



HAL
open science

Évaluation d'un protocole de sevrage de la sédation chez des patients cérébro-lésés

Isabelle Reynaud-Davin

► **To cite this version:**

Isabelle Reynaud-Davin. Évaluation d'un protocole de sevrage de la sédation chez des patients cérébro-lésés. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00631500

HAL Id: dumas-00631500

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00631500>

Submitted on 12 Oct 2011

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.

UNIVERSITE JOSEPH FOURNIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE : 2009

N°

**EVALUATION D'UN PROTOCOLE DE SEVRAGE DE LA
SEDATION CHEZ DES PATIENTS CEREBRO-LESES.**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Dirigée par le Pr Jean-François Payen

Isabelle REYNAUD-DAVIN

Née le 30/05/1979

A Bourgoin-Jallieu

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE
MEDECINE DE GRENOBLE

Le 7 septembre 2009
Devant le jury composé de

Président du jury: Monsieur le Professeur Jean-François Payen
Membres : Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo
Monsieur le Professeur Jean-Luc Cracowski
Madame le Docteur Claude Jacquot
Monsieur le Docteur Bertrand Fauvage

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALBALDEJO	Pierre		
ARVIEUX	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE	CHU
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BAGUET	Jean-Philippe	SERVICE DE CARDIOLOGIE ET HYPERTENSION ARTERIELLE	CHU
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE	CHU
BARRET	Luc	MEDECINE LEGALE	CHU
BAUDAIN	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	CHU
BEANI	Jean-Claude	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE	CHU
BENHAMOU	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE	CHU
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE	CHU
BESSARD	Germain	PHARMACOLOGIE FACULTE	CHU
BLIN	Dominique	CHIR. THORACIQUE ET CARDIOVASC.	CHU
BOLLA	Michel	RADIOTHERAPIE	CHU
BONAZ	Bruno	HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE	CHU
BOSSON	Jean-Luc	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES	HOPITAL SUD
BRAMBILLA	Elisabeth	PATHOLOGIE CELLULAIRE	CHU
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE	CHU
BRICHON	Pierre-Yves	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	CHU
BRIX	Muriel		
CAHN	Jean-Yves	DEP. DE CANCEROL. ET HEMATOLOGIE	CHU
CARPENTIER	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE	CHU
CARPENTIER	Françoise	THERAPEUTIQUE	CHU
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE	FACULTE
CHABRE	Olivier	ENDOCRINOLOGIE	CHU
CHAFFANJON	Philippe	CHIRURGIE VASCULAIRE	CHU
CHAVANON	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE	CHU
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	CHU
CHIROSEL	Jean-Paul	ANATOMIE	FACULTE
CINQUIN	Philippe	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
COHEN	Olivier	DISPO	
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE DE MEDECINE GERIATRIQUE	CHU
DE GAUDEMARIS	Régis	MEDECINE DU TRAVAIL	CHU
DEBILLON	Thierry	MEDECINE NEONATALE	CHU
DEMONGEOT	Jacques	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
DESCOTES	Jean-Luc	UROLOGIE	CHU
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE	CHU
DYON	J.François	(surnombre)	CHU
ESTEVE	François	CENTRAL DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE UNITE IRM	CHU
FAGRET	Daniel	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
FAUCHERON	Jean-Luc	CHIR GENERALE, CHIR. DIGESTIVE	CHU
FAVROT	Marie		
	Christine	CANCEROLOGIE	CHU
FERRETTI	Gilbert	RADIOLOGIE CENTRALE	CHU

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

FEUERSTEIN	Claude	PHYSIOLOGIE	CHU
FONTAINE	Eric	NUTRITION PARENTERALE	CHU
FRANCO	Alain	GERIATRIE E. CHATIN	CHU
FRANCOIS	Patrice	EPIDEMIO ECONOMIE SANTE ET PREVENTION	CHU
GARNIER	Philippe	PEDIATRIE	CHU
GAUDIN	Philippe	RHUMATOLOGIE	CHU
GAY	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE	CHU
GIRARDET	Pierre	(surnombre)	CHU
GUIDICELLI	Henri	(surnombre)	CHU
HALIMI	Serge	NUTRITION	CHU
HOMMEL	Marc	NEUROLOGIE	CHU
JOUK	Pierre- Simon	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
JUVIN	Robert	RHUMATOLOGIE	HOPITAL SUD
KAHANE	Philippe	POLE PSYCHIATRIE ET NEUROLOGIE	CHU
KRACK	Paul	NEUROLOGIE	CHU
LANTUEJOUL	Sylvie	Pathologie Cellulaire	CHU
LE BAS	Jean- François	UNITE IRM	CHU
LEBEAU	Jacques	CHIR. MAXILLO-FACIALE	CHU
LECCIA	Marie- Thérèse	DERMATOLOGIE	CHU
LEROUX	Dominique	GENETIQUE	CHU
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE	CHU
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE DIGESTIVE	CHU
LEVERVE	Xavier	THERAPEUTIQUE	CHU
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE FACULTE	CHU
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN	CHU
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE CHU	CHU
MAGNE	Jean-Luc	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE CHU	CHU
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE 4E ETAGE	JEAN ROGET FACULTE
MALLION	J. Michel	(surnombre)	CHU
MASSOT	Christian	MEDECINE INTERNE	CHU
MAURIN	Max	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE CHU	CHU
MERLOZ	Philippe	CHIR. ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE CHU	CHU
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie DPT DES AGENTS INFECTIEUX	CHU
MOREL	Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE CHU	CHU
MORO-SIBILOT	Denis	ONCOLOGIE THORACIQUE	CHU
MOUSSEAU	Mireille	CANCEROLOGIE	CHU
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	CHU
PASQUIER	Basile	(surnombre)	CHU
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE	CHU

