



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**ETUDE COMPARATIVE KETAMINE DOSE UNIQUE VERSUS KETAMINE**  
**BOLUS ET PERFUSION CONTINUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE**  
**L'ANALGESIE DES DOULEURS TRAUMATIQUES DES MEMBRES EN**  
**MEDECINE D'URGENCE PREHOSPITALIERE**

**Présentée et soutenue publiquement le 04 juin 2012**  
**Par Sébastien LYS**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Eric WIEL**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**  
**Monsieur le Professeur Hervé HUBERT**  
**Monsieur le Docteur Quentin SEBILLEAU**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Quentin SEBILLEAU**

**ETUDE COMPARATIVE KETAMINE DOSE UNIQUE  
VERSUS KETAMINE BOLUS ET PERFUSION CONTINUE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANALGESIE DES  
DOULEURS TRAUMATIQUES DES MEMBRES  
EN MEDECINE D'URGENCE PREHOSPITALIERE**

# TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>5</b>
2.1 Autorisation de l'autorité compétente et avis du Comité de Protection des Personnes .....	5
2.2 Critères d'inclusion et de non inclusion .....	5
2.3 Randomisation.....	6
2.4 Protocole.....	7
2.5 Critères d'évaluation .....	9
2.6 Sortie d'étude .....	9
2.7 Gestion des événements indésirables .....	10
2.8 Considérations statistiques .....	11
<b>3. RESULTATS</b> .....	<b>12</b>
3.1 Population de l'étude.....	12
3.2 Consommation de morphine .....	14
3.3 Analgésie sédation.....	16
3.3.1 EVA.....	16
3.3.2 Score de RAMSAY .....	17
3.4 Paramètres hémodynamiques et respiratoires .....	18
3.4.1 Pression artérielle systolique .....	18
3.4.2 Fréquence cardiaque .....	19
3.4.3 Fréquence respiratoire .....	20

3.4.4 SpO <sub>2</sub> .....	21
3.4.5 EtCO <sub>2</sub> .....	22
3.5 Satisfaction de l'étude .....	23
3.6 Effets indésirables .....	25
3.6.1 Groupe PK.....	25
3.6.2 Groupe PSSI.....	25
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>26</b>
4.1 La kétamine : un agent analgésique bien connu.....	26
4.2 Consommation de morphine .....	27
4.3 Critères d'évaluation secondaires de l'étude.....	29
4.3.1 Evolution de l'échelle visuelle analogique.....	29
4.3.2 Effets indésirables .....	31
4.3.3 Surveillance et évolution des paramètres hémodynamiques .....	34
4.4 Satisfaction de l'étude .....	35
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>36</b>
<b>6. ANNEXES .....</b>	<b>37</b>
<b>7. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>43</b>
<b>8. RESUME EN ANGLAIS.....</b>	<b>46</b>

# 1. INTRODUCTION

La prise en charge des douleurs liées aux traumatismes périphériques des membres est une situation fréquente en médecine d'urgence préhospitalière. Le recours à la morphine est souvent nécessaire pour assurer l'analgésie des patients.

Cependant, la morphine seule aux doses usuelles est souvent insuffisante dans la prise en charge des douleurs aiguës [1] et la kétamine est un adjuvant ayant prouvé son efficacité analgésique en association avec la morphine dans de nombreuses situations chirurgicales notamment en chirurgie orthopédique [2, 3], rénale [4] et thoracique [5].

La kétamine a par ailleurs démontré un effet d'épargne morphinique en situation d'urgence pré hospitalière sur des douleurs d'origines diverses sans qu'il soit relevé d'effets indésirables majeurs [6] ni de grandes variations hémodynamiques [7,8,9]. De plus, la perfusion continue de kétamine semble maintenir dans le temps ses effets bénéfiques sur l'analgésie et l'épargne morphinique [10].

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'épargne morphinique induite par la kétamine administrée en bolus relayé par une perfusion continue (groupe PK) chez les patients victimes de traumatismes périphériques des membres et présentant une douleur initiale évaluée  $\geq 6/10$  sur l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) en médecine d'urgence préhospitalière comparée à une dose unique de kétamine relayée par une administration continue de sérum salé isotonique (groupe PSSI).

Les objectifs secondaires sont d'une part d'observer la survenue d'effets indésirables liés à la morphine et d'autre part de déterminer la tolérance à la kétamine en perfusion continue dans cette indication.

Il est attendu une diminution des besoins en morphine et une diminution ou une stabilité de l'incidence des effets indésirables liés à la morphine dans le groupe PK.

Il ne devrait pas survenir significativement plus d'effets indésirables dans le groupe PK.

Les bénéfices individuels attendus pour les patients sont une meilleure prise en charge de la douleur et la moindre survenue de complications liées à la morphine.

## **2. MATERIEL ET METHODE**

Cette étude randomisée, multicentrique, et régionale se déroulera dans les différents SMUR de la région Nord Pas de Calais entre mars 2009 et juin 2011. Les SMUR d'Armentières, de Dunkerque, de Lens, de Lille, de Maubeuge, de Saint-Omer, de Tourcoing et de Valenciennes ont participé à l'étude.

### 2.1 Autorisation de l'autorité compétente et avis du CPP.

L'autorisation auprès de l'AFSSAPS et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) ont été obtenus avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

### 2.2 Critères d'inclusion et de non inclusion.

Pourra être inclus tout patient âgé de 18 à 70 ans ayant donné son consentement éclairé et devant bénéficier d'une prise en charge préhospitalière pour traumatisme périphérique des membres. Le seuil EVA pour l'inclusion est une EVA  $\geq 6$  (sur une échelle de 10).

Seuls les patients conscients seront inclus dans l'étude ; en cas d'incapacité physique à signer, il pourra être demandé à un proche du patient et après accord explicite du blessé pris en charge, d'attester par écrit du consentement verbal de l'intéressé. Il sera alors nécessaire de faire compléter au patient son formulaire de recueil de consentement dès que son état le permettra. Le patient devra

être assuré social.

Les patients répondant à au moins un des critères suivants ne pourront pas être inclus :

- Polytraumatisme.
- Présence de troubles de la conscience (score de Glasgow  $\leq$  14).
- Antécédent d'allergie à la kétamine ou à la morphine.
- Présence d'une contre-indication à la kétamine ou à la morphine connue à la prise en charge : antécédents psychiatriques sévères, insuffisance respiratoire, rénale, hépatique chronique, coronarienne ou cardiaque, hypertension intracrânienne, thyrotoxicose, plaie du globe oculaire, hypertension intraoculaire.
- Prise chronique d'analgésiques opioïdes.
- Grossesse en cours ou retard de règles.
- Allaitement.
- Réalisation d'une Anesthésie Loco-Régionale.
- Refus du protocole ou inaptitude à en comprendre ou supporter (en raison d'une maladie lourde) les modalités ou à donner son consentement éclairé.
- Participation à une autre étude.

### 2.3 Randomisation.

Les patients respectant les critères d'inclusion seront randomisés par le médecin au début de la prise en charge, après explication du protocole et signature du consentement éclairé.

L'attribution du mode de prescription de la kétamine (groupe PK ou groupe PSSI) sera



effectuée en suivant les indications contenues dans des enveloppes cachetées et numérotées et ouvertes par ordre croissant au fur et à mesure des inclusions.

## 2.4 Protocole.

Les antécédents médicaux, le poids, la taille et l'EVA initiale seront relevés lors de l'inclusion.

Tous les patients bénéficieront du monitoring suivant :

- Hémodynamique : fréquence cardiaque, pression artérielle non invasive.
- Respiratoire : fréquence respiratoire, SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> nasale.

A T0, les patients recevront par voie intraveineuse selon la randomisation :

- dans le groupe PK : 0.2 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine relayée en perfusion continue à 0.2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>.
- dans le groupe PSSI : 0.2 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine relayés par une perfusion continue de sérum salé isotonique dans un volume équivalent à celui du groupe PK.

A T0 + 5 min : après recueil de l'EVA, les patients recevront dans les deux groupes 0.1 mg.kg<sup>-1</sup> de morphine par voie intraveineuse.

Le recueil des différents paramètres vitaux et de l'EVA aura ensuite lieu toutes les 5 minutes pendant la durée du transport vers un service d'accueil d'urgences (pour une durée maximale de 1 heure).

En cas d'EVA supérieure à 3 les patients recevront des réinjections de morphine à raison de  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les 5 minutes jusqu'à diminution de celle-ci en dessous du seuil de 3.

La préparation des médicaments par l'infirmier(e) sera standardisée :

- la kétamine sera préparée par dilution d'une ampoule de 50 mg dans une seringue de 50 mL de sérum salé isotonique (soit  $1 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) ; ainsi l'injection de 1 mL pour 5 kg de masse corporelle correspondra à  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$  et la perfusion de  $1 \text{ mL.h}^{-1}$  pour 5 kg de masse corporelle à  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .

- la perfusion continue de sérum salé isotonique sera de même assurée par seringue autopulsée dans des volumes identiques à la kétamine soit  $1 \text{ mL.h}^{-1}$  pour 5 kg de poids.

- la morphine sera préparée par dilution d'une ampoule de 10 mg dans 20 mL de sérum salé isotonique (soit  $0.5 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) ; ainsi l'injection de 1 mL pour 5 kg de masse corporelle correspondra à la dose de  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  et celle de 1 mL pour 10 kg de masse corporelle aux réinjections de  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

L'utilisation de paracétamol ou de tout autre antalgique ne sera pas autorisée pour éviter des biais d'analyse.

Le recueil des données sera réalisé à intervalles réguliers de 5 minutes où seront notés les paramètres vitaux ainsi que l'EVA et le score de Ramsay du patient. La survenue de nausées ou vomissements, d'un état dysphorique seront également consignés. La satisfaction globale du patient ainsi que celle du médecin et de l'infirmier de l'équipe SMUR seront recueillies au terme de la prise en charge. Les données seront consignées dans le cahier d'observation.

La feuille de recueil des données est présentée en annexe 1, celle de recueil d'administration de médicaments supplémentaires en annexe 2 et celle de recueil de la satisfaction du patient, du

médecin et de l'infirmier ayant pris en charge le patient en annexe 3.

## 2.5 Critères d'évaluation.

Le critère de jugement principal sera la diminution de la consommation de morphine à T+ 60 minutes du début de la prise en charge ou à la fin de celle - ci si elle est inférieure à 1h dans le groupe traité par kétamine en perfusion continue.

