



HAL
open science

Effacité et sécurité de la kétamine pour l'analgésie préhospitalière du blessé de guerre : revue systématique

Gaël de Rocquigny Du Fayel

► **To cite this version:**

Gaël de Rocquigny Du Fayel. Effacité et sécurité de la kétamine pour l'analgésie préhospitalière du blessé de guerre : revue systématique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03472055

HAL Id: dumas-03472055

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472055v1>

Submitted on 9 Dec 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 38

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 07 septembre 2020

Par

Gaël DE ROCQUIGNY DU FAYEL

**Efficacité et sécurité de la kétamine pour l'analgésie préhospitalière
du blessé de guerre : revue systématique**

Dirigée par M. le Professeur Pierre Pasquier

JURY

M. le Professeur Jean-Pierre Tourtier

Président

M. le Professeur Pierre Pasquier

Directeur

M. le Professeur Stéphane Travers

Membre du jury

Mme la Docteure Catherine Fischer, PH

Membre du jury

Mme la Docteure Marie-Hélène Fléron, PH

Membre du jury

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	4
INTRODUCTION.....	6
PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS	7
CHAPITRE 1 : TYPOLOGIE DES BLESSURES DE GUERRE.....	7
CHAPITRE 2 : PLACE DE L'ANALGÉSIE SUR LE TERRAIN	8
2.1 OBJECTIFS.....	8
2.2 ENJEUX	8
2.3 MODALITÉS	8
2.4 LIMITES	9
2.5 ANALGÉSIE À TRIPLE OPTION.....	10
CHAPITRE 3 : LA KÉTAMINE.....	12
3.1 DÉVELOPPEMENT	12
3.2 CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES	12
3.3 MODE D'ACTION.....	13
3.4 PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE	14
3.5 EFFETS CLINIQUES.....	14
3.6 UTILISATION EN PRATIQUE COURANTE	15
PARTIE 2 : MÉTHODES	17
CHAPITRE 1 : DÉFINITION ET MÉTHODOLOGIE D'UNE REVUE SYSTÉMATIQUE.....	17
CHAPITRE 2 : OBJECTIF.....	17
CHAPITRE 3 : CRITÈRES D'INCLUSION.....	17
3.1 TYPE D'ÉTUDES	17
3.2 DESCRIPTION DES ÉTUDES : CRITÈRES PICO	17
3.3 DATE DE RÉALISATION ET DE PUBLICATION DES ÉTUDES	18
3.4 CRITÈRES D'EXCLUSION	18
CHAPITRE 4 : MÉTHODES DE RECHERCHE	18
4.1 BASES DE DONNÉES CLASSIQUES	18
4.2 BASES DE DONNÉES ANNEXES	18
CHAPITRE 5 : COLLECTE ET ANALYSE DES DONNÉES.....	19
5.1 SÉLECTION DES ÉTUDES	19
5.2 EXTRACTION DES DONNÉES.....	19
5.3 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES.....	20
PARTIE 3 : RÉSULTATS.....	21
CHAPITRE 1 : IDENTIFICATION DES ÉTUDES	21

CHAPITRE 2 : ÉVALUATION DE LA QUALITÉ.....	21
CHAPITRE 3 : EXTRACTION DES DONNÉES	22
CHAPITRE 4 : POPULATION.....	24
CHAPITRE 5 : TYPES DE BLESSURES.....	24
CHAPITRE 6 : MODALITÉS D’UTILISATION DE LA KÉTAMINE	24
6.1 LIEU D’ADMINISTRATION ET PERSONNEL EN CHARGE	24
6.2 DOSES ET VOIES D’ADMINISTRATION	25
6.3 ASSOCIATIONS.....	26
6.4 DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES.....	26
CHAPITRE 7 : EFFICACITÉ	27
CHAPITRE 8 : EFFETS INDÉSIRABLES.....	27
CHAPITRE 9 : VARIATIONS DES PARAMÈTRES RESPIRATOIRES ET HÉMODYNAMIQUES	28
<u>PARTIE 4 : DISCUSSION</u>	<u>29</u>
CHAPITRE 1 : PRINCIPAUX RÉSULTATS ET CONCORDANCE AVEC LA LITTÉRATURE EN TRAUMATOLOGIE CIVILE.....	28
CHAPITRE 2 : LIMITES.....	30
CHAPITRE 3 : PERSPECTIVES	30
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>32</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>33</u>
<u>GLOSSAIRE.....</u>	<u>37</u>
<u>ANNEXE 1 : CRITÈRES PRISMA 2009</u>	<u>38</u>
<u>ANNEXE 2 : CRITÈRES STROBE</u>	<u>39</u>
<u>ANNEXE 3 : ARTICLE ORIGINAL.....</u>	<u>40</u>
<u>ANNEXE 4 : RESUMÉ EN ANGLAIS.....</u>	<u>41</u>

Remerciements

A l'École du Val de Grâce

A Monsieur le médecin général Éric-Marie Kaiser,
Directeur de l'École du Val-de-Grâce,
Professeur agrégé du Val-de-Grâce,
Officier de l'ordre national de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'ordre national du Mérite,
Chevalier de l'ordre des Palmes académiques,
pour me permettre de soutenir ma thèse dans cette prestigieuse école.

Aux membres du jury

A Monsieur le médecin chef des services Jean-Pierre Tourtier, pour m'avoir fait l'honneur d'intégrer votre équipe d'anesthésie à l'HIA Bégin et de présider ce jury. Merci pour votre soutien et vos conseils, pour l'expérience dont vous nous faites profiter et pour votre constant souci de notre équilibre professionnel et familial.

A Monsieur le médecin en chef Pierre Pasquier, pour m'avoir fait l'honneur de traiter ce sujet de thèse passionnant, pour tes relectures répétées et attentives. Merci pour ton encadrement, pour ta bienveillance et tes marques d'amitié. Merci pour l'exemple de carrière que tu nous donnes, à nous les plus jeunes, d'un médecin militaire aux multiples talents, toujours dévoué au service de nos soldats et de nos patients.

A Monsieur le médecin en chef Stéphane Travers, pour m'avoir fait l'honneur de relire ce travail et de contribuer à sa publication. Merci pour vos encouragements répétés et votre présence aujourd'hui.

Au Docteur Marie-Hélène Fléron, pour votre enseignement riche et joyeux, pour votre confiance, votre bonne humeur, pour votre désir infatigable de comprendre et d'expliquer.

Au Docteur Catherine Fischer, pour votre investissement et votre bonne humeur tout au long de ces six mois à Port-Royal. J'ai été ravi et fier de d'apprendre à vos côtés. Je vous remercie de me témoigner votre soutien en étant présente aujourd'hui.

A ma famille

A mon épouse Anne-Charlotte, qui rend chaque jour extraordinaire par sa présence à mes côtés depuis 5 ans. Merci pour ces belles années que nous avons partagées et pour toutes celles qui nous attendent, merci pour nos deux adorables filles, France et Sibylle, qui sont notre joie, merci pour ta patience et ton soutien.

A mes parents, sœurs et beau-frère, à mes neveux et nièce, pour votre présence à chaque moment fort de ma vie et pour vos encouragements dans mon travail. Merci de m'avoir guidé

et conseillé, merci de m'avoir permis de m'engager dans la voie de la médecine militaire, que pas un seul instant jusqu'à présent je n'ai regrettée.

A tous mes amis

Qu'ils soient de longue date ou rencontrés plus récemment, présents en ce jour ou absents, civils ou militaires, en mission à l'étranger ou en métropole, médecins ou non, pour tous les bons moments partagés, autour d'un verre, d'un film, d'un repas à la maison ou au restaurant, pour les soirées passées à refaire le monde, à se raconter nos gardes les plus mémorables ou à lutter contre le coronavirus.

A tous les médecins que j'ai rencontrés et qui m'ont inspiré, à ces chefs et collègues dont j'ai pu admirer les connaissances, la maîtrise technique et le dévouement sans borne pour l'institution et les patients. J'aspire à marcher humblement dans vos traces et être digne de votre exemple.

Introduction

L'analgésie précoce et efficace est un enjeu de la prise en charge des patients polytraumatisés. Elle a d'ailleurs montré un bénéfice relatif dans la réduction de la morbi-mortalité chez les blessés de guerre. (1) Cependant, une aggravation de l'état de choc est à redouter chez les malades les plus sévères. Les soignants militaires doivent en outre tenir compte de l'environnement rendu hostile par la présence ennemie. Ainsi, la stratégie de prise en charge des blessés de guerre doit répondre à trois contraintes : stratégique, médicale et logistique. Tout d'abord, l'agent analgésique idéal doit permettre au soldat blessé de rester opérationnel et répliquer au feu ennemi en cas de besoin. Par ailleurs, l'analgésie doit être rapidement efficace avec le minimum d'effets indésirables, et présenter peu de contre-indications. Enfin, l'administration doit être facile et rapide, avec le moins de manipulations possibles. Les algorithmes d'analgésie applicable au blessé de guerre ont évolué au cours des dix dernières années. Les opioïdes ont longtemps été les seuls agents utilisés chez les blessés les plus douloureux. Néanmoins, ils sont associés à une majoration de l'hypotension et de la dépression respiratoire. La kétamine a été intégrée pour la première fois dans les recommandations de secours au combat des Etats-Unis (*Tactical Combat Casualty Care** ou TCCC) en 2013. (2) Un an plus tard, un algorithme d'analgésie à trois options a été proposé. (3) Dans cet algorithme, en cas de douleur modérée à sévère, les blessés sont classés en fonction de la présence ou du risque de présenter un état de choc ou une détresse respiratoire. Dans ce cas, la kétamine remplace les opiacés comme antalgique de première intention. Le fentanyl par voie sublinguale (*oral transmucosal fentanyl citrate** ou OTFC) et la morphine par voie parentérale sont dès lors réservés aux seuls blessés à l'état hémodynamique stable. Ces recommandations reposent essentiellement sur l'expérience de l'usage de kétamine comme antalgique dissociatif et sédatif dans le contexte péri-opératoire et en milieu préhospitalier civil. (4–8) Dans ces situations, la kétamine a fait la preuve d'un excellent profil de tolérance, avec une marge thérapeutique large, et peu ou pas de retentissement hémodynamique délétère. (4) Depuis 2014, plusieurs études se sont intéressées à décrire l'utilisation de la kétamine chez le blessé de guerre en préhospitalier. L'objectif de notre revue systématique a été de recueillir, d'analyser et de faire la synthèse de ces études sur l'utilisation, l'efficacité et la sécurité de la kétamine pour l'analgésie préhospitalière du blessé de guerre.

