



Foto 1 - SALVA – 2016 - Mattia Civilla

# MORPHINE & KETAMINE

## Une association pharmacologique sûre pour l'analgésie dans les services de sauvetages et secours pré-hospitaliers: étude clinique observationnelle

Traduction et adaptation de l'article : Mattia Civilla

**L'emploi de la morphine en combinaison avec la ketamine (M/K) fait désormais partie du contexte hospitalier, par exemple sous forme de PCA (« patient controlled analgesia ») pour l'autoadministration selon des doses et des intervalles préétablis pour l'antalgie post-opératoire.**

**Son utilisation n'a cependant pas encore été testée dans le cadre de l'utilisation quotidienne par les services de sauvetages et de secours pré-hospitaliers. Les études démontrent que, dans ce contexte, les douleurs sont fréquemment sous évaluées et traitées de façon insuffisante par le personnel pré-hospitalier (1-5).**

**En effet, dans 50% à 80% des cas, l'antalgie est jugée insuffisante à l'arrivée aux urgences. Or, il est reconnu que le traitement de la douleur est un aspect essentiel à une prise en charge pré-hospitalière de qualité, au même titre que les soins urgents (7).**

**Il est donc essentiel de s'intéresser à la question de l'antalgique idéal, qui doit non seulement être efficace, avec un pic d'action rapide, mais également facile et simple à utiliser de manière sûre par le personnel paramédical, tout en présentant peu d'effets secondaires.**

Quelques études ont récemment démontré l'efficacité de la morphine et de la kétamine dans la prise en charge pré-hospitalière des traumatisés (5, 7 et 9). L'efficacité et la sûreté de son utilisation tant dans les zones rurales que urbaines a été observée, et il en est ressorti que la kétamine joue désormais un rôle important.

Les études menées jusqu'à présent sont cependant limitées, et aucune n'a examiné le profil de sécurité de l'association morphine/kétamine dans le travail quotidien du personnel paramédical, en particulier des ambulanciers diplômés (AD) et des ambulanciers-infirmiers diplômés (AID).

Le sauvetage et le secours pré-hospitalier en Suisse est principalement assuré par les AD et AID qui ont suivi une formation de trois ans dans un école spécialisée supérieure, pour ce qui concerne les ambulanciers (AD), ou une formation "passerelle" de 1-2 ans après l'école d'infirmiers, d'une durée de trois ans.

Au Tessin, en règle générale, le véhicule médicalisé (SMUR) avec un médecin d'urgence n'est requise que dans les situations critiques. Dans les autres situations, l'équipe du SMUR, n'est composée que d'un infirmier expert en soins d'anesthésie (IA) qui a bénéficié d'une formation complémentaire (la formation des AD et ADI) et possède plusieurs années d'expérience professionnelle, tant en anesthésie intra-hospitalière qu'en soins pré-hospitaliers. Il a la possibilité au tout temps, tout comme un médecin d'urgence en formation, de contacter un médecin senior par téléphone, qui fournit un avis ou un conseil ou intervient directement sur le lieu de l'intervention.

Depuis de nombreuses années, les actes médico-délegués sont définis clairement par des algorithmes, qui règlent notamment l'administration intraveineuse des opiacés (en règle générale morphine ou fentanyl) jusqu'à un dosage maximum prédéfini. Si des doses plus importantes sont nécessaires, ou si une autre thérapie antalgique est requise, les AD ou ADI peuvent demander l'intervention du SMUR.

L'étude observationnelle que nous avons menée a pour objectif d'examiner l'efficacité et le profil de sécurité de l'administration de doses modérées de kétamine en combinaison avec la morphine de la part des AD et ADI. Elle a permis de mettre en évidence une importante réduction des douleurs chez les patients ayant bénéficié de la combinaison M/K par rapport a ceux traités par morphine seule.

## Qu'est-ce qui a été examiné

L'étude a été centrée sur l'évaluation de l'efficacité et la rapidité de la préparation M/K, la sécurité de l'administration par les AD et ADI, et les éventuels effets secondaires (comme pour exemple les hallucinations, les nausées, etc...).