Les critères de jugement secondaires seront :

- \* la consommation de morphine à T+30 minutes du début de la prise en charge.
- \* l'EVA à 30 minutes et à 60 minutes ou à la fin de la prise en charge si celle-ci est inférieure à 1 h.
- \* l'incidence des dépressions respiratoires, des nausées et des vomissements liés à la morphine.
- \* la survenue d'une sédation excessive ou d'effets dysphoriques liés à la kétamine.

## 2.6 Sortie d'étude.

Le patient sera sorti de l'étude :

- à tout moment s'il en exprime le désir.
- s'il doit être pris en charge par des intervenants multiples (il est en effet nécessaire que le patient soit suivi par un seul médecin).
- s'il survient un événement indésirable grave: décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, incapacité sévère ou permanente, apparition d'une anomalie congénitale et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée,

la survenue d'une symptomatologie grave inattendue. L'investigateur notifiera au promoteur sans délai, à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenant pendant la période de l'essai.

## 2.7 Gestion des événements indésirables.

***Prise en charge de la sédation excessive*** : en cas de survenue d'une sédation excessive, le débit de kétamine sera réduit à  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  sans injection de morphine. S'il y a résolution, le protocole standard sera repris. Par contre, si le score de RAMSAY reste supérieur à 3 au bout de 10 minutes, alors la kétamine sera arrêtée totalement et en cas de dépression respiratoire, de la naloxone (NARCAN®) sera prescrite à la dose de 0.1 à 0.2 mg renouvelable.

***Prise en charge de dysphorie/hallucination*** : en cas de survenue de dysphorie et/ou hallucination, le débit de kétamine sera réduit à  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  sans injection de morphine. S'il y a résolution, la kétamine restera à la dose de  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  et la morphine sera reprise selon le protocole standard. En cas de persistance après 10 minutes, la kétamine est totalement arrêtée. Si la symptomatologie disparaît, la morphine sera reprise selon le protocole standard ; en l'absence d'amélioration au bout de 10 minutes, du midazolam (HYPNOVEL®) 2 mg IVD sera prescrit et renouvelé si nécessaire.

***Prise en charge de nausées/vomissements*** : la survenue de nausées entraînera la prescription d'ondansetron (ZOPHREN®) 4mg IVD.

Les protocoles de prise en charge des effets indésirables sont présentés en annexe 4.

## 2.8 Considérations statistiques

### *Nombre de sujets nécessaires :*

Dans l'hypothèse d'un test de Student, en considérant un risque  $\alpha$  de 5%, un test bilatéral et une puissance de 80%, il sera nécessaire d'inclure 30 patients par groupe.

### *Analyse statistique :*

La population sera étudiée en utilisant pour les variables quantitatives, la moyenne plus ou moins l'écart type ou la médiane (minimum-maximum) selon la distribution de la variable.

Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence en pourcentage.

La recherche de relation statistiquement significative sera réalisée par un test du Chi 2 (un test de Fisher est réalisé quand les effectifs théoriques sont inférieurs à 5), un test de Mann et Whitney ou un test de Kruskal et Wallis selon la nature des variables considérées.

Une valeur de  $p < 0.05$  sera considérée comme statistiquement significative.

L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du logiciel SPSS ( Statistical Package for the Social Science) Inc, Chicago, III.

## 3. RESULTATS

### 3.1 Population de l'étude.

63 patients qui répondaient aux critères d'inclusion ont signé le consentement permettant leur participation à l'étude. Le détail des caractéristiques démographiques et lésionnelles de la population est présenté dans le tableau I.

Le groupe PK était constitué de 30 patients soit 47.6% de l'effectif de la population tandis que le groupe PSSI comptait 33 patients soit 52.4% de la population ayant accepté de participer à l'étude. Les deux groupes étaient donc comparables en termes d'effectifs.

Les moyennes des âges, poids et indices de masse corporelle (IMC) n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. La moyenne d'âge était de  $41.1 \pm 13.4$  ans pour le groupe PK et de  $38.7 \pm 14.3$  ans pour le groupe PSSI. Le poids moyen était de  $79.07 \pm 20.7$  kg pour le groupe PK et de  $80.91 \pm 17$  kg pour le groupe PSSI. Enfin, l'IMC moyen était de  $26.23 \pm 6.5$   $\text{kg.m}^{-2}$  pour le groupe PK et de  $26.21 \pm 4.6$   $\text{kg.m}^{-2}$  pour le groupe PSSI.

Avec respectivement 7 et 8 lésions du membre supérieur, 20 et 23 du membre inférieur et 3 et 2 lésions touchant les deux membres, les groupes PK et PSSI restaient également comparables pour ce qui est de la localisation des lésions. Il est intéressant de remarquer que les lésions du membre inférieur étaient très largement prédominantes, représentant 68.3% de l'ensemble des lésions.

Enfin, les fractures fermées étaient majoritaires soit 68.3% ; on en recensait 9 dans le groupe PK et 11 dans le groupe PSSI.

**Tableau I : étude descriptive de la population**

<b>Variable</b>	<b>Groupe PK</b>	<b>Groupe PSSI</b>	<b>P</b>	<b>Ensemble des deux groupes</b>
<b>Effectif</b>	30 (47.6%)	33 (52.4%)	ns	63
<b>Age (années)</b>				
Moyenne	41.1	38.7	ns	39.84
Médiane	44	39	ns	41
Ecart type	13.4	14.3		13.86
Minimum	19	18		18
Maximum	65	64		65
<b>Poids (kg)</b>				
Moyenne	79.07	80.91	ns	80.03
Médiane	80	80	ns	80
Ecart type	20.7	17		18.72
Minimum	43	56		43
Maximum	120	122		122
<b>IMC (kg.m<sup>-2</sup>)</b>				
Moyenne	26.23	26.21	ns	26.22
Médiane	25	25	ns	25
Ecart type	6.5	4.6		5.51
Minimum	19	19		19
Maximum	43	40		43
<b>Lésions</b>				
Membres supérieurs	7 (23.3%)	8 (24.2%)	ns	15 (23.8%)
Membres inférieurs	20 (66.7%)	23 (69.7%)	ns	43 (68.3%)
Atteinte des 2 membres	3 (10%)	2 (6.1%)	ns	5 (7.9%)
Fracture ouverte	9 (30%)	11 (33.3%)	ns	20 (31.7%)
Fracture fermée	21 (70%)	22 (66.7%)	ns	43 (68.3%)

### 3.2 Critère de jugement principal : consommation de morphine.

Le tableau II représente la consommation moyenne de morphine dans les 2 groupes à T0, à 30 minutes et à la fin de la prise en charge.

La dose moyenne du bolus de kétamine était de  $0.203 \text{ mg.kg}^{-1} \pm 0.04$  pour l'ensemble des deux groupes. Dans le groupe PK elle était de  $0.195 \text{ mg.kg}^{-1} \pm 0.18$  et dans le groupe PSSI de  $0.211 \text{ mg.kg}^{-1} \pm 0.54$  (ns). Ainsi, le protocole qui voulait que chaque patient reçoive  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de kétamine en bolus a été respecté.

La dose moyenne du bolus de morphine était de  $86.4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \pm 0.02$  pour l'ensemble des deux groupes. Dans le groupe PK, elle était de  $85.1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \pm 21.1$  et de  $87.6 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \pm 19.6$  dans le groupe PSSI (ns). Les doses reçues sont donc légèrement inférieures à celles désirées dans le protocole mais cela de manière non significative.

La durée moyenne d'intervention globale était de 35.95 minutes. Les patients du groupe PK ont été pris en charge en moyenne durant  $35.5 \text{ minutes} \pm 15$  et ceux du groupe PSSI durant  $36.4 \text{ minutes} \pm 12.7$  (ns).

Si l'on ne prend pas en compte le bolus de morphine reçu par chaque patient, la consommation de morphine hors bolus rapportée à la masse corporelle du patient à 30 minutes de prise en charge était de  $94.6 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \pm 97.2$  dans le groupe PK et de  $100.8 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1} \pm 62.8$  dans le groupe PSSI (ns).

A la fin de la prise en charge, en excluant à nouveau le bolus reçu par tous les patients, la consommation de morphine hors bolus rapporté au poids du patient et à la durée d'intervention était



de  $24.7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1} \pm 2.7$  dans le groupe PK et de  $32.9 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1} \pm 2.5$  dans le groupe PSSI (ns).

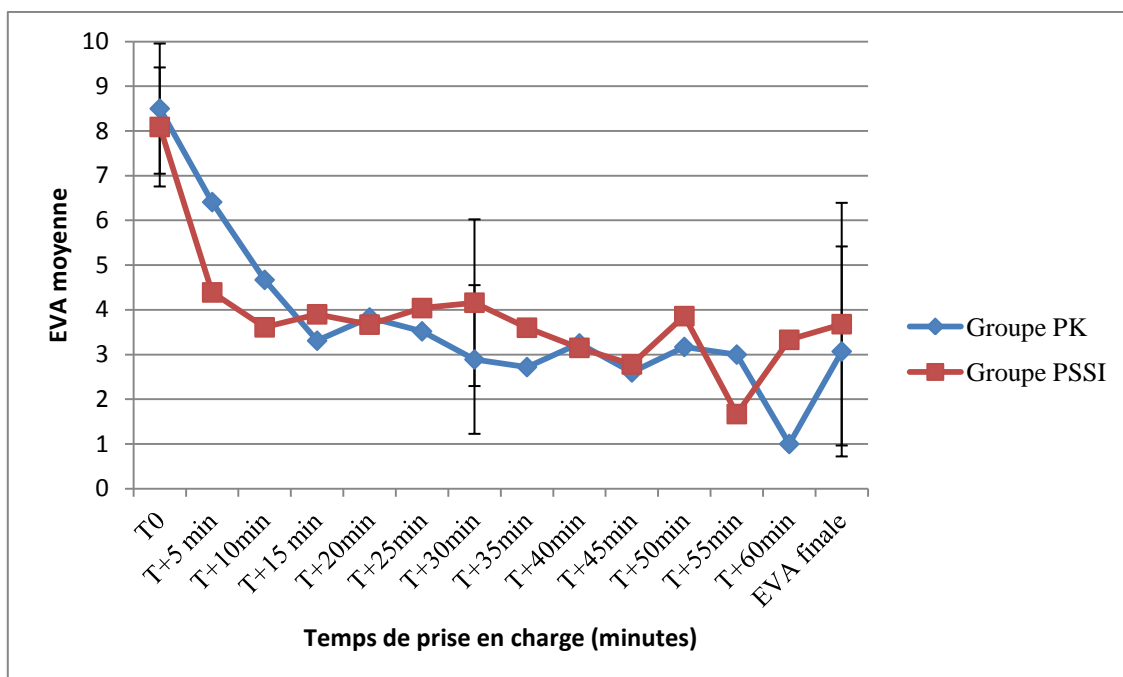
**Tableau II : Consommation moyenne de morphine pendant la prise en charge.**