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

PAYEN DE LA GARANDERIE PELLOUX	Jean-François Hervé	ANESTHESIOLOGIE	CHU
PEPIN	Jean-Louis	PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE LAB. EXPLORATION FONCTION. CARDIO-RESP.	CHU
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE	CHU
PISON	Christophe	PNEUMOLOGIE	CHU
PLANTAZ	Dominique	PEDIATRIE CHU	CHU
POLACK	Benoît	HEMATOLOGIE	CHU
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE	CHU
PONS	Jean-Claude	GYNECOLOGIE -OBSTETRIQUE	CHU
RAMBEAUD	J Jacques	UROLOGIE	CHU
REYT	Emile	O.R.L.	CHU
ROMANET	J. Paul	OPHTALMOLOGIE	CHU
ROUSSEAUX	Sophie	DPT DE GENETIQUE ET PROCREATION	CHU
SARAGAGLIA	Dominique	CHIR. ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	CHU
SCHAAL	Jean-Patrick	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET MED. REPROD.	CHU
SCHMERBER	Sébastien	O.R.L.	CHU
SEIGNEURIN	Daniel	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE	CHU
SEIGNEURIN	Jean-Marie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE	CHU
SELE	Bernard	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE CHU	CHU
SOTTO	Jean-Jacques	(surnombre)	CHU
STAHL	Jean-Paul	MALADIES INFECTIEUSES	CHU
TIMSIT	Jean-François	REANIMATION MEDICALE	CHU
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE D'ORTHOPEDIE ET DE TRAUMATOLOGIE	CHU
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
VANZETTO	Gérald	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES	CHU
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
ZAOUI	Philippe	NEPHROLOGIE CHU	CHU
ZARSKI	Jean-Pierre	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

ARTIGNAN	Xavier	Cancérologie et hématologie	CHU
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire	CHU
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule	CHU
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Parasitologie	CHU
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale	CHU
CALLANAN	Mary	Génétique	IAB
CARAVEL	Jean-Pierre	Biophysique et Traitement de l'Image	CHU
CRACOWSKI	Jean Luc	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie	CHU
DEMATTEIS	Maurice	Lab. Exploration fonctionnelle cardio- respiratoire	CHU
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN	UFR BIOLOGIE
DROUET	Christian	Immunologie	CHU
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD	CHU
FAURE	Anne-Karen	Département de génétique et procréation	CHU
FAURE	Julien		CHU
GARBAN	Frédéric	Hématologie Clinique	CHU
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine gériatrique et communautaire	CHU
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)	CHU
GUERIN-EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale	CHU
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction	CHU
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique	CHU
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	CHU
KAHANE	Philippe	Physiologie	CHU
LABARERE	José	Dépt. de Veille Sanitaire	CHU
LAPORTE	François	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzylologie 6 ème étage	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires	CHU
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)	CHU
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie	CHU
MOREAU-GAUDRY	Alexandre		
MOUCHET	Patrick	Physiologie	CHU
PASQUIER	Dominique	Anatomie et Cytologie Pathologiques	CHU
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire	CHU
PERNOD	Gilles	Hématologie	CHU
RAY	Pierre	Génétique.BDR	CHU
RENVERSEZ	J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
RIALLE	Vincent	Information et informatique Médicale	CHU
RINGEISEN	François	Départ. de Cancérologie et d'Hématologie	CHU
ROSIER	Virginie	Radiologie et Imagerie médicale	CHU
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire	CHU
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie	CHU
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique	CHU
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
TAMISIER	Renaud	Physiologie	CHU
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales	CHU

REMERCIEMENTS

A Monsieur Le Professeur Jean-François Payen,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail. Merci pour votre soutien, votre attention pour ma formation et votre disponibilité tout au long de ces cinq dernières années. Veuillez recevoir ici le témoignage de ma gratitude et de ma considération.

A Monsieur Le Professeur Pierre Albaladejo,

Je vous remercie de votre présence au sein de ce jury de thèse. Merci pour vos conseils et votre aide dans mon cursus. Veuillez recevoir ici le témoignage de mon respect et de ma gratitude.

A Monsieur Le Professeur Jean-Luc Cracowski,

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame Le Docteur Claude Jacquot,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Merci pour votre aide et votre soutien tout au long de mon cursus. Veuillez recevoir ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur Le Docteur Bertrand Fauvage,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'évaluer ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre soutien. J'ai été touchée par votre passion dans la prise en charge des patients et par votre force pédagogique.

A toute l'équipe Médicale et Para-médicale du service de réanimation neuro-chirurgicale,

Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps passé au recueil consciencieux des données. Votre aide m'a permis de réaliser ce travail dont je partage avec vous les résultats.

Aux médecins et infirmières que j'ai eu le plaisir de croiser tout au long de mon cursus au bloc ou en réanimation qui ont su me transmettre la passion du métier et les connaissances nécessaires à mon exercice futur.

A mes collègues internes,

Avec qui j'ai fait un bout de chemin, et particulièrement à trois de ces collègues qui sont devenues des amies.

A mon Mari Cyrille,

Pour ton aide, ton soutien et ta patience pour franchir cette nouvelle étape. La pensée de tous les bonheurs qu'on a à partager encore à 2 et plus ... réjouit mes journées et soulage toutes les peines du quotidien.

A Mes amis et ma famille,

Qui savent aussi bien être là dans les bons moments que dans les moments difficiles.

