse [17].

Liste des Tableaux

Tableau I : Données générales des deux groupes étudiés.

Introduction

En chirurgie orthopédique, la mise en place d'une prothèse totale de la hanche (PTH) constitue l'intervention chirurgicale la plus utilisée [1]. Au Maroc, on ne dispose pas de chiffres exacts de la fréquence de la mise en place de la PTH, mais elle est estimée à 120000/an en France [2]. C'est une chirurgie fonctionnelle et programmée dont l'étiologie principale est dominée par la pathologie arthrosique ; la coxarthrose [3]. La PTH est une chirurgie lourde et intimement liée à la douleur ; d'un côté elle est provoquée par la pathologie causale et le délabrement capsulo-articulaire de la hanche, de l'autre, elle fait suite à l'agression chirurgicale, d'où l'intérêt d'un bon contrôle de la douleur post-opératoire afin d'améliorer le confort du patient et sa réhabilitation la plus précoce possible afin d'assurer le succès du geste chirurgical et d'éviter les comorbidités liées à l'hospitalisation prolongée [4].

La prise en charge de la douleur postopératoire a fait l'objet de nombreux textes, parmi lesquels la Conférence de consensus sur la « Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant » éditée par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) en décembre 1997.

Cette analgésie a été, pendant des années, assurée par les morphiniques qui sont responsables d'un nombre non négligeable de complications survenant sur un terrain fragile et de comorbidités, sans oublier l'impact économique des opiacés d'où le développement de plusieurs techniques locorégionales et générales pour une épargne morphinique, avec la même efficacité antalgique et moins d'effets secondaires.

La kétamine ; un agent longtemps utilisé comme un hypnotique, est reconnu depuis une décennie pour son effet anti-hyperalgique et son effet

antalgique en inhibant les récepteurs périphériques nociceptifs N-méthyl-D-Aspartate (r-NMDA) [5]. A faibles doses, la kétamine est un adjuvant antalgique et anti-hyperalgique qui diminue la consommation des morphiniques post-opératoires et peut améliorer l'analgésie [6].

C'est une molécule qui a fait ses preuves dans l'analgésie post-opératoire de la chirurgie viscérale et thoracique par différentes voies d'administration (infiltration et/ou perfusion continue au niveau de la paroi, perfusion continue per-opératoire, bolus itératifs ...). Cependant, peu d'études se sont intéressées à la kétamine dans la chirurgie traumatologique et notamment la chirurgie prothétique. La recherche bibliographique ne trouve que des descriptions de l'usage de cette molécule en association à d'autres traitements ou dans la prévention de la douleur post-opératoire chronique sans idée sur son efficacité en matière d'analgésie et de confort post-opératoire pour la chirurgie de la PTH.

Objectifs de l'étude :

- Évaluer l'efficacité de l'analgésie par la kétamine dans la chirurgie prothétique de la hanche.
- Évaluer l'épargne morphinique et le profil hémodynamique dans cette catégorie analgésique.
- Comparer l'efficacité de l'analgésie par la kétamine à l'analgésie multimodale.
- Préciser la place de la kétamine dans l'arsenal analgésique en précisant ses avantages et ses inconvénients.

Matériel et méthodes

C'est une étude prospective, comparative, randomisée contrôlée, menée au service de réanimation polyvalente A1 et au bloc opératoire central de traumatologie-orthopédie B3 du CHU Hassan II de Fès. Après l'accord du comité local d'éthique et après le consentement des patients, Cette étude menée entre Janvier 2013 et Septembre 2014 a inclus 40 malades opérés pour la mise en place d'une prothèse totale de la hanche. Les malades ont été randomisés en deux groupes selon l'analgésie reçue : Groupe K ayant bénéficié d'une analgésie par la kétamine intra-veineuse en per-opératoire VS Groupe T : groupe témoin ayant bénéficié d'une analgésie multimodale avec titration morphinique.

1. Critères d'inclusion :

Tout patient opéré entre janvier 2013 et décembre 2014 pour la mise en place d'une prothèse totale de la hanche, au bloc central de traumatologie orthopédique B3 au sein du CHU Hassan II de Fès a été inclus dans l'étude.

2. Critères d'exclusion :

- Ont été exclus de l'étude tous les patients ne désirant pas participer au travail, ou ne comprenant pas le principe de l'échelle visuelle analogique et l'échelle numérique, ou dont les réponses n'étaient pas fiables.
- Ont été exclus de l'étude également tous les patients présentant une contre indication (absolue ou relative) à l'usage de la kétamine : l'hypersensibilité à la kétamine, l'hypertension artérielle décompensée, l'insuffisance cardiaque sévère, les antécédents d'accident vasculaire cérébral...

- Nous avons exclu de l'étude tout patient admis pour une reprise chirurgicale ou dont l'indication de la PTH était infectieuse (notamment deux cas de kyste hydatique de la hanche).

3. Le déroulement de l'étude :

Pour mieux analyser les résultats de notre étude et pour éviter les biais de sélection, les deux groupes étaient opérés par la même équipe chirurgicale, ont bénéficié de la mise en place du même type de prothèse et ont reçu le même le même protocole d'anesthésie générale : après leur admission au bloc opératoire, leur monitoring standard avec une prémédication par 50mg d'hydroxyzine, les deux groupes ont reçu un remplissage vasculaire par 8cc/kg de sérum salé avec une induction faite par 3mcg/kg de fentanyl, 2,5mg/kg de propofol et 0,6mg/kg de rocuronium et un entretien anesthésique assuré par le Sévoflurane avec une MAC entre 0,8 et 2,3% . L'analgésie chez le groupe K a commencé juste après l'induction par un bolus initial de 0,3mg/kg suivi d'une perfusion continue de 0,15mg/kg/h jusqu'à la fin de l'intervention et reliée par 1g de paracétamol/6h et une seule injection de kétoprofène 100mg en post-opératoire. Le Groupe T a bénéficié d'une analgésie multimodale démarrée 30min avant la fin du geste chirurgical et faite de 50mg de kétoprofène, de 1g de paracétamol et de 20mg de Néfopam poursuivi en post opératoire. Les deux groupes ont bénéficié d'une analgésie reliée par des titrations morphiniques sur les premières 24heures post-opératoires.

Les deux groupes ont été comparés en pré, per et en post-opératoire sur les données épidémiologiques avec une évaluation du per-opératoire, de

la douleur après le réveil, du confort des patients sur les premières 24heures suivant la chirurgie, du degré de la satisfaction de l'équipe médicale et paramédicale et de la survenue de complications. La collecte des informations a été faite par un observateur ne participant pas à l'étude. Toutes les informations ont été recueillies sur des fiches d'exploitation puis changées en tableau Excel avec la réalisation d'une étude statistique par le système Epi info

4. Fiche d'exploitation



Nom prénom ID N° de la fiche

Age : sexe :

ATCD :

❖ Médicaux

❖ Chirurgicaux

❖ Facteurs de variabilité d'hyperalgésie centrale :

➤ toxicomanie : oui non

➤ douleur préopératoire : oui non

➤ traitement morphinique au long cours : oui non

➤ type de la chirurgie :

❖ Prise médicamenteuse

❖ Reprise chirurgicale : Oui Non

❖ contre indication à l'usage de la kétamine :

- hypersensibilité : Oui Non
- HTA décompensée: Oui Non
- Porphyrisme: Oui Non
- HTIC: Oui Non
- IC sévère: Oui Non
- schizophrénique : Oui Non
- AVC : Oui Non

❖ Surveillance per-opératoire :

Paramètres	Avant l'induction	Per- opératoire	Post-opératoire à la SSPI				
			Réveil	15min	30min	H1	H2
Fréquence cardiaque							
Tension artérielle							
Saignement							
Besoin transfusionnel							
Besoin morphiniques							
Besoin hypnotiques							
Incident							

Post opératoire

❖ Qualité du réveil : agité calme

❖ Nausées Vomissement postopératoire

❖ EII : Respiratoires

Fonctions cognitives

Musculaires

Oculaires

Manifestations cutanées

❖ Évaluation de la douleur post-opératoire

	Au réveil	5min	10min	30min	H 1	H2	H6	H12	H24
EVA									
EN									
Bolus morphines									

❖ Récupération fonctionnelle :

- Marche avec déambulateur :
- Marche avec appui :
- Marche sans appui :

❖ Qualité de la réhabilitation / dlr : bonne moyenne
 médiocre

❖ évolution orthopédique

❖ Satisfaction du malade

❖ Satisfaction de l'équipe soignante

Résultats

1. Données générales

Entre janvier 2013 et décembre 2014, nous avons recensé 40 malades répondants aux critères de sélections et qui ont été répartis d'une façon aléatoire en groupe T et K. Les deux groupes étaient comparables pour l'âge moyen, la classification ASA, le sex-ratio, la douleur préopératoire, la durée d'intervention et l'indication de la mise en place de la PTH (tableau 1). L'âge moyen des patients du Groupe K était de 63 ans, contre un âge de 61,4 ans chez le groupe T avec un sex-ratio de 3 F/H.