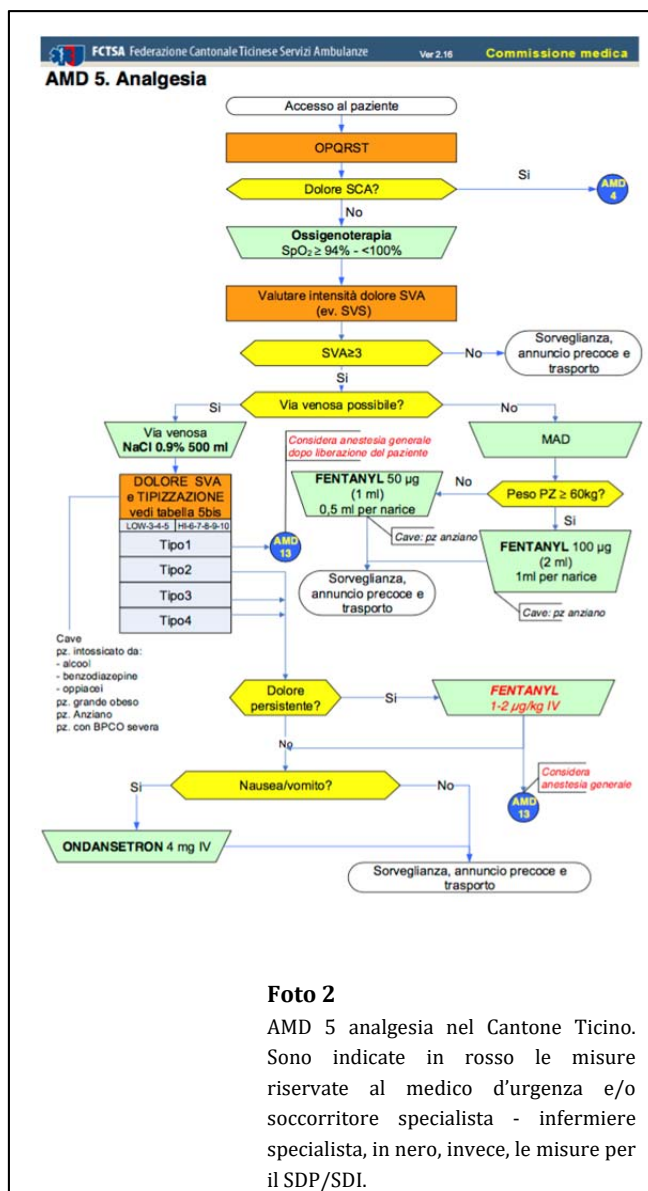
## Comment s'est déroulée l'étude

L'étude s'est déroulée dans quatre services de sauvetage et secours pré-hospitaliers du Tessin et dans les Grisons italophones au moyen d'un protocole en deux phases: la première avec l'utilisation de la morphine seule (protocole en vigueur jusqu'alors, constituant le groupe contrôle, du 1<sup>er</sup> avril jusqu'au 31 juillet 2013), et la deuxième avec l'association M/K (nouveau protocole à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2013 jusqu'au 6 janvier 2014), chez des patients adultes, sans critères d'exclusion.

398 patients ont été inclus dans l'étude, dans 208 ont été traités avec morphine seule et 190 avec morphine et kétamine. En ce qui concerne les caractéristiques principales, les patients des deux groupes étaient comparables.

## Dosages de morphine et/ou morphine/ketamine:

Selon le protocole en vigueur avant le début de l'étude, les patients présentant des douleurs estimées à  $\geq 6$  (selon l'échelle visuelle analogique, EVA, gradée de 0 à 10) recevaient un bolus de morphine de 0.1 mg/kg par voie intraveineuse (iv) jusqu'à



une dose maximale de 10mg. En cas de douleurs persistantes évaluées à  $\geq 3$  aux 5 minutes, des doses supplémentaires de 2,5 mg, jusqu'à un total de 20mg, pouvaient être administrées, pour autant que la pression artérielle systolique soit supérieure à 90mmHg, et la saturation en oxygène supérieure à 90%.

Les patients chez qui la douleur était estimée à 3-5 recevaient quant à eux des bolus de 2.5mg de morphine iv aux 5 minutes, jusqu'à une dose maximale de 10mg.

Dans le nouveau protocole proposé dans le cadre de l'étude, le dosage de la morphine est identique avec adjonction du même dosage de kétamine (soit 0.1mg/kg, soit 2.5mg, selon l'évaluation de la douleur sur l'EVA). Un dosage réduit de M/K est administré chez les patients âgés de plus de 80 ans, souffrant de BPCO ou présentant une intoxication aiguë à l'alcool ou aux benzodiazépines, indépendamment de l'évaluation de la douleur.