Ma pensée la plus émue revient à mes parents qui resteront à mes côtés dans toutes les étapes qui me restent à traverser comme ils l'ont fait toute ma vie. Je sais qu'ils sont toujours fiers de moi.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
MATERIEL ET METHODE	12
1 – Type d'étude	12
2 – Population étudiée	12
3 – Protocole d'étude	12
4 – Objectifs de l'étude	15
5 – Considérations éthiques	15
6 – Méthode d'analyse statistique	15
RESULTATS	16
1 – Description de la population	16
2 – Période de sédation	16
3 – Evolution des patients	17
4 – Efficacité du protocole	17
5 – Absence de syndrome de sevrage morphinique	20
DISCUSSION	22
1 – Les faits marquants du travail	22
2 – Les particularités de la sédation chez les patients cérébro-lésés	22
3 – La prise en charge du syndrome de sevrage de la sédation	24
4 – Clorzépate et buprénorphine	24
5 – Les limites	26
CONCLUSION	28
LISTE DES ABREVIATIONS	30
ANNEXES	31
1 – Echelle d'agitation	31
2 – Cahier de recueil	32
BIBLIOGRAPHIE	41

INTRODUCTION

La sédation pharmacologique est une des entités importantes du traitement d'un patient admis en réanimation pour une atteinte cérébrale grave [1-3]. L'objectif de la neuro-sédation est de rétablir une balance optimale entre l'apport et la consommation cérébrale en oxygène pendant une période où le cerveau est à risque d'ischémie en raison de lésions primaires (traumatisme, accident vasculaire) et/ou de lésions secondaires (œdème, hypertension intracrânienne, défaillances extra-crâniennes). Pour atteindre cet objectif, une sédation profonde est mise en place, comportant habituellement des hypnotiques et des morphiniques en administration continue pendant une durée souvent supérieure à 7 jours. Les objectifs de sédation-analgésie doivent être constamment adaptés à l'évolution de l'état neurologique et clinique du patient.

L'arrêt de la neuro-sédation peut être transitoire, pour permettre une évaluation neurologique, ou définitif. L'arrêt définitif de la neuro-sédation est envisagé quand l'état clinique et cérébral du patient ne justifie plus la poursuite de la sédation pharmacologique. Les critères d'arrêt définitif de la neuro-sédation dépendent de multiples paramètres : stabilité des fonctions vitales, en particulier circulatoire et respiratoire ; stabilité de l'hémodynamique intra-cérébrale (perfusion cérébrale, pression intra-crânienne) ; absence d'aggravation de l'imagerie cérébrale [4]. Cependant, l'arrêt de la neuro-sédation est à l'origine de réponses physiologiques importantes. Chez des traumatisés crâniens graves, il a été montré que pendant les 12 premières heures de l'arrêt de la sédation, les patients avaient une augmentation significative de leur consommation d'oxygène, de leur dépense énergétique et de leur pression artérielle [5]. En outre, le patient cérébro-lésé, comme tout patient de réanimation, est à risque de développer un état d'agitation au moment du sevrage de la sédation, qui peut correspondre à un véritable syndrome de sevrage aux benzodiazépines et/ou aux morphiniques [6, 7]. La survenue d'un état d'agitation est à l'origine d'une morbidité intrinsèque et d'une éventuelle aggravation neurologique. En effet cette situation conduit à reprendre la sédation, d'où prolongation de la durée de ventilation et de séjour en réanimation [8], s'agissant de patients cérébro-lésés cela peut induire une réaggravation de leur état neurologique. Ainsi la prévention et le traitement du syndrome de sevrage sont essentiels dans cette population vulnérable.

Le syndrome de sevrage est caractérisé par un cortège de symptômes psychiques et/ou physiques qui se manifestent lors de l'interruption de la sédation chez un patient rendu

tolérant aux benzodiazépines et/ou aux morphiniques. La description des symptômes pour les patients de réanimation est dérivée de celle des sujets toxicomanes. On y décrit des symptômes (agitation aiguë, douleurs diffuses, nausées, crampes musculaires, myoclonies, insomnie, anxiété) et des signes cliniques (tachycardie, hypertension artérielle, vomissements, polypnée ou désadaptation du ventilateur, sueurs, fièvre, mydriase bilatérale réactive) [6]. Classiquement le sevrage aux benzodiazépines comporte des hallucinations auditives, visuelles et un état confusionnel. Mais en pratique clinique, il n'est pas facile de distinguer le sevrage aux benzodiazépines de celui aux morphiniques [9]. L'apparition des premiers signes de sevrage peut être immédiate après l'arrêt de la sédation, avec un pic d'intensité à la 6^{ème} heure [10]. L'administration de fortes posologies d'agents sédatifs (benzodiazépines, morphiniques) pendant une durée supérieure à 7 jours est un des facteurs clairement identifiés pour favoriser la survenue d'un syndrome de sevrage [11]. L'arrêt brutal de ces agents sédatifs pourrait être un autre facteur favorisant [12].

Bien que faisant partie du quotidien des équipes de réanimation, cette situation n'a donné lieu à aucune étude en neuro-réanimation pour identifier des moyens de prévention. Faute de recommandations et de preuves scientifiques, chaque équipe médicale traite de manière empirique, au cas par cas, ces états d'agitation et de syndrome de sevrage. Or, depuis plusieurs années, un protocole de sevrage de sédation est appliqué dans la réanimation neuro-chirurgicale du CHU de Grenoble pour des patients cérébro-lésés. Ce protocole comprend l'utilisation d'une benzodiazépine, le clorzébate (Tranxène®) puis l'introduction de la buprénorphine (Temgésic®) dès l'apparition de signes de sevrage aux morphiniques.

