



HAL
open science

Gestion de l'analgésie multimodale incluant la kétamine au cours des manifestations vaso-occlusives graves des patients adultes drépanocytaires admis en réanimation : étude observationnelle

Louis Pujol de Molliens

► To cite this version:

Louis Pujol de Molliens. Gestion de l'analgésie multimodale incluant la kétamine au cours des manifestations vaso-occlusives graves des patients adultes drépanocytaires admis en réanimation : étude observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624850

HAL Id: dumas-01624850

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624850>

Submitted on 26 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2017

université
de **BORDEAUX**

Thèse N° 3168

U.F.R. des Sciences Médicales

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 2017 par

Louis Poujol de Molliens

né le 24 mars 1987 à Haguenau

**GESTION DE L'ANALGESIE MULTIMODALE INCLUANT LA
KETAMINE AU COURS DES MANIFESTATIONS VASO-OCCLUSIVES
GRAVES DES PATIENTS ADULTES DREPANOCYTAIRES ADMIS EN
REANIMATION. ETUDE OBSERVATIONNELLE.**

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Muriel FARTOUKH

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Docteur Michel GALINSKI

Membres du jury

Président :

Monsieur le Professeur François SZTARK

Juges :

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN

Monsieur le Professeur Alexandre BOYER

Monsieur le Docteur Michel GALINSKI

Madame le Professeur Muriel FARTOUKH

REMERCIEMENTS

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur François Sztark,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail venant clôturer 5 ans de formation d'internat. Merci pour votre implication dans l'organisation du DES qui a fait de Bordeaux un centre dynamique et formateur pour l'anesthésie réanimation.

A mon Maître et directeur de thèse,

Madame le Professeur Muriel Fartoukh,

Vous m'avez accueilli dans votre service pendant mon inter-CHU parisien où j'ai pu bénéficier de vos enseignements. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce travail que vous avez remarquablement dirigé. Votre rigueur, vos conseils et votre disponibilité ont été pour moi une grande aide. Votre compétence toujours au service du patient est un modèle pour ma pratique future.

A mon rapporteur,

Monsieur le Docteur Michel Galinski,

Tu me fais le plaisir de juger ce travail et d'y apporter ton regard critique d'expert dans la prise en charge de la douleur. Merci pour le temps que tu m'as accordé pour ta relecture et tes conseils. Reçois toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Karine Nouette-Gaulain,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Votre rigueur scientifique et votre disponibilité font que j'ai beaucoup appris de votre enseignement. Je suis heureux de pouvoir continuer à travailler dans le SAR 1 et de la confiance que vous m'accordez. Que ce travail soit le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Alexandre Boyer,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. L'étendue de vos connaissances médicales et votre souci du détail forcent mon admiration. Vos qualités humaines avec les patients et leur famille est pour moi un motif d'inspiration.

A mes maîtres de l'internat,

Monsieur le Docteur Mauriat et toute l'équipe d'anesthésie des cardiopathies congénitales. Un premier semestre pas facile mais votre pédagogie l'aura rendu passionnant. Merci également à l'équipe « adulte » pour l'encadrement pendant les gardes.

Monsieur le Docteur Chourbagi et l'équipe de Langon, merci pour votre disponibilité et la convivialité qui a fait de ce stage un véritable compagnonnage.

Monsieur le Docteur Tueux, et l'équipe d'anesthésie de Pau. 9 mois d'apprentissage à vos côtés plus les week-ends où je revenais avec plaisir. Ce stage a confirmé l'intérêt que je porte à l'anesthésie, m'a permis de prendre confiance et de vraiment « toucher à tout ».

L'apprentissage par l'exemple et la confiance dans une ambiance chaleureuse aura fait de ce stage une période marquante de mon internat.

Monsieur le Docteur Badia et l'équipe de réanimation de Pau. Je n'ai été que par intermittence avec vous, mais je garde un souvenir marqué de ces gardes, à chaque fois enrichissantes. L'équipe change, la qualité reste.

Monsieur le Docteur Grousset et l'équipe de la clinique Navarre. Merci pour l'apprentissage d'une autre facette de l'anesthésie, rythmée, organisée, optimisée mais toujours de qualité.

Monsieur le Docteur Madras et l'équipe de Saint-André, pour un retour au CHU en douceur et pour avoir mis un « petit coup de boost » à ma formation, merci.

Madame le Docteur Saltel et l'équipe de la mat', merci pour ce stage indispensable à notre formation. On y finit flèche d'or, mais c'est beaucoup plus que ça.

Monsieur le Professeur Biais et l'équipe de neurochirurgie. Vous avez su vous rassembler. Ce stage n'en a été que meilleur.

Messieurs les Dr Cochard, Dr Petit, Dr Cottanceau, Madame le Dr Lafitte, merci pour ce stage qui m'a passionné. Je suis très heureux de rejoindre l'équipe depuis agrandie avec le Dr Carrié.

Messieurs les Dr Revel, Dr Stecken, Dr Rogier, Dr Favarel, le déchoc' ça dépote.

Monsieur le Docteur Semjen et l'équipe de pédiatrie. Plus c'est petit, plus il faut être précis. Encore une belle démonstration que l'anesthésie ne laisse pas de place à l'improvisation.

Madame le Docteur Degryse et l'équipe d'orthopédie. Le grand écart : du canal carpien à la réfection complète de la colonne vertébrale, de l'ALR au millimètre au cell saver. On ne s'ennuie pas.

Merci à l'équipe de Tenon pour m'avoir accueilli. Une belle complémentarité des profils et des compétences, un recrutement varié, du sérieux et de la bonne humeur, et on a un service où il fait bon travailler.

Monsieur le Professeur Hilbert et toute l'équipe de réanimation médicale de Pellegrin. Je finis mon internat chez vous et ce stage aura été riche d'enseignement (et de bibliographie).

Aux chefs de cliniques et aux assistants qui m'ont formé,

Docteur Sarah Arrouays et Docteur Matthieu Chaillan, vous avez encadré mes débuts d'internat, et avez su partager votre motivation et votre rigueur dans ce que vous appliquez au quotidien.

Docteur Marie Moisan et Docteur Pierre-Emmanuel Meynieu, merci pour les cafés (c'est important) mais surtout pour ce super semestre au déchoc'. Vos compétences médicales, votre implication avec les internes et dans le service suscitent mon respect.

Docteur Aude Gibelin, merci pour m'avoir aidé à démarrer cette thèse. Tes compétences, ta disponibilité et ta motivation ont été un modèle pour moi.

Docteur Clémentine Taconet, on a travaillé que peu de temps ensemble, mais c'était avec un plaisir certain.

Docteurs Hélène Perfetti, Suzanne champion, Stanislas de Guillebon et Thomas Laterrade, merci pour ce dernier stage très enrichissant. Trop de talents réunis, ça ne pouvait pas durer. J'aurais plaisir à continuer à travailler avec vous.

A mes cointernes,

A ma promo

A Juliette de Rothschild, Nico Barrette et Rabia, mes cointernes tellement récurrents que j'ai l'impression d'avoir fait tout mon internat avec eux.

A Pierre, cointerne de mes débuts, mon coloc' palois, toujours de bonne humeur.

A la bonne team de la réa chir, Flo, Max Pot', Jacob's, pour les cafés sur les toits et le travail dans la bonne humeur.

A Hugues, Max, Arnaud : le groupe des étouffeurs, le whatsapp bordélique et censuré.

A mes titi parisiens : Audrey, Valentine, Quentin M et Quentin P, Raphaël et Erwan et Clément, pour les réapéros, les transapéros et les apéros tout court et pour ces magnifiques imitations. Vive les Ours et vive les Chaises.

A Eline, Emilie, Corio, Fred, Kheir, Yassine, Simon et Pierre : les MIR les MAR réunis, mais l'aile 1 number One.

A toutes les équipes des blocs et des réas avec lesquelles j'ai toujours travaillé en bonne entente et dans la bonne humeur, c'est plus facile de faire des horaires à rallonges avec vous.

A mes amis qui m'ont soutenus dans l'écriture de cette thèse et pendant mon internat

La team St Jean : Yo, Jacky, Cyssou, 15 ans qu'on se connaît, vivement les 15 prochaines années.

Mes Co-externes parisiens : Matthias et Caro, Estelle et Arnaud, toujours un plaisir ces WE et vacances avec vous, à quand les prochaines ?

JB, moins de vache, moins de vélo, moins de vase, toujours un peu de cidre et surtout toujours autant de bon souvenir.

La Coloc de Talence, the place to be, Chachou, Barrite, Ben puis Simon et Léa, Thomas et Brunette, si vous lisez ça c'est que je suis officiellement disponible (presque) n'importe quand pour enfin aller le boire ce verre.

Romain, à ton tour maintenant, en attendant Bad.

A ma famille,

A mes Parents, qui m'ont soutenu dans ces si longues études. Je ne serais pas là aujourd'hui sans vous. Merci pour n'avoir jamais manqué de rien. Cette réussite c'est surtout la vôtre. Je vous adore.

A Blandine, grande sœur (presque) parfaite, ta bonne humeur et ton rire si communicatif.

A Guillaume, ça fait bien longtemps que je ne fais plus comme toi et je prends même un certain plaisir à te devancer parfois, mais merci pour avoir animé mon enfance. Luiza,

A Etienne, Tienou, ... je ne compte pas les heures passées dans le grenier, ou à essayer de marquer.

A Aleksejs, je ne suis plus autant un дурак maintenant.

A Juliette, je finis, tu commences. Je te souhaite plein de courage et de réussite.

A ma tante Anne, pour m'avoir permis de voir un malade, utiliser un stétho pour la première fois : c'était déjà en réa chir : prémonitoire. Merci également pour tout le reste (Brest même, le Trez Hir...)

A mes beaux-parents, Huguette et Claude, merci pour m'avoir soutenu durant toute ces années et pour tous les bons moments passés avec vous.

A Catherine, ma marraine.

A la famille Molliens, c'est toujours un plaisir de vous voir.

A tous ceux qui ont cru en moi

A Solène, 10 ans que tu es à mes côtés, que tu me soutiens dans mes projets, éclaire mes choix, lève mes doutes. Merci pour ton aide et tes relectures pour cette thèse.

**GESTION DE L'ANALGESIE MULTIMODALE INCLUANT LA KETAMINE
AU COURS DES MANIFESTATIONS VASO-OCCLUSIVES GRAVES DES
PATIENTS ADULTES DREPANOCYTAIRES ADMIS EN REANIMATION.
ETUDE OBSERVATIONNELLE.**

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	9
1. Introduction	9
2. Matériel, méthodes et Plan expérimental	14
2.1. Sélection des patients	14
2.2. Plan expérimental	14
2.3. Recueil des données	15
2.3.1 Données démographiques, anamnestiques et caractéristiques de base	15
2.3.2 Séjour à l'hôpital et en réanimation	16
2.4. Objectifs de l'étude.....	17
2.5. Traitement statistique.....	18
2.6. Sur le plan éthique et réglementaire.....	18
3. Résultats	19
3.1. Caractéristiques de la maladie drépanocytaire.....	20
3.2. Description de la crise drépanocytaire	22
3.3. Evaluation de la douleur.....	24
3.4. Évaluation respiratoire.....	30
3.5. Complications et effets secondaires liés au traitement antalgique	31
3.6. Étiologie de la crise drépanocytaire.....	31
3.7. Évolution en réanimation	31
4. Discussion	32
4.1. Limites de l'étude	32
4.2. Effets secondaires de la morphine.....	32
4.3. Évaluation et contrôle de la douleur	33
4.4. Intérêt et mécanisme d'action de la kétamine.....	34
5. Conclusion.....	36
BIBLIOGRAPHIE	37

ABRÉVIATIONS :

HbS : Hémoglobine S

HbC : Hémoglobine C

CVO : Crise vaso-occlusive

STA : Syndrome thoracique aigu

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

EVA : Echelle visuelle analogique

BPS : Behavior pain scale

DN4 : Douleur neuropathique 4

MEOPA : Mélange équimolaire de protoxyde d'azote

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

FR : Fréquence respiratoire

PA : Pression artérielle

FC : Fréquence cardiaque

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone

DFG : Débit de filtration glomérulaire

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

LDH : Lactate déshydrogénase

ALAT : alanine aminotransférase

ASAT : aspartate aminotransférase

IGS II : Index de gravité simplifié II

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

ATCD : Antécédent

TVO : trouble ventilatoire obstructif

TVR : trouble ventilatoire restrictif

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SAMS : *Staphylococcus aureus* méthicilline sensible

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Le bon contrôle de la douleur est l'un des enjeux majeurs de la prise en charge thérapeutique de la crise douloureuse secondaire à une crise vaso-occlusive (CVO) ou à un syndrome thoracique aigu (STA) chez les patients adultes drépanocytaires. Les recommandations actuelles sont une analgésie multimodale. La kétamine, utilisée comme anti-hyperalgésique pour prévenir le phénomène de tolérance aux morphiniques fait partie de l'arsenal thérapeutique fréquemment utilisé en réanimation, mais n'a jamais été évalué chez le patient drépanocytaire. L'objectif de l'étude est de décrire les pratiques concernant l'analgésie au cours de la CVO hyperalgique ou du STA chez le patient drépanocytaire admis en réanimation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE : Cette étude prospective observationnelle monocentrique incluait pendant une période de 6 mois des adultes drépanocytaires admis en réanimation pour une CVO hyperalgique ou un STA.