Le mélange M/K est réalisé dans une seringue de 10ml contenant 8ml de NaCl 0.9% plus 1ml de morphine à 10mg/1ml (groupe contrôle), auquel on ajoute 1ml de kétamine 10mg/1ml dans le groupe M/K. Il est administré lentement sur plus d'une minute.

L'administration d'antiémétiques est autorisée en cas de nausées/vomissements.

### Données des patients

Les données anamnestiques relatives au sexe, âge, caractéristiques et causes de la douleur (d'origine médicale ou traumatologique), allergies, comorbidités et poids, sont obtenues selon la pratique interrogatoire habituelle par les AD et AID. Les différents signes cliniques sont observés et enregistrés selon un questionnaire précis, contenant le Glasgow Coma Scale (GCS) (11), paramètres vitaux (fréquence respiratoire, saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>), fréquence cardiaque, tension artérielle), ECG 3 dérivations, intensité des douleurs selon l'EVA, et effets secondaires tels que somnolence/agitation selon le SAS (Riker Sedation-Agitation Scale) (12), hallucinations et vomissements. Une réévaluation des différents paramètres est effectuée aux 5 minutes après l'injection des antalgiques, et jusqu'à l'arrivée aux urgences. L'oxygénothérapie est administrée, selon l'algorithme, en cas de SpO<sub>2</sub>  $\leq$  94%.

FCTSA Federazione Cantonale Ticinese Servizi Ambulanze
Ver 2.18
Commissione medica

### AMD 5. Bis Analgesia

TIPIZZAZIONE DOLORE	DOLORE SVA	
	LOW-3-4-5	HI-6-7-8-9-10
<b>TIPO 1</b> A) Pz. incarcerato o/o con accesso difficile alle vie aeree - B) Lussazioni non trattabili con MO/ Fentanyl	<b>KETAMINA 0.25 - 0.5 mg/kg IV</b> ripetibile ogni 15-20 min. + MIDAZOLAM 1-2 mg IV (+ ATROPINA 0.5 mg IV )	
<b>TIPO 2</b> TRAUMA estremità-brace-addome USTIONI DOLORE ADDOME DOLORE ONCOLOGIA	<b>MORFINA 2.5 mg IV</b> <b>KETAMINA 2.5 mg IV</b> ripetibile ogni 5' (max. 10 mg) se PA sist $\geq$ 90 mmHg	<b>MORFINA 0.1 mg/kg IV e</b> <b>KETAMINA 0.1mg/kg IV</b> (max. 10 mg entrambe) Poi <b>MORFINA 2.5 mg IV</b> <b>KETAMINA 2.5 mg IV</b> ripetibile ogni 5' (max. 20 mg entrambe) se PA sist $\geq$ 90 mmHg
	<b>FENTANYL</b> 0,5-1 µg/kg IV	<b>FENTANYL</b> 1-2 µg/kg IV
<b>TIPO 3</b> CEFALEA	<b>PARACETAMOLO</b> 1 gr. IV	<b>FENTANYL</b> 0,5-1 µg/kg IV
<b>TIPO 4</b> Blocco lombare/ lombosciatalgia	<b>PARACETAMOLO 1 gr. IV</b> <b>DICLOFENAC 75 mg IV</b> <b>DIAZEPAM 5 mg IV</b>	

Questa tabella concerne le diverse tipologie e intensità di dolore. Se malgrado il primo trattamento non vi è un miglioramento della scala del dolore, per la terapia successiva considera l'intervento specialistico/MEU.

**MONITORAGGIO**  
 Per questi 4 tipi di dolore deve essere effettuato il seguente monitoraggio completo prima di iniziare la somministrazione dei farmaci:

- Saturazione O2
- ECG 3-5 derivazioni
- PA
- FR

**PARTICOLARITÀ**  
 Nel trattamento dei dolori TIPO 2 è possibile scegliere l'associazione di Morfina e Ketamina oppure Fentanyl per ogni singola categoria (LOW oppure HIGH) in funzione di esperienza personale o indicazione della direzione sanitaria.

**DICLOFENAC**  
 Cave insufficienza renale o ulcera gastrica

**Foto 3**  
 AMD 5 analgesia bis  
 nel Cantone Ticino  
 (continuazione)

## Résultats

398 patients ont été inclus dans l'étude, dont 208 dans le groupe contrôle (morphine seule) et 190 dans le groupe M/K. Les caractéristiques principales étaient comparables dans les deux groupes.