L'objectif de cette étude clinique est d'évaluer l'efficacité de ce protocole de sevrage.

MATERIEL ET METHODE

1 – Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, réalisée auprès d'une cohorte de 40 patients cérébro-lésés admis en réanimation neurochirurgicale (9 lits) du CHU de Grenoble sur une période de 18 mois d'août 2007 à janvier 2009.

2 – Population étudiée

Les patients devaient satisfaire aux critères d'inclusion suivants :

- homme ou femme
- admis en réanimation neurochirurgicale pour une lésion cérébrale aiguë
- durée de sédation pharmacologique supérieure à 7 jours
- sédation comportant un hypnotique et un morphinique administrés par voie intraveineuse en continu
- décision d'arrêt de la neuro-sédation prise par l'équipe médicale
- décision d'emploi du protocole de sevrage de la sédation prise par l'équipe médicale

La présence d'un des critères suivants aboutissait à l'exclusion du patient :

- femme enceinte
- trachéotomie
- pathologie neurologique, respiratoire ou cardiovasculaire ne permettant pas d'envisager une extubation trachéale
- durée de sédation pharmacologique inférieure à 7 jours
- arrêt transitoire de la sédation pour évaluation neurologique.

3 – Protocole d'étude

La décision de sevrage définitif de la neuro-sédation est prise par l'équipe médicale selon les critères suivants :

- Absence d'hypertension intracrânienne (Pression intracrânienne < 20 mmHg) depuis plus de 48 heures

- Absence d'hypoperfusion cérébrale estimée par la mesure des vitesses artérielles cérébrales par Doppler transcrânien (vitesse diastolique supérieure à 30 cm/sec) et/ou par la mesure de la Pression tissulaire en oxygène (PtiO2) avec un rapport PtiO2 (mm Hg) / PaO2 (mm Hg) supérieur à 0.10

- Absence d'aggravation des lésions cérébrales (tomodensitométrie cérébrale de moins de 48h)

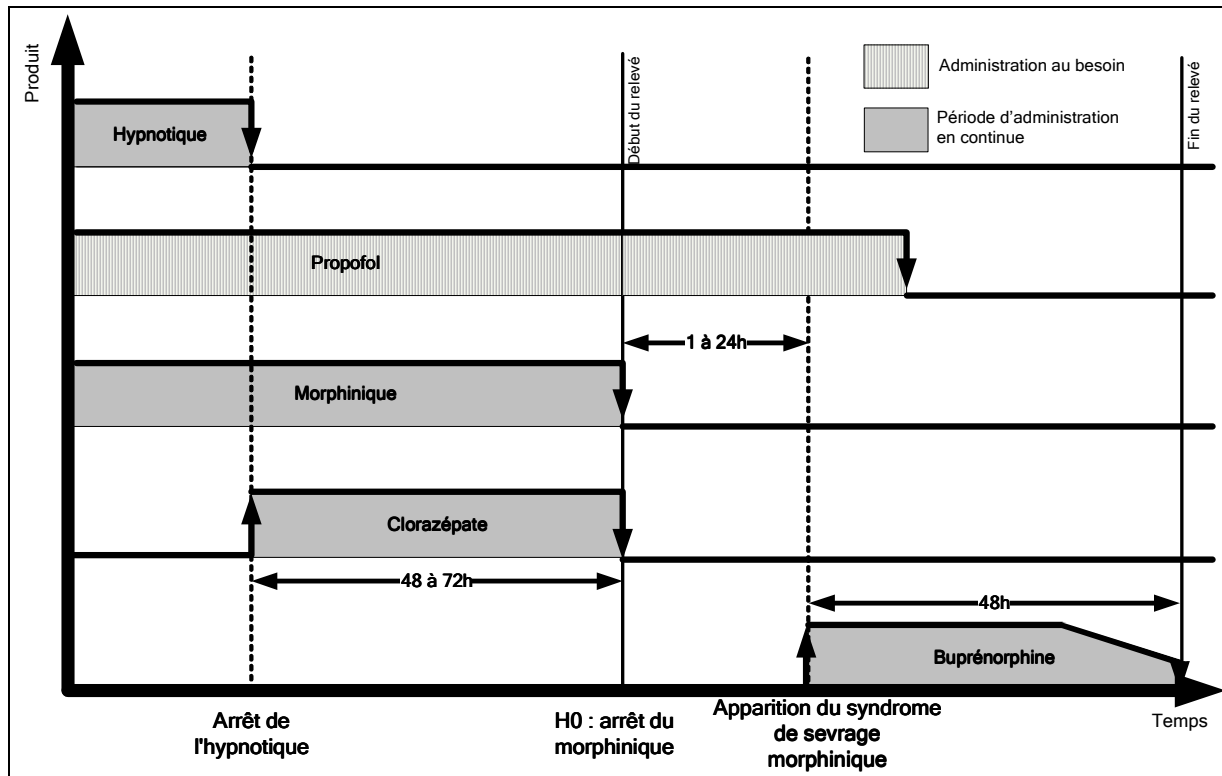
- Absence de défaillance respiratoire et hémodynamique compromettant le pronostic vital immédiat

- Arrêt d'une administration éventuelle de curares depuis plus de 24h.

Si ces conditions préalables sont remplies, le protocole de sevrage de la réanimation neurochirurgicale est mis en place. Il se compose de deux étapes :

- 1^{ère} étape : administration d'une benzodiazépine de demi-vie longue, le clorazépate (Tranxène®) en relais du midazolam, à la posologie de 3 mg /kg /j pendant 48 à 72h. Pendant cette période, il est possible de maintenir une perfusion continue de propofol à la posologie de 1 à 2 mg/kg/h. Le morphinique employé pour la neuro-sédation (fentanyl, sufentanil, rémifentanil) est maintenu.