RÉSULTATS : 21 patients âgés de 29 ans [24 - 31] ont été inclus en réanimation dont 15 (71%) pour un STA. A l'admission en réanimation, les patients présentaient une douleur intense avec une EVA médiane à 7 [5 - 9], et un score de douleur osseuse de 7 [3 - 9], malgré l'administration de morphine par voie intraveineuse. La kétamine a été administrée chez 13 patients (76%) le jour de l'admission en réanimation, et chez 17 patients (81%) durant le séjour en réanimation. La posologie moyenne de kétamine était de $0,06 \pm 0,02$ mg/Kg/h pour une durée médiane de 3 jours [3 - 4]. Au 4^{ème} jour, seul 1 patient (5%) encore hospitalisé en réanimation présentait une douleur intense (EVA > 5). Les doses de morphine sont restées modérées avec une dose poids journalière toujours inférieure à 1 mg/Kg/J ($0,60$ mg/Kg/J \pm 0,26). Il y avait peu de douleurs neuropathiques, puisque seul 1 patient (5%) avait un score DN4 supérieur à 4 et a bénéficié d'un traitement spécifique par gabapentine. La différence de capacité vitale entre l'admission et la sortie de réanimation était de 700 mL [350 - 825]. Il n'a pas été noté d'effet secondaire neuropsychiatrique (hallucination ou agitation) ni d'effet secondaire de la kétamine.

CONCLUSION : L'analgésie obtenue par l'association de kétamine et de morphine est satisfaisante et dénuée d'effets indésirables pour les patients drépanocytaires admis en réanimation pour une CVO hyperalgique ou un STA.

1. Introduction

Les syndromes drépanocytaires majeurs regroupent un ensemble de maladies génétiques de l'hémoglobine de transmission autosomique récessive, caractérisées par la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (HbS). Différents génotypes sont associés à un syndrome drépanocytaire majeur et vont déterminer en partie la présentation clinique : drépanocytose homozygote SS (le plus fréquent), drépanocytose hétérozygote composite (e.g. SC, S β -thalassémie).(1) La polymérisation de l'HbS, à l'origine de la falciformation des hématies, est au centre du processus physiopathologique de la maladie drépanocytaire et à l'origine des principales manifestations cliniques, associant une anémie hémolytique chronique et des phénomènes vaso-occlusifs. Cependant, la grande variabilité inter- et intra-individuelle de l'expression phénotypique de la maladie drépanocytaire, allant de formes quasi-silencieuses à des formes associées à une morbidité importante, rend compte d'une physiopathologie complexe impliquant de nombreux mécanismes modulateurs.(2)(3)(4)

La crise douloureuse secondaire à une crise vaso-occlusive (CVO) constitue la manifestation clinique la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte drépanocytaire. C'est la première cause d'hospitalisation des patients adultes drépanocytaires. Les douleurs sont essentiellement osseuses, très intenses, pouvant être comparées à celles d'une fracture osseuse.(1)(5)

Le syndrome thoracique aigu (STA) concerne 15 à 43% des patients drépanocytaires. Il représente à la fois la première manifestation vaso-occlusive conduisant à une admission en réanimation et la principale cause de décès, avec un taux de mortalité de l'ordre de 5% chez l'adulte.(6) Il est défini par l'association d'une douleur thoracique, d'une fièvre (température >38°C), d'une hyperleucocytose et d'un nouvel infiltrat radiologique d'au moins un segment pulmonaire. Il correspond à une agression pulmonaire aiguë dont la gravité peut varier, allant de formes relativement mineures à des formes sévères telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).(7) Sa physiopathologie est complexe et implique divers facteurs potentiellement associés (8) : hypoventilation alvéolaire secondaire aux douleurs et aux infarctus osseux thoraciques à l'origine d'une polypnée superficielle et d'atélectasies ; embolies graisseuses de moelle osseuse ; thrombi artériels pulmonaires *in situ* ; infections broncho-pulmonaires bactériennes ou virales.(9) Ces facteurs vont contribuer au déclenchement d'un cercle vicieux en favorisant l'hypoxie alvéolaire régionale, la falciformation des hématies puis leur séquestration intravasculaire (vaso-occlusion), aggravant les phénomènes inflammatoires déjà présents ainsi que l'hypoxie.(8)

La prise en charge thérapeutique des crises vaso-occlusives hyperalgiques thoraciques ou osseuses comprend le traitement symptomatique de la douleur et la lutte contre les facteurs susceptibles de la pérenniser ou de l'aggraver, notamment infectieux. Le bon contrôle de la douleur est l'un des enjeux majeurs de la prise en charge thérapeutique d'un point de vue purement symptomatique d'une part, mais également afin de diminuer l'hypoventilation liée à la douleur et ainsi rompre en partie le cercle vicieux physiopathologique.

Plusieurs échelles et scores peuvent être utilisés pour évaluer la douleur en réanimation.(10)(11) Les principales utilisées sont l'échelle visuelle analogique (EVA) (12) pour les patients communicants et l'échelle de comportement douloureux (Behavior Pain Scale BPS) pour les patients non communicants.(13) Afin de dépister des douleurs neuropathiques, il est recommandé d'utiliser le score DN4 qui permet d'initier un traitement spécifique. (14) Enfin, afin de préciser les douleurs du patient drépanocytaire, nous avons utilisé le score de douleur multi-site.(15)

Dans notre Service, et selon les recommandations d'experts (annexe 1), nous utilisons une association de différents analgésiques pour le traitement antalgique des patients admis en réanimation pour une CVO sévère (CVO hyperalgique ou STA). Les recommandations actuelles sont une analgésie multimodale associant paracétamol, tramadol et/ou néfopam, et morphine. Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) peut également être utilisé pour soulager des douleurs très aiguës ou liées aux procédures de soins (pose de voie veineuse périphérique).(5)(16)(17)

Dans les situations non contrôlées par cette analgésie multimodale classique, la kétamine fait partie de l'arsenal thérapeutique fréquemment utilisé en réanimation.(18) L'utilisation de la kétamine dans la douleur aiguë de l'adulte s'appuie essentiellement sur les données d'anesthésie péri-opératoire où son efficacité a été bien démontrée.(19)(20)(21) Historiquement utilisée comme hypnotique, la kétamine a progressivement été abandonnée dans cette indication du fait de ses effets psychodysléptiques. Aujourd'hui, la kétamine est utilisée comme anti-hyperalgésique et prévient le phénomène de tolérance aux morphiniques, permettant une meilleure analgésie, et une épargne morphinique. Cet effet anti-hyperalgésique existe avec l'utilisation de très faibles doses de kétamine, permettant un emploi sûr et dénué de ses effets indésirables.(22)(23) Il existe quelques cas isolés ou de petites séries rétrospectives publiés de cas de patients drépanocytaires, rapportant le bénéfice de l'administration de la kétamine au cours de CVO hyperalgiques réfractaires aux morphiniques et pour lesquelles la kétamine était utilisée en secours.(24)(25)(26)(27) Enfin, de manière plus rare, devant des douleurs aiguës incontrôlables, on peut avoir recours à

d'autres dérivés morphiniques plus puissants (sufentanil) par voie intraveineuse, voire encore plus exceptionnellement à des techniques d'anesthésie locorégionale (blocs périphériques).(5)

Le type de molécule et les modalités d'administration des traitements antalgiques peuvent varier en fonction du patient et du médecin prenant en charge le patient : choix des différents antalgiques, modalités d'administration (bolus ou perfusion continue), seuils d'introduction (notamment pour la kétamine, le sufentanil et les techniques d'anesthésie locorégionale). Or chaque molécule et chaque modalité d'administration possèdent leurs avantages et leurs inconvénients en termes d'efficacité et de tolérance.

L'objectif de l'étude est de décrire les pratiques concernant l'analgésie (type de molécule, modalités d'administration, efficacité, sécurité) au cours de la CVO hyperalgique ou du STA chez le patient drépanocytaire admis en réanimation.

2. Matériel, méthodes et Plan expérimental

2.1. Sélection des patients

Tous les patients consécutifs admis en réanimation et USC médico-chirurgicale pour une CVO hyperalgique ou un STA étaient éligibles.

Les *critères de non inclusion* étaient les suivants :

- patients présentant une toxicomanie ou une dépendance aux opioïdes,
- patients ayant un déficit en G6PD,
- patients ayant une porphyrie,
- femmes enceintes ou dans le post-partum,
- patients en période post-opératoire.

Définitions

La CVO hyperalgique était définie par des douleurs non contrôlées malgré une prise en charge antalgique multimodale habituelle, incluant une dose cumulée de morphine de plus de 40 mg en 4 heures. (5)(17)

Le STA était défini par la présence d'une fièvre ($> 37,5^{\circ}\text{C}$) et/ou d'une douleur thoracique associées à l'apparition d'infiltrats sur la radiographie de thorax, et par la présence d'au moins un critère de gravité justifiant l'admission en réanimation: FR $>30/\text{mn}$ ou $<10/\text{mn}$ en l'absence de surdosage morphinique, utilisation des muscles respiratoires accessoires, PaO $2 < 60$ mm Hg en air ambiant, acidose respiratoire, atteinte radiologique pulmonaire multi-lobaire, troubles de la conscience, insuffisance cardiaque droite.(5)(17)

2.2. Plan expérimental

La prise en charge thérapeutique des patients était standardisée.

Les mesures générales étaient les suivantes : repos au lit, oxygénothérapie, hydratation intraveineuse (30 ml/kg/jour), supplémentation en acide folique, kinésithérapie respiratoire (spirométrie incitative) et transfusion sanguine si besoin. Trois modalités transfusionnelles étaient pratiquées, selon la situation clinique et le niveau d'hémoglobine : transfusion simple, exsanguino-transfusion, ou saignée seule.(5)

Les antibiotiques étaient administrés chaque fois qu'une infection était suspectée cliniquement ou confirmée. Le diagnostic d'infection était retenu devant la mise en évidence de bactérie, champignon ou virus, dans le sang, les voies aériennes inférieures, les urines, ou tout site normalement stérile. En cas de STA, des prélèvements respiratoires (examen cytobactériologique des crachats, prélèvement bronchique distal protégé, ou lavage broncho-

alvéolaire ; écouvillon nasopharyngé), et la recherche des antigènes solubles *Legionella pneumophila* et *Streptococcus pneumoniae* dans les urines étaient réalisés systématiquement.(9)

L'analgésie était multimodale, s'appuyant sur les recommandations d'experts (5)(17), associant du paracétamol, du tramadol, et/ou du néfopam, et de la morphine administrée par voie intraveineuse après titration. En cas de douleur aiguë mal contrôlée, le MEOPA, la kétamine, le sufentanil, voire l'anesthésie locorégionale faisaient également partie de l'arsenal thérapeutique possible. En cas de douleur neuropathique identifiée par le score DN4, un traitement par gabapentine était initié.

Le choix des molécules, ainsi que les modalités d'administration (posologie, voie d'administration, dose continue) étaient laissés à l'appréciation du clinicien en charge du patient et guidés par la procédure présentée en annexe 1. L'évaluation de l'efficacité des traitements sur la douleur était mesurée par le personnel soignant toutes les 4 heures, ou de manière plus rapprochée selon la nécessité clinique, parallèlement au recueil de la tolérance des traitements.