### Antalgie: rapidité et efficacité

Dans les deux groupes, le niveau de douleurs était similaire lors de l'évaluation initiale, et a baissé de façon significative aux 5 minutes, et jusqu'à l'arrivée aux urgences. Cependant, une réduction significative du niveau de douleur est observée dans le groupe M/K, mettant en évidence une efficacité supérieure pour le mélange M/K comparé à la morphine seule, tant pour les douleurs d'origine médicale que traumatologiques.

Tabella 1: comparsa di nausea, vomito e allucinazioni

		Morfina		Morfina / Ketamina		P
		Numero casi	%	Numero casi	%	
Nausea	T5	13/199	6,5	3/172	1,7	0,037
	T10	5/188	2,6	6/174	3,4	0,76
	PS	2/190	1,0	6/176	3,4	0,16
Vomito	T5	1/207	0,5	2/189	1,0	0,61
	T10	0/196	0	3/181	1,6	0,11
	PS	0/198	0	5/184	2,7	0,03
Allucinazioni	T5	0/207	0	5/188	2,6	0,02
	T10	1/196	0,5	6/180	3,3	0,0581
	PS	0/198	0	3/184	1,6	0,1108

### Y a-t-il eu des effets secondaires significatifs?

Aucune différence significative n'a été observée pour les nausées et vomissements. Le groupe M/K a présenté davantage d'hallucinations (5 cas soit 2.6% dans le groupe M/K vs 0 dans le groupe M, p = 0.02).

### Combien de morphine a été administrée au total?

La dose de morphine moyenne est similaire entre les deux groupes, de même que dans les sous-groupes (8,5 +/- 3,76 mg dans le groupe M vs. 7,8 +/- 4,06 mg dans le groupe M/K, p = 0,06).

## Discussion

Notre étude décrit l'administration de l'association morphine/kétamine dans le contexte des soins d'urgence quotidiens en pré-hospitalier.

L'administration de la combinaison morphine/kétamine diminue la douleur de façon efficace, tant pour les douleurs d'origine traumatologique que médicale, et ce après 5 minutes, 10 minutes et jusqu'à l'arrivée aux urgences. A noter que contrairement aux autres études, les patients avec une commotion cérébrale ont été exclus.

Dopo 5 e 10 minuti è stato possibile ottenere, anche in questa categoria di pazienti, una riduzione significativa del dolore e tale miglioramento è continuato fino all'arrivo in PS.

Il s'agit à notre connaissance de la première étude qui évalue l'administration quotidienne d'une association de morphine et kétamine par les AD et ADI pour le traitement de la douleur d'origine tant traumatologique que médicale sans critères d'inclusion ou d'exclusion particuliers

Toutes les autres études incluaient soit des patients présentant des douleurs d'origine traumatiques à  $\geq 4$  (cit), soit des patients présentant des douleurs à  $\geq 5$  (5) ou 6 (1, 4). Dans d'autres études, les douleurs n'étaient évaluées qu'à l'arrivée aux urgences (1, 5, 13), ou uniquement 30 minutes après l'administration des antalgiques (4).

Dans notre étude, l'évaluation de la douleur a été réalisée après 5 et 10 minutes, ce qui a permis de mettre en évidence à la fois une efficacité immédiate, dans les 5 minutes suivant l'administration de morphine et kétamine, et durable, jusqu'à

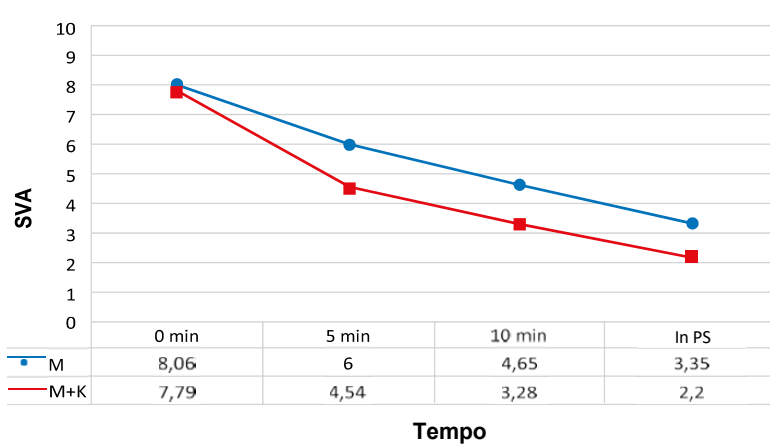


Tabella 4

L'asse X rappresenta numericamente l'intensità del dolore, l'asse Y il tempo fino all'arrivo presso il PS. L'analgesia con K/M (rosso) risulta qualitativamente più efficace rispetto alla somministrazione di sola morfina (blu). Il picco d'azione è più rapido e la potenza analgesica è maggiore.

l'arrivée dans le service des urgences. De plus, l'amélioration des douleurs a été observé non seulement en cas de fortes douleurs ( $\geq 6$ ), mais également en cas de douleurs moins intenses ( $>3 \leq 6$ ).