Première partie : Généralités

Chapitre 1 : Typologie des blessures de guerre

Le type et la gravité des blessures de guerre se sont modifiées avec les conflits et l'évolution des agents vulnérants. Les blessures par armes à feu, utilisées majoritairement lors des phases d'invasion, ont laissé place aux blessures par agents explosifs, caractérisant des combats de plus faible intensité de la phase d'occupation. (9)

Lors des guerres en Irak et en Afghanistan (10), comme plus récemment au Mali (11), les explosions ont été responsables de plus de 70 % des blessures. Les lésions ainsi provoquées sont multiples (lésions de blast, polycrissage, ou encore arrachement de membres) et souvent plus grave avec un *Injury Severity Score** (ISS) moyen plus élevé chez les victimes d'explosion que chez les blessés par balle. (12) Celles-ci représentent la deuxième cause de blessure de guerre, avec environ 20 % des blessures. (**Tableau 1**) Les autres lésions sont représentées par les brûlures, les accidents de la route ou aériens, en plus faible proportion.

La localisation des blessures de guerre a été très influencée par le port des équipements de protection individuelle des soldats (casque en kevlar et gilet pare-balle) qui protègent le torse, l'abdomen et la tête. Les membres sont devenus les zones les plus vulnérables, concentrant plus de la moitié des blessures. (10)

Tableau 1 : Epidémiologie des blessures de guerre

Conflit	Irak et Afghanistan (2001-2005) (10)	Mali (2013-2018) (11)
Blessés	Hommes (97 %) Âge moyen : 26 ans	Hommes (98 %) Âge médian : 27 ans
Nombre	1566 blessés, 6609 blessures	183 blessés
Mécanisme lésionnel	Explosion 79 % > Plaie par balle 19 %	Explosion 73 % > plaie par balle 22 %
Localisation des blessures	Extrémités 54 %	Extrémités 60 %
Nombre de régions touchées par blessé		1,8
Gravité		Décédés sur place 6% Rapatriés 60 % Retournés au front 36 %

Chapitre 2 : Place de l'analgésie sur le terrain

2.1 Objectifs

Pour tout soignant, soulager la douleur est un impératif éthique essentiel. Par ailleurs, la douleur aiguë favorise l'agitation du blessé, participe à la reprise des hémorragies, augmente les besoins en personnel et en ressources de soins et gêne l'évacuation. Ces effets secondaires sont associés à une majoration de la morbi-mortalité globale chez le patient traumatisé. (1) L'analgésie se doit donc d'être précoce et s'avérer efficace rapidement.

2.2 Enjeux

La prise en charge de la douleur du combattant blessé doit être mise en balance avec trois impératifs.

1°) Ne pas compromettre la situation tactique

L'agent analgésique idéal devrait pouvoir garantir le maintien des compétences opérationnelles du soldat, afin de lui permettre de riposter lorsqu'il est pris à partie. Lorsque le blessé de guerre est incapable de se battre, l'analgésie administrée ne doit pas ralentir son évacuation par une somnolence excessive ou au contraire une agitation incontrôlable.

2°) Ne pas compromettre la stabilité du blessé

L'agent analgésique doit présenter peu de contre-indications et comporter le moins d'effets indésirables possibles. En particulier, la molécule choisie doit permettre au blessé de conserver sa ventilation spontanée et ne pas entraîner d'hypotension ou de troubles neurologiques.

3°) S'adapter aux contraintes logistiques du terrain

Le conditionnement de l'agent doit être adapté aux conditions climatiques et de transport. Surtout, celui-ci doit s'administrer facilement avec le moins de manipulations possibles par les soignants. Dans un questionnaire adressé en 2009 à 122 soignants militaires britanniques, plus de 80 % d'entre eux identifiaient la facilité et la fiabilité de la voie d'administration comme qualités principales de l'antalgique idéal à utiliser sur le terrain, avec la rapidité d'action. (13)

2.3 Modalités

Lors d'un accrochage avec l'ennemi, les blessés sont rassemblés au nid de blessés* puis pris en charge dans une zone sécurisée à l'abri du feu adverse, appelée point de regroupement des blessés*. L'analgésie est réalisée après réalisation des gestes de sauvetage (application d'un garrot sur un membre hémorragique, exsufflation d'un pneumothorax compressif) ; elle est poursuivie tout au long de la prise en charge. Les blessés sont évacués vers une structure médicalisée dès que possible (évacuation tactique*).

Il importe d'évaluer régulièrement le niveau de la douleur à l'aide d'une échelle (par exemple, échelle numérique graduée de zéro à dix où zéro correspond à l'absence de douleur et dix à une douleur maximale). Afin de soulager la douleur le plus précocement possible, les soldats de certaines nations disposent dans leurs trousse individuelles de l'antalgique à administrer en première intention à leur camarade ou à eux-mêmes, par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Depuis son apparition au 19^{ème} siècle jusque dans les années 2000, la morphine a constitué l'antalgique historique utilisé en traumatologie militaire. Wedmore *et al.* ont décrit la morphine comme la classe de médicaments la plus efficace sur les douleurs sévères en contexte opérationnel. (14) Les opiacés offrent une analgésie puissante avec des modes d'administration simples et variés, notamment voie intramusculaire ou sous-cutanée, possible même en auto-injection.

En France, la trousse individuelle du combattant* (TIC) contient ainsi deux seringues (appelées syrettes) de 10 mg de chlorhydrate de morphine, injectable par voie sous-cutanée. (15) L'enseignement du sauvetage au combat de niveau 1 (16) permet aux soldats d'identifier les blessés algiques (échelle numérique supérieure à 5), et s'ils sont conscients avec une fréquence respiratoire supérieure à dix cycles par minute, de leur administrer une première syrette de morphine. Le délai d'action est d'environ 20 min et une deuxième syrette peut être administrée 30 min après la première en cas de persistance d'une douleur importante. L'analgésie peut être complétée par des personnels formés au sauvetage au combat de niveaux 2 et 3, avec administration d'une analgésie multimodale selon plusieurs voies d'administration possibles : titration de morphine intraveineuse, oxycodone orodispersible, méthoxyflurane inhalé.

Sur le même modèle, les soldats britanniques disposent chacun de deux seringues pré-remplies de 10 mg de morphine à injecter par voie intramusculaire.

2.4 Limites

Les données de la littérature soulignent plusieurs axes de progression principaux concernant l'analgésie du blessé de guerre :

1°) L'évaluation du niveau de douleur et de l'efficacité de l'analgésie est faiblement renseignée.

Lors d'une analyse rétrospective concernant 8913 blessés américains pris en charge entre 2007 et 2011, l'évaluation de la douleur en préhospitalier n'était renseignée que dans 7 % des cas (contre 56 % à l'hôpital). (17) Pour les patients évalués à la fois sur le terrain et à l'hôpital, une augmentation du niveau de douleur était retrouvée dans 23,5 % des cas avec une augmentation de l'échelle numérique d'une médiane de 3 (IQR 1 à 5). L'administration d'antalgique en préhospitalier n'était renseignée que dans 15 % des cas.

2)° *Les recommandations concernant l'administration d'un antalgique au nid de blessés sont peu respectées.*

Une analyse rétrospective de la prise en charge de 134 blessés américains entre 2013 et 2014 a été menée pour évaluer spécifiquement l'adhérence aux recommandations du TCCC. (18) Elle montre que, avant la publication des nouvelles recommandations en 2013, seuls 17 % des patients recevaient une analgésie conforme aux guidelines. Cette proportion augmente à 35 % à partir de 2013.

3)° *Le bénéfice gagné en termes de précocité d'administration est nuancé par la faible efficacité et les risques de la morphine parentérale.*

L'absorption de la morphine par voie sous-cutanée et intramusculaire est peu prédictible, avec un risque de surdosage liées à la répétition des doses en cas de retard à soulager la douleur. En 2015, une étude menée au sein de l'armée britannique parmi 88 soignants a retrouvé que seulement 30 % d'entre eux considéraient l'analgésie par morphine intramusculaire efficace. 92 % souhaitent un analgésique plus puissant et plus rapidement efficace lors de la première heure de prise en charge. (19)

Plus généralement, la marge thérapeutique étroite des opiacés est associée à des effets indésirables pouvant avoir un impact opérationnel important. En effet, chez les blessés hémorragiques, qui constituent la plus large cause de décès évitable sur le terrain (20), la morphine peut provoquer une hypotension artérielle et une dépression respiratoire, aggravant les effets du choc hémorragique. Aussi, l'analgésie en zone de combat devrait favoriser l'épargne morphinique en privilégiant l'utilisation d'autres molécules et/ou leur association.

2.5 Analgésie à triple option

L'analgésie à triple option est apparue dans les recommandations du TCCC en 2014. (3) Celle-ci prend en compte le risque hypotenseur et dépresseur respiratoire des opioïdes en limitant leur utilisation aux seuls blessés à l'état hémodynamique stable.

L'évaluation initiale de l'intensité de la douleur permet de distinguer les blessés présentant une douleur légère de ceux présentant une douleur modérée à sévère. Dans le premier cas, il est recommandé d'administrer du paracétamol ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans le second cas, les blessés sont classés en fonction de la présence ou du risque de présenter un état de choc ou une détresse respiratoire. Si l'une de ces défaillances est présente, la kétamine remplace les opiacés comme antalgique de première intention. Le fentanyl par voie sublinguale et la morphine par voie parentérale sont dès lors réservés aux seuls blessés avec douleur intense et une ventilation et une hémodynamique conservées. Il peut être nécessaire de désarmer les victimes après avoir reçu du fentanyl ou de la kétamine.

Conclusion

L'élaboration d'une stratégie analgésique du blessé de guerre est un processus complexe. Elle doit remplir des objectifs d'efficacité et de précocité, en respectant les contraintes logistiques et stratégiques propres au théâtre de l'opération extérieure, sans compromettre la stabilité du blessé. Les opioïdes ont montré certaines limites en termes d'efficacité et de tolérance chez les blessés les plus graves. L'évolution des recommandations montre une volonté de personnaliser l'analgésie au blessé et de s'appuyer sur des molécules plus maniables. La kétamine semble répondre aux exigences d'un antalgique facilement administrable, efficace et sûr.