- 2^{ème} étape : H0 = Arrêt de l'administration du clorazépate et du morphinique (fentanyl, sufentanil, rémifentanil). Un relais par buprénorphine est mis en place dès l'apparition du syndrome de sevrage morphinique : dilatation pupillaire, agitation, sueurs, tachycardie, hypertension artérielle, désadaptation du respirateur, hyperthermie, nausées, vomissements. La buprénorphine (Temgésic®) est un agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ et δ , possédant un effet analgésique limité (effet plafond). L'administration de buprénorphine se fait avec une dose de charge de 0.1 mg/10 kg en bolus intra-veineuse lente à renouveler jusqu'à disparition des signes de sevrage (dose maximale 1.8 mg), puis une dose d'entretien de 0.3 mg/10 kg sur 24 h en perfusion continue. Il est possible de poursuivre avec des doses faibles de propofol en fonction de la tolérance du patient aux soins. Un traitement symptomatique des nausées et vomissements est effectué par dropéridol (0.75 mg) IVD ou ondansétron (8 mg) IVD. La ventilation est délivrée en mode partiel, soit en VACI (ventilation assistée contrôlée intermittente), soit en VSAI (ventilation spontanée avec aide inspiratoire). Les objectifs de la gazométrie artérielle sont : PaO2 > 10 kPa, PaCO2 < 6 kPa , 7.50 < pH < 7.30.



Protocole de sevrage de la sédation

Le recueil des données débute à l'arrêt de l'administration du morphinique (H0), avec recueil des constantes hémodynamiques, respiratoires et neurologiques. Le cahier d'observation est composé de deux volets: l'un avant l'utilisation de la buprénorphine, l'autre après. Le volet 1, c'est-à-dire depuis l'arrêt du morphinique jusqu'à l'introduction de la buprénorphine, a une durée de 1 à 24 h en fonction de la rapidité d'installation du syndrome de sevrage morphinique. Le volet 2, c'est-à-dire de l'introduction de la buprénorphine jusqu'à 48 heures après cette introduction, a une durée fixe de 48 heures à partir de l'introduction de la buprénorphine. Il est possible qu'aucun syndrome de sevrage aux morphiniques ne survienne ; ainsi le cahier d'observation se limite au volet 1. Les patients sont suivis jusqu'à leur sortie de réanimation. Dans le volet 1, les données sont recueillies par l'équipe infirmière toutes les heures. Les relevés du volet 2 sont horaires jusqu'à la 8^{ème} heure puis toutes les 4 heures.

Les paramètres descriptifs du syndrome de sevrage utilisés dans notre protocole sont ceux communément utilisés ; à savoir des données hémodynamiques, taille des pupilles, évaluation de l'état d'agitation en fonction de différentes échelles [6, 8-10, 13, 14] . D'autre part, des paramètres excluant d'autres causes d'agitation ont été relevés.

Pour le recueil, les 4 items : « tremblements, vomissements, toux et sueurs » ont été classés de 0 à 3. Les 7 items suivants : « agitation constante, tentative d'auto-extubation, veut arracher

les cathéters, veut passer par-dessus les barrières, veut s'asseoir, mord la sonde d'intubation et désadaptation du respirateur » ont été notés en présent ou absent. Pour l'analyse des résultats, la présence de 3 ou plus parmi ces 7 derniers items correspond à un score de 3 (absence = score de 0, 1 critère = score de 1 ...). On obtient alors 5 scores de 0 à 3, soit un état d'agitation mesuré par un score de 0 à 15.

Le motif d'admission a été classé en 2 catégories : traumatisme crânien et cause vasculaire (hémorragie sous-arachnoïdienne, hématome intra-parenchymateux, AVC hémorragique). La présence d'antécédents (Oui/Non) a été relevée quand l'un des antécédents suivants était connu : éthyliste chronique, consommation de drogue et consommation de psychotropes au long cours. Le cahier observationnel ainsi que l'échelle de SAS sont joints en annexe.

4 – Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de ce protocole de sevrage. Les objectifs secondaires sont de déterminer l'incidence, l'intensité et l'évolution du syndrome de sevrage aux morphiniques chez les patients cérébro-lésés. Le nombre et les causes d'échec au protocole (retour à la neuro-sédation) seront déterminés.

5 – Considérations éthiques

Cette étude a fait l'objet d'un avis favorable du Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique en région Rhône-Alpes Auvergne.

6 – Méthode d'analyse statistique

Les données ont été saisies sur un tableur pour traitement statistique (logiciel StatView®). L'effet de la buprénorphine a été testé par une analyse de variance (ANOVA) pour mesures répétées pour mesurer l'évolution temporelle des données cliniques et paracliniques pendant le sevrage de la neuro-sédation. Le seuil de signification est fixé au risque de 5%. Les groupes de patients ayant reçu de la buprénorphine et ceux n'en ayant pas reçue ont été comparés par le Test non paramétrique de Mann Whitney. Les résultats concernant les caractéristiques de la population sont présentés en médiane et extrêmes.

RESULTATS

1 – Description de la population

Cette population de 40 patients est composée de 26 hommes et 14 femmes, âgés de 16 à 68 ans (médiane 45 ans), pesant entre 50 et 100 kg (75 kg) et mesurant entre 155 et 187 cm (175 cm). Le score IGS2 médian était de 37 (19-58) et le score de Glasgow initial de 8 (3-15). 27 patients ont été admis pour un traumatisme crânien et 13 pour une pathologie vasculaire cérébrale. 10 patients avaient des antécédents d'éthylisme chronique et/ou de consommation de drogue et/ou de consommation de psychotropes au long cours.