2.3. Recueil des données

2.3.1 Données démographiques, anamnestiques et caractéristiques de base

Les dates d'admission et les durées de séjour à l'hôpital et en réanimation, les données anthropométriques (âge, sexe, taille, poids, indice de masse corporelle), ainsi que les caractéristiques de base des patients étaient recueillies. Ces dernières comprenaient le type d'hémoglobinopathie (homozygotie HbSS, hétérozygotie composite, coexistence d'une thalassémie) et l'hémoglobine (Hb) à l'état stable (*i.e.* obtenues au cours d'une visite de routine, à distance d'au moins 1 mois d'un événement aigu et 3 mois d'une transfusion, exceptés pour les patients bénéficiant d'un programme d'échange transfusionnel).

Les atteintes spécifiques d'organes (*i.e.* les complications aiguës et chroniques de la drépanocytose) étaient recherchées, pour évaluer la sévérité de la maladie drépanocytaire. Les atteintes d'organes en rapport avec la drépanocytose étaient renseignées comme suit : fréquence des crises vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation au cours de la dernière année, antécédents de STA documenté, néphropathie (microalbuminurie, protéinurie, insuffisance rénale chronique^{*}), hypertension pulmonaire[†], rétinopathie proliférante,

* L'insuffisance rénale chronique était définie par valeur du DFG <60 mL/min/1,73m².

† L'hypertension pulmonaire était définie par des valeurs de vitesse de régurgitation tricuspide >2,5 m/s (en échocardiographie), ou de pression artérielle pulmonaire moyenne ≥25 mmHg (en cathétérisme cardiaque droit).

vasculopathie cérébrale (AVC ischémique patent ou latent, AVC hémorragique), ulcère de jambe, priapisme, ostéonécrose aseptique, et lithiase vésiculaire. La prise au long cours d'acide folique, d'hydroxyurée ainsi que la nécessité d'un programme d'échange transfusionnel étaient également recueillies. Les antécédents médicaux non liés au syndrome drépanocytaire majeur tels un tabagisme ou un alcoolisme chronique, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), des antécédents cardiaques (hypertension artérielle, syndrome coronarien, valvulopathie, trouble du rythme), un diabète, une hémopathie ou un cancer, une cirrhose ou une maladie veineuse thrombo-embolique étaient recueillis.

2.3.2 Séjour à l'hôpital et en réanimation

Pour chaque épisode, les données clinico-biologiques à l'admission à l'hôpital et en réanimation étaient recueillies, ainsi que durant le séjour en réanimation autant que besoin. Seules les moins bonnes valeurs des données cliniques et biologiques par jour étaient retenues. Les données cliniques comprenaient la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la pression artérielle, la saturation pulsée en oxygène (SpO₂), la température corporelle, le volume et l'aspect des expectorations, et l'évaluation visuelle analogique (EVA) de la douleur. Les données biologiques comprenaient le taux d'hémoglobine (g/dl), le taux de réticulocytes (nb/mm³), le taux de globules blanc (/mm³), le taux de plaquettes (/mm³), le pourcentage d'hémoglobine fœtale HbF (%), la bilirubinémie (μmol/L), le taux de lactate déshydrogénase LDH (UI/L), le taux d'alanine aminotransférase ALAT (UI/L), et d'aspartate aminotransférase ASAT (UI/l), les données de la gazométrie artérielle (pH, PaO₂ (mm Hg), FiO₂ (%), PaCO₂ (mmHg), HCO₃⁻ (mmol/l)), la créatininémie, et la présence d'un pathogène dans les prélèvements respiratoires en cas de STA. Pour les patients homozygotes, le taux le plus bas d'HbS obtenu après transfusion était recueilli.

Les données de la radiographie de thorax à l'admission en réanimation et durant le séjour étaient recueillies, en portant une attention particulière à l'existence d'une pneumopathie bilatérale et d'un épanchement pleural associé.

La survenue des défaillances d'organe à l'admission ou au cours du séjour en réanimation était notée. Une insuffisance respiratoire aiguë était définie par une SpO₂ < 90% en air ambiant, une fréquence respiratoire > 30 par minute, ou la nécessité de ventilation mécanique. Un état de choc était défini par une hypotension artérielle (*i.e.* diminution d'au moins 40 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport à l'état de base ou pression artérielle systolique < 90 mmHg) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté.(28) Une insuffisance rénale aiguë était définie par une augmentation absolue de la créatininémie

$\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ ou relative $\geq 1,5$ fois sa valeur de base.(29) Enfin, une défaillance multi-viscérale était définie par l'existence d'au moins trois défaillances d'organe.

La gravité des épisodes était évaluée par l'indice de gravité simplifié (IGS II) (30), ainsi que par le score SOFA (31) à l'admission en réanimation et à 48h. Le cas échéant, la cause du décès était explorée dans la mesure du possible.

L'évaluation de la douleur était réalisée selon la procédure présentée en annexe 2 à l'aide de l'EVA (12), le score de douleur multi-site (15), l'échelle de douleur neuropathique DN4 (14) et l'échelle de comportement douloureux (BPS) (13) pour les patients non communicants.

La tolérance des antalgiques était évaluée selon le protocole présenté en annexe 2 par l'échelle de sédation, l'échelle de respiration, les manifestations neuropsychiques (hallucinations, confusion), les manifestations oculaires (diplopie, nystagmus), les manifestations musculaires (clonies), les manifestations digestives (transit, nausées, vomissements), les manifestations cutanées (prurit, rash cutané), la rétention d'urine, ou autres.

Enfin, étaient recueillis les doses consommées d'opioïdes (mg équivalents morphine), de paracétamol (g), de néfopam (mg), de kétamine (mg), durant l'ensemble du séjour en réanimation, le recours à une transfusion ou à une exsanguino-transfusion et le nombre de culots transfusés avant l'admission en réanimation et en réanimation, le recours à une suppléance d'organe (ventilation mécanique, épuration extrarénale, drogues vasoactives, assistance circulatoire) et leur durée, la mortalité en réanimation et à l'hôpital.

2.4. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient :

- d'une part de décrire les pratiques concernant les traitements antalgiques utilisés au cours des CVO hyperalgiques et du STA.
- d'autre part de décrire les effets indésirables liés aux différents traitements antalgiques administrés durant le séjour en réanimation, à partir des feuilles de surveillance infirmière et des visites médicales pluriquotidiennes : fréquence cardiaque (FC), pression artérielle (PA), fréquence respiratoire (FR), oxymétrie de pouls (SaO_2), échelle de tolérance respiratoire, échelle de sédation (EDS) (annexe 2), manifestations neuropsychiques (hallucinations, confusion, somnolence, vertige), manifestations oculaires (diplopie, nystagmus), manifestations musculaires (clonies), manifestations digestives (transit, nausées, vomissements), manifestations cutanées (prurit, rash cutané), cytolysé hépatique, rétention aiguë d'urines, dose totale d'opioïdes (mg d'équivalent morphine) consommée en

réanimation. Par ailleurs, les critères de santé habituellement recueillis chez les patients drépanocytaires hospitalisés en réanimation étaient le recours à la transfusion ou exsanguino-transfusion et le nombre de culots transfusés avant l'admission en réanimation et en réanimation, la durée de ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital et enfin la mortalité en réanimation et à l'hôpital.

2.5. Traitement statistique

Les variables ont été exprimées en médiane (interquartile 25-75) pour les variables quantitatives, et en nombre (pourcentage) pour les variables catégorielles. Les données démographiques, cliniques et paracliniques ont fait l'objet d'une analyse descriptive sur la population globale. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la douleur mesurée par différentes échelles. Les critères de jugements secondaires étaient la mesure de l'épargne morphinique éventuelle liée à l'administration de la kétamine, la description des effets indésirables liés aux différents antalgiques, et différents critères de santé (dose d'opioïdes; transfusion; durée de ventilation mécanique; durée d'hospitalisation et statut vital en réanimation et à l'hôpital).

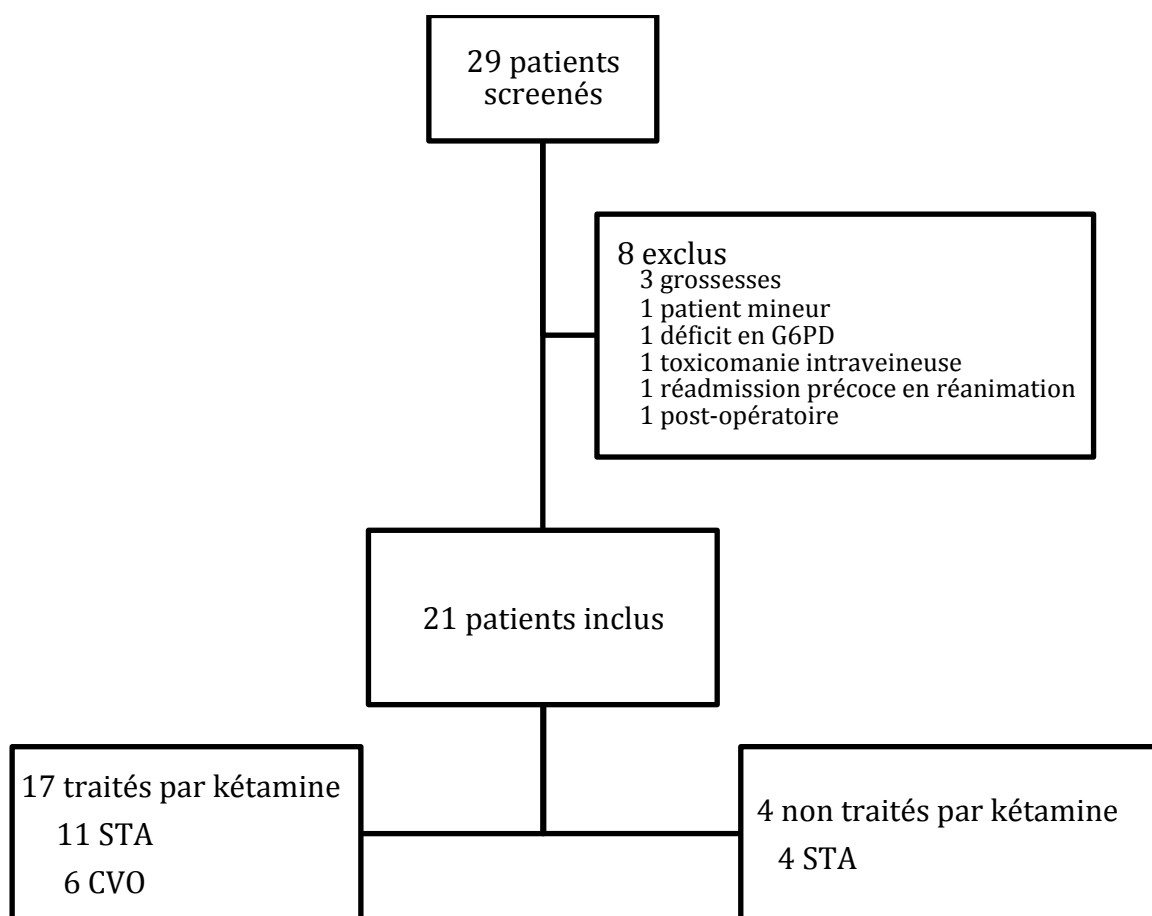
2.6. Sur le plan éthique et réglementaire

Cette étude a été qualifiée d'étude observationnelle par le Comité de Protection des Personnes Ile de France V lors de sa séance du 8 janvier 2016 (numéro 16115).

3. Résultats

Entre janvier et juin 2017, 29 patients ont été admis dans le service pour un STA ou une CVO hyperalgique, et 21 ont été inclus dans l'étude. Aucun patient n'a refusé de participer à l'étude. Les motifs de non inclusion (n=8) étaient une grossesse (n=3), un antécédent de toxicomanie intraveineuse (n=1), un déficit en G6PD (n=1), un patient mineur (n=1), une réadmission précoce en réanimation (n=1), et une prise en charge postopératoire (n=1) (**Figure 1**).