Nous avons administré des doses de morphine inférieures à celles utilisées dans les études précédentes, dans lesquelles des bolus de 0.2mg/kg (1, 13) soit en bolus, soit en perfusion continue (1) jusqu'à 0.2-0.3mg/kg (8) ou un bolus unique de kétamine de 10-20mg suivi de 10mg aux 3 minutes, ou encore morphine seule à un dosage de 5mg aux 5 minutes (5).

L'association de molécules à mode d'action différent permettent une synergie pour une meilleure efficacité, ainsi qu'une réduction des effets secondaires qui pourraient être liés à l'administration de doses plus importantes d'une seule des molécules.

L'absence de différence en terme de dose totale entre notre étude et d'autres (1,3,9) peut être expliquée par le fait que le temps d'intervention entre le lieu de prise en charge et les urgences est relativement court dans le contexte préhospitalier (entre 10 et 30 minutes).

Comme dans les autres études, les nausées et les vomissements ont été rarement rencontrés (1, 5, 8, 13). Peu d'antiémétiques ont été administrés aux patients inclus dans l'étude. En effet, l'administration lente (1 minute) des médicaments dilués dans 8-9 ml de NaCl 0.9% (pour la morphine pure ou le mélange morphine/kétamine, respectivement), permet de diminuer l'incidence des nausées.

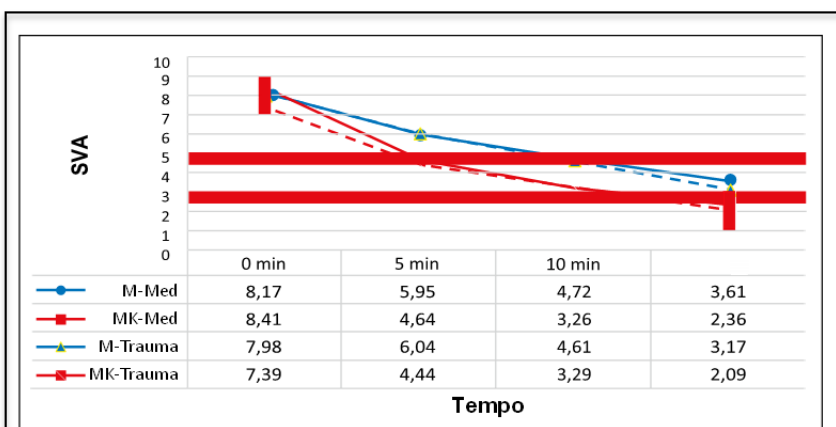
Comme le profil connu d'effets secondaires de chacune des molécules pouvait le laisser prévoir, les patients du groupe M/K ont présenté davantage d'hallucinations, cependant moins fréquentes que ceux rapportés par Jennings et al. (5) et le 6% des patients du groupe M/K ont présenté également une dysphorie, une agitation et des hallucinations, contre 0% dans le groupe M.

Il importe de mentionner le fait que, comme l'association M/K et un composé nouveau, d'introduction nouvelle également, les effets secondaires ont été relevés avec une attention particulière (*non so se vale la pena insistere sul fatto che i AD e ADI sono cauti e scettici...*). En réalité, les hallucinations rapportées semblent avoir été d'importance modérée, hormis pour un patient, qui présentait une agitation de 6 points sur l'échelle de Riker (SAS) 5 minute après l'injection de M/K, et 4 après l'arrivée aux urgences. Après l'arrivée aux urgences, aucun changement sur l'échelle de Riker n'a été relevé, et l'administration de benzodiazépines pour atténuer un éventuel état d'agitation du patient susmentionné n'a été nécessaire.

D'autres effets secondaires connus de la kétamine, tels que la tachycardie, le laryngospasme, ou encore les variations tensionnelles n'ont pas été observés (e men che meno in altri studi in cui sono state necessarie delle somministrazioni di dosi di ketamina maggiori (1, 4, 5, 8, 13).