2 – Période de sédation

Les caractéristiques de la période de sédation sont présentées dans le tableau ci-après.

Caractéristiques de la période de sédation	
Morphinique utilisé	
Sufentanil	18
Fentanyl	22
Durée du morphinique (jours)	15 (8-26)
Posologie du morphinique ($\mu\text{g/h}$) sur les dernières 24 heures	
Sufentanil	87 (40-150)
Fentanyl	300 (200-500)
Durée du midazolam (jours)	13 (7-24)
Posologie du clorazépate (mg/j) sur les dernières 24 heures	
Durée du clorazépate (jours)	3,5 (1,0-10,0)
Dose totale de clorazépate (mg)	450 (150-2000)

3 – Evolution des patients

Les patients ont été mis en ventilation libre sur leur sonde d'intubation ou leur trachéotomie à 6 jours (1-23). Les patients ont été extubés ou trachéotomisés du fait de leur état neurologique responsable de troubles majeurs de déglutition (17 patients) au bout de 10 jours d'hospitalisation (1-22).

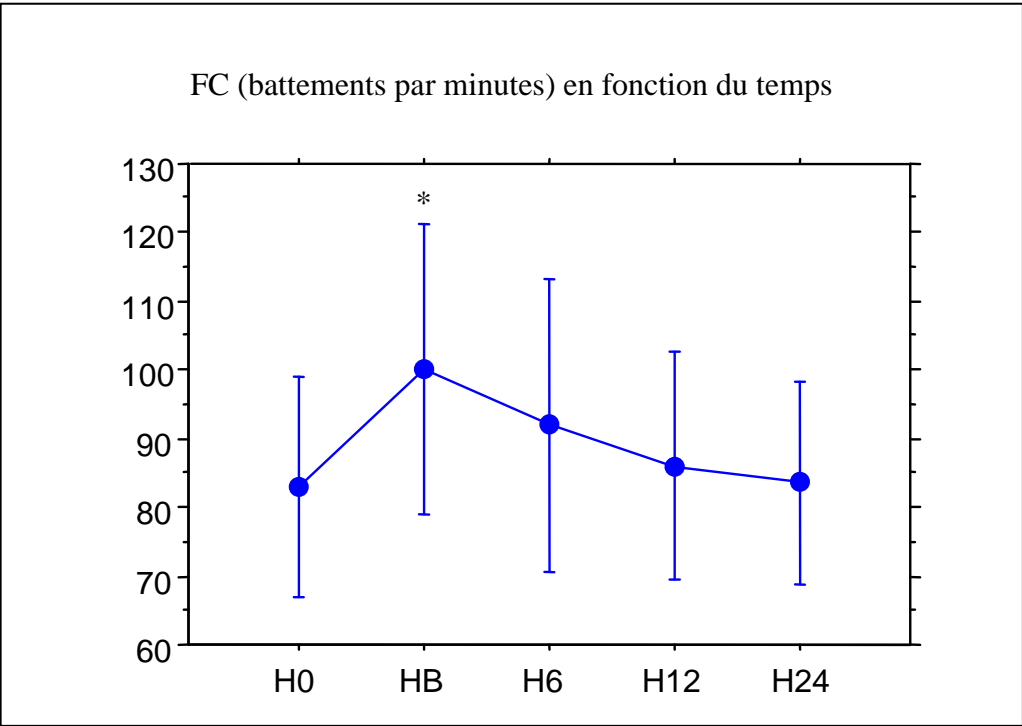
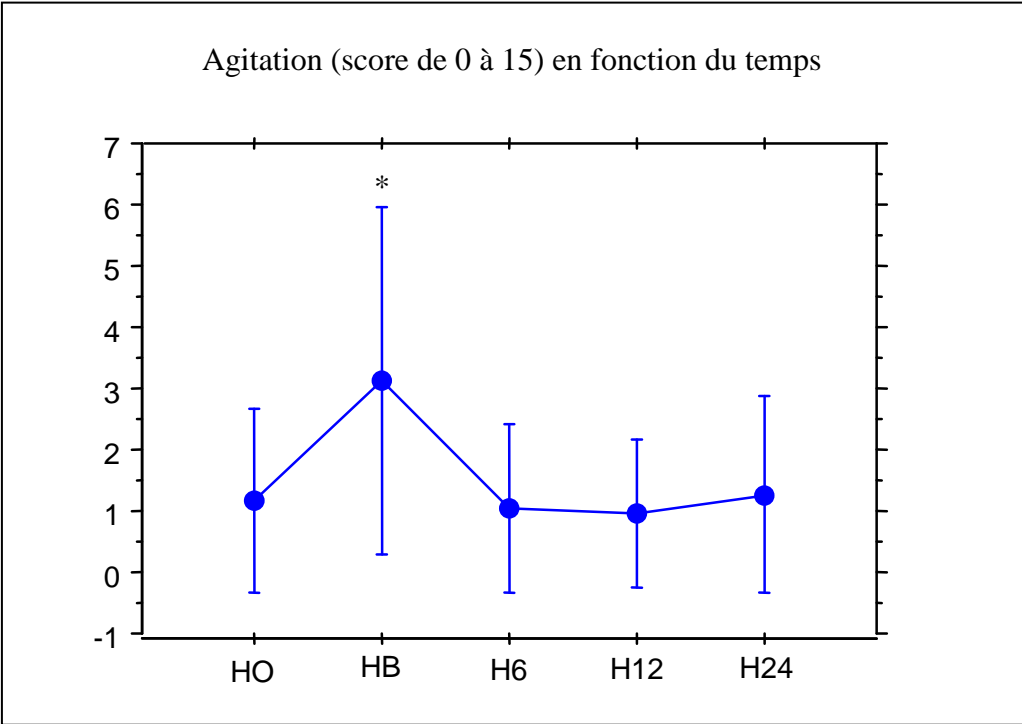
Les patients sont sortis de réanimation au bout de 34 jours (12-77). Une patiente est décédée de mort encéphalique à 32 jours d'hospitalisation sur une hypertension intra-crânienne incontrôlable secondaire à la majoration d'un œdème péri-lésionnel sur un hématome intra-cérébral.