Chez les deux groupes, l'indication de la mise en place d'une PTH était dominée par la coxarthrose avec un pourcentage de 70% (figure 1) et chez les deux groupes la classification ASA était classée I ou II.

La douleur préopératoire était notée à 62 EN chez le premier groupe et à 60 pour le deuxième groupe sans aucun cas de prise de morphinique en préopératoire. La durée de l'intervention chez les deux groupes était de 120min \pm 20.

Caractéristiques	Gp K (20)	Gp T (20)	Différence statistique entre les deux groupes	
Âge	63 ± 4	61,4 ± 4	NS	
Sex-Ratio	3F/H	2,33	NS	
coxarthrose	70%	73%	NS	
ASA	I : 17 II : 3	I : 18 I : 2	NS	
Dlr pré-opératoire	62	60	NS	
Durée d'intervention	120 min ± 20	120 ± 30	NS	
dose des morphiniques en pré-opératoire	Rien	Rien	NS	
Équipe chirurgicale	A	A	NS	
Équipe anesthésique	B	B	NS	

NS : différence statistiquement non significative

Tableau I : Données générales des deux groupes étudiés.

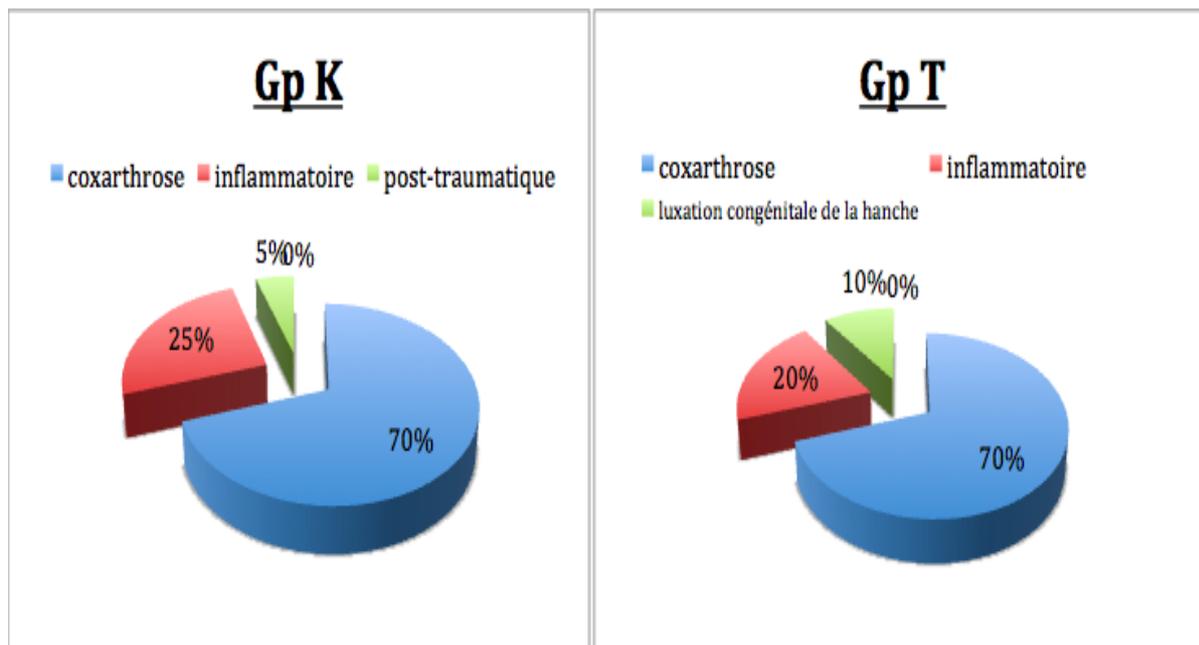


Figure 1 : Répartition des indications chirurgicales de la PTH

2. Le per-opérateur

En per-opérateur les deux groupes ont reçu le même protocole anesthésique, avec une mise en place de PTH cimentée par voie externe, effectuée par la même équipe chirurgicale et ne laissant comme variable que l'effet de l'analgésie par la perfusion de la kétamine. On note une stabilité hémodynamique légèrement plus marquée chez le groupe K mais statistiquement significative ($p=0,05$) avec une fréquence cardiaque de 85 ± 10 battements par minute (bpm) contre 95 ± 15 bpm et des chiffres tensionnels plus stables chez le groupe K que chez le groupe T [Figure 2-3]. Cette instabilité hémodynamique chez le deuxième groupe était jugulée par l'approfondissement de la sédation et les réinjections morphiniques avec une différence significative entre les deux groupes ($p<0,05$). Le saignement per-opérateur était plus significatif chez le groupe T ($p < 0,05$) avec un saignement de 800cc en moyenne et un besoin transfusionnel plus important chez ce groupe par rapport au groupe K.

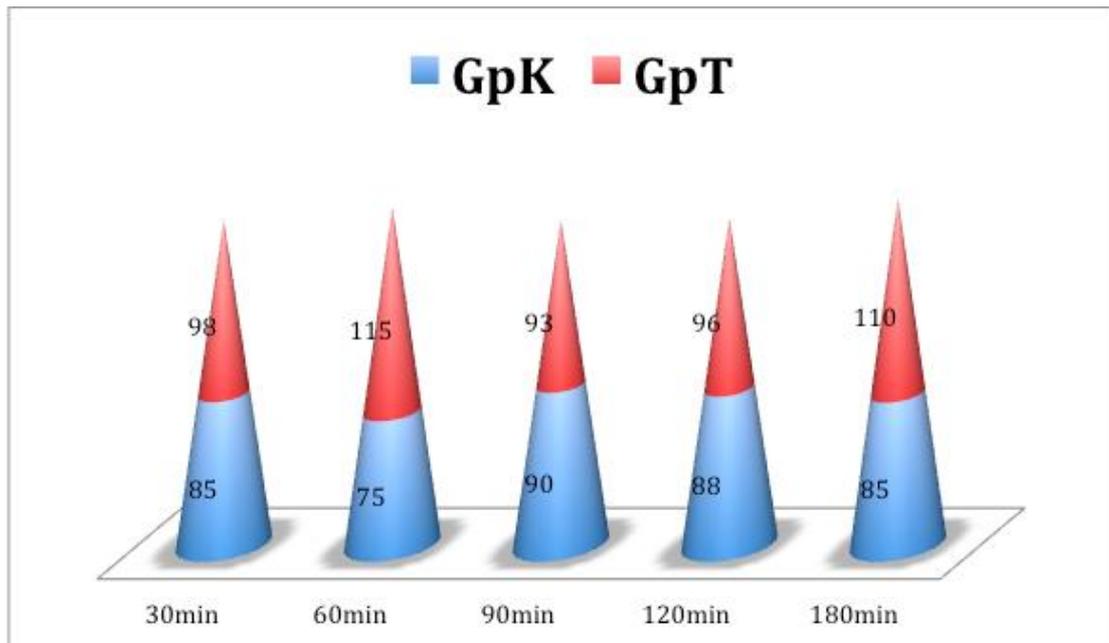


Figure 2 : Illustration de l'évolution de la fréquence cardiaque en per-opératoire

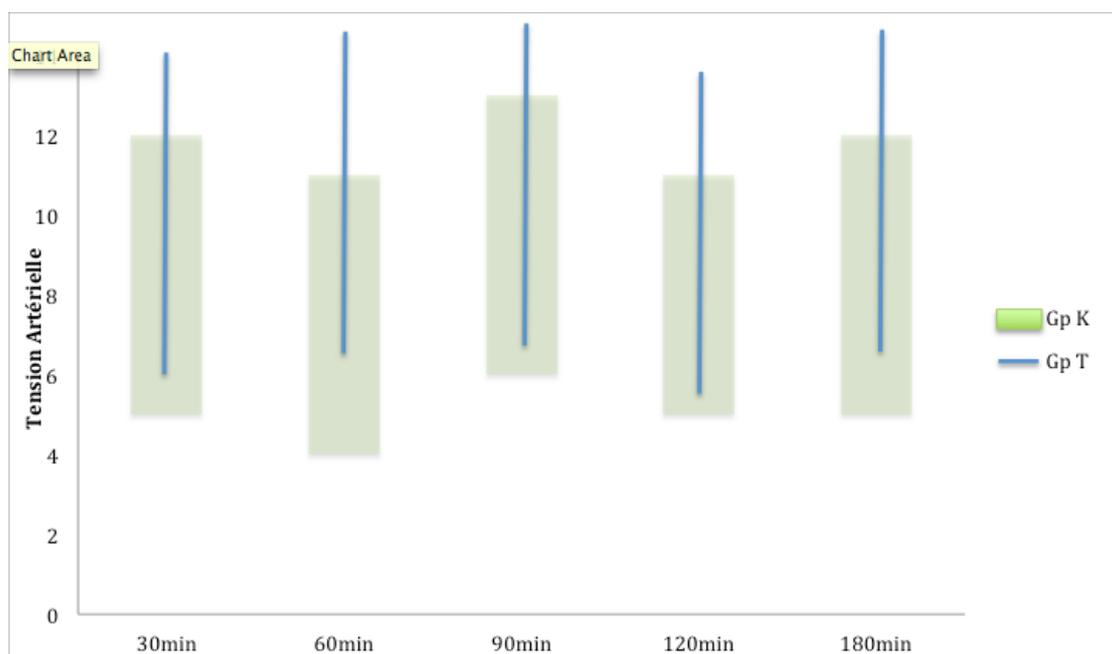


Figure 3 : Comparaison de la variabilité de la tension artérielle entre le groupe K et le groupe T ($p < 0,05$).