	Groupe PK	Groupe PSSI	P
<b>Consommation totale de morphine (milligrammes)</b>			
Moyenne	13.3	15.7	ns
Médiane	11	15	ns
Ecart type	8.21	5.93	
Minimum	3	8	
Maximum	32	30	
<b>Durée d'intervention (minutes)</b>			
Moyenne	35.5	36.4	ns
Médiane	35	35	ns
Ecart type	15	12.7	
Minimum	10	20	
Maximum	60	60	
<b>Bolus de morphine (<math>\mu\text{g.kg}^{-1}</math>)</b>			
Moyenne	85.1	87.6	ns
Médiane	94.9	96.8	ns
Ecart type	21.1	19.6	
Minimum	30	40	
Maximum	110	100	
<b>Bolus de kétamine (<math>\text{mg.kg}^{-1}</math>)</b>			
Moyenne	0.195	0.211	ns
Médiane	0.2	0.2	ns
Ecart type	0.18	0.54	
Minimum	0.14	0.18	
Maximum	0.22	0.5	
<b>Consommation de morphine à 30 minutes hors bolus (<math>\mu\text{g.kg}^{-1}</math>)</b>			
Moyenne	94.6	100.8	ns
Médiane	85.7	102.9	ns
Ecart type	97.2	62.8	
Minimum	0	0	
Maximum	279.1	250	
<b>Consommation de morphine totale hors bolus (<math>\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}</math>)</b>			
Moyenne	2.47	3.29	ns
Médiane	1.99	2.91	ns
Ecart type	2.72	2.48	
Minimum	0	0	
Maximum	9.3	11.1	

### 3.3 Analgésie sédation.

#### 3.3.1. EVA.

**Figure 1: Evolution de l'EVA moyenne pendant la prise en charge.**



La figure 1 représente l'évolution de l'EVA moyenne pendant la prise en charge.

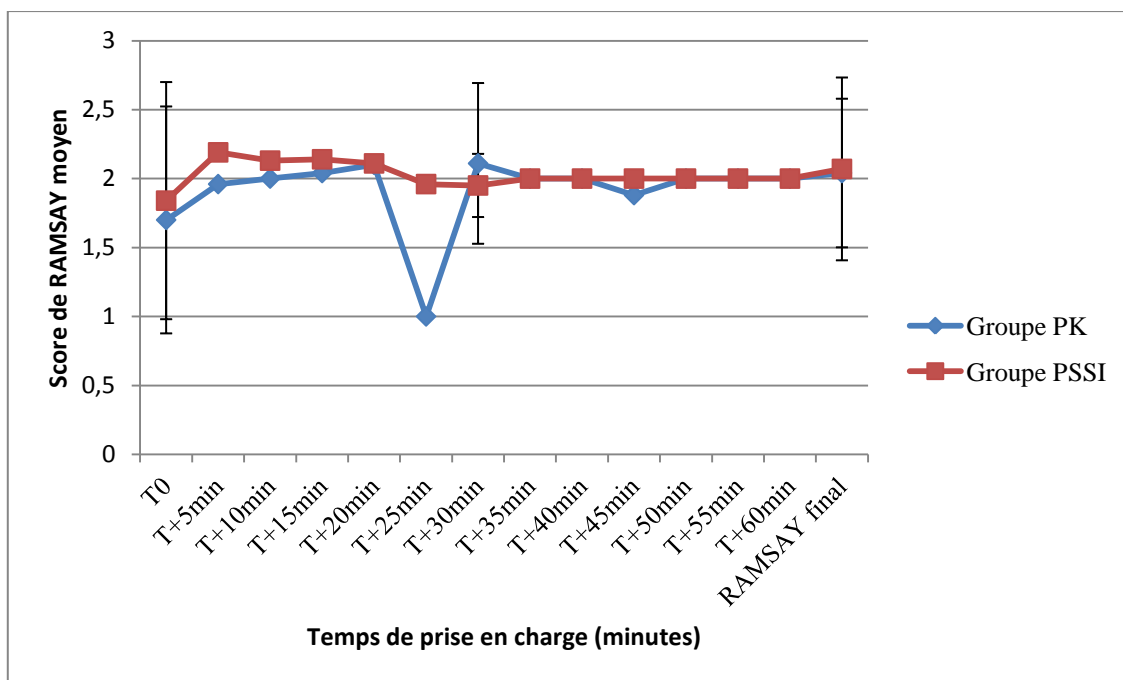
Au début de la prise en charge, l'EVA moyenne était de  $8.5 \pm 1.5$  dans le groupe PK et de  $8.09 \pm 1.3$  dans le groupe PSSI (ns).

A 30 minutes de prise en charge, l'EVA moyenne était de  $2.89 \pm 1.7$  dans le groupe PK et de  $4.16 \pm 1.9$  dans le groupe PSSI, soit statistiquement plus faible dans le groupe PK ( $p=0.037$ ).

A la fin de la prise en charge, l'EVA moyenne était de  $3.07 \pm 2.3$  dans le groupe PK et de  $3.68 \pm 2.7$  dans le groupe PSSI (ns).

### 3.3.2. Score de RAMSAY.

Figure 2: Evolution du score de RAMSAY moyen pendant la prise en charge.



La figure 2 représente l'évolution du score de RAMSAY moyen pendant la prise en charge.

Au début de la prise en charge, le score de RAMSAY moyen était de  $1.7 \pm 0.82$  dans le groupe PK et de  $1.84 \pm 0.86$  dans le groupe PSSI (ns).

A 30 minutes de prise en charge, le score de RAMSAY moyen était de  $2.11 \pm 0.58$  dans le groupe PK et de  $1.95 \pm 0.23$  dans le groupe PSSI (ns).

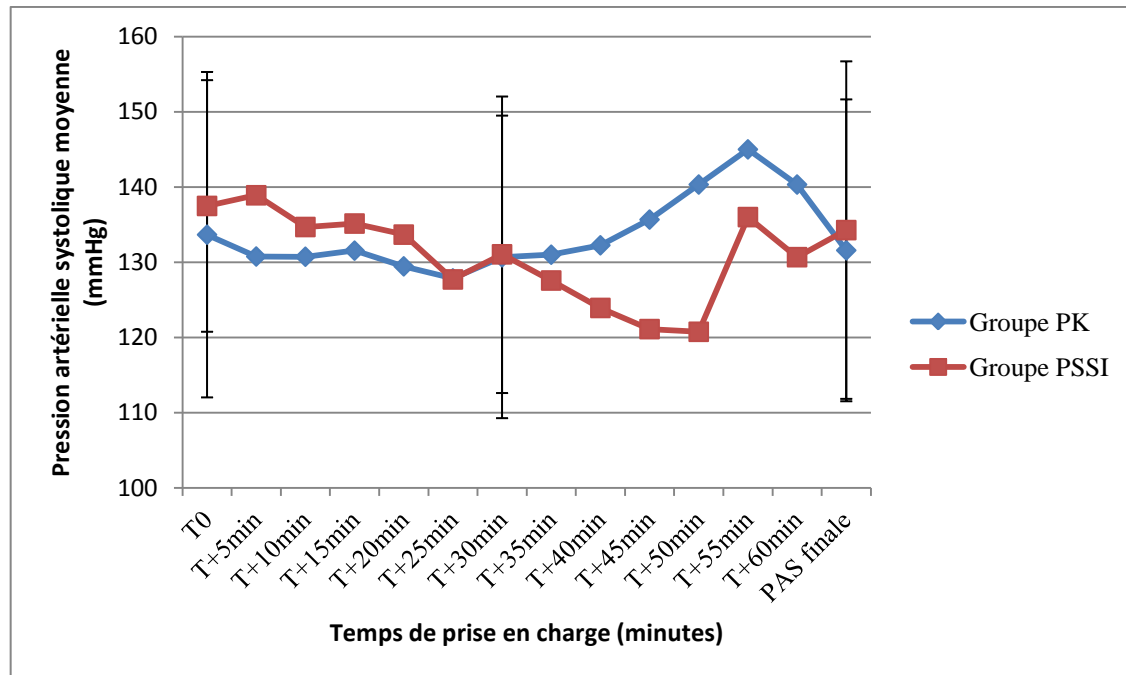
A la fin de la prise en charge, le score de RAMSAY moyen était de  $2.04 \pm 0.54$  dans le groupe PK et de  $2.07 \pm 0.67$  dans le groupe PSSI (ns).

Dans chaque groupe, aucune variation significative du score de RAMSAY moyen n'était observée pendant la prise en charge.

### 3.4. Paramètres hémodynamiques et respiratoires

#### 3.4.1 Pression artérielle systolique.

**Figure 3 : Evolution de la pression artérielle systolique moyenne pendant la prise en charge.**



La figure 3 représente l'évolution de la pression artérielle systolique pendant la prise en charge.

Au début de la prise en charge, la pression artérielle systolique moyenne était de 133.66 mmHg  $\pm$  21.6 dans le groupe PK et de 137.48 mmHg  $\pm$  16.7 dans le groupe PSSI (ns).

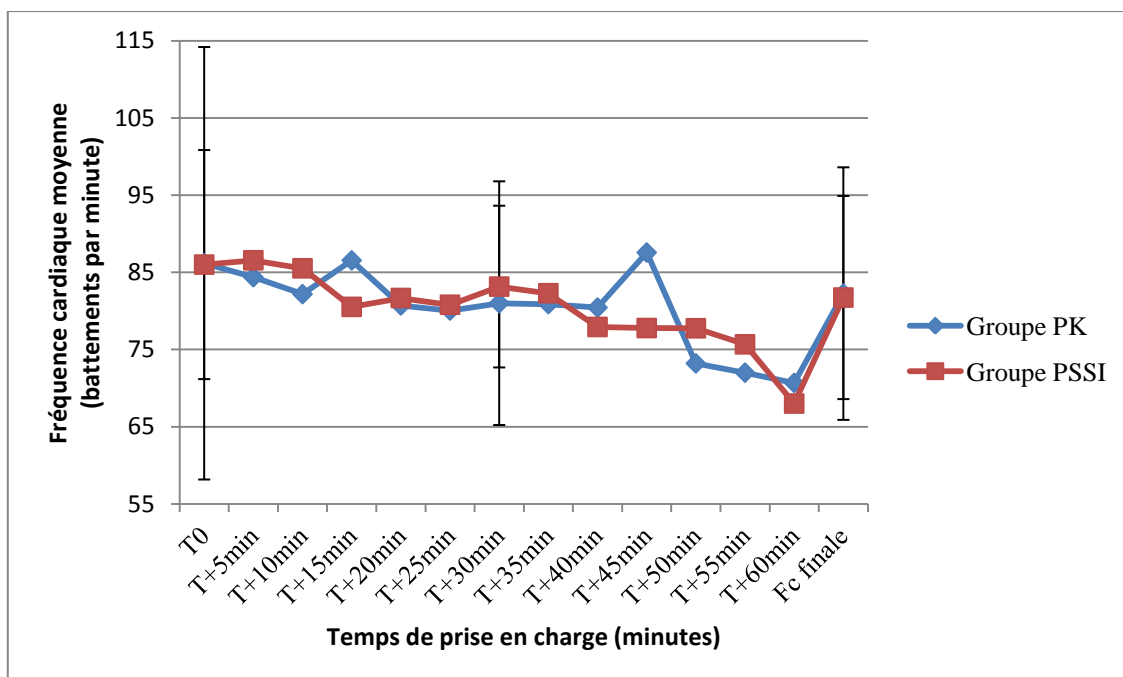
A 30 minutes de prise en charge, la pression artérielle systolique moyenne était de 130.65mmHg  $\pm$  21.4 dans le groupe PK et de 131.05 mmHg (ET 18.4) dans le groupe PSSI (ns).