Figure 1. Diagramme de flux



3.1. Caractéristiques de la maladie drépanocytaire

Le **tableau 1** expose les principales caractéristiques des patients inclus.

L'âge médian était de 29 ans [24 - 31], avec un sexe ratio H/F de 12/9. La quasi-totalité des patients étaient homozygotes S/S (n=19 ; 90%). L'hémoglobinémie de base était de 8 g/dL [7,5 - 8,5]. Les complications chroniques les plus fréquentes de la drépanocytose étaient la maladie lithiasique vésiculaire et la rétinopathie drépanocytaire, présentes respectivement chez 71% et 57% des patients. Tous les patients avaient déjà été hospitalisés pour une CVO, et 90% pour un STA. Enfin, 60% des patients avaient déjà été hospitalisés en réanimation ou en surveillance continue pour une CVO hyperalgique ou un STA. En moyenne, les patients étaient hospitalisés 3 fois par an pour une CVO ou un STA. Plus de deux-tiers des patients (n=15 ; 71%) étaient traités au long cours par hydroxycarbamide.

Tableau 1. Caractéristiques de la maladie drépanocytaire à l'état stable

Sexe ratio, H/F	12/9
Age (années), médiane [IQR]	29 [24 - 31]
Type d'hémoglobinopathie, n (%)	
Drépanocytose homozygote S/S	19 (90)
Drépanocytose hétérozygote composite	2 (10)
SC	1 (5)
S β^+ thalassémie	0
S β^0 thalassémie	1 (5)
SS Alpha-thalassémie	1 (5)
Origine ethnique	
Afrique Sub-Saharienne	16 (76)
Afrique du Nord	1 (5)
Antilles-Guyane	3 (14)
Bassin Méditerranéen	0
Autres	1 (5)
Hémoglobinémie de base (g/dL), médiane [IQR]	8 [7.5 - 8.5]
ATCD complication aiguë, n (%)	
CVO	21 (100)
STA	19 (90)
Hospitalisation en réanimation	12 (60)
AVC	1 (5)
Complication infectieuse	16 (76)
ATCD complication chronique, n (%)	
Insuffisance rénale chronique	1 (5)
Protéinurie ou microalbuminurie	8 (38)
HTAP	2 (10)
Rétinopathie drépanocytaire	12 (57)
Ulcère cutané	1 (5)
Lithiase vésiculaire	15 (71)
Atteinte osseuse	9 (43)
Splénectomie	2 (10)
Cholécystectomie	15 (71)
Autre	6 (29)
ATCD transfusion, n (%)	19 (90)
Traitement au long cours, n (%)	
Hydroxycarbamide	15 (71)
Programme d'échange transfusionnel	9 (43)
Antibiothérapie au long cours	2 (10)
ATCD hors drépanocytose, n (%)	
Tabagisme actif	3 (14)
Alcool	2 (10)
ATCD respiratoire (BPCO, Asthme, TVO ou TVR)	7 (33)
ATCD cardiaque	6 (21)
HTA	0
Diabète	0
Cirrhose	1 (5)
ATCD thrombo-embolique	1 (5)

Abréviations : ATCD : Antécédent ; CVO : crise vaso-occlusive ; STA : syndrome thoracique aigu ; BPCO : broncho-pneumopathie obstructive ; HTA : hypertension artérielle ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; TVR : trouble ventilatoire restrictif.

3.2. Description de la crise drépanocytaire

La durée médiane entre le début de la crise drépanocytaire et l'admission des patients à l'hôpital était de 1 jour [0 - 1,25]. Un patient était déjà hospitalisé lors de la survenue de la crise drépanocytaire.

La majorité des patients (n=18 ; 86%) avait pris un traitement antalgique dans les 15 jours précédant l'admission, dont 56% en automédication. Le traitement antalgique le plus fréquemment utilisé était le paracétamol (n=15 ; 83%) seul ou associé à la codéine (n=7). Il faut noter que 7 patients (39%) avaient reçu de la morphine par voie intraveineuse lors d'un premier passage aux urgences.

Un facteur déclenchant à la CVO ou au STA était retrouvé dans 52% des cas (n=11), incluant une infection (n=6 ; 29%) ou une exposition au froid (n=3; 14%). (**Tableau 2**)

Les signes et symptômes cliniques de la crise drépanocytaire sont détaillés dans le **tableau 3**. A l'admission à l'hôpital, 95% des patients avaient des douleurs osseuses ou articulaires, et 38% avaient une douleur thoracique. Seuls 15% des patients (n=3) présentaient une dyspnée, et 1 patient était fébrile. L'examen physique ne révélait que rarement une anomalie à l'auscultation pulmonaire (n=2 ; 10%). Finalement, seuls 16% des patients (n=5) nécessitaient l'administration d'oxygène. Le motif initial de consultation aux urgences était donc principalement une CVO (n=15 ; 71%), et la majorité des patients (n=12 ; 57%) étaient admis en secteur conventionnel de médecine. Ainsi, avant l'admission en réanimation, les patients venaient majoritairement d'un service d'hospitalisation de l'hôpital (n=12 ; 57%). La durée médiane d'hospitalisation avant la réanimation était de 3 jours [2 - 4]. Une admission directe en réanimation concernait 6 patients (29%), pour un STA (n=3) ou une CVO hyperalgique (n=3).

A l'admission en réanimation, un STA était diagnostiqué chez 15 patients (71%). Les symptômes présents à l'admission en réanimation, présentés dans le **tableau 3**, étaient une dyspnée (n=17 ; 81%), une douleur thoracique (n=14 ; 67%), une douleur d'un membre (n=14 ; 67%), et une fièvre (n=10 ; 48%). La fréquence respiratoire était de 28 par minute [22 - 37]. Une anomalie à l'auscultation pulmonaire était présente chez 14 patients (67%) : râles crépitants (n=11; 52%), souffle tubaire (n=5 ; 24%) et diminution du murmure vésiculaire (n=9 ; 43%). La toux était présente chez seulement 2 patients (10%) et le classique crachat jaune d'or chez 2 patients (10%). Une détresse respiratoire était retrouvée chez 4 patients (19%).

Tableau 2. Facteur déclenchant de la crise drépanocytaire

Facteur déclenchant identifié, n (%)	11 (52)
Infection	6 (55)
Déshydratation	0
Traumatisme	0
Effort physique intense	0
Exposition au froid	3 (27)
Autre	2 (18)

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des patients à l'admission aux urgences et en réanimation

	Aux urgences	En réanimation
Motif d'admission : CVO, n (%)	15 (71)	7 (33)
Motif d'admission : STA, n (%)	6 (29)	14 (67)
Fréquence cardiaque, batt/min	84 [76 - 98]	115 [91 - 118]
Pression artérielle systolique (mmHg) médiane [IQR]	136 [120 - 143]	134 [115 - 144]
Pression artérielle diastolique (mmHg), médiane [IQR]	80 [70 - 88]	76 [59 - 79]
Température corporelle (°C), médiane [IQR]	36,9 [36,7 - 37,3]	37,3 [36,9 - 38,9]
Fréquence respiratoire (cycle/min), médiane [IQR]	18 [16 - 22]	28 [22 - 37]
SpO2 (%), médiane [IQR]	99 [98 - 100]	96 [94 - 99]
Ventilation en air ambiant, n (%)	16 (84)	1(5)
Douleur ostéo-articulaire, n (%)	20 (95)	14 (67)
Douleur thoracique, n (%)	8 (38)	14 (67)
Dyspnée, n (%)	3 (15)	17 (81)
Toux, n (%)	1 (5)	2 (10)
Expectoration purulente, n (%)	0	0
Expectoration jaune d'or, n (%)	1 (5)	2 (10)
Anomalie auscultatoire, n (%)	2 (11)	14 (67)
Crépitants	1 (5)	11 (52)
Souffle tubaire	0	5 (24)
Diminution murmure vésiculaire	1 (5)	9 (43)
EVA à l'entrée (points), médiane [IQR]		7 [5 - 9]
Score SOFA (points), médiane [IQR]		3 [2 - 4]
Score IGS2 (points), médiane [IQR]		14 [10 - 20]

Abréviations : CVO : crise vaso-occlusive ; STA : syndrome thoracique aigu ; EVA : échelle visuelle analogique ; IGS2 : Index de gravité simplifié ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment.

Les caractéristiques biologiques présentées dans le **tableau 4** mettaient en évidence une hémolyse avec la perte de 1,40 [0,7 - 2] point d'hémoglobine, et un taux de réticulocytes normal à 241000 g/l [181000 - 329200], un taux de LDH à 654 UI/l [468 - 1087], et une hyperbilirubinémie totale à 50 μ mol/L [28 - 80]. Une thrombopénie < 150000 g/l était notée pour 4 patients (19%).

3.3. Evaluation de la douleur

A l'admission en réanimation, les patients présentaient une douleur intense avec une EVA médiane à 7 [5 - 9], et un score de douleur osseuse de 7 [3 - 9], malgré l'administration de morphine par voie intraveineuse. La kétamine a été administrée chez 13 patients (76%) le jour de l'admission en réanimation, et chez 17 patients (81%) durant le séjour en réanimation. La posologie moyenne de kétamine était de $0,06 \pm 0,02$ mg/Kg/h (médiane 0,06 [0,05 - 0,07] mg/Kg/h), pour une durée médiane de 3 jours [3 - 4].

L'évolution au cours du séjour en réanimation de l'EVA, de la consommation de morphine et des doses de kétamine est détaillée **figure 2** pour chaque patient. Au 4^{ème} jour, seul 1 patient (5%) encore hospitalisé en réanimation présentait une douleur intense (EVA > 5). Les doses de morphine sont restées modérées pendant le séjour en réanimation avec une dose poids journalière toujours inférieure à 1 mg/Kg/J (moyenne $0,60$ mg/Kg/J $\pm 0,26$; médiane 0,43 mg/Kg/J [0,24 - 0,44]). Les valeurs des différentes échelles et scores de douleur durant les 5 premiers jours sont présentées dans le **tableau 5**. Il y avait peu de douleurs neuropathiques, puisque seul 1 patient (5%) avait un score DN4 supérieur à 4 et a bénéficié d'un traitement spécifique par gabapentine. Enfin, 5 patients (24%) ont nécessité l'adjonction d'un neuroleptique. Aucun patient n'a reçu de stéroïdes, d'AINS, de MEOPA ou d'anesthésie locorégionale.

Tableau 4. Caractéristiques biologiques et radiologiques des patients à l'admission en réanimation

Nouvel infiltrat pulmonaire à la radiographie de thorax, n (%)	16 (76)
pH, médiane [IQR]	7,36 [7,35 - 7,39]
PaO ₂ (mmHg), médiane [IQR]	91 [83 - 109]
PaCO ₂ (mmHg), médiane [IQR]	44 [42 - 53]
Débit O ₂ (L/min), médiane [IQR]	3 [2 - 5,75]
Leucocytes (G/l), médiane [IQR]	17 [11,7 - 21,8]
Hémoglobine (g/dL), médiane [IQR]	6,8 [6 - 7,5]
Delta hémoglobine* (point), médiane [IQR]	1,4 [0,7 - 2]
Plaquettes (G/l), médiane [IQR]	306 [216 - 425]
Réticulocytes (G/l), médiane [IQR]	241 [181 - 329]
LDH (UI/l), médiane [IQR]	654 [468 - 1087]
Bilirubine (μmol/L), médiane [IQR]	50 [28 - 80]
Caractéristiques des infections documentées, n (%)	
Pulmonaire	8 (38)
Flore polymorphe	8 (38)
<i>SARM</i>	1 (5)
<i>SAMS</i>	1 (5)
<i>Staphylocoque coagulase négative</i>	1 (5)
Virale	1 (5)
Angiocholite	1 (5)
<i>Enterobater cloacae</i>	1 (5)
Infection à Parvovirus B19	2 (10)

Abréviations : SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ; SAMS : *Staphylococcus aureus* méthicilline sensible.