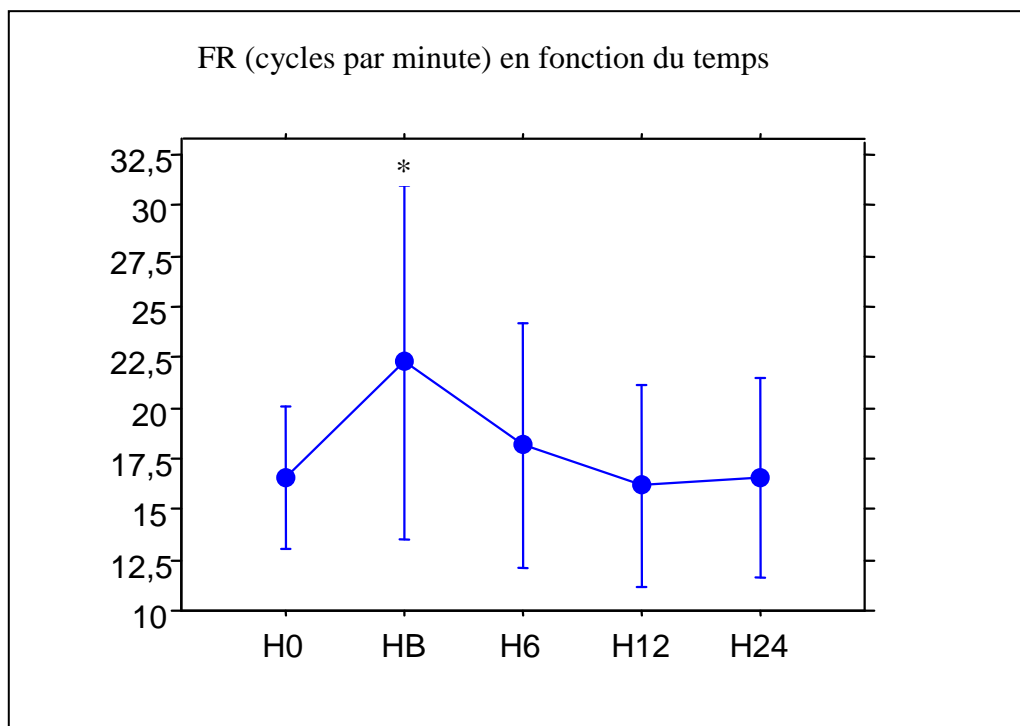
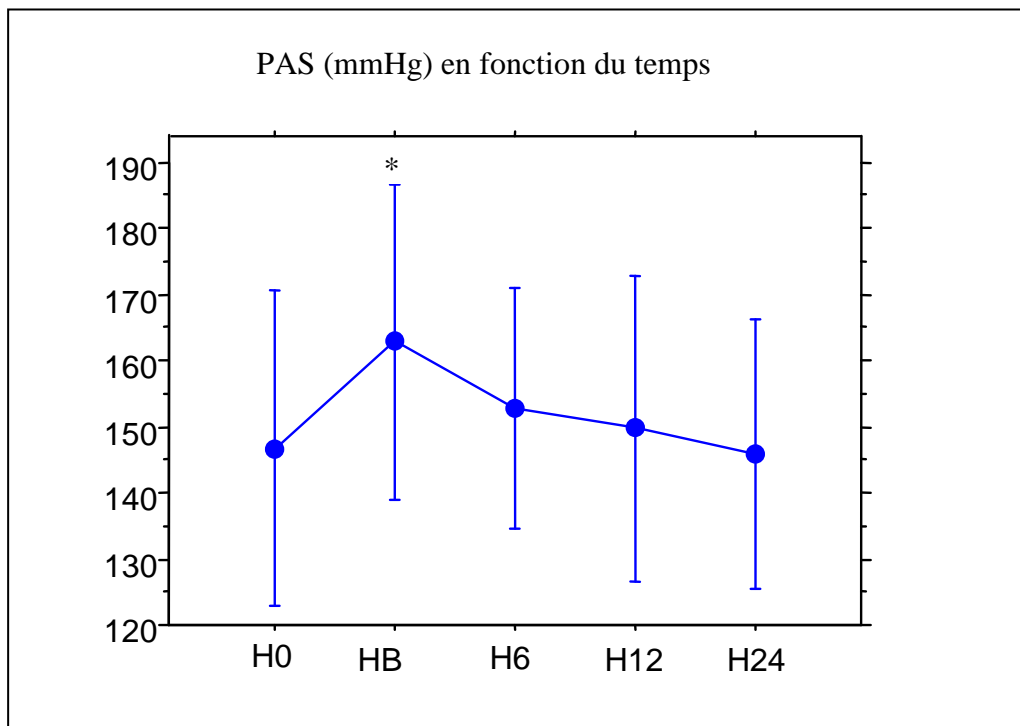
4 – Efficacité du protocole

Un syndrome de sevrage aux morphiniques a été diagnostiqué chez 30 patients au bout de 7 ($\pm 5,7$) heures en moyenne d'arrêt du sufentanil ou du fentanyl.