3. Évaluation de la douleur

Le réveil de tous les patients était différé en salle de surveillance post-interventionnelle avec des paramètres vitaux normaux chez les deux groupes. L'évaluation de la douleur s'est faite par une personne ne participant pas à l'étude en notant sur une grille préétablie les données de l'échelle visuelle numérique à H0 (après l'extubation), puis à 15min, 30min, H1, H2, H4, H6, H12, et H24. Le seuil du confort et de la bonne analgésie avec l'absence de douleur significative chez les deux groupes a été fixé à 30mm chez les deux groupes, ainsi que le besoin du recours aux morphiniques qui ont été fixés à 12mg sur les premières 24h.

La figure 4, illustre l'évolution sur 24h de la comparaison entre l'efficacité de la perfusion per-opératoire de la kétamine reliée par le paracétamol 1g/6h, et l'analgésie multimodale assurée par 1g de paracétamol, de 20mg de néfopam, et de 100mg de kétoprofène. On note une différence significative entre les deux groupes concernant le contrôle de la douleur avec une nette supériorité de la kétamine durant les premières 24heures (Figure4) et une épargne morphinique significative chez le groupe K par rapport au groupe T ($p < 0,05$). Les deux groupes n'ont présenté aucune complication due aux agents antalgiques utilisés.

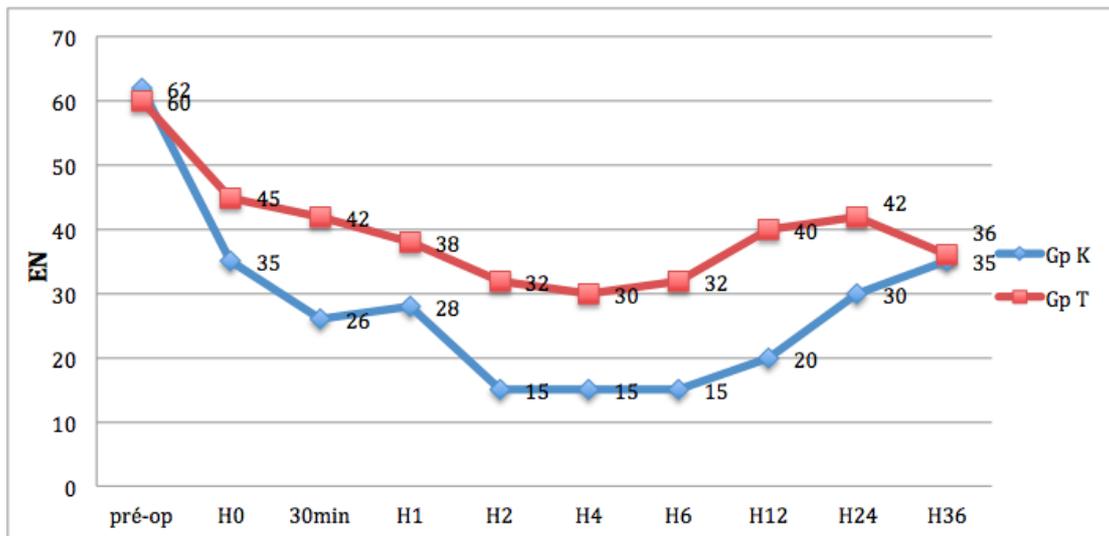


Figure 4 : Comparaison de la douleur en post-opératoire sur l'échelle numérique entre le groupe K et le groupe T. ($p < 0,05$).

4. Les suites post-opératoires

Pour les deux groupes, la rééducation a débuté dès le deuxième jour de la chirurgie avec des séances de mobilisation passive et active, un premier levé assisté après la vérification des bons axes du membre et de la prothèse et le début de la marche s'est effectué à l'aide d'un déambulateur. L'analgésie était reliée chez les deux groupes par la prise orale d'anti-inflammatoire et de paracétamol avec une durée moyenne d'hospitalisation de 45 jours.

Aucun cas de complications n'a été signalé chez les deux groupes et la récupération fonctionnelle était comparable chez les deux groupes.

Discussion

1. Introduction

La chirurgie orthopédique est intimement liée à la douleur. C'est une chirurgie essentiellement fonctionnelle dont le taux de succès repose sur la réhabilitation post opératoire [7]. L'intérêt de la mise en place d'une prothèse totale de la hanche (PTH) est de soulager les patients des douleurs articulaires, arthrosiques et/ou inflammatoires, afin de récupérer un niveau d'autonomie assez satisfaisant justifiant la décision chirurgicale chez ces patients; chose qui ne peut se concevoir sans le contrôle de la douleur post-opératoire (DPO) et sans une analgésie efficace.

Cette DPO aiguë, de type inflammatoire, conditionne la récupération fonctionnelle et le confort des patients en augmentant la consommation des opiacés, en limitant la participation à la réhabilitation post-opératoire, en allongeant le séjour hospitalier et en augmentant significativement le coût des soins et de la morbi-mortalité [8].

Le développement de la neurophysiologie et la compréhension de la genèse de la douleur ont permis de proposer plusieurs alternatives thérapeutiques pour parvenir au contrôle de la douleur et au confort des patients tout en réduisant la consommation des morphiniques [9]. Parmi les moyens disponibles et de plus en plus utilisés contre la douleur post-opératoire il y a la kétamine, un agent anesthésique connu depuis les années 60 et dont l'utilisation comme agent antalgique devient largement répandue dans les écrits et dans diverses spécialités.

Selon nos connaissances, ce travail est le premier à décrire l'efficacité de la kétamine et son utilité dans la prise en charge de la douleur post-opératoire en comparaison à d'autres outils, notamment l'analgésie

multimodale, avec une épargne morphinique significative.

2. PTH :

- Épidémiologie

La prothèse totale de la hanche (PTH) est actuellement la plus fréquente des chirurgies orthopédiques réalisées au monde. Elle est estimée à environ 12000 cas/an en France et ce chiffre est en augmentation permanente en rapport avec le vieillissement de la population [10].

Sur le plan local, le centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès compte deux services de traumatologie-orthopédie dont l'activité de la mise en place de la PTH avoisine les 200 PTH par an. Notre travail s'est porté sur une seule unité de traumatologie-orthopédie à savoir la B3 au niveau du bloc opératoire central A2.

Les indications de la mise en place d'une PTH sont multiples, et comme dans notre série, la littérature rapporte la prédominance de la pathologie arthrosique dans 70 à 90% des cas, suivie des pathologies inflammatoires rhumatismales et puis des causes traumatiques [11]. C'est une chirurgie qui concerne essentiellement la femme obèse de plus de 65 ans [12]. Dans notre série, les deux groupes étaient dominés par le sexe féminin avec un sex-ratio de 3F/ 1H et un âge moyen de 60 ans. Tous nos patients étaient classés ASA I-II, sans contre indication à la chirurgie ce qui rejoint les données de la littérature.

- **Technique chirurgicale et innervation de la hanche**

Les voies d'abord chirurgicales de la hanche pour la pose d'une PTH sont multiples et chacune a ses avantages et ses inconvénients. La voie antérieure, dite aussi la voie de Rottinger (ou Watson- Jones raccourcie), propose un abord entre les muscles moyens fessiers et la voie de Ganz avec un risque de léser le nerf glutéal supérieur et d'entraîner une dénervation du tenseur du fascia lata [13].

Les voies externes telles que l'hémitrochantérotomie et la trochantérotomie sont des Voies transmusculaires qui ont comme inconvénient une faiblesse musculaire pouvant accroître le risque de luxation de la prothèse ou de laisser persister une boiterie [14].