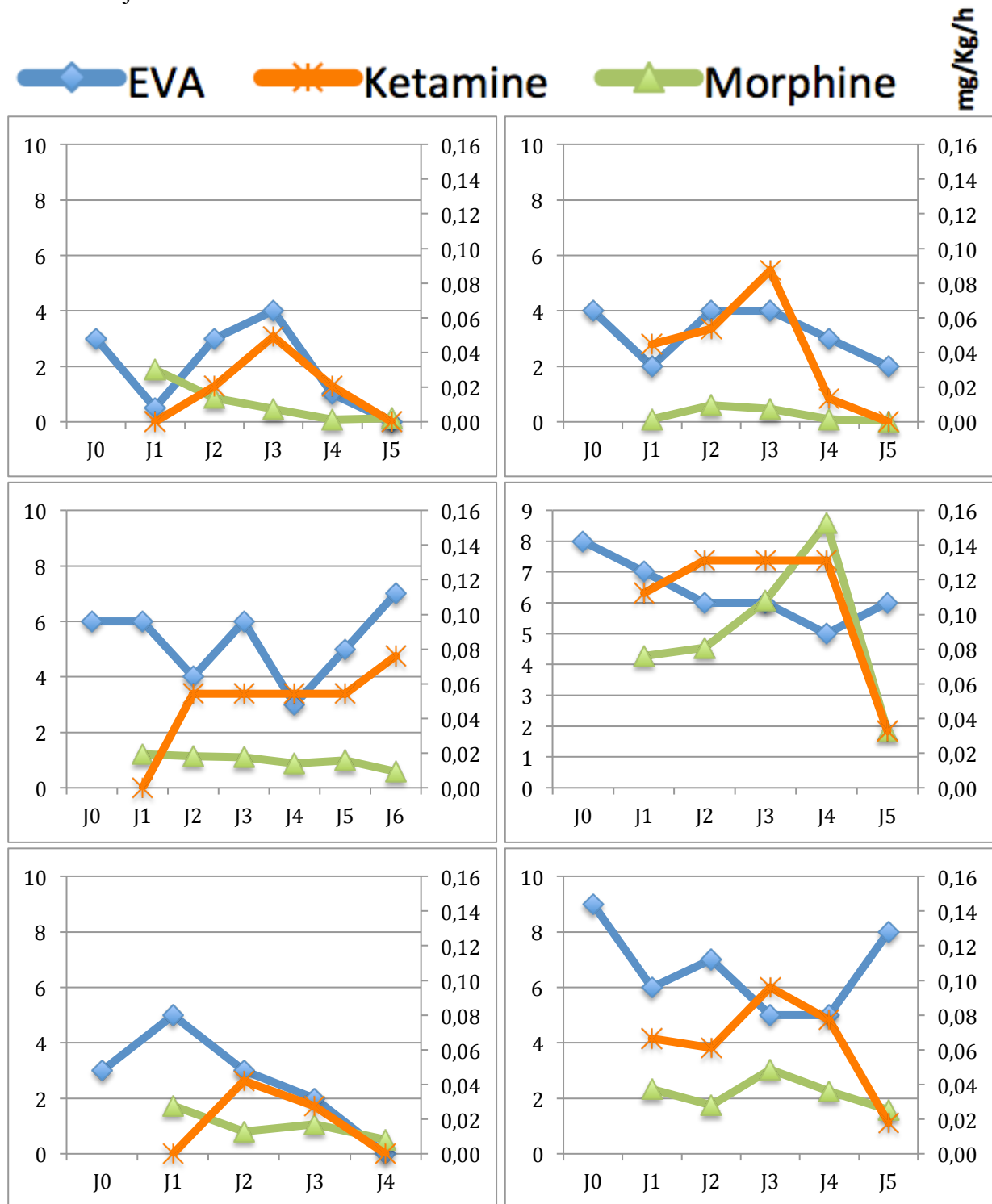
* Delta hémoglobine représente la différence entre l'hémoglobinémie à l'admission en réanimation et l'hémoglobinémie à l'admission à l'hôpital

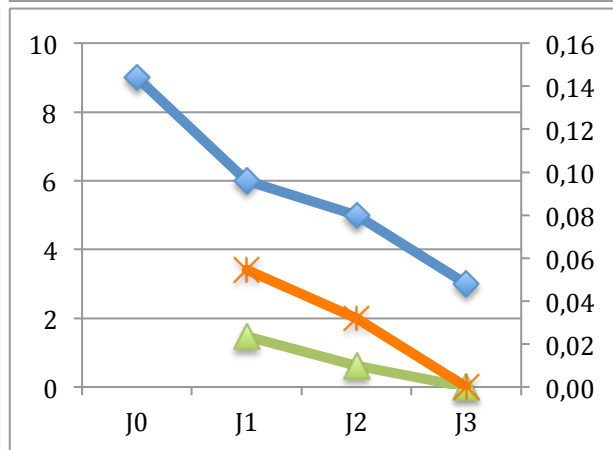
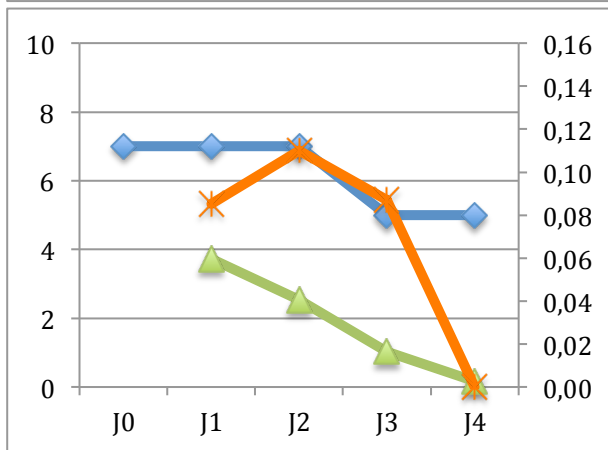
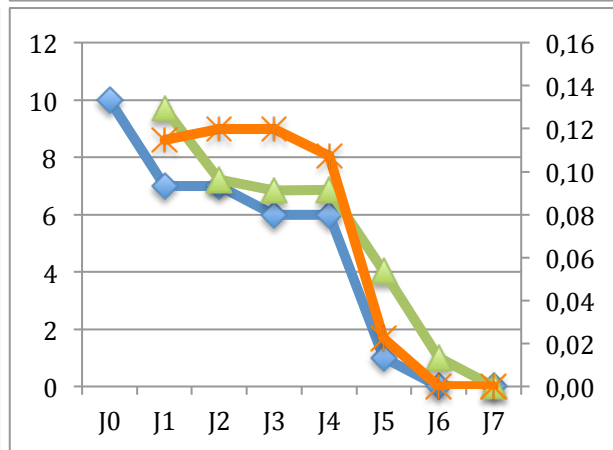
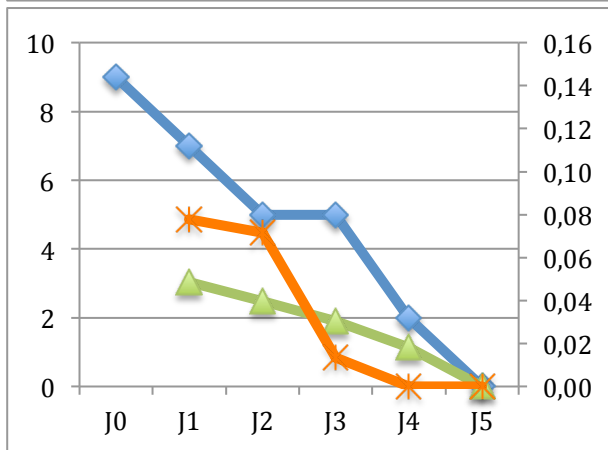
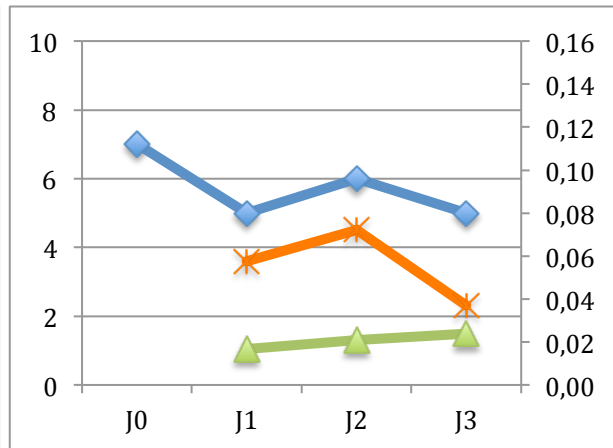
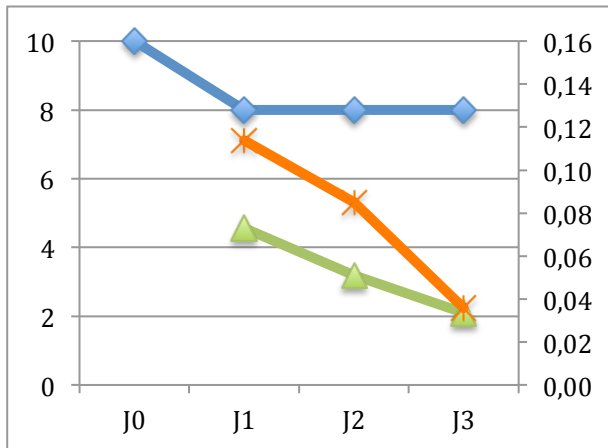
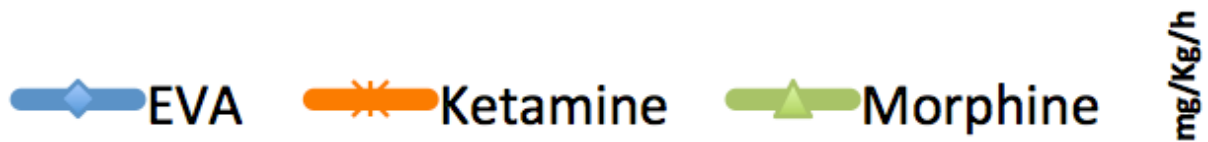
Tableau 5. Évaluation de la douleur selon les différents scores

	J1	J2	J3	J4	J5
EVA, médiane [IQR]	6 [4 - 7]	4,5 [3 - 6]	4 [3 - 5]	3 [1 - 4,75]	1,5 [0 - 5]
Douleur multi-site, médiane [IQR]	7 [3 - 9]	6 [2 - 7,5]	3 [1 - 5]	2 [0,25 - 2]	4 [2 - 5]
DN4, médiane [IQR]	1 [3 - 9]	2 [2 - 7,5]	1 [1 - 5]	1 [0,25 - 2]	2 [1 - 2]

Abréviations : EVA : Échelle visuelle analogique. DN4 : Douleur neuropathique 4.