A la fin de la prise en charge, la pression artérielle systolique moyenne était de 131.58 mmHg  $\pm$  20.1 dans le groupe PK et de 134.27 mmHg  $\pm$  22.4 dans le groupe PSSI (ns).

Dans chaque groupe, aucune variation significative de la pression artérielle systolique moyenne n'était constatée pendant la prise en charge.

### 3.4.2 Fréquence cardiaque.

**Figure 4: Evolution de la fréquence cardiaque moyenne pendant la prise en charge.**



La figure 4 représente l'évolution de la fréquence cardiaque moyenne pendant la prise en charge.

Au début de la prise en charge, la fréquence cardiaque moyenne était de  $86.17 \pm 28$  battements par minute (bpm) dans le groupe PK et de  $86 \text{ bpm} \pm 14.8$  dans le groupe PSSI (ns).

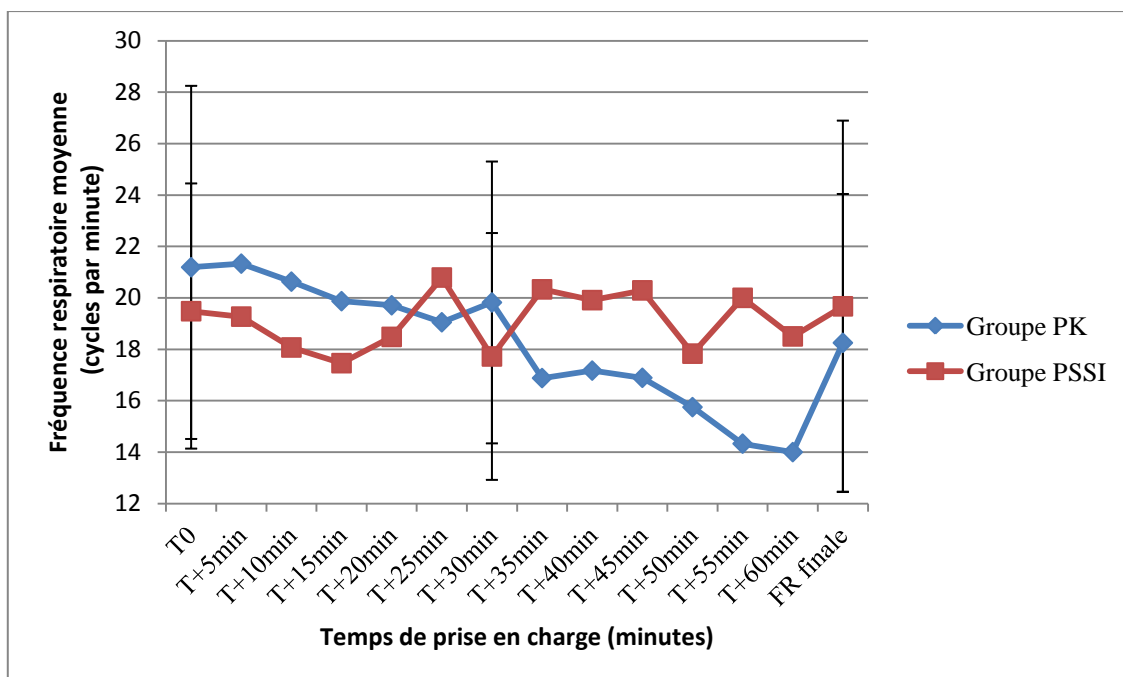
A 30 minutes de prise en charge, la fréquence cardiaque était de 81 bpm (ET 15.8) dans le groupe PK et de 83.15 bpm (ET 10.5) dans le groupe PSSI (ns).

A la fin de la prise en charge, la fréquence cardiaque moyenne était de  $82.24 \text{ bpm} \pm 16.4$  dans le groupe PK et de  $81.73 \text{ bpm} \pm 13.2$  dans le groupe PSSI (ns).

Dans chaque groupe, aucune variation significative de la fréquence cardiaque moyenne n'était notée pendant la prise en charge.

### 3.4.3 Fréquence respiratoire.

**Figure 5: Evolution de la fréquence respiratoire moyenne pendant la prise en charge.**



La figure 5 représente l'évolution de la fréquence respiratoire moyenne pendant la prise en charge, exprimée en cycles par minute (cpm).

Au début de la prise en charge, la fréquence respiratoire moyenne était de  $21.19 \pm 7.1$ cpm dans le groupe PK et de  $19.48 \pm 5$  cpm dans le groupe PSSI (ns).

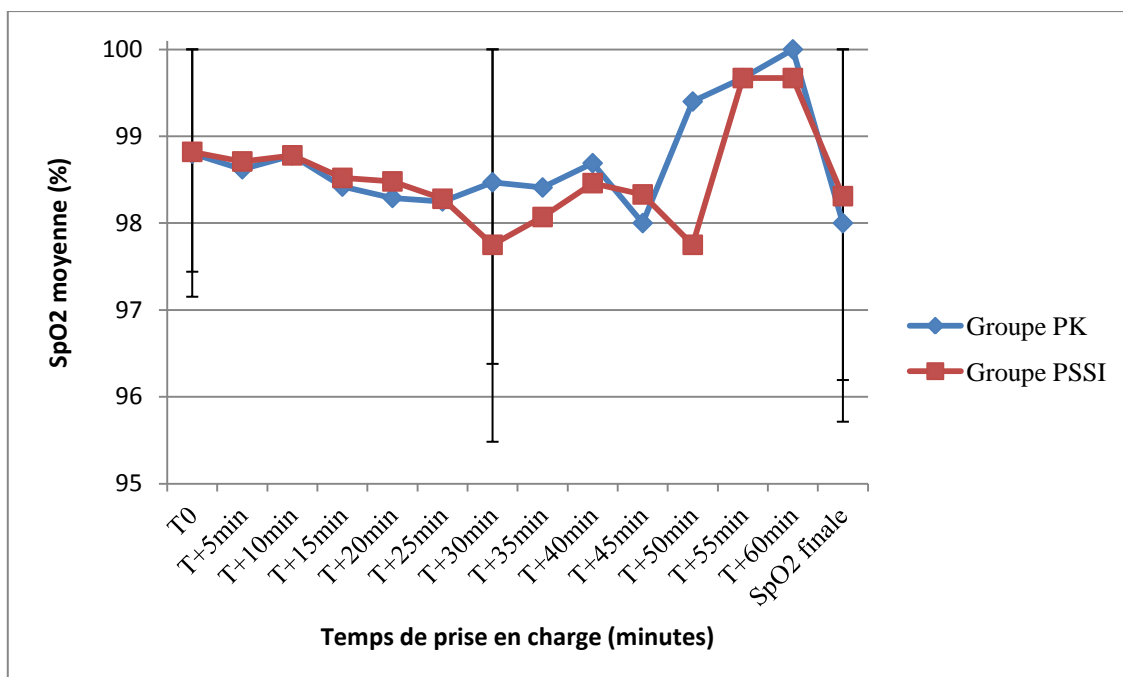
A 30 minutes de prise en charge, la fréquence respiratoire moyenne était de  $19.82 \pm 5.5$  cpm dans le groupe PK et de  $17.72 \pm 4.8$  cpm dans le groupe PSSI (ns).

A la fin de la prise en charge, la fréquence respiratoire moyenne était de  $18.25 \pm 5.8$  cpm dans le groupe PK et de  $19.67 \pm 7.2$  cpm dans le groupe PSSI (ns).

Dans chaque groupe, aucune variation significative de la fréquence respiratoire moyenne n'était remarquée pendant la prise en charge.

### 3.4.4 SpO2.

**Figure 6: Evolution de la SpO2 moyenne pendant la prise en charge.**



La figure 6 représente l'évolution de la SpO2 moyenne pendant la prise en charge.

Au début de la prise en charge, la SpO2 moyenne était de  $98.8\% \pm 1.6$  dans le groupe PK et de  $98.82\% \pm 1.4$  dans le groupe PSSI (ns).

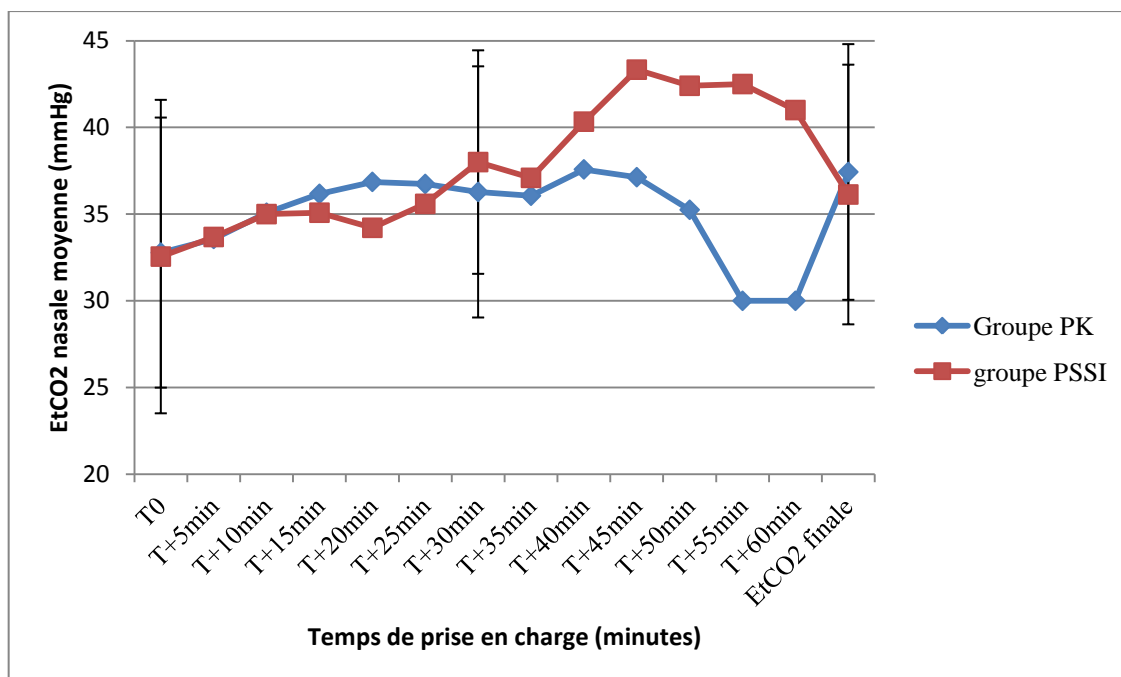
A 30 minutes de prise en charge, la SpO2 moyenne était de  $98.47\% \pm 2.1$  dans le groupe PK et de  $97.75\% \pm 2.3$  dans le groupe PSSI (ns).