La voie postérieure, voire la voie de Moore, est la technique la plus utilisée du fait de sa simplicité, de son abord chirurgical facile d'exposition au profit d'un risque plus marqué de luxation de la prothèse [15].

La douleur postopératoire (DPO) est provoquée par le délabrement articulaire intéressant la capsule et la synoviale. Sur le plan anatomique, la face antérieure de la capsule, l'articulation et l'extrémité supérieure du fémur sont innervées par [16]: les rameaux du droit fémoral et musculo-cutané interne (fémoral L2-L4) ; les rameaux de la branche postérieure de l'obturateur (L2-L4) ; le nerf obturateur accessoire (L3, L4) (10 % des patients) [Figure 5]. La face postérieure de la capsule, les muscles fessiers et pelvi trochantériens sont innervés par: les nerfs du muscle carré fémoral (L4-S1); le nerf glutéal supérieur (L4-S1); le grand sciatique (L4-S3) [Figure 6].

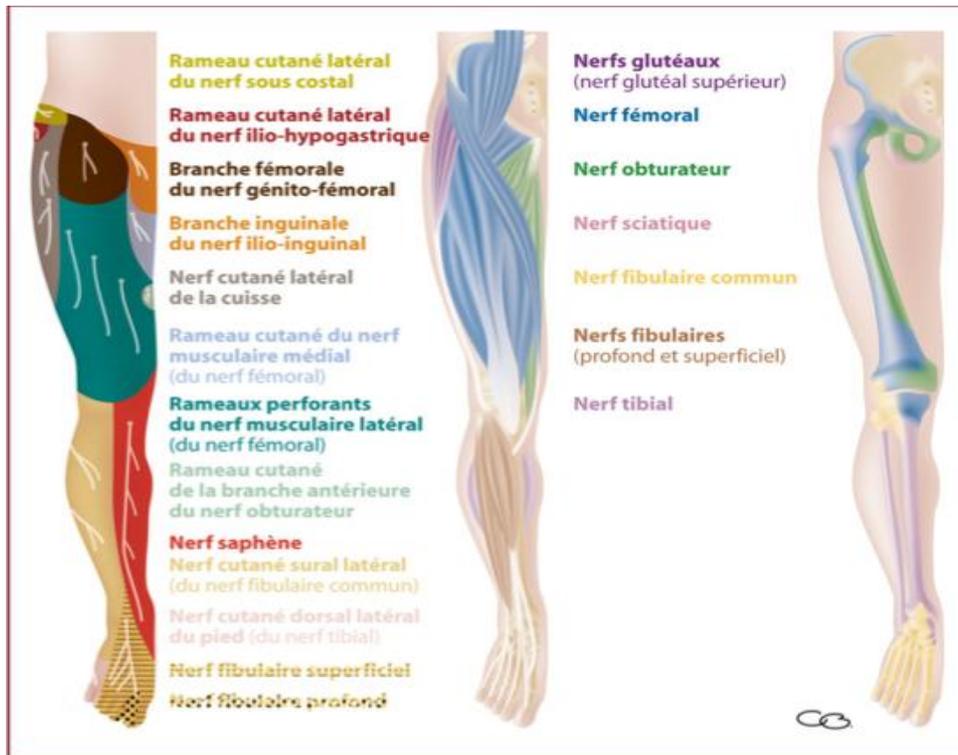


Figure 5: Anatomie du plexus lombaire et sacrée. Face antérieure : innervation cutanée, musculaire et osseuse [17].

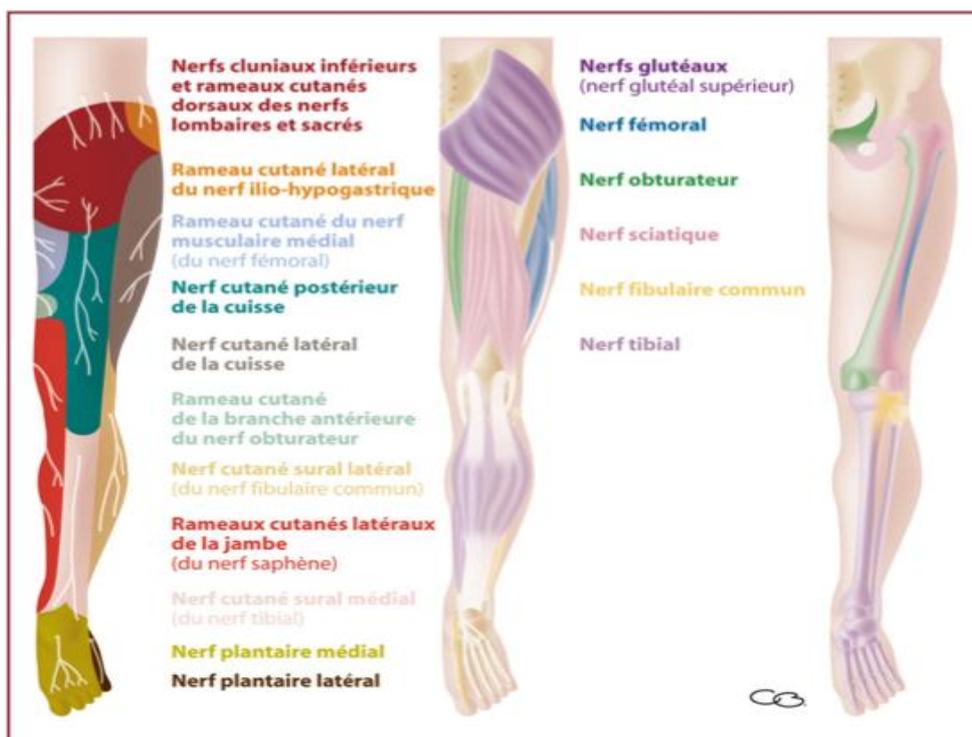


Figure 6 : Anatomie du plexus lombaire et sacrée. Face antérieure : innervation cutanée, musculaire et osseuse [17].

Ce rappel anatomique montre à quel point l'articulation de la hanche est innervée par différentes branches et à quel point l'analgésie intra-veineuse par la kétamine pourrait avoir un grand intérêt dans l'analgésie post-opératoire et un meilleur confort des patients après la mise en place de la PTH.

- **Douleur post-opératoire**

La douleur post-opératoire (DPO) est une douleur aiguë dont l'intensité et la durée varient en fonction du patient, du type de la chirurgie (classification de Beaussier) ainsi que du contexte morbide dans lequel elle s'inscrit [18].

- **Facteurs prédictifs de DPO**

Une étude menée auprès de 366 patients a montré que l'échelle numérique simplifiée (ENS) (cotée de 0 : absence de douleur à 10 : la pire douleur imaginable) était supérieure à 8 dans l'heure suivant une intervention sous anesthésie générale chez 26% des patients. Parmi eux, on trouvait comme facteurs prédictifs l'existence d'une douleur préopératoire, le sexe féminin, un âge moyen de 42 ans, une incision chirurgicale supérieure à 10cm, une chirurgie abdominale non laparoscopique ou une chirurgie de l'épaule ou du genou [19].

Dans notre contexte, la majorité de nos patients étaient de sexe féminin avec un âge supérieur à 42ans et l'incision chirurgicale dépassait les 10 cm, en d'autres termes, la majorité de nos malades avaient au moins trois facteurs prédictifs d'une douleur post-opératoire sévère.

- **Physiologie de la douleur post-opératoire**

La douleur post-opératoire est une douleur de type inflammatoire. Comme pour toute douleur aiguë de cette nature, elle associe deux composantes physiopathologiques : la composante proprement nociceptive, dont l'objectif premier est de constituer un signal d'alarme, et la composante hyperalgique qui s'installe au bout de quelques minutes et qui participe à la majoration de la sensation douloureuse (hyperalgie) et qui s'associe à des phénomènes d'allodynie [20].

L'excès de nociception est majeur en péri-opératoire (traumatisme tissulaire) et l'équilibre entre les systèmes pronociceptifs et antinociceptifs est également perturbé au cours de cette période: Les systèmes anti-analgésiques comprenant les peptides anti-opioides cholecystokinine, neuropeptide FF et nociceptines, s'opposent à la mise en jeu des systèmes analgésiques ; tandis que les systèmes hyperalgésiques génèrent à la fois douleur et sensibilisation à la douleur [21]. Au niveau périphérique cette sensibilisation à la douleur est le fait de substances comme la bradykinine, l'histamine et les métabolites de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase [22]. Au niveau central, les récepteurs AMPA et surtout NMDA sont les principaux récepteurs pour les acides aminés excitateurs, permettant une plasticité du système nerveux central et entraînant une hyperalgésie primaire au niveau de la lésion et secondaire à distance. Le couple glutamate-récepteur NMDA est un acteur majeur de ces phénomènes de plasticité neuronale responsable de l'hyperalgésie post-opératoire, qui se traduit initialement par une augmentation de la sensation de douleur,

interférant avec la récupération fonctionnelle rapide des patients, et à plus long terme par une hypersensibilité à la douleur et éventuellement à des douleurs chroniques post-opératoires, à plusieurs années de distance de l'intervention [23–24].