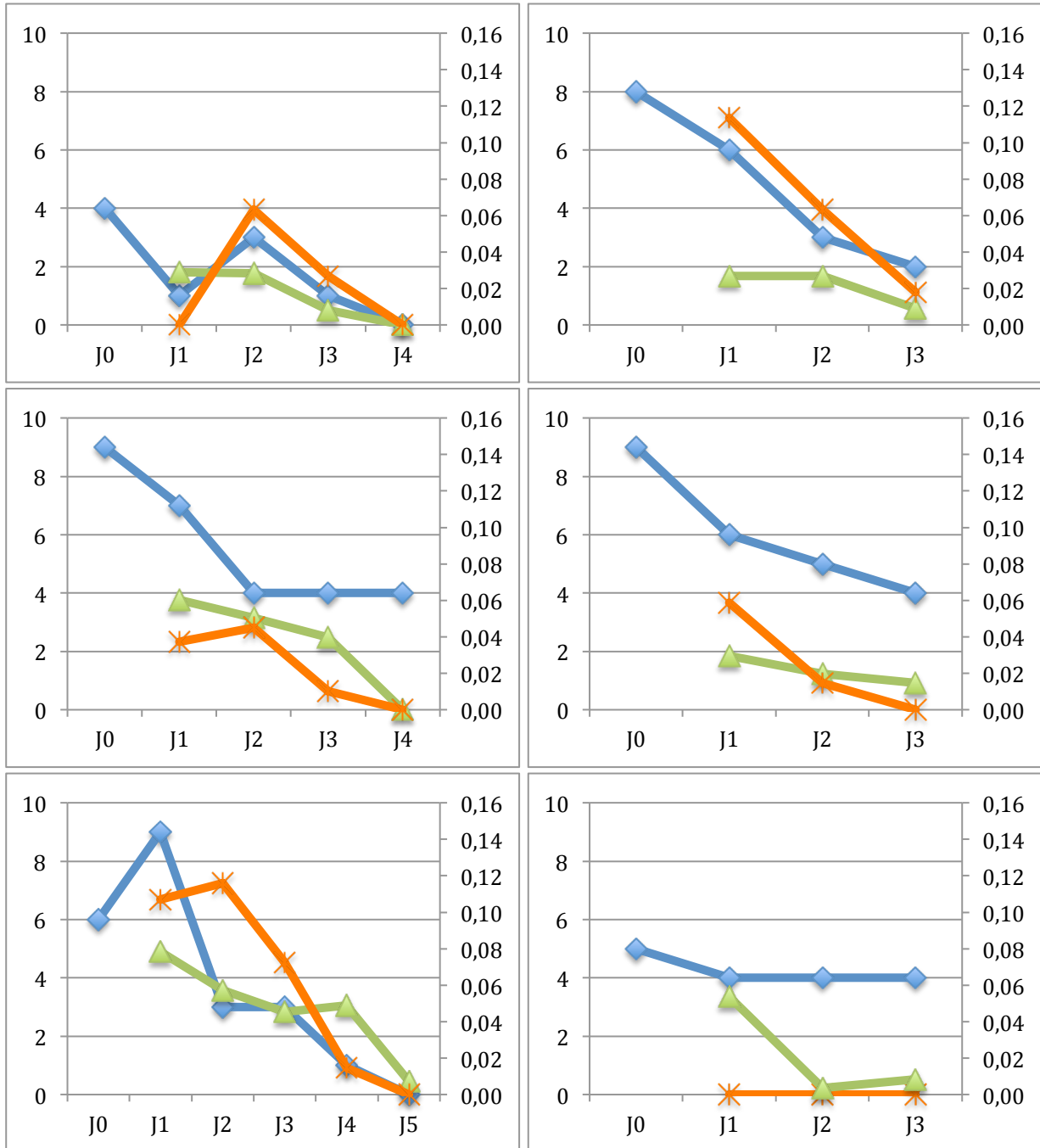
Figure 2. Évolution de l'EVA et des doses de kétamine et de morphine pour chaque patient au cours du séjour en réanimation





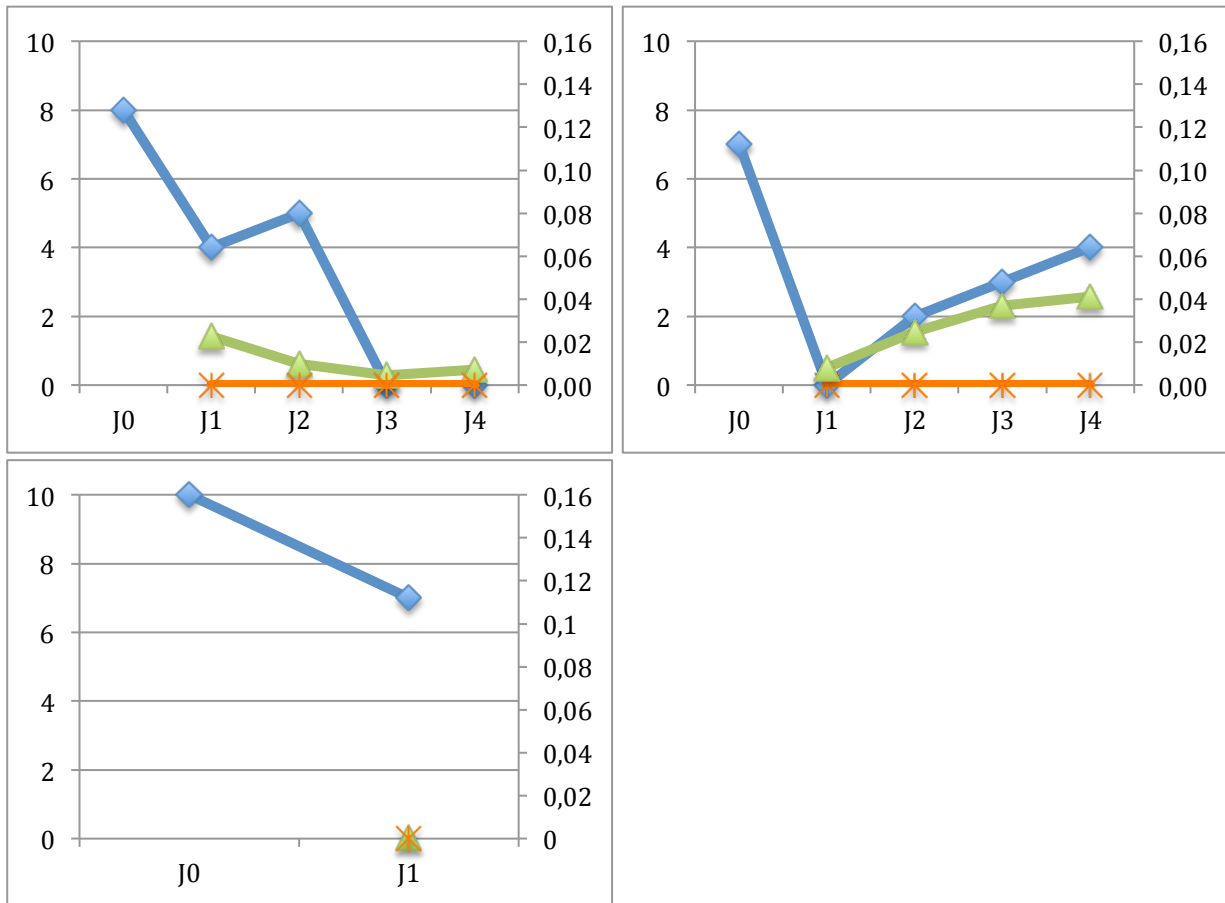
◆ EVA
 ✱ Ketamine
 ▲ Morphine

mg/kg/h



◆ EVA
 ✱ Ketamine
 ▲ Morphine

mg/kg/h

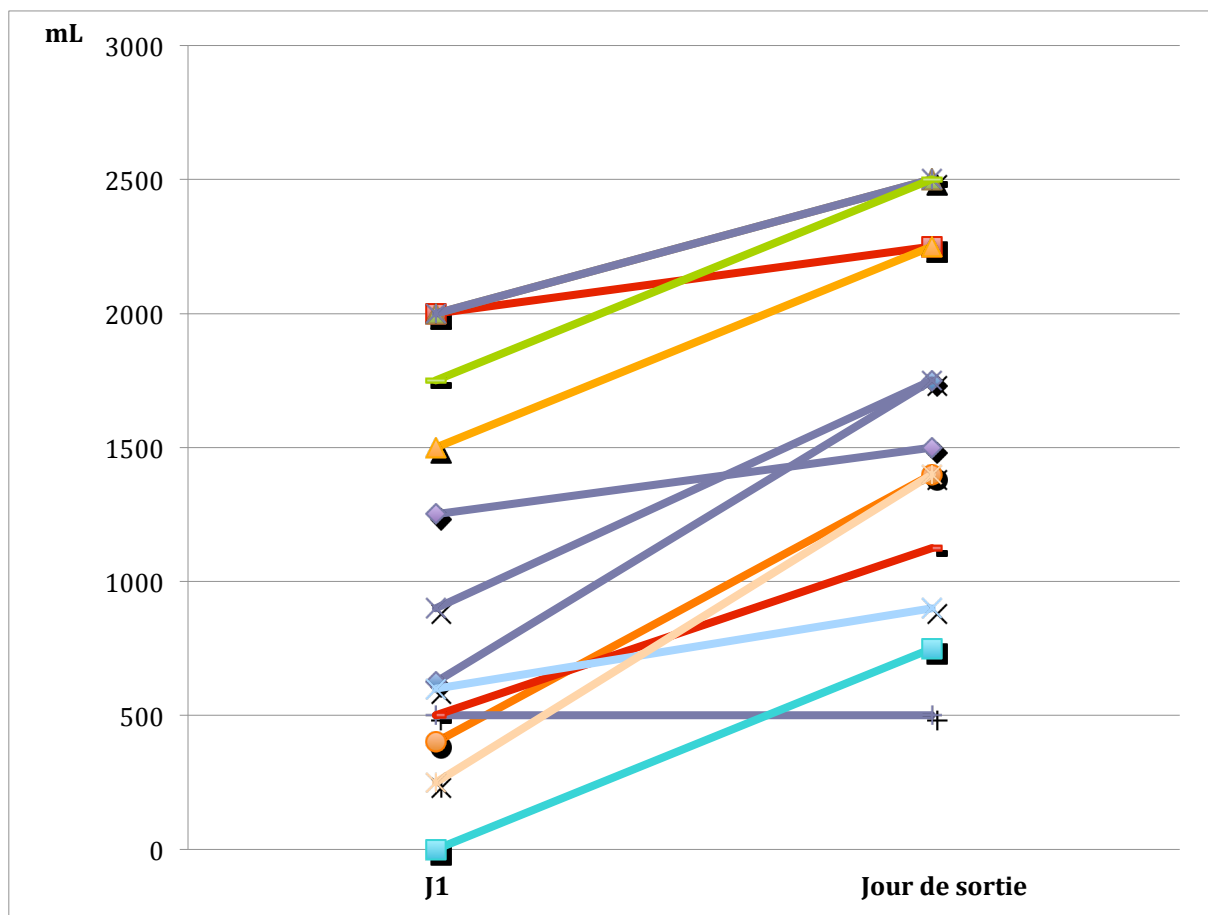


L'EVA était recueillie toutes les 4h ou de façon plus rapprochée en cas de titration morphinique, et consignée dans le dossier paramédical. Les consommations de morphine et de kétamine étaient relevées toutes les 4h et consignées dans le dossier paramédical.

3.4. Évaluation respiratoire

Tous les patients ont reçu une oxygénothérapie nasale à un débit de 2 L/min [1,75 - 2,75] ; 1 patient (5%) a reçu de l'oxygène humidifié à haut débit, et 1 patient (5%) a développé une défaillance respiratoire avec nécessité d'une ventilation invasive. Les patients ont tous été traités par kinésithérapie respiratoire avec spirométrie incitative. La différence de capacité vitale entre l'admission et la sortie de réanimation (données disponibles pour 14 patients) était de 700 mL [350 - 825]. (Figure 3)

Figure 3. Capacité vitale des patients à J1 et le jour de leur sortie de réanimation



3.5. Complications et effets secondaires liés au traitement antalgique

Les effets secondaires de la morphine étaient peu fréquents. Les patients présentaient un score de sédation et un score de respiration à 0/4. Par ailleurs, 4 patients (19%) ont présenté un globe vésical et 2 patients (10%) des nausées. Il n'a pas été noté d'effet secondaire neuropsychiatrique (hallucination ou agitation). Un traitement antihypertenseur *de novo* a été introduit chez 3 patients (14%). Il n'a pas été noté d'effets secondaires de la kétamine.

3.6. Étiologie de la crise drépanocytaire

La très grande majorité des patients (n=17 ; 81%) a reçu une double antibiothérapie par voie intraveineuse, associant céfotaxime et spiramycine. Une infection bactérienne a été documentée chez 10 patients (48%) (**tableau 4**), principalement pulmonaire. Une infection à *Parvovirus B19* a été documentée chez 2 patients (10%).

3.7. Évolution en réanimation

Un patient (5%) a développé un syndrome de défaillance multi viscérale le jour de son admission en réanimation, ayant nécessité l'administration d'une ventilation mécanique et d'amines vasopressives. Ce patient est décédé en réanimation.

Un autre patient (5%) a développé une insuffisance rénale aiguë résolutive sans recours à l'EER.

Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient respectivement de 4 jours [3 - 5] et 11 jours [8 - 12].

4. Discussion

Dans cette étude, nous avons décrit la prise en charge thérapeutique de la douleur, en s'attachant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la kétamine chez les patients ayant un syndrome drépanocytaire majeur hospitalisés en réanimation pour une CVO hyperalgique ou un STA. Il n'existe en effet que peu de données dans la littérature concernant l'utilisation de kétamine dans la prise en charge antalgique des patients drépanocytaires en dehors de quelques cas cliniques.

4.1. Limites de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limites.

Il s'agit d'une étude observationnelle, sans groupe contrôle et avec un nombre limité de patients recrutés sur une période courte de 6 mois.