A la fin de la prise en charge, la SpO2 moyenne était de  $98\% \pm 2.3$  dans le groupe PK et de  $98.31\% \pm 2.2$  dans le groupe PSSI (ns).

Dans chaque groupe, aucune variation significative de la SpO2 moyenne n'était constatée pendant la prise en charge.

### 3.4.5 EtCO<sub>2</sub>.

**Figure 7: Evolution de l'EtCO<sub>2</sub> nasale moyenne pendant la prise en charge.**



La figure 7 représente l'évolution de l'EtCO<sub>2</sub> nasale moyenne pendant la prise en charge, exprimée en mmHg.

Au début de la prise en charge, l'EtCO<sub>2</sub> nasale moyenne était de  $32.78 \pm 7.8$  mmHg dans le groupe PK et de  $32.55 \pm 9$  mmHg dans le groupe PSSI (ns).

A 30 minutes de prise en charge, l'EtCO<sub>2</sub> nasale moyenne était de  $36.28 \pm 7.2$  mmHg dans le groupe PK et de  $38 \pm 6.4$  mmHg dans le groupe PSSI (ns).

A la fin de la prise en charge, l'EtCO<sub>2</sub> nasale moyenne était de  $37.43 \pm 7.4$  mmHg dans le groupe PK et de  $36.16 \pm 7.5$  mmHg dans le groupe PSSI (ns).

Dans chaque groupe, aucune variation significative de l'EtCO<sub>2</sub> nasale moyenne n'était notée pendant la prise en charge.



### 3.5 Satisfaction de l'étude.

Le tableau III représente l'indice de satisfaction globale exprimé en fin de prise en charge par le patient inclus dans l'étude, le médecin et l'infirmier le prenant en charge. Celui-ci était évalué sur une échelle allant de 0 à 10, ce dernier chiffre correspondant à la satisfaction maximale.

L'indice moyen de satisfaction du patient était respectivement de  $7.96 \pm 2.6$  et  $8.13 \pm 2.3$  dans les groupes PK et PSSI (NS).

L'indice de satisfaction du médecin était en moyenne de  $6.65 \pm 2.8$  dans le groupe PK et  $7.22 \pm 2.2$  dans le groupe PSSI (NS).

L'indice de satisfaction de l'infirmier était en moyenne de  $7.15 \pm 2.2$  dans le groupe PK et  $7.09 \pm 1.7$  dans le groupe PSSI (NS).

**Tableau III : Satisfaction de l'étude.**

	Groupe PK	Groupe PSSI	P	Ensemble des 2 groupes
<i>Satisfaction médecins</i>				
Moyenne	6.65	7.22	ns	6.97
Médiane	7.5	7.5	ns	7.5
Ecart type	2.6	2.3		2.4
Minimum	2	3		2
Maximum	10	10		10
<i>Satisfaction infirmiers</i>				
Moyenne	7.15	7.09	ns	7.12
Médiane	8	7	ns	8
Ecart type	2.8	2.2		2.5
Minimum	2	2		2
Maximum	10	10		10
<i>Satisfaction patients</i>				
Moyenne	7.96	8.13	ns	8.05
Médiane	8.5	8	ns	8
Ecart type	2.2	1.7		1.9
Minimum	4	3		3
Maximum	10	10		10

## 3.6 Effets indésirables.

### 3.6.1. Groupe PSSI.

Le seul événement imputable à la morphine relevé au cours de l'étude était la survenue de nausées et/ou vomissements chez certains patients. Cinq patients du groupe PSSI ont eu cet effet secondaire qui a été traité par antiémétique selon le protocole à trois reprises.

Il n'a pas été relevé de sédation excessive dans ce groupe, ni d'effet secondaire grave.

### 3.6.2. Groupe PK.

Seul un cas de sédation excessive a été noté dans le groupe PK, traité par de la naloxone. Comme dans le groupe précédent, aucun effet secondaire grave n'était relevé.

## 4. DISCUSSION

### 4.1 La kétamine : un agent analgésique bien connu.

Les études sur les effets de la kétamine et notamment sa capacité à diminuer la consommation d'analgésiques morphiniques ont été réalisées essentiellement dans des contextes postopératoires et pour différents types d'interventions chirurgicales [2,3,4,5]. Les résultats de plusieurs études sont comparables, montrant que l'administration de kétamine à faible dose réduit les besoins en morphine et procure une meilleure analgésie [11,12,13].

La kétamine est un agent analgésique dont le mode d'action est un antagonisme des récepteurs NMDA. De nombreuses données expérimentales suggèrent des mécanismes différents et complémentaires d'action des agents morphiniques et de la kétamine pour entraîner une analgésie [14,15]. La morphine agit à la fois au niveau spinal et supraspinal sur différents types de récepteurs [16]. Il est généralement admis que les opioïdes réduisent la transmission des signaux nociceptifs au niveau de la moelle épinière principalement sur les sites pré synaptiques même si une inhibition post-synaptique des neurones de la moelle épinière situés dans la corne dorsale a également été démontrée. En revanche, les antagonistes des récepteurs NMDA agissent préférentiellement au niveau postsynaptique en réduisant l'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs rachidiens [14,17]. Ainsi, la réduction des stimuli nociceptifs associée à la réduction de l'hyperexcitabilité neuronale post-synaptique peut expliquer l'interaction synergique des deux médicaments. Bossard [18] a analysé les effets de la morphine d'une part, de la kétamine d'autre part et enfin de leur administration concomitante sur les enregistrements électrophysiologiques lors d'une flexion nociceptive chez 12 volontaires sains. La réponse aux stimuli nociceptifs est significativement

réduite après l'injection d'une combinaison de kétamine et de morphine, permettant de conclure à l'interaction synergique des 2 médicaments.

#### 4.2 Consommation de morphine.

Dans notre étude prospective, randomisée, multicentrique, l'administration de kétamine en bolus suivie d'une perfusion continue ne réduit pas de manière statistiquement significative la consommation de morphine par rapport à un bolus unique chez les patients pris en charge en pré-hospitalier pour un traumatisme isolé des membres.

Cette étude n'est pas réalisée en double aveugle devant l'impossibilité d'avoir des solutions stables de kétamine diluées et préparées à l'avance. En effet, cela nécessiterait de préparer des seringues de même contenance de kétamine et de sérum salé isotonique plusieurs heures avant leur utilisation ce qui, pour des raisons d'asepsie et de stabilité des solutions, n'est pas envisageable.

Les études existantes, notamment celle de Galinski [6] publiée en 2007, nous incitent à comparer la consommation de morphine à 30 minutes et à la fin de la prise en charge. Dans cette publication [6], la consommation de morphine à 30 minutes de la prise en charge de patients traumatisés est de  $0.149 \text{ mg.kg}^{-1}$  (IC 95%  $0.132 - 0.165$ ) dans le groupe dont la victime reçoit  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de kétamine en bolus tandis qu'elle est de  $0.202 \text{ mg.kg}^{-1}$  (IC 95%  $0.181 - 0.223$ ) dans le groupe qui ne reçoit que de la morphine ( $p < 0.001$ ). De plus, nous décidons de comparer la consommation de morphine hors bolus puisque chaque patient, selon le protocole, reçoit  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine à T+5 minutes du début de prise en charge. Les doses moyennes reçues en bolus pour la kétamine et la morphine sont bien en corrélation avec le protocole, identiques dans les deux groupes ; ainsi seule la morphine réinjectée est comparée, la consommation finale étant pondérée par rapport à la durée d'intervention et à la masse corporelle du patient. Nous effectuons l'analyse de la consommation de morphine à 30 minutes d'intervention sur les seuls 38 patients dont la prise en

charge est au moins égale à cette durée, excluant de fait tous ceux dont la prise en charge plus courte aurait pu fausser les résultats. La durée d'intervention étant alors de 30 minutes, la consommation a été pondérée seulement par rapport au poids.

Gurnani [19] a étudié les effets d'une faible dose de kétamine chez les patients souffrant de douleurs aiguës après un traumatisme musculo-squelettique dans les situations d'urgence. Toutefois, dans cette étude, l'administration associée des deux agents analgésiques n'est pas testée. Les patients reçoivent initialement  $0.25 \text{ mg.kg}^{-1}$  de kétamine, puis une perfusion sous-cutanée à débit constant de kétamine ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) sans morphine, alors que le groupe témoin reçoit des injections de morphine ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les 4 heures). Cette étude montre que le début de l'analgésie est plus tardif dans le groupe morphine et que l'analgésie est plus intense dans le groupe kétamine. En outre, le taux de patients nécessitant une analgésie complémentaire est inférieur dans le groupe kétamine.

Dans notre étude, bien qu'une tendance semble se dessiner en faveur d'une diminution de la consommation de morphine chez les patients ayant bénéficié d'une administration de kétamine en continue, les résultats ne sont pas significatifs. Cela peut s'expliquer en partie par la faible durée de prise en charge des patients. En effet, la région Nord-Pas-de-Calais bénéficie de nombreux centres hospitaliers et quel que soit le lieu de la prise en charge, le patient est assez vite évacué vers un service d'accueil d'urgences hospitalières. De plus, dans son étude, Weinbroum[13] démontre que les effets analgésiques d'un bolus de kétamine durent pendant 120 minutes. Les effets analgésiques de la kétamine seraient donc plus prolongés que ce que les données pharmacocinétiques peuvent laisser présager. En effet, la demi-vie de distribution de la kétamine (7 à 11 min) explique la durée de l'effet analgésique, tandis que la demi-vie d'élimination (1 à 2 h) régit les phénomènes tardifs et notamment la durée des effets neurologiques centraux. Ceci est particulièrement intéressant dans notre étude où il est très probable que les effets psychosensoriels soient à l'origine de la baisse de

l'EVA. Ainsi, il aurait été intéressant de suivre nos patients après leur arrivée aux urgences, et d'évaluer leur consommation morphinique sur plusieurs heures de prise en charge afin de rechercher une efficacité tardive de la kétamine sur l'épargne morphinique.