Chapitre 3 : La kétamine

3.1 Développement

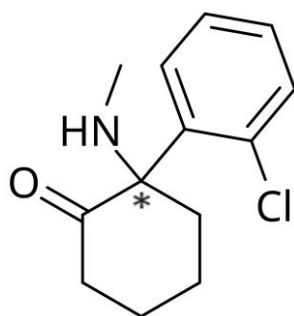
Dans les années 1950, les laboratoires Parke-Davis ont recherché parmi les cyclohexylamines un agent anesthésique idéal possédant des propriétés analgésiques. L'un des deux produits retenus, appelé phencyclidine (phényl-cyclohexyl-pipéridine*, PCP) se révélait être un analgésique puissant conférant une amnésie de bonne qualité, avec conservation des réflexes laryngés et sans effet déresseur respiratoire ou cardiovasculaire. Cependant, son utilisation était marquée, surtout chez l'adulte jeune, par une excitation psychique avec agitation, conduisant à l'arrêt de sa commercialisation. (21)

Isolée au sein de plus de 200 dérivés de la PCP testés chez l'animal, la kétamine a été synthétisée en 1962 par Calvin Stevens, toujours aux laboratoires Parke-Davis. Elle a été brevetée quatre ans plus tard pour l'anesthésie en médecine humaine et vétérinaire. Au cours des études qui ont suivi, la kétamine est apparue moins puissante et de durée d'action plus brève que la PCP, avec des effets psychiques également moins prolongés. Ces travaux ont montré l'obtention d'une analgésie intense avec une anesthésie courte, résultant de la dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre le système thalamo-cortical et le système limbique. Ce type d'anesthésie particulier sera ainsi appelé « anesthésie dissociative ». (21)

3.2 Caractéristiques physico-chimiques

La kétamine est un acryl-cyclo-alkyl-amine hydrosoluble (2-(O-chloro-phényl)-2-méthylamino-cyclohexanone (**Figure 1**)).

Figure 1 : Structure chimique de la kétamine



* représente le carbone asymétrique

Elle est présentée en France sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse légèrement acide (pH 3,5 à 5,5), avec le chlorobutanol comme conservateur. Le carbone 2 du radical cyclohexanone étant asymétrique, il existe deux énantiomères S et R de la kétamine (isomères déviant la lumière dans des sens opposés). La S(+)-kétamine (isomère dextrogyre, c'est-à-dire déviant la lumière à droite) est quatre fois plus puissante que l'isomère R(-)-kétamine

(lévogyre, déviant la lumière à gauche) avec un meilleur index thérapeutique. La kétamine est commercialisée en France sous la forme d'une solution racémique (KETALAR®), c'est-à-dire d'un mélange équimolaire des énantiomères S et R. Elle est disponible sous forme S énantiomériquement pure (KETANEST®) dans d'autres pays européens (Allemagne, Autriche, Pays-Bas).

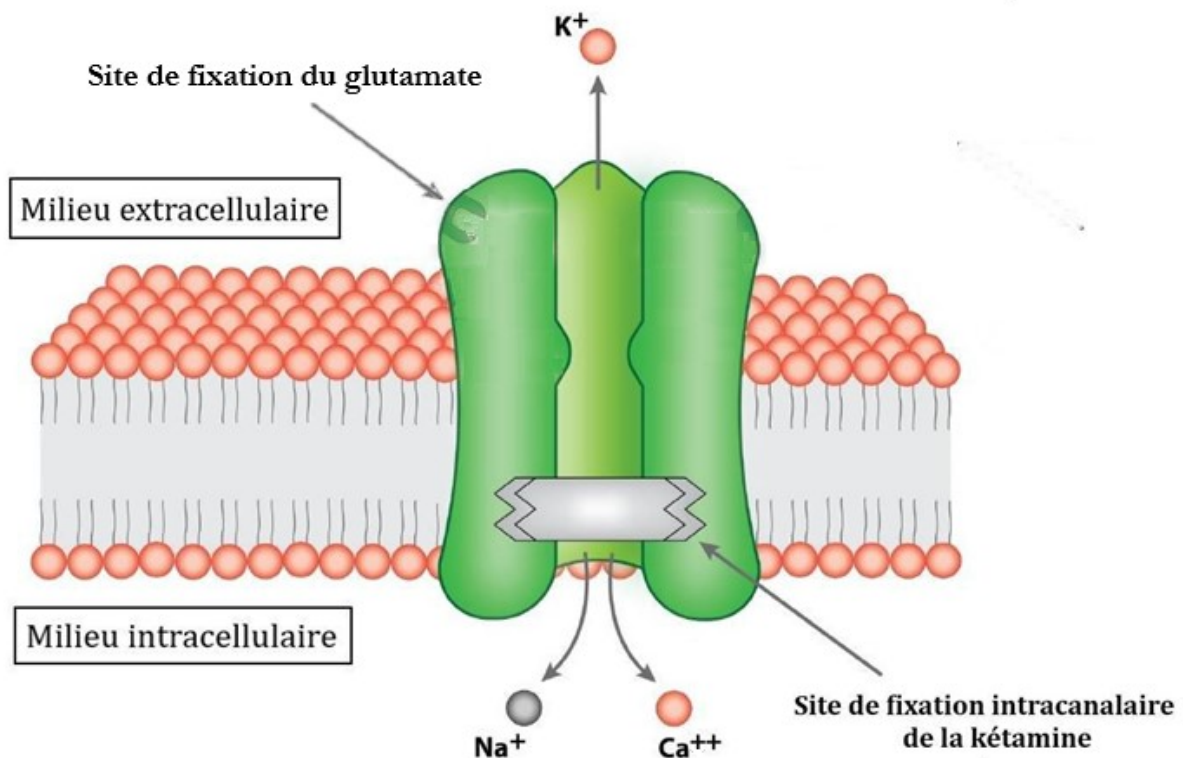
3.3 Mode d'action

Les effets cliniques les plus spécifiques de la kétamine (amnésie, analgésie, neuroprotection) résultent de sa fixation aux récepteurs N-méthyl- D-aspartate (NMDA).

Ces récepteurs sont des molécules enchâssées dans la paroi des neurones. Activés par un neurotransmetteur appelé glutamate, ils permettent la transmission de l'influx nerveux d'une cellule à l'autre. Ils sont constitués par un assemblage de protéines formant un canal transmembranaire perméable à la sortie des ions potassium (K^+) et à l'entrée des ions sodium (Na^+) et calcium (Ca^{++}) dans la cellule. (**Figure 2**)

La fixation intracanalair de la kétamine (sur un site différent de celui du glutamate) entraîne une diminution du temps d'ouverture du canal et donc du flux transcanalair d'ions. Ce phénomène, appelé inhibition non compétitive, diminue la réponse du neurone à une stimulation. L'affinité de la S(+)-kétamine pour son site de liaison serait trois fois supérieur à celle de la R(-)-kétamine, ce qui confère à l'isomère dextrogyre une puissance analgésique et anesthésique supérieure.

Figure 2 : Structure du récepteur NMDA au glutamate



Si l'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA représente le mécanisme principal de l'analgésie, on note également :

- un bloc de conduction des fibres nerveuses par inhibition des canaux Na⁺ et K⁺ ;
- une inhibition de recapture des amines neuronales, sérotonine et noradrénaline ;
- une inhibition de la transmission cholinergique muscarinique ;
- une facilitation de la transmission nicotinique spinale ;
- un faible effet opioïdérique.

3.4 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

La biodisponibilité est représentée par le **tableau 2**.

Tableau 2 – Biodisponibilité de la kétamine en fonction de la voie d'administration

	Bio disponibilité	Délai d'action	Demi-vie
Intraveineux	95 %	30-60 sec	120 -180 min
Intramusculaire	90 %	3-5 min	155 min
Intranasale	33 % à 71 %, selon les études	3-5 min	120 -180 min

La ½ vie de distribution est d'environ 10 min, avec donc un effet rapide mais qui décroît rapidement. Bien que peu liés aux protéines plasmatiques (10 % à 30 %), mais parce qu'ils ont un poids moléculaire avoisinant 200 kDA, la kétamine et son métabolite actif sont faiblement épurés en dialyse (10 %) et filtration (0,5 %). Enfin ces molécules passent rapidement à travers les barrières hémato-encéphalique et foeto-placentaires.

Le métabolisme de la kétamine est hépatique à 90 %. La kétamine est oxydée par le complexe CYP 450 pour donner comme métabolite actif, la norkétamine, d'une puissance proche de 20 % de celle de la kétamine.

La demi-vie d'élimination de la kétamine lors d'une administration unique et par voie veineuse est de 2 à 3h avec une élimination urinaire à plus de 90 %.

Les concentrations plasmatiques efficaces pour l'anesthésie sont supérieures à 600 ng/ml, les concentrations plasmatiques analgésiques sont de 100 ng/ml. Celles associées au nystagmus sont de 200 ng/ml tandis que les effets psychodysléptiques apparaissent autour de 500 ng/ml.

3.5 Effets cliniques

Les effets cliniques de la kétamine sont multiples et permettent de couvrir le large spectre de la prise en charge de la douleur aiguë traumatique.

1°) Effets neurologiques

La kétamine, agent de l'anesthésie dite « dissociative », donne un coma réactif. On retrouve classiquement un nystagmus, une mydriase réactive, et un réflexe cornéen conservé. Cette anesthésie dissociative s'accompagne d'une amnésie et d'une analgésie intense.

L'effet analgésique apparaît dès l'utilisation de faibles doses intraveineuses de 0,1 mg/kg.

2°) Effets cardiovasculaires

Ils résultent d'une action sympathomimétique centrale, d'une inhibition du recaptage des catécholamines et d'un effet inotrope positif qui contrebalancent l'effet vasodilatateur direct sur la fibre musculaire lisse vasculaire.

La kétamine est l'un des hypnotiques recommandés chez le patient en état de choc car elle assure une stabilité hémodynamique par stimulation de la sécrétion de catécholamines endogènes et préserve les perfusions tissulaires, en particulier la perfusion cérébrale.

3°) Effets respiratoires

La kétamine ne provoque pas d'apnée, préserve la ventilation spontanée et les réflexes pharyngo-laryngés de protection du carrefour aéro-digestif.

Son action bronchodilatatrice en fait un agent de choix en cas d'hyperréactivité bronchique et dans l'asthme aigu grave.

4°) Effets psychologiques et psychiatriques

Les effets secondaires dissociatifs et cognitifs sont caractérisés par des perturbations sensorielles auditives et visuelles, des hallucinations, une perturbation de l'humeur, et une dépersonnalisation pouvant aller jusqu'à un délire. La kétamine a donc longtemps été considérée comme pouvant majorer le stress aigu et favoriser l'apparition d'un stress post-traumatique chronique. Cependant, plusieurs études récentes ont montré au contraire que ces effets psychodysléptiques sont sans impact sur le long terme (22,23) et pourraient même réduire le niveau de stress psychologique immédiat et retardé, notamment chez les militaires blessés en opération (24).

3.6 Utilisation en pratique courante

En France, la kétamine est inscrite sur la liste des stupéfiants depuis le 24 avril 2017 et doit donc suivre la réglementation applicable aux stupéfiants, à savoir, la prescription sur ordonnance sécurisée et la traçabilité des entrées et sorties sur un registre spécial.