Cette étude était monocentrique, et conduite dans un centre de référence expert dans la prise en charge des patients drépanocytaires. Les résultats pourraient donc ne pas être généralisables à l'ensemble des services susceptibles d'accueillir de tels patients, même si les recommandations françaises pour la prise en charge de la drépanocytose permettent d'homogénéiser les pratiques médicales.

Il s'agit d'une étude pilote et des études complémentaires seront nécessaires afin de pouvoir de conclure à une épargne morphinique et à la diminution des effets secondaires de la morphine grâce à l'utilisation de kétamine.

4.2. Effets secondaires de la morphine

Dans cette première étude prospective la kétamine était utilisé en complément lorsque les doses de morphine étaient importantes et risquaient d'entraîner des effets indésirables tels qu'une bradypnée, une somnolence, un globe vésical...

Par l'hypoventilation, les désaturations et l'inhibition de la toux qu'elle entraîne, la morphine pourrait être responsable d'une majoration de l'hypoxie, notamment en cas de STA.(32)(33)(34) L'hypoxie favoriserait la falciformation et l'inflammation, qui peut en retour majorer les douleurs et donc la consommation de morphine, faisant entrer le patient dans un cercle vicieux.(7)(35) Pour lutter contre cette hypoventilation, il est recommandé de faire bénéficier les patients de kinésithérapie respiratoire et de spirométrie incitative, qui a pour but de lutter contre les atélectasies et de favoriser le recrutement alvéolaire, et qui pourrait chez l'enfant diminuer l'incidence du STA. (5)(36)(37)(38)

Dans notre étude, tous les patients ont pu bénéficier de kinésithérapie respiratoire et de

spirométrie incitative. Cela a permis d'augmenter la capacité vitale des patients pendant le séjour en réanimation (**figure 3**). Le recours complémentaire à la ventilation non invasive pourrait être une alternative, mais sa place doit encore être précisée au cours du STA de l'adulte.(15)

La morphine est métabolisée par le foie mais éliminée par le rein. Certains métabolites de la morphine (notamment le M-6 glucuronide) sont actifs. Il existe alors un risque d'accumulation certain lorsqu'elle est utilisée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Or les patients drépanocytaires sont à risque de développer une insuffisance rénale chronique du fait de la néphropathie drépanocytaire présente chez 80% des patients de plus de 60 ans. Une insuffisance rénale aiguë peut également survenir pendant le séjour en réanimation chez 10% des patients.(7) L'utilisation de la morphine chez ces patients doit donc être strictement encadrée et surveillée car à fort risque de surdosage.

4.3. Évaluation et contrôle de la douleur

L'évaluation de la douleur chez les patients drépanocytaires est difficile. La douleur touchant plusieurs sites et pouvant varier dans le temps, l'échelle numérique est imparfaite, bien qu'indispensable pour l'évaluation pluriquotidienne de la douleur et pour guider le clinicien pour la prise en charge antalgique. Nous avons donc également utilisé dans notre étude un score de douleur osseuse multi-site nous permettant d'apprécier plus distinctement les douleurs des patients, en précisant le nombre de sites douloureux, l'intensité de la douleur à chaque site et leur topographie.

La difficulté à évaluer la douleur chez les patients drépanocytaires s'explique également par la fréquente anxiété qui s'associe aux douleurs à l'occasion d'une hospitalisation pour une CVO ou un STA, et d'autant plus en réanimation. Hors cette anxiété concoure à la chronicisation des douleurs.(39)

Dans notre étude, la très grande majorité des patients avait des douleurs intenses et ont eu recours à la kétamine, témoignant de la difficulté de soulager efficacement les patients drépanocytaires en crise avec les antalgiques usuels.(40) Cette difficulté à contrôler ces douleurs peut avoir plusieurs explications. Tout d'abord, les patients étaient hospitalisés plusieurs fois par an depuis leur naissance pour ces accès douloureux et sont alors exposés dès leur plus jeune âge aux morphiniques.(41) Ils ont donc une accoutumance aux opiacées, les exposants alors à des doses croissantes de morphiniques.(42) Or les effets hyperalgésiques de la morphine ont été démontrés, entraînant une hypersensibilisation aux stimuli douloureux et une allodynie.(43) Ainsi, la douleur des patients est de plus en plus intense, et devient donc difficile à traiter. De plus, du fait de la localisation articulaire des douleurs, chaque

mouvement est susceptible de redéclencher une crise douloureuse, conduisant alors à une nouvelle consommation d'antalgique. Enfin, il existe des mécanismes adaptatifs chez les patients présentant une douleur conduisant à une sensibilisation centrale à la douleur.(41)(44) Cette sensibilisation centrale a pour conséquence de chroniciser la douleur.(45)

Il est donc indispensable chez les patients drépanocytaires de contrôler au mieux les douleurs. Cela passe par la diminution de la fréquence des crises qui peut être obtenue par des mesures hygiéno-diététiques, une prophylaxie anti-infectieuse, un traitement de fond par hydroxyurée, ou encore un programme d'échange transfusionnel.(5)(46)(47) Cela passe également par la diminution de l'intensité des crises douloureuses et la prise en charge de toutes les composantes nociceptives. Dans notre étude, seul un patient présentait une douleur aiguë neuropathique selon les critères du score DN4. Pourtant, il semblerait que ces douleurs neuropathiques participent à impacter négativement la qualité de vie des patients drépanocytaires.(48)(49) Certaines équipes ont testé l'utilisation de prégabaline, un antalgique spécifique des douleurs neuropathiques, qui a fait la preuve de son efficacité.(50). Les bénéfices de ce traitement pour les patients drépanocytaires semblent encourageants, puisqu'ils présenteraient moins de douleurs chroniques, et bénéficieraient d'une meilleure qualité de vie.(51)

4.4. Intérêt et mécanisme d'action de la kétamine

La kétamine est un anti-hyperalgésique de la famille des antagonistes aux récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces récepteurs, ubiquitaires dans le système nerveux central, se retrouvent particulièrement dans les structures impliquées dans la nociception. Ces récepteurs NMDA, lorsqu'activés par les opioïdes, sont impliqués dans les phénomènes d'accoutumance et d'hyperalgésie. La kétamine, en inhibant les récepteurs anti-NMDA, permet de prévenir ces phénomènes.(52)

Son efficacité a été bien démontrée dans le contexte péri-opératoire en association avec les opioïdes. Dans ce contexte, la kétamine permet une épargne morphinique et ainsi une diminution des effets secondaires de la morphine. La kétamine a également des propriétés anti-hyperalgésiques.(22)(53)(54) Toutes ces propriétés font de la kétamine un parfait complément aux opioïdes en péri-opératoire, et semblent pertinentes dans l'analgésie multimodale dont pourraient bénéficier les patients drépanocytaires.

Dans une étude évaluant les hospitalisations de patients drépanocytaires hospitalisés pour CVO entre 1998 et 2002, les scores de douleur (EVA) étaient encore supérieurs à 7 au 4^{ème} jour en moyenne et supérieurs à 6 le jour de la sortie.(55) Dans notre étude, seul 1 patient avait encore au 4^{ème} jour un score de douleur supérieur à 5, ce qui suggère que l'association

morphine et kétamine est satisfaisante pour soulager les patients drépanocytaires. Aucune étude publiée ne rapporte les consommations de morphine.

De plus, il a été démontré chez des patients opérés d'une chirurgie thoracique que des doses faibles de kétamine, lorsqu'elles étaient associées à une PCA de morphine, permettaient de diminuer la consommation de morphine et surtout diminuaient les désaturations. La baisse du volume expiratoire maximum en 1 seconde était également moins marquée dans le groupe kétamine.(56) Ainsi, la kétamine pourrait permettre chez le patient drépanocytaire de lutter contre les effets secondaires respiratoires de la morphine et éviter l'installation du cercle vicieux.

Malheureusement, la kétamine est peu utilisée en dehors du péri-opératoire et de la réanimation du fait de ses effets secondaires. Dans notre étude, aucun patient n'a présenté d'effet indésirable notamment d'hallucination imputable à la kétamine. En effet, ces effets indésirables survenaient lors d'utilisation de la kétamine à dose hypnotique. Or les effets anti-hyperalgésiques sont présents à des doses bien moindres, rendant l'utilisation de la kétamine bien plus sûre dans cette indication.(57)

La kétamine a été utilisée dans un service d'urgences en association avec la morphine pour les patients traumatisés présentant une douleur sévère. Elle a permis une diminution des doses de morphine sans effets indésirables graves.(58) Son utilisation «en routine» pourrait donc être envisagée chez les patients drépanocytaires.

5. Conclusion

Ce travail décrivant les pratiques de prise en charge thérapeutique de la douleur permet d'évaluer l'intérêt de la kétamine associée à la morphine dans le traitement de la CVO hyperalgique ou du STA. L'analgésie obtenue est satisfaisante et dénuée d'effets indésirables dans la population étudiée. Les perspectives pour compléter ce travail sont de comparer les doses de morphine et l'évolution des échelles et scores de douleurs de notre population (avec utilisation de la kétamine) à celles d'une cohorte historique de patients drépanocytaires admis en réanimation pour un STA (sans utilisation «courante» de la kétamine).

BIBLIOGRAPHIE

1. Serjeant GR. The clinical features of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1993 Mar;6(1):93–115.
2. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med.* 1991 Jul 4;325(1):11–6.
3. Powars DR, Weiss JN, Chan LS, Schroeder WA. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood.* 1984 Apr;63(4):921–6.
4. Bartolucci P, Brugnara C, Teixeira-Pinto A, Pissard S, Moradkhani K, Jouault H, et al. Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis. *Blood.* 2012 Oct 11;120(15):3136–41.
5. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne.* 2015 May 11;36(5 Suppl 1):5S3-84.
6. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1997 Mar 1;89(5):1787–92.
7. Cecchini J, Lionnet F, Djibré M, Parrot A, Stojanovic KS, Girot R, et al. Outcomes of adult patients with sickle cell disease admitted to the ICU: a case series*. *Crit Care Med.* 2014 Jul;42(7):1629–39.
8. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2254–65.
9. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1855–65.
10. Thuong M. [Sedation and analgesia assessment tools in ICU patients]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008 Aug;27(7–8):581–95.
11. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013 Jan;41(1):263–306.
12. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet Lond Engl.* 1974 Nov 9;2(7889):1127–31.
13. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* 2001 Dec;29(12):2258–63.
14. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain.* 2004 Apr;108(3):248–57.