3. Kétamine

La kétamine est un agent anesthésique général, dont les propriétés pharmacologiques sont à la fois originales et complexes et qui reste l'agent anesthésique de référence dans certaines circonstances cliniques, notamment les états de choc, la tamponnade ou l'asthme aigu grave. Une meilleure connaissance de ses propriétés pharmacologiques a permis l'usage de cette molécule non seulement dans l'anesthésie, mais également dans l'analgésie péri-opératoire vu son puissant effet antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) [25].

- Données pharmacologiques
- ❖ Pharmacocinétique et métabolisme

La kétamine est une arylcycloalkylamine hydrosoluble. Administré par la voie intra-veineuse, la pharmacocinétique de la kétamine est proche de celle du thiopental: molécule de courte durée d'action, très liposoluble. Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques et cinq fois plus liposoluble que le thiopental [26]. Après une injection intraveineuse, les concentrations intracérébrales augmentent donc très rapidement, car la kétamine est distribuée principalement aux organes richement vascularisés; la demi-vie de distribution (7 à 11 min) régit l'effet anesthésique. Puis, elle est redistribuée

en particulier dans le tissu adipeux; la demi-vie d'élimination (1 à 2 h) régit les phénomènes tardifs comme les hallucinations du réveil. La kétamine peut s'accumuler en cas d'injections répétées ou d'administration continue. Néanmoins, l'utilisation en administration continue a surtout été décrite en analgésie postopératoire à des doses faibles ($1-2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) avec dans ce cadre peu de risques d'accumulation. La kétamine est métabolisée essentiellement par le foie, en particulier par la voie du cytochrome P450. Parmi ses métabolites, la norkétamine possède un tiers à un cinquième de la puissance anesthésique de la kétamine, et peut donc contribuer aux effets prolongés de celle-ci [26-27].

❖ Pharmacodynamie

La kétamine se différencie des autres agents anesthésiques généraux par ses effets sur le système nerveux central (anesthésie dissociative) et surtout par ses effets cardiovasculaires et ventilatoires originaux, ce qui explique sa place particulière en anesthésie-réanimation dans certaines circonstances cliniques. Le seuil minimal analgésique avait été évalué à $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ et la concentration minimale anesthésique est comprise entre 600 et $1\,000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ [28].

• Effet sur le système nerveux central

Les récepteurs NMDA sont couplés à un canal non sélectif Na^+/K^+ voltage-dépendant, perméable au calcium, à un degré moindre au sodium et au potassium. Le récepteur est inhibé par le magnésium. L'activation du récepteur par le glutamate nécessite la glycine comme co-agoniste. La kétamine se lie au récepteur à la phencyclidine et inhibe de façon non

compétitive l'activation du récepteur NMDA par le glutamate [29]. Les effets analgésiques de la kétamine sont donc principalement liés à ses effets antagonistes sur les récepteurs au NMDA. Des études plus récentes ont également mis en évidence une inhibition des récepteurs au quisquilate. Enfin, d'autres mécanismes d'action de la kétamine ont été décrits comme une action sur les récepteurs morphiniques, une action sur la production de monoxyde d'azote et une interaction avec les canaux ioniques au sodium. L'action de la kétamine ne se limite probablement pas aux récepteurs du glutamate, même s'il s'agit du principal mécanisme d'action. Elle interfère en effet avec d'autres neurotransmetteurs :

- inhibition du recaptage neuronal des catécholamines ;
- modification du turnover de l'acétylcholine ;
- diminution de la durée d'ouverture du canal couplé au récepteur cholinergique de type nicotinique ;
- inhibition des récepteurs cholinergiques de type muscarinique, [30];
- action agoniste des récepteurs morphiniques de type mu et kappa [31].

L'interaction de la kétamine avec les morphinomimétiques est un autre aspect complexe et particulièrement intéressant de l'action des antagonistes NMDA sur le système nerveux [32]. Cette interaction passe peut-être par l'activation de la protéine kinase C [32]. Cette interaction jouerait également un rôle dans l'influence des récepteurs NMDA dans les phénomènes de tolérance morphinique. En effet, l'activation des récepteurs morphiniques

semble capable de déclencher chez l'animal [33–34] comme chez le volontaire sain [35] ou l'homme opéré [36–37] une tolérance aiguë aux morphiniques. Les travaux sur la tolérance chez l'animal ont bien montré le parallélisme entre la tolérance aux morphiniques et l'apparition de signe d'allodynie mécanique témoin d'une sensibilisation du SNC [38].

- **La kétamine anti-hyperalgique**

Le récepteur NMDA joue un rôle important dans les activations cellulaires et les phénomènes de mémorisation. Pour la nociception, l'activation neuronale répétée induit une amplification de la réponse cellulaire appelée wind-up. Ce phénomène est considéré comme une forme élémentaire de sensibilisation du système nerveux avec un accroissement de la réponse neuronale lors d'une stimulation prolongée et rapide à niveau constant. La kétamine, en tant qu'antagoniste du récepteur NMDA, peut diminuer les effets de sensibilisation centrale secondaires à la sommation des stimuli nociceptifs (wind-up) [39]. Ce versant représente l'action antihyperalgésique des antagonistes NMDA. Cet effet antihyperalgésique a été confirmé chez le volontaire sain [40] dans des modèles d'inflammation à la capsaïcine [41–42] ou de lésion thermique [43].

- **Effets secondaires et contre-indications**

Les effets hémodynamiques et ventilatoires des faibles doses de kétamine sont très limités. Ainsi, dans certaines études, la kétamine a plutôt entraîné une baisse de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle, probablement et indirectement par diminution de la douleur. Ses effets sédatifs sont également modérés et, en tout état de cause, inférieurs à ceux

obtenus avec les morphiniques [44]. La kétamine, en diminuant la consommation de morphinique, semble pouvoir également réduire l'incidence des nausées et vomissements postopératoires dans certaines études [45–46–47]. Peu d'études ont évalué les effets des faibles doses de kétamine sur les fonctions cognitives, et malheureusement chez le volontaire sain uniquement [44]. Il semble clair que les effets neuropsychiques sont dépendants des doses, ils sont négligeables lorsque celles-ci sont inférieures à $2,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Il convient de souligner que ce problème n'est pas complètement résolu et que 6 % des patients des deux études ont présenté des effets neuropsychiques dans certains cas suffisamment importants pour nécessiter l'administration de benzodiazépines et un arrêt de l'étude que ce soit par voie péridurale [47] ou simplement détecté lors d'une administration combinée par PCA [48]. Une étude a noté un effet positif de la kétamine peropératoire sur les tests cognitifs et l'humeur [46]. On peut donc considérer que l'utilisation de la kétamine postopératoire n'est pas anodine et peut être responsable d'effets secondaires, dont certains sont identifiés (sédation, troubles cognitifs mineurs) et d'autres mal évalués (troubles de la mémoire).

Dans notre série, aucun effet secondaire n'a été constaté chez les patients qui ont bénéficié de l'analgésie par la kétamine. On note une baisse significative de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle en peropératoire chez le groupe K en rapport avec la diminution du seuil nociceptif et le bon contrôle de la douleur ce qui a réduit la consommation de la morphine en per-opératoire chez ce groupe par rapport au groupe T.

Cette diminution de la consommation des morphiniques a eu pour conséquence une diminution significative de l'incidence des nausées vomissements en post-opératoire chez le groupe K.

Concernant les contre-indications à l'usage de la kétamine, elles ont été prises en considération lors de la sélection des malades en excluant de l'étude tout patient présentant au moins une des contre-indications.

A rappeler, que l'usage de la kétamine est contre-indiqué en cas de [49]:

- Hypersensibilité à la kétamine,
- HTA décompensée,
- Porphyrisme,
- Hypertension intracrânienne,
- Insuffisance cardiaque sévère,
- Schizophrénie,
- Accident vasculaire cérébral.

4. Études comparatives et revue de la littérature

- Efficacité de la kétamine dans le contrôle de la DPO

Depuis la compréhension des phénomènes physiopathologiques de la douleur et la découverte des effets antalgiques de la kétamine, plusieurs études ont été publiées dans la littérature portant sur l'intérêt de la kétamine dans les différentes chirurgies.