1°) En péri-opératoire

À faibles doses, la kétamine a un effet anti-hyperalgésique puissant en réduisant la sensibilisation du système nerveux central. Ainsi, la kétamine diminue la tolérance aiguë à la morphine, limite la consommation d'antalgiques, diminue l'incidence de douleur chronique

de 30 % (25) et améliore la qualité globale de l'analgésie en période traumatique et chirurgicale. (26) Sa large marge thérapeutique rend un surdosage relativement peu probable. La Société française d'anesthésie-réanimation a publié récemment une mise au point sur l'utilisation en toute sécurité d'une dose inférieure à 0,5 mg/kg dans le contexte péri-opératoire. (27)

2°) Aux urgences ou en réanimation

La kétamine s'avère être un analgésique extrêmement maniable en situation précaire. Elle permet classiquement une excellente anesthésie de surface bien connue chez le brûlé. (28) La kétamine est également utile chez le polytraumatisé par la préservation du réflexe des voies aériennes et du tonus cardiovasculaire. (29)

3°) Autres utilisations

La kétamine a aussi trouvé une place dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques rebelles (30) et le traitement des dépressions résistantes. (31)

Conclusion

En pratique clinique, il est difficile de différencier la part d'hyperalgésie due au traumatisme de celle due aux opiacés. L'antagonisation précoce des récepteurs NMDA chez le blessé de guerre pourrait permettre de développer une moindre douleur tout au long de la prise en charge par diminution de la consommation d'opioïdes et inhibition directe de l'hyperalgésie. La kétamine semble être utilisable en toute sécurité même chez les blessés dont les fonctions cardio-vasculaires et respiratoires sont compromises. Il était donc pertinent d'intégrer cette molécule à l'arsenal thérapeutique des médecins militaires.

Partie 2 : Méthodes

Chapitre 1 : Définition et méthodologie d'une revue systématique

Une revue systématique est une synthèse de toute la littérature scientifique disponible répondant à une question précise. Elle repose sur une méthode validée de recherche, de sélection et d'analyse des données.

Notre revue a été conduite suivant les recommandations *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de la Cochrane Collaboration (32) disponible en **Annexe 1**. Le protocole de recherche a été enregistré *a priori* sur le site PROSPERO (CRD42019115728).

La sélection des articles les plus pertinents se fait par le filtre de critères d'inclusion et d'exclusion définis au préalable.

Chapitre 2 : Objectif

L'objectif de notre revue systématique a été de recueillir, d'analyser et de faire la synthèse des études sur l'utilisation, l'efficacité et la sécurité de la kétamine pour l'analgésie préhospitalière du blessé de guerre.

Chapitre 3 : Critères d'inclusion

3.1 Types d'études

Nous avons inclus toutes les études interventionnelles et observationnelles mentionnant l'administration préhospitalière de kétamine à visée analgésique chez le blessé de guerre.

3.2 Description des études : critères PICO

Les études ont été sélectionnées selon les critères PICO suivants :

- PATIENT : militaires, tous âges, sexes et nationalités

- INTERVENTION : utilisation de kétamine à visée analgésique, en préhospitalier (nid de blessés, évacuation tactique)
- COMPARAISON : absence d'analgésie ou autre molécule antalgique (la présence d'un groupe contrôle n'était pas nécessaire)
- OUTCOME/ RÉSULTATS : description des populations, doses et voies d'administration, facilité d'utilisation, efficacité sur l'intensité de la douleur, effets indésirables.

3.3 Date de réalisation et de publication des études

Nous avons inclus toutes les études publiées entre le 01/01/2000 et le 01/01/2019. Les études antérieures au 01/01/2000 n'ont pas été retenues car la kétamine n'était alors pas encore recommandée dans les zones de guerre.

3.4 Critères d'exclusion

Les lettres à l'éditeur et les articles rédigés dans une autre langue que l'anglais ou le français ont été exclus de l'analyse. Nous avons également exclu les articles mentionnant l'utilisation de la kétamine à visée purement anesthésique (induction de l'anesthésie avant intubation orotrachéale).

Chapitre 4 : Méthode de recherche pour identification des études

4.1 Bases de données classiques : MEDLINE, Cochrane

Nous avons effectué des recherches sur les bases de données suivantes : Medline (Pubmed), Embase (Ovid) et The Cochrane Library.

Les termes de recherche utilisés étaient les suivants :

- military (MeSH) AND ketamine (MeSH)
- military (All Fields) AND ketamine (All Fields)
- battlefield (MeSH) AND ketamine (MeSH)
- battlefield (All Fields) AND ketamine (All Fields)

4.2 Bases de données annexes : Opengrey

Nous avons effectué des recherches dans la littérature non publiée dite « grise », grâce à la base de données Opengrey™, qui recense les études non publiées, ainsi qu'une recherche par le moteur de recherche internet Google™.

Enfin, les références des études incluses ont été étudiées afin de dépister d'éventuelles études non retrouvées à l'aide des moyens de recherche précédents.

Chapitre 5 : Collecte et analyse des données

5.1 Sélection des études

Deux chercheurs indépendants (GR et PP) ont effectué la recherche. Les articles pertinents étaient d'abord sélectionnés d'après le titre, puis par lecture du résumé et enfin par lecture du texte de l'article. Chaque article devait être retenu par les deux chercheurs pour intégrer l'analyse. En cas de désaccord, un troisième chercheur était sollicité afin de décider l'inclusion ou non de cet article. L'analyse des données a ensuite été effectuée par deux chercheurs.

5.2 Extraction des données

Nous avons utilisé un formulaire standardisé pour extraire les données des articles. Ce formulaire a recensé :

- le titre, l'année de parution ainsi que l'auteur de l'étude
- le pays où était réalisé le recueil
- le type d'étude (méthodologie, type d'intervention)
- le nombre de patients inclus
- l'existence de conflits d'intérêts
- les caractéristiques des blessés (âge, sexe, nationalité, type de combattant)
- les caractéristiques des blessures : mécanisme lésionnel, localisation, présence d'un traumatisme crânien, présence ou non d'un état de choc ou d'une détresse respiratoire, scores de gravité
- l'intensité de la douleur
- le nombre de patients recevant une analgésie, et parmi ceux-là, ceux bénéficiant de kétamine (dose, voie d'abord, associations d'antalgiques, type de soignant et lieu d'administration par rapport à la zone de contact)
- la réduction de l'intensité de la douleur en fonction de la molécule administrée
- les conséquences cardio-vasculaires et respiratoires, survenues d'effets indésirables (notamment delirium).

5.3 Evaluation de la qualité des études

La qualité des études a été évaluée par deux chercheurs indépendants.

Afin d'évaluer la validité interne et externe des articles retenus nous avons utilisé la grille d'évaluation *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) pour les études observationnelles (**Annexe 2**). La grille STROBE comporte 22 items permettant l'analyse complète d'une étude. Les items sont successivement recherchés dans chaque partie de l'étude : le résumé, l'introduction, la méthodologie, les résultats et la discussion. Plus l'étude remplit de critères, plus la validité de l'étude est élevée.

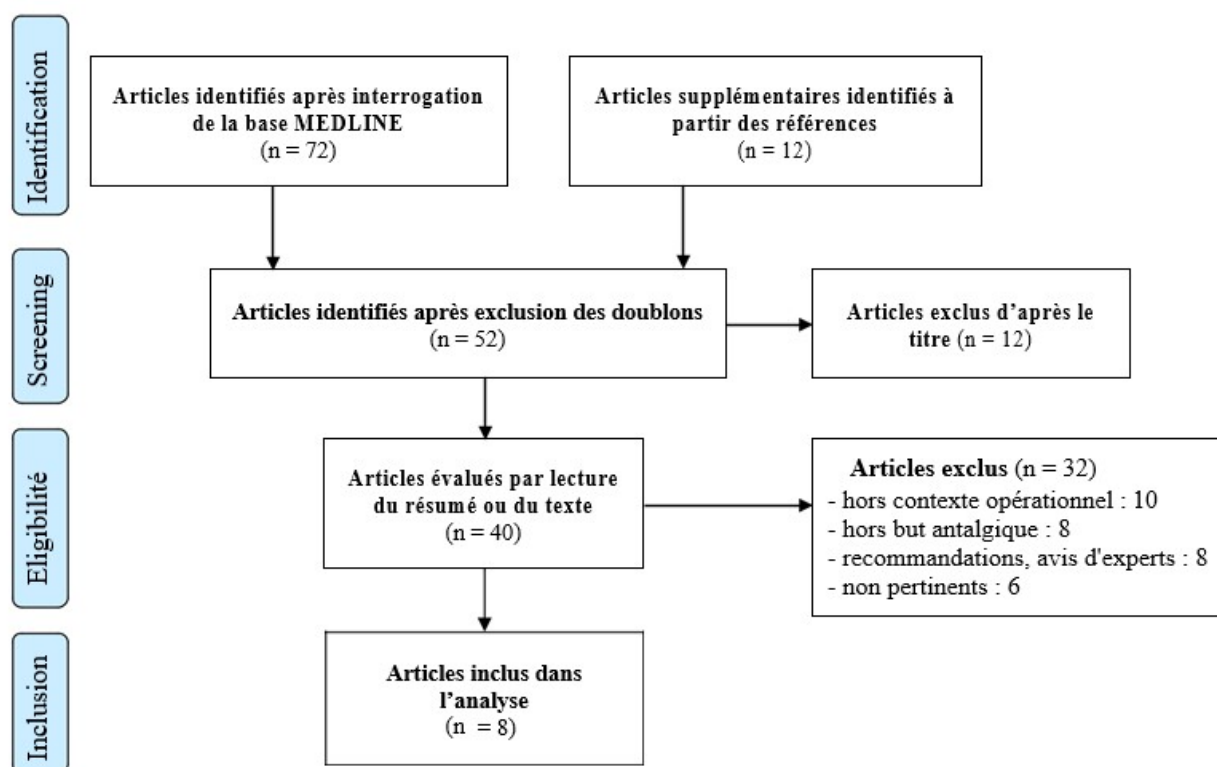
Le niveau de preuve des études a ensuite été établi selon les recommandations GRADE (*The Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation acting group*). Ces recommandations permettent d'établir des niveaux de preuve pour les études. Il existe quatre niveaux de preuve : élevé, modéré, faible ou très faible. Ces niveaux de preuve sont liés en grande partie à la méthodologie de l'étude et à sa conception. Ainsi, les études prospectives randomisées ont un niveau de preuve élevé, alors que des études observationnelles ont un niveau de preuve faible. Ces niveaux de preuve peuvent être abaissés ou augmentés en fonction de la présence de certains critères. L'imprécision liée à de faibles effectifs, ainsi que la présence de biais, font baisser le niveau de preuve.

Partie 3 : Résultats

Chapitre 1 : Identification des études

L'interrogation des bases de données a recensé soixante-douze articles éligibles d'après leur titre, tous indexés sur MEDLINE uniquement. Douze articles supplémentaires ont été sélectionnés d'après les références disponibles dans ces études. Après suppression des doublons et lecture des résumés ou du texte, huit études observationnelles publiées entre 2014 et 2018 ont été incluses (**Figure 3**).