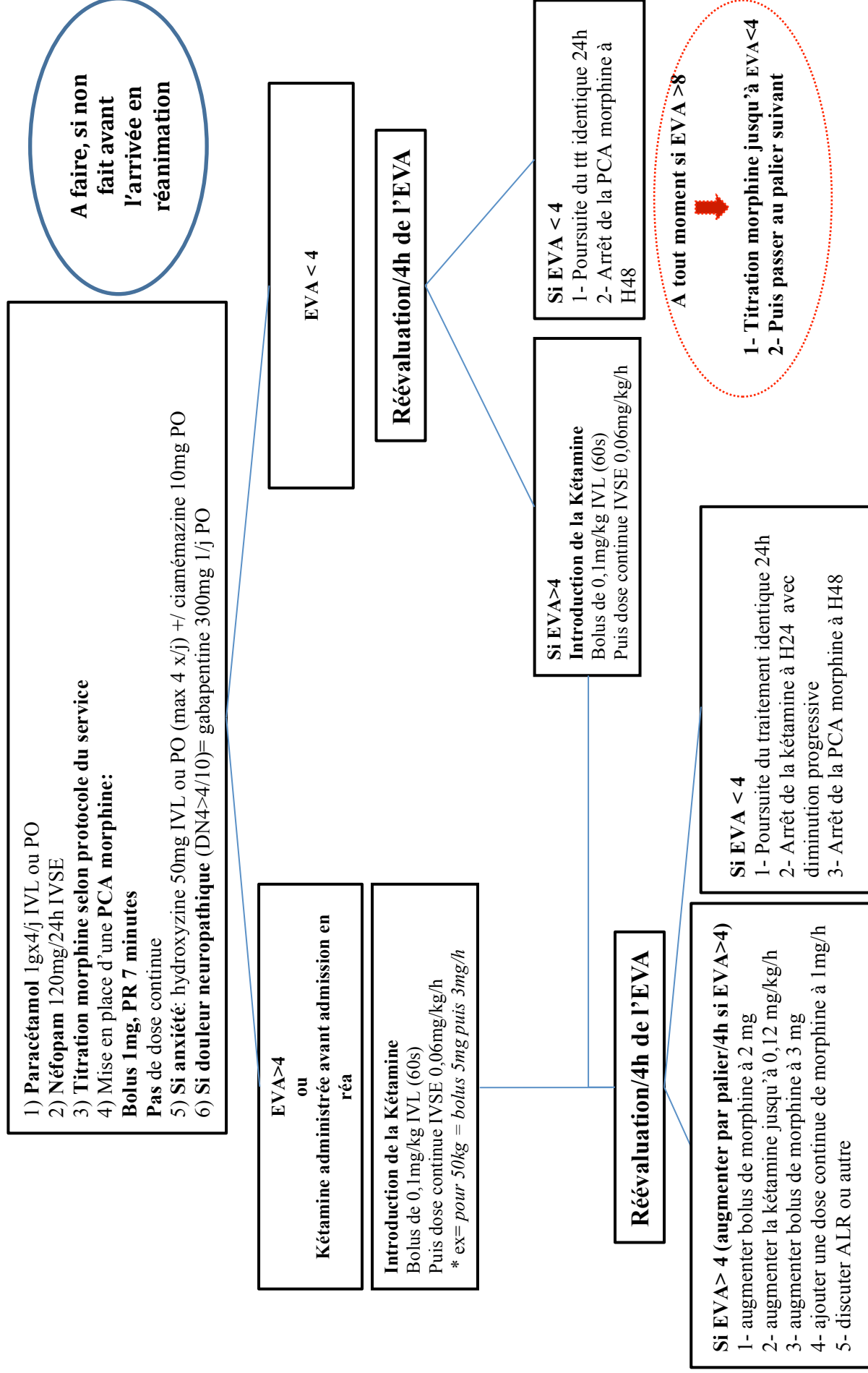
15. Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Godeau B, et al. Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2010 Aug;36(8):1355–62.
16. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest.* 2000 May;117(5):1386–92.
17. Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K, et al. [Guidelines for management of adult sickle cell disease]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2009 Sep;30 Suppl 3:S162-223.
18. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Société française de médecine d'urgence, Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, et al. [Sedation and analgesia in the emergency context]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 Dec;29(12):934–49.
19. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg.* 1993 Dec;77(6):1161–5.
20. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain.* 2005 Jan;113(1–2):61–70.
21. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004603.
22. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD003351.
23. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005 Jul;103(1):147–55.
24. Uprety D, Baber A, Foy M. Ketamine infusion for sickle cell pain crisis refractory to opioids: a case report and review of literature. *Ann Hematol.* 2014 May;93(5):769–71.
25. Tawfic QA, Faris AS, Kausalya R. The role of a low-dose ketamine-midazolam regimen in the management of severe painful crisis in patients with sickle cell disease. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Feb;47(2):334–40.
26. Jennings CA, Bobb BT, Noreika DM, Coyne PJ. Oral ketamine for sickle cell crisis pain refractory to opioids. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013 Jun;27(2):150–4.
27. Meals CG, Mullican BD, Shaffer CM, Dangerfield PF, Ramirez RP. Ketamine infusion for sickle cell crisis pain in an adult. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Sep;42(3):e7-9.
28. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017 Mar;45(3):486–552.
29. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(2):R31.

30. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
31. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.
32. Kopecky EA, Jacobson S, Joshi P, Koren G. Systemic exposure to morphine and the risk of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Mar;75(3):140–6.
33. Lewing K, Britton K, DeBaun M, Woods G. The impact of parenteral narcotic choice in the development of acute chest syndrome in sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;33(4):255–60.
34. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Oct 15;45(5):716–24.
35. Maître B, Mekontso-Dessap A, Habibi A, Bachir D, Parent F, Godeau B, et al. [Pulmonary complications in adult sickle cell disease]. *Rev Mal Respir*. 2011 Feb;28(2):129–37.
36. Ahmad FA, Macias CG, Allen JY. The use of incentive spirometry in pediatric patients with sickle cell disease to reduce the incidence of acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Aug;33(6):415–20.
37. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1033–48.
38. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med*. 1995 Sep 14;333(11):699–703.
39. Bakshi N, Lukombo I, Shnol H, Belfer I, Krishnamurti L. Psychological Characteristics and Pain Frequency Are Associated With Experimental Pain Sensitivity in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2017 Jun 5;
40. Telfer P, Bahal N, Lo A, Challands J. Management of the acute painful crisis in sickle cell disease- a re-evaluation of the use of opioids in adult patients. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(2):157–64.
41. Schlenz AM, McClellan CB, Mark TRM, McKelvy AD, Puffer E, Roberts CW, et al. Sensitization to acute procedural pain in pediatric sickle cell disease: modulation by painful vaso-occlusive episodes, age, and endothelin-1. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2012 Jul;13(7):656–65.

42. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409–17.
43. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):570–87.
44. Dirks J, Møiniche S, Hilsted K-L, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*. 2002 Dec;97(6):1591–6.
45. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15.
46. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1317–22.
47. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;48–53.
48. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):512–7.
49. Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Early insights into the neurobiology of pain in sickle cell disease: A systematic review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Sep;62(9):1501–11.
50. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162–73.
51. Schlaeger JM, Molokie RE, Yao Y, Suarez ML, Golembiewski J, Wilkie DJ, et al. Management of Sickle Cell Pain Using Pregabalin: A Pilot Study. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. 2017 Aug 23;
52. Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update (*Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings*). *CNS Neurosci Ther*. 2013 Jun;19(6):370–80.
53. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1856–61.
54. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*. 2004 Aug;99(2):482–495, table of contents.
55. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol*. 2005 May;79(1):17–25.

56. Michelet P, Guervilly C, Hélaine A, Avaro JP, Blayac D, Gaillat F, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):396–403.
57. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998 Jan;88(1):82–8.
58. Galinski M, Dolveck F, Combes X, Limoges V, Smaïl N, Pommier V, et al. Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med*. 2007 May;25(4):385–90.

Annexe 1. Prise en charge antalgique du patient avec un STA ou une CVO en réanimation



Annexe 2. Surveillance du patient avec un STA ou une CVO en réanimation

Toutes les 4 heures

- DOULEUR PAR ECHELLE NUMERIQUE (EN)/4h _ A noter dans ORBIS et/ou sur PANCARTE PAPIER
- ECHELLE DE SEDATION ET ECHELLE DE RESPIRATION/4h _ A noter dans ORBIS et/ou sur PANCARTE PAPIER (à la place du RASS)
- DOSE ADMINISTREE MORPHINE ET KETAMINE/4h _ A noter dans ORBIS et/ou sur PANCARTE PAPIER

Une fois par jour

- SCORE DOULEUR OSSEUSE 1x/j _ A noter dans ORBIS et/ou sur PANCARTE PAPIER
- SCORE DOULEUR NEUROPATHIQUE (DN4) 1x/j _ A noter dans ORBIS et/ou sur PANCARTE PAPIER
- Clnsp (ml) 1x/j _ A noter dans ORBIS par les KINESITHERAPEUTES

Score douleur neuropathique (DN4) (0 à 10)

0 = non

1 = oui

Q1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

Brûlure : 0 - 1

Sensation de froid douloureux: 0 - 1

Décharges électriques 0 - 1

Q2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

Fourmillements : 0 - 1

Picotements: 0 - 1

Engourdissements 0 - 1

Démangeaisons 0 - 1

Q3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

Hypoesthésie au tact 0 - 1

Hypoesthésie à la piqure 0 - 1

Q4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

Le frottement 0 - 1

Echelle de respiration (0 à 3)

R0 = respiration régulière sans problème et FR > 10/min

R1 = ronflement et FR > 10/min

R2 = Obstruction, tirage ou FR < 10/min

R3 = Pause, apnée

Echelle de sédation (0 à 3)

S0 = pas de sédation, patient bien éveillé

S1 = patient somnolent, stimuable verbalement

S2 = patient somnolent, stimuable tactilement

S3 = patient non réveillable, comateux

Score de douleur osseuse multi-site (0 à 21)

0 = pas de douleur ou douleur ne nécessitant pas de traitement

1 = douleur restreinte non augmentée par le mouvement

2 = douleur moyenne augmentée par le mouvement

3 = douleur intense avec limitation fonctionnelle

Crane, mandibule : 0 - 1 - 2 - 3

Colonne vertébrale : 0 - 1 - 2 - 3

Cage thoracique et sternum : 0 - 1 - 2 - 3

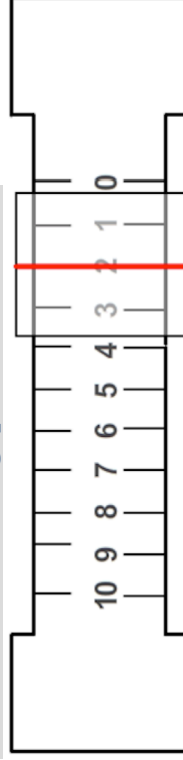
Membre supérieur droit : 0 - 1 - 2 - 3

Membre supérieur gauche : 0 - 1 - 2 - 3

Membre inférieur droit : 0 - 1 - 2 - 3

Membre inférieur gauche : 0 - 1 - 2 - 3

Echelle visuelle analogique (EVA) (0 à 10)



SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Gestion de l'analgésie multimodale incluant la kétamine au cours des manifestations vaso-occlusives graves des patients adultes drépanocytaires admis en réanimation. Etude observationnelle.

INTRODUCTION : Le bon contrôle de la douleur est l'un des enjeux majeurs de la prise en charge thérapeutique de la crise douloureuse secondaire à une crise vaso-occlusive (CVO) ou à un syndrome thoracique aigu (STA) chez les patients adultes drépanocytaires. Les recommandations actuelles sont une analgésie multimodale. La kétamine, utilisée comme anti-hyperalgésique pour prévenir le phénomène de tolérance aux morphiniques fait partie de l'arsenal thérapeutique fréquemment utilisé en réanimation, mais n'a jamais été évalué chez le patient drépanocytaire. L'objectif de l'étude est de décrire les pratiques concernant l'analgésie au cours de la CVO hyperalgique ou du STA chez le patient drépanocytaire admis en réanimation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE : Cette étude prospective observationnelle monocentrique incluait pendant une période de 6 mois des adultes drépanocytaires admis en réanimation pour une CVO hyperalgique ou un STA.

RÉSULTATS : 21 patients âgés de 29 ans [24 - 31] ont été inclus en réanimation dont 15 (71%) pour un STA. A l'admission en réanimation, les patients présentaient une douleur intense avec une EVA médiane à 7 [5 - 9], et un score de douleur osseuse de 7 [3 - 9], malgré l'administration de morphine par voie intraveineuse. La kétamine a été administrée chez 13 patients (76%) le jour de l'admission en réanimation, et chez 17 patients (81%) durant le séjour en réanimation. La posologie moyenne de kétamine était de $0,06 \pm 0,02$ mg/Kg/h pour une durée médiane de 3 jours [3 - 4]. Au 4^{ème} jour, seul 1 patient (5%) encore hospitalisé en réanimation présentait une douleur intense (EVA > 5). Les doses de morphine sont restées modérées avec une dose poids journalière toujours inférieure à 1 mg/Kg/J ($0,60$ mg/Kg/J \pm 0,26). Il y avait peu de douleurs neuropathiques, puisque seul 1 patient (5%) avait un score DN4 supérieur à 4 et a bénéficié d'un traitement spécifique par gabapentine. La différence de capacité vitale entre l'admission et la sortie de réanimation était de 700 mL [350 - 825]. Il n'a pas été noté d'effet secondaire neuropsychiatrique (hallucination ou agitation) ni d'effet secondaire de la kétamine.

CONCLUSION : L'analgésie obtenue par l'association de kétamine et de morphine est satisfaisante et dénuée d'effets indésirables pour les patients drépanocytaires admis en réanimation pour une CVO hyperalgique ou un STA.

Mots-clés : Drépanocytose, Adulte, Réanimation, Crise vaso-occlusive, Syndrome thoracique aigu, Analgésie, Kétamine, Morphine, EVA, Capacité vitale.