Laskowski et al [50] ont publié en 2011 dans le journal canadien d'anesthésie, une méta-analyse incluant tous les travaux portant sur l'usage de la kétamine dans l'analgésie postopératoire depuis 1966.

La conclusion de ce travail confirmait l'intérêt de la kétamine et son efficacité dans l'analgésie postopératoire. Des bienfaits particuliers ont été observés dans les interventions douloureuses, notamment les chirurgies abdominales supérieures, thoraciques et orthopédiques majeures.

Cependant, plusieurs études rapportées dans ce travail étaient critiquables sur leur méthodologie : la taille réduite de l'échantillon de l'étude [51–52], l'usage d'un protocole anesthésique antagoniste des R-NMDA tel que le protoxyde d'azote [53–54–55], et les doses de kétamine utilisées [56–57].

De plus, cette efficacité dans l'analgésie postopératoire n'a pas toujours été retrouvée dans toutes les études, phénomène rapporté par Colombani et al [58] qui ont publié en 2008 leur essai clinique portant sur l'usage de la kétamine dans la prévention de la douleur dans la chirurgie

tumorale du sein. Cette étude a été menée sur une période de 14 mois incluant 230 patients randomisés en deux groupes ; un groupe témoin et un groupe recevant la kétamine, avec le même protocole anesthésique et la même analgésie postopératoire. Cette étude a conclu à une différence non significative entre les deux groupes en matière de douleur postopératoire et de consommation morphiniques.

Là aussi cette étude est critiquable quant à la population de l'étude qui était hétérogène, au fait que la chirurgie carcinologique mammaire est peu douloureuse, ainsi qu'à la période de chirurgie qui était courte avec une perfusion de kétamine réduite.

Selon nos connaissances, notre travail est probablement le premier à s'intéresser à l'usage de la kétamine dans l'analgésie pour la chirurgie prothétique totale de la hanche. D'autres travaux portant sur la chirurgie traumatolo-orthopédique ont rapporté l'usage de la kétamine dans le protocole analgésie, avec des résultats confirmant son efficacité. Cependant, la majorité de ces travaux portaient sur des chirurgies non douloureuses, arthroscopiques pour la plupart, et la kétamine était utilisée en association avec d'autres protocoles analgésiques [59].

Dans notre cas, la particularité de la chirurgie de la hanche est la fréquence des facteurs prédictifs d'une douleur postopératoire importante, la durée d'intervention permettant une perfusion de kétamine suffisante pour atteindre des pics plasmatiques efficaces et notre échantillon important par rapport aux cas sporadiques de la littérature ce qui nous a permis une bonne analyse des résultats avec des conclusions significatives.

Nos premiers résultats confirment une efficacité de la kétamine dans l'analgésie postopératoire de la chirurgie prothétique totale de la hanche supérieure à l'analgésie multimodale avec une épargne morphinique significative ($p < 0,05$).

- Voies d'administration

Toutes les voies d'administration de la kétamine ont été étudiées dans la littérature et ce pour la gestion de la douleur aussi bien aiguë en postopératoire que la douleur chronique ou même le traitement palliatif. La voie intraveineuse demeure la plus fréquente et la plus utilisée dans toutes les écoles surtout dans le contexte péri-opératoire. Les voies orale, rectale, topique ou même intra-nasale ont surtout été étudiées pour la prémédication. Des travaux expérimentaux suggèrent que la voie orale pourrait être intéressante, en partie en raison de la production de norkétamine [60]. Elle est très utilisée en ambulatoire surtout chez les patients cancéreux avec un effet adjuvant et un bénéfice important dans la réduction de la consommation des morphiniques à long court [61]. La voie intramusculaire est peu décrite dans la littérature en matière d'analgésie et elle est rapportée essentiellement en situation d'urgence en pré-hospitalier, en cas d'anesthésie en absence d'un abord veineux et dans la gestion de la douleur neuromusculaire dans certaines pathologies [62]. La voie intrathécale fait toujours objet d'une grande discussion en raison d'éventuelle toxicité spinale de la kétamine. Cette toxicité serait plus liée à la présence dans le solvant de la kétamine du chlorobutanol [63]. La S-kétamine ; isomère de la kétamine caractérisé par l'absence du chlorobutanol, semble parée de toutes les vertus avec une efficacité supérieure, une meilleure

tolérance et l'absence de toxicité spinale. Son utilisation s'est développée en Europe et en Allemagne en particulier. C'est de là que nous viennent les études qui, par voie péridurale en particulier, suggèrent un effet analgésique significatif [64–65].

La voie utilisée dans notre série était exclusivement la voie intra-veineuse, en perfusion continue tout au long du geste chirurgical et jusqu'à la dernière stimulation nociceptive. Avec cette voie d'administration aucun effet secondaire n'a été noté chez notre population étudiée avec une efficacité analgésique supérieure au traitement antalgique multimodale.

- **Posologie et moment d'administration**

Depuis plusieurs années, le régime posologique de la kétamine est plus ou moins bien défini. L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a établi en 2010 [66] un certain nombre de recommandations concernant l'usage de la kétamine dans le traitement de la douleur aiguë, chronique et palliative.

L'utilisation en ambulatoire se fait surtout par voie orale en trois à quatre prises quotidiennes à la posologie initiale de 10 à 15 mg deux fois par jour, pouvant être majorée tous les 2 jours jusqu'à une analgésie correcte et pour une dose maximale de 450mg par jour. Une dose d'essai de 10 à 20 mg peut être donnée pour vérifier l'efficacité et la tolérance du produit.

Les voies intrathécale et péri médullaire ne sont pas recommandées par l'AFSSAPS et on ne dispose toujours pas **de recommandations** exactes

précisant le protocole et la posologie de la kétamine à utiliser. Cependant, de multiples travaux rapportent l'efficacité de cette voie d'administration dans la prise en charge de la douleur postopératoire. Lauretti et al en 1999 [67] publie une étude sur l'utilisation de la kétamine en comparaison avec la néostigmine et le midazolam, en supplément de la morphine par voie épidurale, sur 48 patients souffrant d'une douleur cancéreuse résistante au traitement par morphiniques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou présentant une tolérance aux opioïdes. Cette étude montre que l'association de petites doses de kétamine (0.2mg/kg) ou de néostigmine (10µg) par voie épidurale renforce le pouvoir analgésique (baisse de l'EVA) de la morphine administrée par voie épidurale dans les stades précoces du traitement de la douleur cancéreuse rebelle, sans augmentation d'effets secondaires par rapport à l'administration de morphine seule et/ou associée au midazolam. Cette étude montre également que seule la kétamine diminue les recours aux bolus de morphine pendant la période étudiée (25jours).

La voie topique n'étant que peu décrite, elle ne possède pas de protocole particulier ni de données précises [68]

Les voies intraveineuse et sous-cutanée peuvent être utilisées en perfusion continue ou en injection répétée. Le débit initial de la perfusion continue est de 3mg/h pour une posologie initiale de 0,1 à 0,25mg/kg/h pouvant être augmentée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace (dose maximale de 500 mg/jour) [69]. À rappeler que les effets analgésiques de la kétamine sont dose-dépendants. Un effet analgésique de la douleur aiguë est obtenu dès 0.5mg/kg, un effet anti allodynique sur la douleur

postopératoire ou chronique dès 0.25mg/kg. Une atténuation de la tolérance aux morphiniques est obtenue dès 0.07 à 0.15mg/kg, sans aucun effet analgésique direct. La kétamine peut alors être mélangée à la morphine dans la même seringue voir la même PCA. Elle permet alors une épargne morphinique intéressante [70].

Le protocole utilisé dans notre travail était un bolus initial de 0,3mg/kg juste après l'induction anesthésique relié par une perfusion continue de la kétamine à la dose de 0,15mg/kg/h. La durée moyenne de la perfusion était de 120min \pm 20 ce qui correspond à la durée moyenne de la chirurgie. Avec ce dosage, le réveil des malades était calme, l'EVA postopératoire était de 30mm par rapport à 62 mm du préopératoire et par rapport à 45mm du groupe témoin avec moins de complications du réveil, notamment les nausées et vomissements.

A noter que certaines écoles utilisent la kétamine dans un protocole d'analgésie préemptive avant toute stimulation nociceptive. Parmi ces travaux on note le travail de Chih-shung Wong et al [71] qui utilisait la kétamine dans un protocole d'analgésie, fait également de morphine et de lidocaïne épidurale, débuté 30min avant l'incision chirurgicale pour la mise en place d'une prothèse totale du genou.