Figure 3 – Diagramme de flux bibliographique



Chapitre 2 : Evaluation de la qualité

Le niveau de preuve a été évalué à l'aide des recommandations GRADE et de l'analyse faite à l'aide de la grille STROBE.

L'application des recommandations GRADE a retrouvé un niveau de preuve au mieux faible pour toutes les études, au vu de leur caractère observationnel, le plus souvent rétrospectif. De plus, la plupart des études ont concerné des effectifs de taille variable, d'un minimum de dix à un maximum de 28 222 patients.

L'analyse de qualité à l'aide de la grille STROBE a révélé qu'aucune des études n'a été construite et rapportée en respectant tous les points de la conception d'une étude observationnelle. (**Figure 4**) Ainsi, sur 22 points d'évaluation, les huit études retenues ont respecté en moyenne 18,5 points.

Figure 4 - Critères STROBE



Chapitre 3 : Extraction des données

Les caractéristiques principales des huit études incluses sont rapportées dans le tableau 3.

Six études ont eu pour objectif principal d'évaluer l'utilisation actuelle des analgésiques préhospitaliers sur le champ de bataille. (33–38) Les données ont été collectées de manière prospective dans quatre de ces études.

Deux études observationnelles ont évalué spécifiquement l'efficacité et l'innocuité de la kétamine utilisée comme agent analgésique (39,40).

Il n'y avait qu'une seule étude provenant de l'extérieur des États-Unis, menée par l'armée israélienne. (36)

Deux études étaient un sous-ensemble de la même étude, plus vaste, qui décrivait l'utilisation des interventions vitales en préhospitalier (point de contact, évacuation tactique, rôle 1). (33,37) Nous avons analysé les deux études séparément.

Le recueil des données s'étendait de 1997 à 2016 mais la plupart des études concernaient les conflits en Afghanistan et en Irak et collectaient des données postérieures à 2010. Deux études ont évalué l'évolution de la gestion de la douleur sur le champ de bataille sur une période de dix ans. (36,38) L'étude la plus récemment publiée était menée de 2007 à 2016 et rassemblait la plus grande cohorte de 28 222 soldats américains blessés. (38)

Deux études ont décrit l'administration d'antalgiques en fonction du type ou de la gravité de la blessure et le pronostic des blessés à court terme.

Seules trois études ont rapporté la variation des scores de douleur avant et après l'analgésie. (34,39,40)

Trois études ont rapporté la variation des signes vitaux avant et après l'analgésie. (33,34,37)

Tableau 3 - Caractéristiques des études

Auteur	Publication	Période d'étude	Lieu de conflit	Schéma	Nombre de blessés analgésiés	Nombre de blessés recevant de la kétamine (% du total de blessés analgésiés)
Fisher, <i>et al</i> (39)	2014	2009-2014	Inconnu	Rétrospectif	11	11 (100)
Petz, <i>et al</i> (33)	2015	2012-2013	Afghanistan	Multicentrique, prospectif	228	118 (52)
Shackelford, <i>et al</i> (34)	2015	2012-2013	Afghanistan	Prospectif	309	131 (42)
Mora, <i>et al</i> (35)	2016	2007-2011	Afghanistan Irak	Rétrospectif	381	18 (5)
Benov, <i>et al</i> (36)	2017	1997-2014	Inconnu	Rétrospectif	1056	113 (9,6)
Schauer, <i>et al</i> (37)	2017	2012-2014	Afghanistan	Multicentrique, prospectif	364	118 (32)
Schauer, <i>et al</i> (38)	2019	2007-2016	Afghanistan Irak	Rétrospectif	8979	1510 (17)
Lyon, <i>et al</i> (40)	2018	2013	Afghanistan	Prospectif	10	10 (100)
Total					11338	2029 (18)

Chapitre 4 : Population

Deux études ne contenaient aucune donnée démographique. L'âge moyen ou médian des patients variait de 21 à 27 ans avec une grande majorité (plus de 90 %) d'hommes. Les patients étaient pour la plupart des soldats américains.

Chapitre 5 : Types de blessures

Toutes les études sauf une décrivaient le mécanisme lésionnel. Les explosifs représentaient le principal mécanisme avec 40 à 56 % des victimes, suivis par les armes à feu avec 29 à 41 % des victimes. Les autres mécanismes comprenaient les collisions de véhicules à moteur et les blessures contondantes. Un ISS médian de 10 a été rapporté dans une étude. (36)

L'étude de Mora *et al.* décrit une population plus gravement blessée avec 70 % des blessures par explosion et un ISS moyen de 19. (35) Ces blessés étaient des patients gravement malades transportés du lieu de combat au *Landstuhl Regional Medical Center* (LRMC) en Allemagne. La région du corps la plus fréquemment rencontrée avec une blessure grave (*Abbreviated injury score** ou AIS > 3) était les extrémités (37 % dans l'étude de Schauer *et al.* et 75 % dans l'étude de Mora *et al.*). Les traumatismes crâniens représentaient 13 à 25 % des victimes.

Chapitre 6 : Modalités d'utilisation de la kétamine

Les études montrent un pourcentage croissant d'administrations d'analgésiques sur le champ de bataille. En effet, dans les études rassemblant les données les plus anciennes, de nombreuses victimes n'ont reçu aucun analgésique (12 % des soldats de la cohorte israélienne étudiée de 1997 à 2014 dans l'étude de Benov *et al.*). Dans l'étude plus récente de Shackelford *et al.*, 65 % des victimes ont reçu des analgésiques.

L'administration de kétamine suit la même dynamique. Schauer *et al.* se sont notamment intéressés à l'évolution de l'administration d'analgésique en préhospitalier au sein des forces américaines entre 2007 à 2016. Dans leur étude, la proportion de victimes recevant de la kétamine est passée de 3,9 % au cours de la période précédant son ajout aux recommandations du TCCC en 2013, à 20 % par la suite. Dans d'autres études, l'administration de kétamine variait de 32 à 52 % des patients recevant un analgésique. (33, 37)

6.1 Lieu d'administration et personnel en charge

Dans l'étude de Shackelford *et al.*, les soignants ont administré des analgésiques plus fréquemment au cours de l'évacuation médicale tactique que directement au nid de blessés (92% contre 39%). (34) La kétamine était administrée lors de l'évacuation d'autant plus fréquemment qu'aucun analgésique n'avait été donné au point de contact (24 % des blessés)

ou lorsqu'un opioïde avait été fourni (12 %). Petz *et al.* ont constaté que la kétamine était l'analgésique le plus utilisé (52 % des victimes), suivi par la morphine. La kétamine était plus fréquemment donnée par des équipes médicalisées que par des secouristes. (33)

6.2 Doses et voies d'administration

Six des huit études ont documenté la voie d'administration et les doses moyennes ou médianes de kétamine utilisées comme analgésique. (**Tableau 4**) La kétamine a été administrée principalement (69 à 100 % des cas) par voie intraveineuse. La dose intraveineuse totale médiane était de 50 mg dans trois des études, avec des valeurs extrêmes très variables probablement liées à des doses anesthésiques (75^{ème} percentile jusqu'à 212 mg dans l'étude de Benov *et al.*). Fisher *et al.* ont rapporté des doses médianes plus élevées sur la base des recommandations de la quatrième édition du *Ranger Medic Book* du 75th *Ranger Regiment* qui prévalaient au moment de l'étude. (39) D'autre part, Mora *et al.* ont rapporté des doses étonnamment faibles de kétamine (35) dans un contexte de recours élevé à l'analgésie locorégionale (24 %) et à l'administration de morphine contrôlée par le patient morphine. Lorsqu'elle est administrée par voie intramusculaire (4 à 31 %), la dose totale médiane était d'environ 50 à 68 mg et pouvait atteindre 200 mg.

Tableau 4 – Doses de kétamine en fonction de la voie d'administration

Auteur	Nombre de blessés recevant de la kétamine	Voie IV, n (%)	Dose IV totale (mg) ^b	Voie IM, n (%)	Dose IM totale (mg) ^b
Fisher, <i>et al</i> (39)	11	8 (73)	112,5 (40-175)	3 (27)	200 (200-250)
Petz, <i>et al</i> (32)	118 ^c	82 (70)	50 (25-50) ^d	21 (18)	50 (25-50) ^d
Shackelford, <i>et al</i> (33)	131	90 (69)	50 ± 45 (10-150)	41 (31)	68 (10-150)
Mora, <i>et al</i> (35)	18	18 (100)	12 (4-35)	0 (0)	-
Benov, <i>et al</i> (36)	141 ^a	135 (96)	50 (30-212) ^d	6 (4)	50 (30-212) ^d
Schauer, <i>et al</i> (37)	118 ^c	-	-	-	-
Schauer, <i>et al</i> (38)	1510 ^e	-	-	-	-
Lyon, <i>et al</i> (40)	10	0 (0)	-	10 (100)	50 (25-50)
Total	429	333 (78)		81 (19)	

IV : intraveineux, IM : intramusculaire

^a Nombre d'administration de kétamine

^b Doses totales exprimées en médianes (premier et troisième quartiles) ou moyennes +/- écart-type (valeurs extrêmes)

^c Voie d'administration inconnue pour 15 patients.

^d Les doses médianes de kétamine intraveineuse et intramusculaire étaient identiques et ont été analysées ensemble

^e Non inclus dans le total car aucune quantification des doses de kétamine rapportée dans l'étude.

6.3 Associations

Dans les trois études de Petz *et al.*, Schauer *et al.* et Shackelford *et al.*, la kétamine était principalement administrée comme analgésique unique. (33,34,37) Cependant, des associations d'analgésiques existaient chez 22 à 29 % des patients qui avaient reçu au moins deux agents analgésiques différents. Les associations les plus fréquentes concernaient la morphine et la kétamine suivies du fentanyl et de la kétamine (**Tableau 5**).