### 4.3 Critères d'évaluation secondaires de l'étude.

#### 4.3.1. Evolution de l'Echelle Visuelle Analogique.

Dans les deux groupes, on note une diminution de la douleur ressentie par le patient, évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA). Plusieurs études ont déjà analysé les effets de l'utilisation de la kétamine dans la prise en charge des douleurs traumatologiques.

A 30 minutes de prise en charge des patients, l'EVA est statistiquement plus faible chez les patients bénéficiant d'une administration continue de kétamine (l'EVA est de 2.89 dans le groupe PK et de 4.16 dans le groupe PSSI,  $p=0.037$ ).

Rappelons que la comparaison à T+30 minutes du début de la prise en charge est décidée pour rechercher des similitudes avec les études existantes notamment l'étude de Galinski [6]. Dans notre étude, l'administration de kétamine en continu n'entraîne pas une diminution de la consommation morphinique mais procure une meilleure analgésie à 30 minutes. Ainsi, il est probable que ce soit les effets psychosensoriels et non pas l'effet coanalgésique de la kétamine qui expliquent ce résultat.

Dans le travail de Galinski [6] qui sert de référence pour cette étude, la réduction de l'EVA à 30 minutes du début de la prise en charge n'est pas statistiquement significative (34.1mm pour le groupe kétamine contre 39.5 mm pour le groupe morphine;  $p= 0.2$ ).

L'étude prospective de Johansson [20] publiée en 2009 compare le degré d'analgésie à l'arrivée à l'hôpital chez les patients qui ont reçu un bolus de  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine complété à 5 minutes après randomisation, soit d'un bolus de  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$  de kétamine, soit d'un bolus de  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine pour un total de  $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$  d'opioïdes. L'échelle verbale numérique à l'arrivée à l'hôpital est le critère d'évaluation. Les scores de douleur sont significativement différents à l'admission à l'hôpital:  $5.4 \pm 1.9$  dans le groupe morphine seule et  $3.1 \pm 1.4$  dans le groupe morphine suivie d'une administration de kétamine ( $p < 0,05$ ). La durée de prise en charge moyenne dans le groupe morphine seule est de 46 minutes  $\pm 17$  versus 56 minutes  $\pm 11$  dans l'autre groupe.

Weinbroum [13] évalue les effets de l'administration concomitante postopératoire de faibles doses de kétamine ( $0.25 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) et de morphine sur l'intensité de la douleur chez les patients chirurgicaux qui se plaignent de douleurs d'au moins 6/10 sur l'EVA, après une titration de morphine IV de  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  en 30 minutes. Cette étude démontre qu'une seule dose de  $0.25 \text{ mg.kg}^{-1}$  de kétamine ainsi que  $0.015 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine entraîne une analgésie chez 68% des patients, comparativement à seulement 3.5% des patients qui reçoivent  $0.03 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morphine. Dans le groupe morphine seule, l'EVA à 10 minutes est de  $5.5 \pm 1.18$ , dans le groupe morphine - kétamine, l'EVA est de  $2.94 \pm 1.28$  ( $p < 0.001$ ). Pour parvenir à ce degré d'analgésie, les patients du groupe morphine seule nécessitent  $2.52 \pm 0.56$  injections d'opioïdes tandis que ceux de l'autre groupe ont besoin de  $1.35 \pm 0.56$  injections ( $p < 0.001$ ). Ce résultat se confirme encore deux heures après où l'intensité de la douleur reste plus faible dans le groupe morphine - kétamine où l'EVA moyenne était de  $1.47 \pm 0.65$  par rapport au groupe morphine seule où elle était de  $3.8 \pm 0.9$  ( $p < 0.001$ ).



L'étude la plus récente publiée en janvier 2012 est celle de Jennings [21]. Celle-ci compare la diminution de l'EVA chez des patients pris en charge en préhospitalier pour un traumatisme. Les patients reçoivent tous 5 mg de morphine, puis soit des bolus de morphine compris entre 1 à 5 mg toutes les 5 minutes, soit des bolus de kétamine compris entre 10 et 20 mg toutes les 3 minutes après un bolus initial de 10 ou 20 mg. La diminution de l'EVA à l'arrivée à l'hôpital sert là aussi de critère d'évaluation. On retrouve une différence significative dans l'évolution de l'EVA entre les 2 groupes, le groupe kétamine présente en moyenne une baisse moyenne de l'EVA de 5.6 points (IC 95% de -6.2 à -5.0) par rapport au groupe morphine dont l'EVA diminue en moyenne de 3.2 points (IC 95% de -3.7 à -2.7). La diminution relative est donc de 2.4 points (IC 95% de -3.2 à -1.6), ce qui permet de conclure à l'intérêt d'utiliser la kétamine. La durée d'intervention est de 45 minutes (36-60) dans le groupe dont les patients ne reçoivent que de la morphine et de 49.5 minutes (34-65) pour l'autre groupe.

#### 4.3.2. Effets indésirables.

Le but d'une association coanalgésique est d'éviter un surdosage et les effets indésirables des opiacés en procurant une analgésie équivalente. Notre étude est marquée par une faible proportion d'effets indésirables.

L'étude de Johansson [20] ne constate pas plus d'effets indésirables dans le groupe kétamine que dans le groupe morphine, et ceux répertoriés sont peu graves et d'intensité modérée. En effet, dans le groupe kétamine, quatre patients présentent des nausées et trois des vomissements. Seul un patient a souffert de nausées dans le groupe morphine.

Dans l'étude de Galinski [6], les effets psychodysléptiques sont statistiquement plus nombreux dans le groupe kétamine avec 12 patients sur 33 (36%) en présentant, contre 1 sur 32 (3%) dans le groupe morphine ( $p=0.002$ ). Les autres effets indésirables sont peu nombreux, peu graves et de valeur équivalente dans les deux groupes. Dans le groupe kétamine, huit patients présentent des vomissements (6%) contre quatre dans le groupe morphine (6%) (ns). Un seul épisode de bradypnée est retrouvé dans le groupe morphine.

Weinbroum [13] constate nettement moins d'effets indésirables tels que nausées et vomissements avec l'association kétamine-morphine par rapport à la morphine seule : 30 patients sur 114 (38%) dans le groupe morphine et 9 patients sur 131 dans le groupe morphine-kétamine (12%) ( $p<0.001$ ). Dix patients ont eu des effets psychodysléptiques dans le groupe kétamine.

Dans l'étude de Jennings [21], des effets indésirables surviennent pour 36 des 135 patients (27%). 9 patients sur 65 du groupe morphine seule (13.8%) ont déclaré des effets néfastes, et 27 sur 70 dans le groupe kétamine (38.6%). Nous pouvons noter que dans cette étude, le groupe kétamine présente statistiquement plus d'effets secondaires (16 patients sur 27), essentiellement des symptômes tels que la dysphorie, l'agitation et des hallucinations, bien connus pour pouvoir être dus à la kétamine. La sédation excessive est retrouvée chez trois patients du groupe kétamine et un patient du groupe morphine (ns). Les nausées/vomissements ont atteint six patients du groupe morphine et quatre patients du groupe kétamine (ns).

Dans une de ses publications sur l'utilisation de la kétamine périopératoire pour la gestion de la douleur postopératoire aiguë, Bell [22] montre que la survenue d'effets indésirables est similaire dans les groupes bénéficiant d'un traitement par kétamine et dans ceux traités par placebo. Surtout, 21 des 37 études qu'il cite montrent qu'il n'y a pas d'effets indésirables psychodysléptiques dus à

l'utilisation de la kétamine. Cependant, dans une étude expérimentale sur 12 volontaires sains, Bossard [18] trouve de nombreux effets psychosensoriels et sédatifs chez les patients recevant soit de la morphine, soit de la kétamine ou bien encore les deux. Dans le groupe kétamine, trois patients sur douze ont présenté une sédation excessive, dix sur douze des effets psychosensoriels. Dans le groupe morphine, ces chiffres sont respectivement de quatre et huit sur douze patients. Enfin, dans le groupe de patients ayant reçu les deux molécules, ils sont de cinq et neuf sur douze patients. Il n'y a aucune différence significative entre les groupes.

Au vu de ces études, l'utilisation de la kétamine entraîne donc peu d'effets indésirables. Il s'agit d'effets indésirables peu graves ; en effet, aucune étude ne mentionne de complications ayant mis en jeu le pronostic vital. Jennings [21], dans son étude, précise que les personnels paramédicaux étant moins familiarisés avec la kétamine, ses effets indésirables sont tout particulièrement recherchés et notés avec une plus grande attention. Cela reste tout de même peu plausible comme explication en France où ce sont des personnels médicaux et non paramédicaux qui prennent en charge les patients en préhospitalier.

Selon une publication de 2004 de Subramaniam [23], 10% des patients recevant des petites doses de kétamine présentent des signes psychodysleptiques. Des doses analgésiques de 0,150 à 0,5 mg · kg<sup>-1</sup> de kétamine seraient nécessaires pour que la concentration plasmatique soit telle que des altérations des fonctions cognitives, des troubles de l'humeur, ainsi que des effets néfastes psychomimétiques apparaissent [24,25]. Une autre étude de Schmid [26] évalue les doses nécessaires à 2.5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> ou 200 à 300 mg/j.

L'incidence des phénomènes neurologiques centraux varie selon les études entre 5% et 30% [25,27]. La prise en charge des effets psychodysleptiques fait appel essentiellement aux

benzodiazépines. Dans notre étude, si de tels effets surviennent, le protocole préconise l'administration de midazolam, en accord avec la littérature scientifique existante [28].

Notre étude ne trouve pas plus d'effets psychodysleptiques avec l'utilisation de la kétamine, ce qui est en accord avec la méta-analyse publiée en 2005 par Elia et son équipe [29] qui concluent à l'absence de survenue d'un plus grand nombre d'effets indésirables (cognitifs, sédatifs et respiratoires) chez les patients ayant reçu de la morphine seule ou en association avec de la kétamine.