Sa conclusion était que le mélange kétamine-morphine-lidocaïne par voie épidurale en préemptif procurait une meilleure analgésie par rapport au même protocole débuté 30min après l'incision et par rapport au protocole multimodal avec PCA morphine. Malheureusement c'est la seule étude trouvée qui utilise la kétamine en préemptif pour pouvoir comparer ses

résultats au moment où d'autres études utilisant d'autres protocoles sont rapportées dans la littérature mais sans résultats convaincants de l'efficacité de la prévention de la douleur en préopératoire ou en pré agression chirurgicale [72-73-74]. De plus cette étude comparait les protocoles d'analgésie tout en utilisant des modalités différentes d'anesthésie (un groupe AG Vs groupe Rachianesthésie) et un nombre d'effectif nécessitant d'autres travaux pour affirmer ou informer ses résultats et l'efficacité de la kétamine dans la prévention de la douleur postopératoire.

- **Surveillance de l'analgésie**

- ❖ **Per-opératoire**

Le per-opératoire de nos malades a été marqué par une stabilité hémodynamique plus marquée chez le groupe K que chez le groupe T. Cette stabilité hémodynamique avec le même protocole anesthésique et la même MAC de Sévoflurane serait plus attribuée au confort analgésique et le blocage de la stimulation nociceptive qui va être responsable d'une annulation de la stimulation adrénergique endogène per-opératoire [75]. Cette stabilité s'est traduite également par un besoin transfusionnel moins important chez le groupe K avec un $p=0,0095$.

Cette épargne transfusionnelle a été également soulignée dans plusieurs travaux dans la littérature cependant une vraie relation cause-effet n'est toujours pas confirmée [76].

- ❖ **Évaluation de la douleur**

L'effet et la durée d'action de la kétamine dans la littérature sont

variables d'une étude à une autre. Cette fluctuation est due aux propriétés chimiques de la molécule, ses caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques variables d'une personne à une autre en fonction des plusieurs facteurs, ce qui explique la grande variabilité décrite de la durée de l'efficacité analgésique en postopératoire.

Dans notre série, l'EVA était à 35mm en postopératoire immédiat avec une stagnation de sa courbe d'évolution à 15mm pendant presque les premières 24heures. La douleur était non significative et jugulée seulement par les injections du paracétamol (1g/6h) et de la kétoprofène (100mg/j). Ce contrôle de la douleur était toujours observé à H36 avec une EVA à 35mm et toujours inférieure à l'analgésie multimodale seule. Dans son travail, Wong et al rapporte une efficacité de la kétamine jusqu'à 72heures après son injection en association à la morphine et la lidocaïne par voie épidurale [71].

Conclusion

La kétamine par son effet sur les récepteurs NMDA du glutamate, procure un bon degré de confort et d'analgésie postopératoire faisant de cette molécule un outil largement utilisé dans l'arsenal thérapeutique de la DPO. Notre travail, est une étude pilote dans l'évaluation de la kétamine dans la chirurgie orthopédique et précisément la mise en place d'une PTH, une chirurgie très pourvoyeuse de DPO importante et de phénomènes d'hyperalgie chronique. Nos premiers résultats confirment l'efficacité de la kétamine non seulement dans le contrôle de la douleur et la réhabilitation postopératoire en épargnant les opiacés, mais également son intérêt dans la stabilité hémodynamique des malades et la réduction des besoins transfusionnels. Étant donnée les limites de notre travail qui sont essentiellement l'effectif peu important et l'absence de données randomisée en double aveugle ou multicentrique, ces résultats sont encore primaires et d'autres études avec plus d'effectifs sont nécessaires pour la consolidation de ces premières conclusions.

Résumés

Introduction : La chirurgie orthopédique et surtout prothétique est intimement liée à la douleur. C'est une chirurgie essentiellement fonctionnelle et dont le taux de succès repose sur la réhabilitation post opératoire. Un parfait contrôle de l'inconfort postopératoire généré par la douleur chirurgicale permet une reprise précoce d'un bon niveau d'activité. La kétamine, utilisée autrefois comme agent hypnotique, possède une action analgésique importante en bloquant les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) d'où son utilisation pour la prévention de l'hyperalgésie postopératoire dans plusieurs type de chirurgie. **L'objectif de l'étude :** l'objectif de ce travail est l'analyse de l'efficacité et de la place de la kétamine dans la prise en charge de la douleur post-opératoire d'une chirurgie prothétique totale de la hanche. **Matériels et méthode:** C'est une étude prospective randomisée menée au service de réanimation polyvalente A1 et au bloc opératoire de traumatologie orthopédique B3 du CHU Hassan II de Fès-Maroc. Tous les patients admis entre janvier 2013 et septembre 2014 et ayant bénéficié d'une mise en place d'une prothèse totale de la hanche ont été inclus dans notre série avec une étude statistique, évolutive, épidémiologique et comparative de leurs données clinique. Nos patients ont été randomisés en deux groupes : Groupe K : ayant bénéficié d'une analgésie par la kétamine avec le protocole suivant : un bolus initial de 0,3mg/kg après l'induction suivi d'une perfusion continue de 0,15mg/kg/h jusqu'à la fin de l'intervention. Le Groupe T : groupe témoin a bénéficié d'une analgésie multimodale faite d'AINS (kétoprofène), de paracétamol et de Néfopam et de titration morphinique. Les deux groupes ont été choisis au hasard en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion et ont bénéficié du même

protocole anesthésique et de la mise en place d'une prothèse totale de la hanche par la même équipe chirurgicale. Les deux groupes ont été comparés en pré et en post-opératoire par un observateur ne participant pas à l'étude. **Résultats :** Les deux groupes étaient comparables quant à l'âge, à la classification ASA, à la durée de l'intervention, au type d'intervention, au terrain et à la douleur pré-opératoire qui était notée en moyenne à 65mm sur l'échelle visuelle numérique. La différence entre les deux techniques analgésiques était objectivée dès le per-opératoire avec une épargne morphinique significative ($p < 0,05$), une meilleure stabilité hémodynamique ($p=0,05$) et moins de besoin transfusionnel chez le groupe K. Le réveil était plus calme chez le groupe K avec une EVA qui était statistiquement inférieure au groupe T avec une épargne morphinique importante ($p<0,05$). Dans le groupe K, l'analgésie était statistiquement efficace avec le relais par le paracétamol et le néfopam à partir de H+4 sans besoin morphinique statistiquement significatif en comparaison avec le groupe T. La récupération fonctionnelle était comparable chez les deux groupes, avec un degré de satisfaction de l'analgésie plus marqué chez le groupe K que le groupe T.

Discussion et conclusion: L'analgésie par la kétamine a été introduite dans la prise en charge de la douleur post-opératoire dans plusieurs spécialités et tire son grand intérêt de son action sur les récepteurs périphériques de la douleur (NMDA). Ce travail illustre l'efficacité de la kétamine en matière de douleur post-opératoire dans la chirurgie prothétique de la hanche en démontrant statistiquement sa supériorité à l'analgésie multi-modale en matière d'efficacité, son épargne morphinique, la stabilité hémodynamique qu'elle procure et l'absence de complication en cas de respect des critères de

sélection. Selon nos connaissances, c'est la première étude statistique portant sur l'intérêt de la kétamine dans la chirurgie prothétique de la hanche. **Mots clés** : Kétamine, analgésie, chirurgie traumatolo-orthopédique, prothèse totale de la hanche.

Summary:

Introduction: orthopedic and prosthetic surgery is especially closely related to pain. It is essentially functional surgery and the rate of success is the post operative rehabilitation. Perfect control of postoperative discomfort generated by surgical pain allows early resumption of a good level of activity. Ketamine, formerly used as a hypnotic agent, has significant analgesic action by blocking the N-methyl-D-aspartate (NMDA) hence its use for the prevention of postoperative hyperalgesia in several types of surgery. **The aim of the study:** The aim of this work is the analysis of the effectiveness and role of ketamine in the management of postoperative pain with a total prosthetic hip surgery. **Materials and methods:** This is a randomized conducted intensive care unit and the operating room A1 trauma orthopedic B3 CHU Hassan II of Morocco, Fez prospective study. All patients admitted between January 2013 and September 2014 and who underwent placement of a total hip replacement were included in our series with a statistical study, evolutionary, epidemiological and clinical data of their comparative. Our patients were randomized into two groups: Group K: who received ketamine analgesia with the following protocol: an initial bolus of 0.3 mg / kg after induction followed by a continuous infusion of 0.15 mg / kg / h until the end of the intervention. Group T: control group received multimodal analgesia made of NSAIDs (ketoprofen), paracetamol and nefopam and morphine titration. Both groups were randomly selected in accordance with the inclusion and exclusion criteria and received the same anesthetic protocol and the establishment of a total hip prosthesis by the same surgical team.