Tableau 5 – Associations d'analgésiques

Auteur	Nombre de blessés recevant de la kétamine	Kétamine donnée seule, n (%)	Association la plus fréquente, n (%)
Fisher, <i>et al</i> (39)	11	4 (36)	Kétamine + fentanyl, 5 (45)
Petz, <i>et al</i> (32)	118	62 (52)	Kétamine + morphine, 25 (21)
Shackelford, <i>et al</i> (33)	131	78 (60)	Kétamine + morphine, 20 (15)
Mora, <i>et al</i> (35)	18	2 (11)	Kétamine + opioïdes ^b , 14 (78)
Benov, <i>et al</i> (36)	141 ^a	-	-
Schauer, <i>et al</i> (37)	118	71 (60)	Kétamine + opioïdes ^b , 47 (40)
Schauer, <i>et al</i> (38)	1510	-	-
Lyon, <i>et al</i> (40)	10	3 (30)	Kétamine + morphine, 4 (40)

^a Nombre d'administration de kétamine

^b Sans distinction entre la morphine et le fentanyl intraveineux ou sublingual

6.4 Données pharmacocinétiques

Seul le rapport de cas de Fisher *et al.* a mesuré le délai d'action de la kétamine, atteignant une minute ou moins lorsqu'elle est administré par voie intraveineuse et moins de trois minutes lorsqu'elle est administré par voie intramusculaire. (39)

Chapitre 7 : Efficacité

Trois études ont rapporté une évaluation de la douleur avant et après l'administration d'un analgésique. (34,39,40) Dans l'étude de Shackelford *et al.*, les scores de douleur médians ont diminué de 3 ou 4 lors de l'évacuation médicale tactique pour chacun des trois médicaments reçus (morphine, kétamine, fentanyl) sans différence entre eux. (34) L'étude de Lyon *et al.* a inclus dix patients dont l'intensité de la douleur était initialement estimée modérée à sévère sur la base du jugement des secouristes. (40) Parmi eux, sept avaient déjà reçu des médicaments opioïdes avant l'évaluation. La douleur a été réduite à légère ou nulle après une dose unique de kétamine intramusculaire chez tous les patients sauf un. Dans l'étude de Fisher *et al.*, les scores de douleur ont diminué de 10 à un maximum de 4 après une association d'opioïde avec une ou plusieurs doses de kétamine. (39) Les soignants ont signalé que les procédures telles que l'attelle et la réduction des fractures ou le déplacement d'une victime étaient plus faciles à effectuer avec les effets sédatifs de la kétamine.

Schauer *et al.* ont rapporté diverses administrations analgésiques selon différents paramètres, notamment le type de blessure, le lieu de la blessure ou la gravité de la blessure dans une cohorte prospective multicentrique de 532 victimes. (37) Ils ont constaté que les sujets souffrant de blessures pénétrantes étaient plus susceptibles de recevoir un agent analgésique et de la kétamine plus spécifiquement. Les sujets recevant une combinaison de kétamine et d'opioïdes avaient un ISS médian plus élevé et étaient plus à risque d'avoir un ISS supérieur à 15. Enfin, l'incidence de l'administration de kétamine était la plus faible chez les sujets soupçonnés de lésion cérébrale, par rapport à d'autres analgésiques.

Chapitre 8 : Effets indésirables

Quatre études ont considéré les événements indésirables potentiels liés à l'utilisation d'agents analgésiques. Dans l'étude de Fisher *et al.*, les auteurs ont signalé que les mouvements des extrémités et le discours incohérent étaient les principaux effets secondaires, qui diminuaient avec le midazolam. (39) De plus, trois patients sur neuf ont décrit rétrospectivement des hallucinations après l'administration de kétamine et un patient avait une apnée transitoire. Il n'a pas été documenté si ces effets secondaires ont compromis la situation médicale ou tactique. Les trois autres études n'ont signalé aucun événement indésirable.

Chapitre 9 : Variations des paramètres respiratoires et hémodynamiques

Trois études ont rapporté des modifications de la pression artérielle systolique (PAS), de la fréquence cardiaque (FC), de la fréquence respiratoire (FR) et de la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) avant, et après l'administration d'agents analgésiques. (33,34,37)

Shackelford *et al.* n'ont trouvé aucune modification des valeurs de ces signes vitaux pour les victimes recevant des analgésiques pendant les soins au nid de blessés. (34) Lors de l'évacuation médicale tactique, les blessés qui ont reçu de la kétamine avaient une pression artérielle systolique significativement plus faible avant l'administration des analgésiques que les blessés recevant de la morphine. De plus, il y avait une différence statistiquement significative concernant la variation de pression artérielle systolique avant, et après l'administration de morphine (diminution de 3 ± 14 mm Hg) ou de kétamine (augmentation de 7 ± 17 mm Hg).

Petz *et al.* ont rapporté que l'administration de kétamine était associée à une fréquence cardiaque significativement plus élevée, une pression artérielle systolique inférieure et une échelle de Glasgow inférieure par rapport aux autres analgésiques. (33)

Schauer *et al.* ont comparé les paramètres vitaux des blessés enregistrés à l'arrivée au poste médical, après l'évacuation tactique, en fonction de l'analgésique reçu précédemment. Les blessés soulagés de la kétamine (associée ou non à des opioïdes) se distinguaient significativement de ceux ayant reçu un ou plusieurs opioïdes par :

- une fréquence cardiaque plus élevée (médiane de 108 battements par minutes *versus* 80 à 93)
- une fréquence respiratoire plus élevée (médiane à 20 cycles par minute *versus* 18)
- une proportion plus importante de patients intubés (14 et 19 % des blessés ayant reçu de la kétamine seule ou en association à un opioïde *versus* moins de 5 % pour les blessés soulagés par un opioïde).

Les taux de survie, le nombre de jours sous ventilation mécanique, d'hospitalisation en réanimation et la durée de séjour à l'hôpital étaient similaires entre les groupes d'étude sur les analgésiques. (37)

Partie 4 : Discussion

Chapitre 1 : Principaux résultats et concordance avec la littérature en traumatologie civile

Les recommandations du TCCC de 2014 ont recommandé l'utilisation de la kétamine uniquement chez les blessés souffrant de douleur modérée à intense, et susceptibles de développer un choc hémorragique ou une détresse respiratoire. Les opioïdes restent le pilier de l'analgésie en cas de douleur modérée à sévère, associée à un état hémodynamique stable et en l'absence de détresse respiratoire. Six ans après la mise à jour des recommandations du TCCC incluant la kétamine, les données publiées sur son utilisation comme agent analgésique sur le champ de bataille sont toujours de qualité hétérogène. Jusqu'à présent, il n'y a eu aucun essai prospectif contrôlé randomisé en milieu militaire pour comparer l'innocuité et l'efficacité de chaque agent. Cependant, les huit études incluses dans notre revue ont montré un intérêt croissant pour l'utilisation de la kétamine comme alternative aux opioïdes, ou comme agent d'épargne aux opioïdes. Les résultats de l'étude prospective récente de Schauer *et al.* ont montré l'association entre la sévérité du traumatisme et le choix de la kétamine comme analgésique, sans retrouver d'augmentation de morbi-mortalité liée à cette association.

La kétamine présente peu de contre-indications. Il y avait une tendance à une utilisation moindre de la kétamine chez les blessés présentant des traumatismes crâniens dans l'étude de Schauer *et al.* (37) De nouvelles données ont remis en cause l'effet délétère de la kétamine chez le traumatisé crânien. (41,42) en particulier lorsqu'elle est choisie dans le but spécifique d'éviter la dépression cardiorespiratoire chez les victimes en état de choc ou de détresse respiratoire. Ainsi, le TCCC ne contre-indique plus l'utilisation de la kétamine chez les blessés traumatisés crâniens capables de parler.

Les données concernant le profil d'efficacité et d'innocuité de la kétamine sont cohérentes avec celles du milieu civil. Dans une étude préhospitalière prospective randomisée et contrôlée, les auteurs ont rapporté chez des patients traumatisés une réduction significative de 2,4 points dans l'échelle de douleur lorsqu'ils ont reçu de la kétamine et de la morphine par rapport aux patients traités avec de la morphine seule. (5) Cette synergie due à l'interaction au niveau des récepteurs opioïdes μ et δ s'est avérée cliniquement bénéfique avec une diminution de 26% des réadministrations de morphine dans l'étude de Galinski *et al.* (6) Un autre essai prospectif randomisé portant sur 308 patients civils, au Vietnam, a comparé la kétamine préhospitalière à l'administration d'opioïdes. (43) Dans cette étude, la kétamine et la morphine avaient des effets analgésiques comparables avec une réduction de l'échelle de douleur de 3,5 points pour la kétamine et de 3,1 points pour la morphine. Cependant, la kétamine avait un meilleur profil de tolérance avec une réduction de 19 % du taux de vomissements.

Le large indice thérapeutique de la kétamine en fait un médicament optimal pour l'analgésie ou la sédation procédurale pendant les soins au nid de blessés et l'évacuation médicale. Les

recommandations intégrant cette molécule dans l'arsenal thérapeutique en situation aiguë se multiplient. À ce titre, le Service de santé des armées français a lui aussi autorisé l'utilisation de kétamine à des doses intraveineuses répétées de 25 mg pour l'analgésie des blessés au combat (16). De la même manière, l'*American College of Emergency Physicians* a adopté un protocole d'analgésie très proche des recommandations du TCCC, incluant la kétamine pour son épargne morphinique. (44)

Chapitre 2 : Limites

Cette revue systématique présente plusieurs limites. Premièrement, les données ont été collectées de manière prospective dans quatre études seulement, avec un faible niveau de preuve. La documentation préhospitalière est bien reconnue comme étant d'un niveau de qualité inférieur à celui des dossiers des patients hospitalisés. Ceci est encore accentué par les difficultés à travailler en zone de combat. Les données recueillies tout au long des études ont été limitées par une documentation incomplète au nid de blessés et lors de l'évacuation tactique. Deuxièmement, les résultats rapportés d'une étude à une autre étaient trop hétérogènes pour effectuer une méta-analyse. De plus, la kétamine était fréquemment administrée avec d'autres analgésiques, ce qui rend difficile l'évaluation des effets individuels de chaque agent. Malgré ces limites, cette étude présente des points forts. Deux examinateurs ont indépendamment sélectionné et évalué la qualité des articles. Enfin, la méthodologie PRISMA utilisée pour cette revue systématique est robuste et largement reconnue.

Chapitre 3 : Perspectives

Des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour améliorer l'analgésie sur le champ de bataille. La mise en place d'un cathéter intraveineux prend du temps et peut être difficile, voire impossible. Deux alternatives existent : rendre disponible la kétamine sous forme d'auto-injecteur, ce qui permettrait de réduire considérablement les délais d'administration et le risque d'erreurs de dosage sur le terrain, ou explorer une voie d'administration alternative. La kétamine par voie intranasale a déjà été utilisée de façon simple pour le personnel soignant. Dans une revue récente des données de la littérature en milieu civil, Dubecq et col. rapportent que des doses de kétamine intranasale de 0,5 à 0,75 mg/kg seraient efficaces pour le contrôle de la douleur aiguë avec un début d'action rapide (moins de cinq minutes), une efficacité prolongée et peu d'effets indésirables. (45)

Cependant, avant que de tels dispositifs ne voient le jour auprès des fabricants civils (auto-injecteur ou spray nasal), la kétamine doit préalablement obtenir l'autorisation de mise sur le marché* pour l'analgésie des blessures subies au combat. C'est pourquoi la pharmacie centrale des armées (Orléans) développe elle-même actuellement un dispositif spécifique pour l'administration de kétamine intranasale. Chaque combattant pourrait en disposer dans sa trousse individuelle et bénéficierait d'une formation dédiée lors des cours de Secours au

combat de niveau 1, pour permettre une analgésie la plus précoce possible sur le champ de bataille. (46)

Il serait utile de comparer lors d'un essai randomisé prospectif en préhospitalier ou au service des urgences d'un centre de traumatologie les deux stratégies : un groupe témoin avec traitement habituel de la douleur par des analgésiques multimodaux intraveineux uniquement et un groupe test recevant une dose unique de kétamine intranasale administrée au triage et suivie d'une analgésie multimodale intraveineuse. Le critère de jugement principal serait la rapidité avec laquelle les patients sont correctement soulagés. La survenue d'événements indésirables et la satisfaction des patients seraient évaluées comme résultats secondaires. Si l'efficacité et l'innocuité de la kétamine intranasale étaient confirmées, cela pourrait être très utile, y compris en milieu civil, par exemple en cas d'afflux massif de blessés. La kétamine intranasale pourrait être délivrée après le triage tactique initial, même aux patients instables en attendant une évaluation médicale plus fine ou une évacuation. À l'avenir, la thérapie multimodale pourrait englober une gamme plus large de procédures et de médicaments dans le but de fournir une stratégie de gestion de la douleur plus complète et plus agressive avec des implications à la fois pour le cadre militaire et civil.