En ce qui concerne la morphine, toutes les études citées constatent une plus forte proportion de nausées et/ou vomissements mais de façon non significative à l'exception de l'étude de Weinbroum [13].

#### 4.3.3. Surveillance et évolution des paramètres hémodynamiques.

La morphine comme la kétamine n'étant pas exemptes d'effets secondaires hémodynamiques et respiratoires, les paramètres vitaux sont surveillés toutes les 5 minutes pendant la prise en charge. Dans notre étude, ces derniers restent stables dans chaque groupe tout au long de la prise en charge et aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre les 2 groupes.

Dans l'étude de Galinski [6], il n'y a pas de variation statistiquement significative des paramètres vitaux pendant la prise en charge, ni aucune différence significative entre les groupes d'étude.

Dans l'étude de Johansson [20], le rythme cardiaque, la SpO<sub>2</sub> et la fréquence respiratoire sont

stables et similaires entre les groupes. Seule la pression artérielle systolique est supérieure à l'arrivée à l'hôpital dans le groupe kétamine avec 167 mmHg +/- 32 contre 134 mmHg +/- 21 dans le groupe morphine ( $p < 0.05$ ).

Dans l'étude de Weinbroum [13], la Spo<sub>2</sub> diminue de 0,26% dans le groupe morphine mais augmente de 1,71% chez les patients du groupe kétamine à 10 minutes du début de la prise en charge ( $p < 0,001$ ).

Dans l'étude australienne de Jennings [21], il existe des différences significatives entre les deux groupes. Dans le groupe morphine, la pression artérielle diminue pendant la prise en charge, passant de 131 à 127 mmHg soit une baisse de 4 mmHg (IC 95% -7 – 0). Dans le groupe kétamine, elle augmente, passant de 129 à 134 mmHg, soit une hausse de 5 mmHg (IC 95% 1 – 9). Cette légère augmentation de la pression artérielle est attendue en raison de l'effet sympathomimétique de la kétamine qui se traduit généralement par une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [27].

#### 4.4 Satisfaction.

Notre étude est marquée par des indices de satisfaction élevés, que ce soit pour les patients, les médecins ou les infirmiers, quel que soit le groupe. La plus grande satisfaction est celle des patients. Dans son étude en 2007, Galinski [6] plus de la moitié des patients sont satisfaits de leur prise en charge (56% dans le groupe kétamine et 69% dans le groupe morphine). Dans son étude comme dans la nôtre, c'est dans le groupe morphine que les patients sont le plus satisfaits, peut être du fait de l'absence d'effet psychodysléptique. Cependant, cela ne reste qu'une tendance, l'indice de satisfaction n'étant pas significativement différent entre les groupes.

## 5. CONCLUSION

L'administration de kétamine en perfusion continue ne réduit pas de manière significative la consommation de morphine par rapport à un bolus unique en fin de la prise en charge de patients ayant une douleur traumatique des membres. La faible durée de prise en charge des patients explique en partie ce résultat ; il serait intéressant de suivre ces patients sur une plus longue période, après leur arrivée et prise en charge aux urgences.

Cependant, on retrouve une diminution significative de l'EVA à 30 minutes de prise en charge, diminution probablement due aux effets neurologiques centraux de la kétamine.

L'utilisation de la kétamine entraîne peu d'effets indésirables et aucun effet secondaire grave.

Enfin, on retrouve une stabilité des paramètres vitaux avec l'utilisation de la kétamine.

## 6. ANNEXES

### ANNEXE1 : RECUEIL DES DONNEES

	HEURE (hh :mm)	EVA	FC (bpm)	PAS/PAD (mm Hg)	FR (bpm)	SpO <sub>2</sub> (%)	Et CO <sub>2</sub> (mmHg)	RAMSAY (niveau)	REINJECTIONS DE MORPHINE	EVENEMENTS MECANIQUES	EVENEMENTS CLINIQUES *
T0	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 5 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 10 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 15 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 20 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui* <input type="checkbox"/> non
T + 25 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 30 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui* <input type="checkbox"/> non
T + 35 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 40 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 45 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 50 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 55 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non
T + 60 min	__ : __	__	__	__ / __	__	__	__	__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Lequel ?.....	<input type="checkbox"/> oui** <input type="checkbox"/> non

\* : ÉVENEMENTS :

- cliniques = troubles digestifs, dysphorie, collapsus, arrêt respiratoire...

- mécaniques = réaxation de membre, mise d'une attelle, brancardage, déplacement-transfert du patient sur plan dur, montée-descente de l'ambulance...

## ANNEXE 2 : RECUEIL DES DONNEES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

HEURE (hh :mm)	NOM DU TRAITEMENT	POSOLOGIE	MODE D'ADMINISTRATION	INDICATION
:			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> per os <input type="checkbox"/> autre : .....	<input type="checkbox"/> Dépression respiratoire <input type="checkbox"/> Dysphorie <input type="checkbox"/> Hallucination <input type="checkbox"/> Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> autres ( <i>précisez</i> ) : .....
:			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> per os <input type="checkbox"/> autre : .....	<input type="checkbox"/> Dépression respiratoire <input type="checkbox"/> Dysphorie <input type="checkbox"/> Hallucination <input type="checkbox"/> Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> autres ( <i>précisez</i> ) : .....
:			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> per os <input type="checkbox"/> autre : .....	<input type="checkbox"/> Dépression respiratoire <input type="checkbox"/> Dysphorie <input type="checkbox"/> Hallucination <input type="checkbox"/> Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> autres ( <i>précisez</i> ) : .....
:			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> per os <input type="checkbox"/> autre : .....	<input type="checkbox"/> Dépression respiratoire <input type="checkbox"/> Dysphorie <input type="checkbox"/> Hallucination <input type="checkbox"/> Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> autres ( <i>précisez</i> ) : .....
:			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> per os <input type="checkbox"/> autre : .....	<input type="checkbox"/> Dépression respiratoire <input type="checkbox"/> Dysphorie <input type="checkbox"/> Hallucination <input type="checkbox"/> Nausées / vomissements <input type="checkbox"/> autres ( <i>précisez</i> ) : .....



## ANNEXE 3 : ECHELLES DE SATISFACTION A REMPLIR A LA FIN DE L'INTERVENTION SMUR

**SATISFACTION DU MEDECIN DE L'EQUIPE SMUR** (mettre une croix dans la case correspondante)

0									10
Pas satisfait									Très satisfait

**SATISFACTION DE L'INFIRMIER DE L'EQUIPE SMUR** (mettre une croix dans la case correspondante)

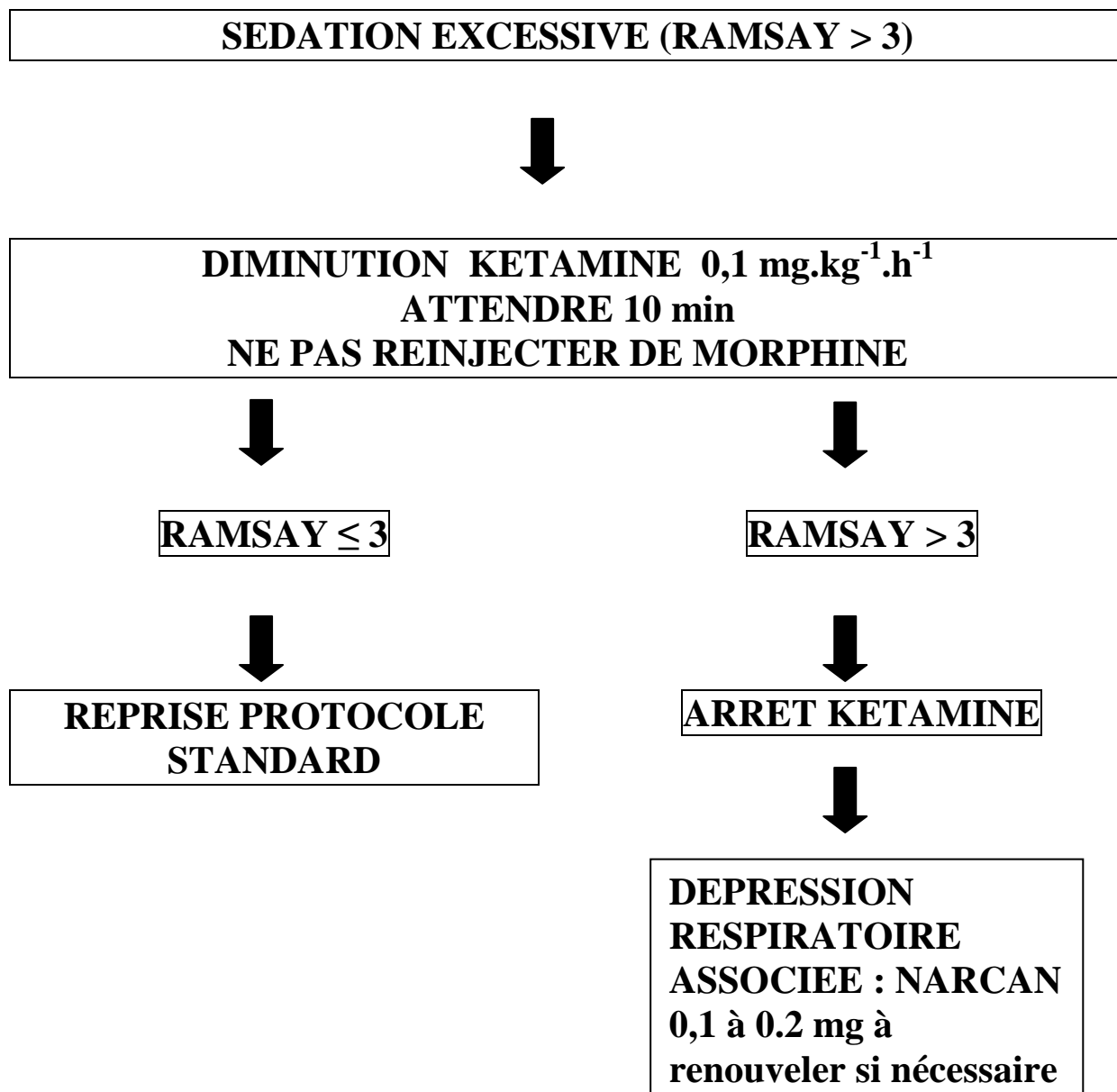
0									10
Pas satisfait									Très satisfait