The two groups were compared pre- and postoperatively by an observer not involved in the study. **Results:** The two groups were comparable in age, ASA classification, duration of surgery, type of intervention, the land and the preoperative pain score was averaged 65mm on digital visual scale. The difference between the two analgesic techniques were objectified from the intra-operative with a significant morphine-sparing effect ($p < 0.05$), improved hemodynamic stability ($p = 0.05$) and less need for transfusion in Group K. The alarm was calmer in Group K with EVA which was statistically lower than the T group with a significant morphine-sparing effect ($p < 0.05$). In Group K, analgesia was statistically effective with over paracetamol and nefopam from H + 4 no statistically significant need morphine group compared with T. Functional recovery was similar in both groups, with a degree satisfaction of analgesia greater in group K as group T. **Discussion and Conclusion:** the ketamine analgesia was introduced into the management of postoperative pain in many specialties and draws great interest its action on peripheral pain receptors (NMDA). This work demonstrates the effectiveness of ketamine in terms of post-operative pain in the prosthetic hip surgery by demonstrating statistically supériorité to its multi-modal analgesia in terms of efficacy, morphine-sparing effect, it provides hemodynamic stability and the absence of complications if they meet the selection criteria. To our knowledge this is the first statistical study of the value of ketamine in prosthetic hip surgery. **Keywords:** Ketamine, analgesia, surgery, orthopedic traumatology, total hip replacement.

Bibliographies :

1. Vidalain JP. The corail system in primary THA: results, lessons and comments from the series performed by the artro group (12-year experience). *Eur J Orthop Surg Traumatol* 1999;9:87-90.
2. Salmon P, Hall GM, Pëebhoy D, Shenkin A, Parker C. Recovery from hip and knee arthroplasty: patient's perspective on pain, function, quality of life and well-being up to 6 months postoperatively. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:360-6.
3. Kurtz S, Mowat F, ONg K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the united states from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg Am* 2005;8:1487-97.
4. Birnbaum K, Prescher A, Hebler S, Heller KD. The sensory innervation of the hip joint. An anatomical study. *Surg Radiol Anat* 1997;19:371-5.
5. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wemberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 2000;86:19-24.
6. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999 ; 82 : 111-25.
7. Flectcher D, Mardaye A, Fermanian C, Aegerter P. A national survey of postoperative pain management in France: influence of type surgical centres. *SFAR*.2008 Sep;27(9):700-8
8. Binhas M, Marty J. Analgésie par voie générale pour r la prise en charge des douleurs postopératoire chez l'adulte. *Journal de chirurgie* 2009;146,15-23

9. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, et al. Analgesic effect of intrarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med.* 1991; (325):1123–6.
10. Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the united states from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg Am* 2005;8:1487—97
11. Salmon P, Hall GM, Pëebhoy D, Shenkin A, Parker C. Recovery from hip and knee arthroplasty: patient’s perspective on pain, function, quality of life and well-being up to 6 months postoperatively. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:360—6
12. Belbachir A. Prise en charge de la douleur après prothèse totale de la hanche. *Douleurs Évaluation – Diagnostic –Traitement.* 2012: 13, 63–73.
13. Nazarian S, Müller ME. Voies d'abord de la hanche. *Encyclopédie médicochirurgicale*, Elsevier, Paris 44–600.
14. Hardinge K. The direct lateral approach to the hip. *J Bone Joint Surg.* 1982; 64 (B): 17–19.
15. Elmrini A. Modified posterior minimal approach of the hip *Arch Orthop Surg* (2006) 126: 429–430
16. Birnbaum K, Prescher A, Hebler S, Heller KD. The sensory innervation of the hip joint. An anatomical study. *Surg Radiol Anat* 1997;19:371—5.
17. Duflo F. *Guide pratique d’anesthésie locorégionale pédiatrique : clinique et échographie.* Arnette Blackwell; 2011.
18. Pedersen JL, Crawford ME, Dahl JB, Brennum J, Kehlet H. Effect of preemptive nerve block on inflammation and hyperalgesia after human thermal injury. *Anesthesiology* 1996;84:1020–6

19. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, et al. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003;105:415—23
20. McNally GP. Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:1059-78.
21. Richebe P, Rivat C, Rivalan B et coll. *Ann Fr Anesthésiol réanim.* 2005;25:1349- 1359.
22. Othman RB. A review of the role of antioioid peptides in morphine tolerance and dependence. *Synapse* 1992;12:129-38
23. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000;51:29-57
24. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-9
25. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999 ; 82 : 111-25
26. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993 ; 70 : 666-71
27. Cazalaà JB. Aspects historiques de l'anesthésie intraveineuse et de la kétamine. In: Mion G, editor. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003. p. 1-8
28. MacDonald JF, Nowak LM. Mechanisms of blockade of excitatory amino acid receptor channels. *Trends Pharmacol Sci* 1990 ; 11 : 167-72.

29. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K. The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D- aspartate receptor channels. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 225-9.
30. Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 57-62.
31. Hirota K, Okawa H, Appadu BL, et al. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 174-82
32. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1999 ; 30 : 289-304
33. Larcher A, Laulin JP, Celerier E, et al. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998 ; 84 : 583-9.
34. Kissin I, Lee SS, Arthur GR, et al. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* 1996 ; 83 : 600-5.
35. Inik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 1307-11.
36. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Fletcher and M. Chauvin. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-17.

37. Schraag S, Checketts MR, Kenny GN. Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 753-7.
38. Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 465-72
39. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D- aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991 ; 44 : 293-9
40. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, et al. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 63-8.
41. 9 Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, et al. The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin - a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 1996 ; 66 : 51-62. .
42. Park KM, Max MB, Robinovitz E, et al. Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain* 1995 ; 63 : 163-72.
43. Warncke T, Stubhaug A, Jorum E. Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. *Pain* 2000 ; 86 : 293-303.

44. Sethna NF, Liu M, Gracely R, et al. Max. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine–alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 1250–6
45. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, et al. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996 ; 43 : 212–5.
46. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, et al. The effects of small–dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 1465–9.
47. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, et al. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996 ; 21 : 534–41
48. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, et al. Adding ketamine to morphine for patient–controlled analgesia after major abdominal surgery: a double–blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 116–20
49. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981;53:805–9
50. Laskowski k, Stirling A, Mckay W.P, Lim H.J. A systematic review of intravenous ketamine for postopérative analgesie.*Can J Anesth/J Can Anesth* (2011) 58:911–923

51. Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:212-5
52. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086-90.
53. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999;83:393-6
54. Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999;89:444-
55. Richebé P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaire M, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology* 2005;103:845-54
56. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000;90:1419-22
57. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999;89:98-103
58. Colombani S, Kabbani Y, Mathoulin-Pélissier S et al. apport de l'administration de kétamine à l'induction et en entretien anesthésique dans la prévention de la douleur post-opératoire. Essai clinique en oncologie. *Ann.Fr. Ann.Rea* 27 (2008) 202-207.

59. Remerand F, Le Tendre C, Baud A, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 2009; 109: 1963-71
60. Shimoyama M, Shimoyama N, Gorman AL, Elliott KJ, Inturisi CE. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999 ; 81 : 85-93.
61. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, et al. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1528-33.
62. CHAMBON O. La Médecine Psychédélique Le Pouvoir Thérapeutique des hallucinogènes Les Arènes, 2007. La kétamine ou « Spécial K ». p. 121-138
63. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001 ; 92 : 373-80
64. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, et al. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 1290-5.
65. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 976-80.
66. AFSSAPS RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte RECOMMANDATIONS Juin 2010

67. LAURETTI GR et al. Low dose of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. *Journal of Clinical Anesthesia* 1999, n° 11, p. 663–668.
68. HOCKING G, COUSINS M.J. Ketamine in Chronic Pain Management: An Evidence–Based Review. *Anesthesia and Analgesia* 2003, n°97, p. 1730–1739
69. PLANTE M, NADEAU C. LA KETAMINE . *Bulletin de pharmacie MAISON Michel Sarrazin*. Québec ; Décembre 2005.
70. MION G. Kétamine. *Arnette*, 2003 :251p
71. Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho SH. pre–emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Ane* 1997; 44(1): 31–37.
72. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. preoperative morphine pre–empts postoperative pain. *Lancet* 1993; 342:73–5.
73. Wilson RTJ, Leith S, Jackson IJB, Hunter D. Pre.emptive analgesia from intravenous administration of opioidoids, *Anesthesia* 1994; 49: 591–3.
74. Dahk JB, Hansen BI, Hjortsn NC, et al. Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anesth* 1992;69:4–8
75. Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt–Nielsen L. The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin — a double–blind, placebo–controlled, human experimental study. *Pain* 1996;66:51–62.

76. Sethna NF, Liu M, Gracely R, et al. Max. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine–alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg* 1998; 86:1250–6.