Conclusion

L'élaboration d'une stratégie analgésique du blessé de guerre est un processus complexe. Elle doit remplir des objectifs d'efficacité et de précocité, en respectant les contraintes logistiques et stratégiques propres au théâtre de l'opération extérieure, sans compromettre la stabilité du blessé. Les opioïdes ont montré certaines limites en termes d'efficacité et de tolérance chez les blessés les plus graves. L'évolution des recommandations montre une volonté de personnaliser l'analgésie au patient et de s'appuyer sur des molécules plus maniables.

La kétamine est un antalgique facilement administrable, efficace et sûr, dont les différents effets sont bien décrits. Le principal avantage de cette molécule est de préserver la stabilité cardio-vasculaire et respiratoire. Elle paraît donc logiquement très appropriée chez le blessé hémorragique à risque d'hypotension ou d'apnée.

La revue systématique de la littérature a identifié huit études rapportant l'utilisation préhospitalière de la kétamine chez le blessé de guerre. Certaines données prospectives standardisées soutiennent l'efficacité et l'innocuité de la kétamine, lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse à 50-100 mg pour l'analgésie préhospitalière sur le champ de bataille. Les effets secondaires apparaissent peu nombreux et ne semblent pas compromettre le contexte opérationnel.

Il reste encore une marge d'amélioration concernant l'adhérence aux recommandations de secours au combat concernant l'analgésie, avec encore trop peu de blessés efficacement soulagés. Dans ce sens, il convient d'accorder plus d'attention au développement de dispositifs spécifiques et adéquats pour l'auto-administration de l'analgésie, y compris les pulvérisations intra-nasales individuelles ou les kits d'auto-injection.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buckenmaier CC, Rupprecht C, McKnight G, McMillan B, White RL, Gallagher RM, et al. Pain Following Battlefield Injury and Evacuation: A Survey of 110 Casualties from the Wars in Iraq and Afghanistan. *Pain Med.* 2009 Nov;10(8):1487–96.
2. Dickey N, Butler F, Jenkins D. Prehospital use of ketamine in battlefield analgesia 2012-03. Defense Health Board Memorandum. 8 March 2012. Available at: <https://health.mil/About-MHS/OASDHA/Defense-Health-Agency/Defense-Health-Board/Reports>.
3. Butler FK, Kotwal RS, Buckenmaier CC, Edgar EP, O'Connor KC, Montgomery HR, et al. A Triple-Option Analgesia Plan for Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 13-04. *J Spec Oper Med Peer Rev J SOF Med Prof.* 2014;14(1):13–25.
4. Jennings PA, Cameron P, Bernard S. Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: a systematic review: Ketamine for pre-hospital analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 Jul;55(6):638–43.
5. Jennings PA, Cameron P, Bernard S, Walker T, Jolley D, Fitzgerald M, et al. Morphine and Ketamine Is Superior to Morphine Alone for Out-of-Hospital Trauma Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2012 Jun;59(6):497–503.
6. 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.
7. Porter K. Ketamine in prehospital care. *Emerg Med J EMJ.* 2004 May;21(3):351–4.
8. Miller JP, Schauer SG, Ganem VJ, Bebartá VS. Low-dose ketamine vs morphine for acute pain in the ED: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2015 Mar;33(3):402–8.
9. Brethauer SA, Chao A, Chambers LW, Green DJ, Brown C, Rhee P, et al. Invasion vs insurgency: US Navy/Marine Corps forward surgical care during Operation Iraqi Freedom. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2008 Jun;143(6):564–9.
10. Owens BD, Kragh JF, Wenke JC, Macaitis J, Wade CE, Holcomb JB. Combat wounds in operation Iraqi Freedom and operation Enduring Freedom. *J Trauma.* 2008 Feb;64(2):295–9.
11. Travers S, Carfantan C, Luft A, Aigle L, Pasquier P, Martinaud C, et al. Five years of prolonged field care: prehospital challenges during recent French military operations. *Transfusion (Paris).* 2019 Apr;59(S2):1459–66.
12. Kelly JF, Ritenour AE, McLaughlin DF, Bagg KA, Apodaca AN, Mallak CT, et al. Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003-2004 versus 2006. *J Trauma.* 2008 Feb;64(2 Suppl):S21-26; discussion S26-27.

13. Smith JE, Russell R, Mahoney PF, Hodgetts TJ. What is the ideal pre-hospital analgesic?--a questionnaire study. *J R Army Med Corps.* 2009 Mar;155(1):44–6.
14. Wedmore IS, Johnson T, Czarnik J, Hendrix S. Pain management in the wilderness and operational setting. *Emerg Med Clin North Am.* 2005 May;23(2):585–601, xi–xii.
15. Pasquier P, Bazin S, Petit L. The French Syrette of morphine for administration to combat casualties. *Br J Pain.* 2016 May;10(2):66.
16. Enseignement du Sauvetage au Combat (SC). Référentiel de formation validé sous le numéro d'enregistrement 529 /EVDG/DPMO du 15 Avril, 2019.
17. Gerhardt RT, Reeves PT, Kotwal RS, Mabry RL, Robinson JB, Butler F. Analysis of Prehospital Documentation of Injury-Related Pain Assessment and Analgesic Administration on the Contemporary Battlefield. *Prehosp Emerg Care.* 2016 Jan 2;20(1):37–44.
18. Schauer SG, Robinson JB, Mabry RL, Howard JT. Battlefield Analgesia: TCCC Guidelines Are Not Being Followed. *J Spec Oper Med Peer Rev J SOF Med Prof.* 2015;15(1):85–9.
19. Blankenstein TN, Gibson LM, Claydon MA. Is intramuscular morphine satisfying frontline medical personnels' requirement for battlefield analgesia in Helmand Province, Afghanistan? A questionnaire study. *Br J Pain.* 2015 May;9(2):115–21.
20. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, et al. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Dec;73(6 Suppl 5):S431-437.
21. Mion G. Kétamine. 2^e éd. Paris : Arnette, 2012. 280 p.
22. McGhee LL, Maani CV, Garza TH, Slater TM, Petz LN, Fowler M. The intraoperative administration of ketamine to burned U.S. service members does not increase the incidence of post-traumatic stress disorder. *Mil Med.* 2014 Aug;179(8 Suppl):41–6.
23. Mion G, Le Masson J, Granier C, Hoffmann C. A retrospective study of ketamine administration and the development of acute or post-traumatic stress disorder in 274 war-wounded soldiers. *Anaesthesia.* 2017 Dec;72(12):1476–83.
24. Feder A, Parides MK, Murrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014 Jun;71(6):681–8.
25. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2013 Jul 24 [cited 2020 Jul 20]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008307.pub2>
26. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD004603.

27. Comité douleur-ALR de la SFAR. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE [Internet]. 2018. Available from : <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>
28. Edrich T, Friedrich AD, Eltzhig HK, Felbinger TW. Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg*. 2004 Sep;99(3):893–5, table of contents.
29. Malchow RJ, Black IH. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: Emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7 Suppl):S346-357.
30. Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous Ketamine Infusions for Neuropathic Pain Management: A Promising Therapy in Need of Optimization. *Anesth Analg*. 2017;124(2):661–74.
31. De Maricourt P, Jay T, Goncalvès P, Lôo H, Gaillard R. Ketamine's antidepressant effect: focus on ketamine mechanisms of action. *L'Encéphale*. 2014 Feb;40(1):48–55.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. Jul 2009;6(7):e1000097.
33. Petz LN, Tyner S, Barnard E, Ervin A, Mora A, Clifford J, et al. Prehospital and en route analgesic use in the combat setting: a prospectively designed, multicenter, observational study. *Mil Med*. 2015 Mar;180(3 Suppl):14–8.
34. Shackelford SA, Fowler M, Schultz K, Summers A, Galvagno SM, Gross KR, et al. Prehospital pain medication use by U.S. Forces in Afghanistan. *Mil Med*. 2015 Mar;180(3):304–9.
35. Mora AG, Ganem VJ, Ervin AT, Maddry JK, Bebarta VS. En Route Use of Analgesics in Nonintubated, Critically Ill Patients Transported by U.S. Air Force Critical Care Air Transport Teams. *Mil Med*. 2016;181(5 Suppl):145–51.
36. Benov A, Salas MM, Nakar H, Antebi B, Tarif B, Yitzhak A, et al. Battlefield pain management: A view of 17 years in Israel Defense Forces. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(1 Suppl 1):S150–5.
37. Schauer SG, Mora AG, Maddry JK, Bebarta VS. Multicenter, Prospective Study of Prehospital Administration of Analgesia in the U.S. Combat Theater of Afghanistan. *Prehosp Emerg Care*. 2017 Nov 2;21(6):744–9.
38. Schauer SG, Naylor JF, Maddry JK, Hinojosa-Laborde C, April MD. Trends in Prehospital Analgesia Administration by US Forces From 2007 Through 2016. *Prehosp Emerg Care*. 2019 Mar 4;23(2):271–6.
39. Fisher AD, Rippee B, Shehan H, Conklin C, Mabry RL. Prehospital analgesia with ketamine for combat wounds: a case series. *J Spec Oper Med Peer Rev J SOF Med Prof*. 2014;14(4):11–7.
40. Lyon RF, Schwan C, Zeal J, Kharod C, Staak B, Petersen C, et al. Successful Use of Ketamine as a Prehospital Analgesic by Paramedics During Operation Enduring Freedom. *J Spec Oper Med Peer Rev J SOF Med Prof*. 2018 Spring;18(1):70–3.

41. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-Waters MM, Rose NGW, Hohl CM. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2015 Jan;65(1):43-51.e2.
42. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The Ketamine Effect on ICP in Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2014 Aug;21(1):163–73.
43. Tran KP, Nguyen Q, Truong XN, Le V, Le VP, Mai N, et al. A comparison of ketamine and morphine analgesia in prehospital trauma care: a cluster randomized clinical trial in rural Quang Tri province, Vietnam. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir.* 2014 Jun;18(2):257–64.
44. American College of Emergency Physicians. Out-of-Hospital Use of Analgesia and Sedation. *Ann Emerg Med.* 2016 Feb;67(2):305–6.
45. Dubecq C, Taton Ph, Morand G. Benefits of intranasal ketamine in the treatment of acute pain after traumatic injuries. *Médecine Armées.* 46(2):143–50.
46. Pasquier P, Dubost C, Boutonnet M, Chrisment A, Villevieille T, Batjom E, et al. Predeployment training for forward medicalisation in a combat zone: the specific policy of the French Military Health Service. *Injury.* 2014 Sep;45(9):1307–11

GLOSSAIRE

- **AMM** (autorisation de mise sur le marché) : accord délivré à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.
- **AIS** (*abbreviated injury score*) : échelle de gravité d'une blessure. A chaque blessure sur chaque région du corps est attribué une valeur de 1 à 6, croissante avec la gravité de la blessure (1 = mineure, 2 = modérée, 3 = grave, 4 = forte douleur, 5 = critique, 6 = maximale intraitable).
- **ISS** (*injury severity score*) : échelle de gravité globale d'un traumatisme, corrélé à la mortalité, la morbidité et le temps d'hospitalisation après le traumatisme. Ce score est calculé à partir des trois valeurs les plus élevées de l'AIS des 3 régions du corps les plus touchées parmi les 6 suivantes : tête ou cou, visage, thorax, abdomen, membres, téguments. L'ISS varie de 3 à 75 ; un traumatisme majeur est défini comme un ISS supérieur à 15.
- **Nid de blessés** : zone où sont regroupés les blessés immédiatement suite au traumatisme. Au nid de blessés, le sauveteur, quel que soit son niveau, n'utilise que le matériel contenu dans la trousse individuelle du combattant. Si la situation tactique l'exige, il peut être impératif de quitter cette zone rapidement. Si les conditions de sécurité sont acquises, le nid de blessés peut devenir le **point de regroupement des blessés** où l'ouverture des sacs médicaux est possible. L'**évacuation médicale tactique** permet ensuite le transfert du blessé vers le centre médical ou médico-chirurgical le plus proche.
- **OTFC** (*oral transmucosal fentanyl citrate*) : formulation d'opioïdes dans laquelle le fentanyl est absorbé par la muqueuse sublinguale.
- **PCP** (phényl-cyclohexyl-pipéridine) : cyclohexylamine précurseur de la kétamine dont la commercialisation a été arrêtée en raison de l'excitation psychique avec agitation majeure survenant chez certains patients.
- **TCCC** (*Tactical Combat Casualty Care*) : enseignement des stratégies et techniques de sauvetage au combat développé au sein du *Joint Trauma System*, qui est l'institut de recherche des USA sur la prise en charge des blessés de guerre.
- **TIC** (trousse individuelle du combattant) : trousse portée par chaque combattant en opération extérieure, contenant notamment un garrot, des pansements compressifs et deux syrettes de morphine.

Annexe 1 : Critères PRISMA 2009

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.

Annexe 2 : Liste des critères STROBE

	Item number	Recommendation
TITLE and ABSTRACT	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
INTRODUCTION		
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
METHODS		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
RESULTS		
Participants	13*	(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study—e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest (c) Cohort study—Summarise follow-up time (e.g., average and total amount)
Outcome data	15*	Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
DISCUSSION		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
OTHER INFORMATION		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

Annexe 3 : Article original

SYSTEMATIC REVIEW

Use of ketamine for prehospital pain control on the battlefield: A systematic review

Gaël de Rocquigny, MD, Christophe Dubecq, MD, Thibault Martinez, MD, John Pepper, MD,
Amandine Cauet, MD, Stéphane Travers, MD, and Pierre Pasquier, MD, MSc, Paris, France

BACKGROUND:	Intravenous ketamine is commonly used for pain management in the civilian prehospital setting. Several studies have evaluated its effectiveness in the military setting. To date, there has been no report reviewing the published data on the use of ketamine in this context. The objective of this systematic review was to analyze the content and quality of published data on the use of ketamine for prehospital pain management in military trauma.
METHODS:	The MEDLINE database was searched for studies on ketamine use in combat prehospital settings, at point of injury or during evacuation, published between 2000 and 2019. The systematic review was conducted following PRISMA guidelines, and the protocol was registered on PROSPERO (CRD42019115728). Civilian reports and case series lacking systematic data collection were excluded.
RESULTS:	Eight studies were included with 2029 casualties receiving ketamine. All but one were American reports from Afghanistan and Iraq conflicts. Studies implied retrospective cohorts or prospective observational analysis. Ketamine use rose from 3.9% during the period preceding its addition to the Tactical Combat Casualty Care guidelines in 2012 to 19.8% thereafter. It was the most common analgesic administered (up to 52% of casualties) in one of the studies. Ketamine was more likely given during tactical medical evacuation when no analgesic was provided at the point of injury. The median total intravenous dose was 50 mg. Pain intensity decreased from moderate or severe to mild or none, sometimes after only one dose. In one study, ketamine administration during tactical evacuation was associated with increased systolic blood pressure as opposed to morphine. Incoherent speech, extremity movements, and hallucinations were the main adverse events reported.
CONCLUSION:	Published data on ketamine use in military trauma are rare and heterogeneous. Though, all studies tend to strengthen the belief in the efficacy and safety of ketamine when given at 50-mg to 100-mg intravenous for prehospital analgesia in combat casualties. (<i>J Trauma Acute Care Surg.</i> 2020;88: 180–185. Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.)
LEVEL OF EVIDENCE:	Systematic Review, Level IV.
KEY WORDS:	Ketamine; prehospital analgesia; war-related injuries.

J Trauma Acute Care Surg. 2020 Jan;88(1):180-185.

PMID : 31688832 DOI: 10.1097/TA.0000000000002522

Annexe 4 : Résumé en anglais

Use of ketamine for prehospital pain control on the battlefield: a systematic review

BACKGROUND: Intravenous ketamine is commonly used for pain management in the civilian prehospital setting. Several studies have evaluated its effectiveness in the military setting. To date, there has been no report reviewing the published data on the use of ketamine in this context. The objective of this systematic review was to analyze the content and quality of published data on the use of ketamine for prehospital pain management in military trauma.

METHODS: The MEDLINE database was searched for studies on ketamine use in combat prehospital settings, at point of injury or during evacuation, published between 2000 and 2019. The systematic review was conducted following PRISMA guidelines and the protocol was registered on PROSPERO (CRD42019115728). Civilian reports and case series lacking systematic data collection were excluded.

RESULTS: Eight studies were included with 2029 casualties receiving ketamine. All but one were American reports from Afghanistan and Iraq conflicts. Studies implied retrospective cohorts or prospective observational analysis. Ketamine use rose from 3.9% during the period preceding its addition to the Tactical Combat Casualty Care guidelines in 2012 to 19.8% thereafter. It was the most common analgesic administered (up to 52% of casualties) in one of the studies. Ketamine was more likely given during tactical medical evacuation when no analgesic was provided at the point of injury. The median total intravenous dose was 50 mg. Pain intensity decreased from moderate or severe to mild or none, sometimes after only one dose. In one study, ketamine administration during tactical evacuation was associated with increased systolic blood pressure as opposed to morphine. Incoherent speech, extremity movements and hallucinations were the main adverse events reported.

CONCLUSION: Published data on ketamine use in military trauma are rare and heterogeneous. Though, all studies tend to strengthen the belief in the efficacy and safety of ketamine when given at 50-100mg intravenous for prehospital analgesia in combat casualties.

Keywords (english) : Ketamine, analgesia, battlefield

Efficacité et sécurité de la kétamine pour l'analgésie préhospitalière du blessé de guerre : revue systématique

Résumé :

INTRODUCTION : Le traitement précoce de la douleur a montré un bénéfice dans la réduction de la morbi-mortalité des blessés de guerre (BG). L'hypotension artérielle et la dépression respiratoire entraînées par la morphine sont à redouter chez ces blessés souvent hémorragiques. Aussi, les recommandations militaires américaines de 2015 ont proposé la kétamine comme molécule de choix en cas de douleur modérée à sévère chez le BG en choc hémorragique ou en détresse respiratoire. Cette revue systématique a eu pour but de décrire et analyser les données de la littérature concernant l'utilisation, l'efficacité et la sécurité de la kétamine pour l'analgésie du BG en zone de guerre.

MATÉRIEL et MÉTHODES : Une revue systématique de la littérature a été menée suivant les recommandations

PRISMA. Le protocole de cette recherche a été enregistré sur PROSPERO (CRD42019115728). La base de données MEDLINE et la littérature grise ont été interrogées pour recenser les études sur l'utilisation préhospitalière de la kétamine à visée analgésique en zone de guerre. La recherche menée par deux investigateurs indépendants a concerné les études observationnelles, prospectives ou rétrospectives, et les essais contrôlés, publiés entre 2000 et 2019.

RÉSULTATS : Au total, huit études observationnelles ont été incluses, rassemblant les données de 2029 BG traités par kétamine. Quatre études ont collecté les données de façon prospective. Après l'actualisation des recommandations américaines sur l'analgésie du BG, la proportion de blessés bénéficiant de kétamine a augmenté de 3,9 % à 19,8 %. La kétamine était plus fréquemment administrée : au cours de l'évacuation médicale tactique en l'absence d'analgésie préalable, seule ou sinon en association avec de la morphine ou du fentanyl transmuqueux, en cas de traumatisme pénétrant, chez des blessés avec un ISS médian plus élevé. Son administration était intraveineuse dans 69 à 100% des cas, avec une dose totale médiane de 50 mg dans trois études. Seulement trois études ont documenté l'efficacité de l'analgésie procurée par la kétamine et seules trois études également ont rapporté l'évolution des paramètres hémodynamiques et respiratoires selon l'antalgique utilisé. Une seule étude a rapporté des effets indésirables mineurs en cas d'utilisation de la kétamine, qui disparaissaient après l'administration de midazolam.

CONCLUSION : Les données publiées sur l'utilisation de la kétamine à visée analgésique en zone de combat sont hétérogènes et peu nombreuses. Toutes semblent confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la kétamine dans ce contexte. De nouveaux modes d'administration comme la voie intranasale pourraient faciliter l'administration plus précoce de la kétamine chez le BG.

Mots clés : Kétamine, analgésie, préhospitalier, blessé de guerre