L'efficacité et le profil de sécurité en ce qui concerne les effets hémodynamiques et respiratoires sont des aspects essentiels dans la pratique préhospitalière, qui implique souvent des conditions de prise en charge difficiles (exposition au froid, obscurité, lieux peu accessibles). De même, un profil d'effet secondaire favorable est souhaitable, ceux-ci pouvant aussi péjorer la situation clinique (vomissements par exemple).

Bien que non randomisé, l'étude a été effectuée dans deux groupes de patients aux caractéristiques similaires.



**Tabella 5**

Confronto tra il picco d'azione e la potenza analgesica della K/M rispetto alla sola morfina nel caso di pazienti di trauma e di medicina. A entrambi i pazienti è stata somministrata K/M da parte dei SDP/SDI.

## Conclusion

Au vu de l'efficacité antalgique, la rapidité d'action et la sécurité démontrée tant dans le traitement des douleurs d'intensité moyenne que d'intensité importante, d'origine médicale comme traumatologique, l'introduction d'un protocole avec une combinaison K/M dans la pratique quotidienne pré hospitalière paraît applicable.

Ce travail pourrait également ouvrir la réflexion quant à l'application d'un protocole similaire pour des population de patients plus sensibles (enfants, femmes enceintes), ou encore pour la prise en charge d'infarctus du myocarde. Pourquoi pas?



**Foto 6**

SALVA 2016 – Centovalli – Locarno – Mattia Civilla

Redaction de l'article et traduction:

Mattia Civilla, ambulancier – infirmier anesthésiste, HFR – Fribourg / SALVA Locarno

Article:

Dellagiacomma S, Hochstrasser M, DiGiulio P, Berta C, Zurru M, Conti Rossini B, Anselmi L. 2016: Morphine und Ketamin: Ein sicheres Instrument zur Analgesie im Rettungsdienst. Zeitschrift "Rettungsdienst" Jg. 39 / 7, 64-68.

Letteratura:

1. Wiel E, Zitouni D, Assez N et al. (2015) Continuous infusion of ketamine for out-of-hospital isolated orthopedic injuries secondary to trauma: a randomized controlled trial. *Prehospital Emergency Care* 19(1):10-16. doi:10.3109/10903127.2014.923076
2. Bredmose PP, Lockett DJ, Grier G et al. (2009) Prehospital use of ketamine for analgesia and procedural sedation. *Emerg Med J* 26: 62-4
3. Galinski M, Dolveck F, Combes X et al. (2007) Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med* 25: 385-9
4. Jennings PA, Cameron P, Bernard S et al. (2012) Morphine and ketamine is superior to morphine alone for out-of-hospital trauma analgesia: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 59: 497-503
5. Committee on the Future of Emergency Care in the United States Health System (2006) *Emergency Medical Services: At the Crossroads*. Washington DC: National Academies Press
6. Studnek JR, Fernandez AR, Vandeventer S et al. (2013) The association between patients' perception of their overall quality of care and their perception of pain management in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* 17: 386-91
7. Tran KP, Nguen Q, Truong XN et al. (2014) A comparison of ketamine and morphine analgesia in prehospital trauma care: a cluster randomized clinical trial in rural Quang Tri province, Vietnam. *Prehosp Emerg Care* 18: 257-64
8. Svenson JE, Abernathy MK (2007) Ketamine for prehospital use: new look at an old drug. *Am J Emerg Med* 25: 977-80
9. Jennings PA, Cameron P, Bernard S (2011) Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 55: 638-43
10. Weiss M, Bernoulli L, Zollinger A (2001) The NACA scale. Construct and predictive validity of the NACA scale for prehospital severity rating in trauma patients. *Anesthesist* 50: 150-4
11. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 304: 81-4
12. Riker RR, Picard JT, Fraser GL (2000) Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 28: 63-6
13. Johansson P, Kongstad P, Johansson A (2009) The effect of combined treatment with morphine sulphate and low-dose ketamine in a prehospital setting. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 17: 61
14. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA (2006) Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1). Art. No.: CD004603. DOI:10.1002/14651858. CD004603.pub2
15. Hochstrasser M, Dellagiacomma S, Anselmi L, Conti Rossini B, Di Giuglio P. 2014 L'efficacia analgesica della Ketamina "low

dose" associata alla morfina in ambito prerespedaliero (Laboratorio di ricerca).- SUPSI HEALTH 10, 10 - 13.