**SATISFACTION DU PATIENT** (mettre une croix dans la case correspondante)

0									10
Pas satisfait									Très satisfait

## ANNEXE 4 : PRISE EN CHARGE DES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AU PROTOCOLE

*SEDATION EXCESSIVE:*



*DYSPHORIE / HALLUCINATIONS :*

**DYSPHORIE/ HALLUCINATIONS**



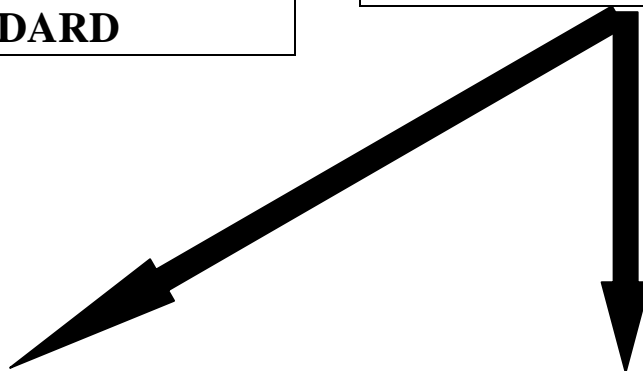
**DIMINUTION KETAMINE 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>  
ATTENDRE 10 min  
NE PAS REINJECTER DE MORPHINE**



**RESOLUTION : RESTER A  
KETAMINE 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>,  
REPRISE MORPHINE  
SELON PROTOCOLE  
STANDARD**



**PERSISTANCE : ARRET  
KETAMINE, ATTENDRE  
10 min**



**RESOLUTION :  
REPRENDRE MORPHINE  
SEULE SELON  
PROTOCOLE**

**PERSISTANCE :  
MIDAZOLAM 2mg IVD A  
RENOUVELER SI  
NECESSAIRE A 5 min**

*NAUSEES / VOMISSEMENTS :*

**NAUSEES/  
VOMISSEMENTS**



**ONDANSETRON 4 mg IVD**

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Bijur PE, Kenny MK, Gallagher EJ. Intravenous morphine at 0,1 mg/kg is not effective for controlling severe acute pain in the majority of patients. *Ann Emerg Med.* 2005 Oct;46(4) :362-7.
2. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B and al. Small dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2005 Feb ; 100(2) :475-80 .
3. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D. Intraoperative small dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2001 Sep;93(3) :606-12.
4. Lak M, Forouzanmehr MJ, Ramezani MA, et al. Assessment of ketamine effect as adjuvant to morphine in post-operative pain reduction in donor kidney transplanted. *Iranian Red Crescent Med J.* 2010;12:38-44.
5. Neshar N, Ekstein MP, Paz Y, et al. Morphine with adjuvant ketamine vs higher dose morphine alone for immediate post thoracotomy analgesia. *Chest.* 2009;136:245-252.
6. Galinski M, Dolveck F, Combes X and al. Management of severe acute pain in emergency settings : ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med.* 2007 May ;25(4) :385-90.
7. Cherry DA, Plummer JL, Gourlay GK, et al. Ketamine as an adjunct to morphine in the treatment of pain. *Pain.* 1995;62:119- 121.
8. Porter K. Ketamine in prehospital care. *Emerg Med J.* 2004;21: 351-354.
9. Jennings PA, Cameron P, Bernard S. Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: a systematic review. *Acta Anaesth Scand.* 2011;55:638-643.
10. Bilgin H, Ozcan B, Bilgin T, and al. The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption . *J Clin Anesth.* 2005 Dec ;17(8) :592-7.

11. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, and al. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005;100:169 - 74.
12. Suzuki M, Kentaro T, Lansing PS, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999;89:98- 103.
13. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003; 96:789 - 95.
14. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:112- 5.
15. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonist therapies. What advantages do they offer the control of pain syndromes? *Drugs* 1998;56:1 -5.
16. Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:94- 111.
17. Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992;573:321 - 3.
18. Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D, and al. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain* 2002;98:47 - 57.
19. Gurnani A, Sharma PK, Rautela RS, and al. Analgesia for acute musculoskeletal trauma: low-dose subcutaneous infusion of ketamine. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:32- 6.
20. Johansson P, Kongstad P, Johansson A. The effect of combined treatment with morphine sulphate and low-dose ketamine in a prehospital setting. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:61.

21. Jennings PA, Cameron P, Bernard S, and al. Morphine and Ketamine Is Superior to Morphine Alone for Out-of-Hospital Trauma Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.*2012.
22. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, and al. Perioperative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49: 1405- 28.
23. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review *Anesth. Analg.*, 99 (2) (2004), pp. 482–495.
24. Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-d-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:1209 - 13.
25. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;14:144- 53.
26. 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;82:111-125.
27. Stayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med.* 2008;26: 985-1028.
28. S.M. Green, B. Krauss. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. *Ann Emerg Med*, 44 (2004), pp. 460–471.
29. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials *Pain*, 113 (1–2) (2005), pp. 61–70.

**COMPARATIVE STUDY SINGLE DOSE KETAMINE VERSUS KETAMINE BOLUS AND  
CONTINUOUS INFUSION IN THE MANAGEMENT OF OUT OF HOSPITAL TRAUMATIC  
MEMBERS PAIN ANALGESIA.**

**Background:** The management of out of hospital traumatic members pain is a common medical emergency. Morphine alone is often insufficient and Ketamine is an adjuvant that has proven analgesic efficacy.

**Method:** This prospective, multicenter regional, randomized, single-blinded, with approval by the ethics committee. All adult patients with peripheral trauma and mean pain score  $\geq 6$  was included after giving their consent and then received a bolus injection of ketamine ( $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) and morphine ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Patients were then randomized into 2 groups: continuous infusion of ketamine ( $0.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , PK group) or infusion of SSI in equivalent volumes (PSSI group). Further injections of morphine were possible ( $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$  every 5 min) if mean pain score  $\geq 6$ . The objective was to obtain a mean pain score  $<3$ . The endpoint was the total morphine consumption expressed as mean dose of morphine per kilogram per minute at 30 minutes of care and at the end of the treatment. Adverse events were recorded. The study covered only the pre-hospital care. At least 30 patients per group was calculated necessary to show a significant difference with a power of 80%. Results are expressed as mean and standard deviation. Statistical analysis was done using a Mann-Whitney test or Fisher.

**Results:** 30 patients were included in the PK group and 33 in the PSSI group. The groups were comparable. Morphine consumption at the end of the treatment was  $2.47 \pm 2.7 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  in group PK and  $3.29 \pm 2.5 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  in group PSSI (ns). At 30 minutes of treatment, the mean pain score was  $2.89 \pm 1.7$  in the PK group and  $4.16 \pm 1.9$  in the PSSI group ( $p = 0.037$ ) while the consumption of morphine at the same time the support was  $94.6 \pm 97.2 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  in the PK group and  $100.8 \pm 62.8 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  in the PSSI group (ns). Vital parameters monitored remained similar between the 2 groups. 5 episodes of vomiting were reported in the PSSI group and 1 excessive sedation in the PK group.

**Discussion:** The administration of ketamine by continuous infusion did not reduce significantly the consumption of morphine but reduced VAS at 30 minutes of support, probably explained by the decrease in central neurological effects of ketamine. Average operating time short enough could explained these results. The use of ketamine as a continuous infusion did not increase the occurrence of side effects.





**AUTEUR :** LYS Sébastien

**Date de Soutenance :** Lundi 04 juin 2012

**Titre de la Thèse :** ETUDE COMPARATIVE KETAMINE DOSE UNIQUE VERSUS KETAMINE BOLUS ET PERFUSION CONTINUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANALGESIE DES DOULEURS TRAUMATIQUES DES MEMBRES EN MEDECINE D'URGENCE PREHOSPITALIERE

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement :** DES d'Anesthésie Réanimation

**Mots-clés :** analgésie, sédation, morphine, kétamine, traumatisme, urgence, préhospitalier.

## RESUME

**Contexte :** La prise en charge des douleurs dues aux traumatismes périphériques des membres est une situation fréquente en médecine d'urgence. La morphine seule est souvent insuffisante et la kétamine est un adjuvant ayant prouvé son efficacité analgésique.

**Méthode:** Cette étude prospective, multicentrique, régionale, randomisée était réalisée en simple aveugle, après avis favorable du CPP. Tout patient adulte présentant un traumatisme périphérique et une EVA  $\geq 6$  était inclus après avoir donné son consentement et recevait alors une injection en bolus de kétamine ( $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) et de morphine ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Les patients étaient ensuite randomisés en 2 groupes : soit perfusion continue de kétamine ( $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , groupe PK) soit perfusion de SSI en volumes équivalents (groupe PSSI). Des réinjections de morphine étaient possibles ( $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les 5 min) si EVA  $\geq 6$ . L'objectif était d'obtenir une EVA  $< 3$ . Le critère de jugement était la consommation totale de morphine exprimée en dose moyenne de morphine par minute et par kilogramme à 30 minutes de prise en charge et à la fin de la prise en charge. Les effets indésirables étaient relevés. L'étude ne concernait que la prise en charge pré hospitalière. Un minimum de 30 patients par groupe avait été calculé nécessaire pour montrer une différence significative avec une puissance de 80%. Les résultats sont exprimés en moyenne et écart-type. L'analyse statistique utilisait un test de Mann-Whitney ou un test de Fisher.

**Résultats:** 30 patients ont été inclus dans le groupe PK et 33 dans le groupe PSSI. Les groupes étaient comparables. La consommation de morphine à la fin de la prise en charge était de  $2.47 \pm 2.7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  dans le groupe PK et de  $3.29 \pm 2.5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  dans le groupe PSSI (ns). A 30 minutes de prise en charge, l'EVA était de  $2.89 \pm 1.7$  dans le groupe PK et de  $4.16 \pm 1.9$  dans le groupe PSSI ( $p=0.037$ ) tandis que la consommation de morphine au même moment de la prise en charge était de  $94.6 \pm 97.2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dans le groupe PK et de  $100.8 \pm 62.8 \mu\text{g.kg}^{-1}$  dans le groupe PSSI (ns). Les paramètres vitaux surveillés sont restés équivalents entre les 2 groupes. 5 épisodes de vomissements ont été rapportés dans le groupe PSSI et 1 sédation excessive dans le groupe PK.

**Conclusion:** L'administration de kétamine en perfusion continue ne réduit pas de manière significative la consommation en morphine mais réduit l'EVA à 30 minutes de la prise en charge, diminution probablement expliquée par les effets neurologiques centraux de la kétamine. La durée d'intervention moyenne assez courte pourrait expliquer ces résultats. L'utilisation de la kétamine en perfusion continue n'augmente pas la survenue d'effets secondaires.

## Composition du Jury :

**Président:** Monsieur le Professeur Eric WIEL

**Assesseeurs:** Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Hervé HUBERT

Monsieur le Docteur Quentin SEBILLEAU