Les valeurs de fréquence cardiaque (FC), tension artérielle systolique (PAS), fréquence respiratoire (FR) et d'état d'agitation sont significativement différentes ($p < 0,05$) entre HO arrêt du morphinique, et HB administration de la buprénorphine. Cela montre l'apparition d'un syndrome de sevrage. Dès la 6^{ème} heure d'administration de la buprénorphine, les valeurs de ces paramètres rediminuent de façon significative par rapport à HB et n'évoluent plus significativement. On observe ainsi une disparition du syndrome de sevrage.

Les figures ci-dessous montrent l'évolution dans le temps de ces 4 paramètres (ANOVA pour mesures répétées).





Chez les 10 patients n'ayant pas reçu de buprénorphine, les valeurs de ces quatre paramètres sont stables dans le temps.

Pour l'ensemble des 40 patients, on n'observe pas d'évolution significative de température ni de taille des pupilles. Aucun patient n'a eu de poussée d'hypertension intracrânienne pendant la période de sevrage de la sédation. D'autres causes d'agitation notamment septique ou métabolique ont été écartées par l'absence de modification de la saturation artérielle en oxygène, de la natrémie, de la pression partielle en CO₂ et de la température. Par ailleurs, chez 12 patients une perfusion continue de propofol à faibles doses a été maintenue, associée à la buprénorphine pour permettre une meilleure tolérance aux soins pendant les premières heures.

Aucun patient n'a eu de réintroduction des morphiniques ou hypnotiques utilisés pendant la période de sédation. Un seul patient a reçu de la morphine associée à du clorzépate en injection discontinue, 24 heures après l'arrêt de la buprénorphine pour traiter la réapparition d'un tableau clinique associant les symptômes de sevrage de la sédation.

5 – Absence de syndrome de sevrage morphinique

En l'absence de symptômes de sevrage morphinique, dix patients n'ont pas reçu de buprénorphine. Pourtant on ne retrouve pas de différence significative pendant la période de sédation ($p > 0,05$, Test de Mann Whitney) entre les patients qui ont reçu de la buprénorphine et ceux qui n'en n'ont pas reçue. Le seul critère significatif différenciant les 2 groupes est l'âge. Les patients ayant reçu de la buprénorphine sont moins âgés. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Comparaison entre les patients ayant reçu de la buprénorphine et ceux n'en ayant pas reçue

Paramètres	Groupe buprénorphine	Groupe non buprénorphine	P
Age (ans)	43 (16-68)	53 (40-68)	0,02 *
IGS2	38 (19-58)	34 (20-56)	0,4
Score de Glasgow initial	8 (3-15)	9 (4-15)	0,4
Motif d'admission	21 TC / 9 Vasc	6 TC / 4 Vasc	0,6
Présence d'antécédents	5 Oui / 25 Non	5 Oui / 5 Non	0,1
Durée morphinique (jour)	15 (8-25)	19 (8-26)	0,4
Dose morphinique (µg/h)	200 (40-500)	225 (100-400)	0,5
Type de morphinique	16 Fenta / 14 Suf	6 Fenta / 4 Suf	0,7
Durée midazolam (jour)	13 (8-23)	14 (7-24)	0,9
Posologie de clorazépate sur les 24 dernières heures (mg/j)	150 (50-300)	150 (100-300)	0,7
Durée de clorazépate (jour)	4 (1-10)	3 (2-6)	0,2
Dose totale de clorazépate	500 (150-2000)	450 (200-900)	0,5
Délai entre HO et la mise en ventilation libre (jour)	6 (1-23)	6 (3-13)	0,5
Durée de séjour (jour)	34 (12-77)	37 (21-60)	0,6

(* p<0,05)

Abréviations : TC = Traumatisme crânien ; Vasc = cause vasculaire ; Fenta = fentanyl ; Suf = sufentanil

DISCUSSION

1 – Les faits marquants du travail

Ce protocole permet à la fois la prévention des effets délétères du syndrome de sevrage de la sédation ainsi que son traitement. Dans notre étude, on ne retrouve pas de différences significatives entre les patients ayant reçu de la buprénorphine et ceux n'en ayant pas reçue. La seule différence de moyenne d'âge ne permet pas d'expliquer la nécessité du recours à la buprénorphine. Cela marque l'intérêt de cette procédure d'autonomisation de la sédation avec ses différentes étapes puisqu'on ne retrouve pas de critères prédictifs à la survenue d'un syndrome de sevrage aux morphiniques après traitement préventif par clorzébate. La buprénorphine ne doit pas être utilisée systématiquement mais seulement en cas d'apparition d'un syndrome de sevrage aux morphiniques, environ 7 heures après l'arrêt du morphinique. Elle est efficace dès la 6^{ème} heure.

2 – Les particularités de la sédation chez les patients cérébro-lésés

La neuro-sédation doit permettre le respect de l'autorégulation cérébrale, de la réponse vasculaire au CO₂, du couplage débit/métabolisme et une diminution de la consommation cellulaire en O₂ (CMRO₂) [15]. La combinaison benzodiazépines/morphiniques répond à ces objectifs. Leur administration doit être continue. Un bolus de morphinique induit une vasodilatation cérébrale à l'origine d'une augmentation modérée et réversible de la pression intra-crânienne [16]. La sédation permet outre la stabilité hémodynamique, respiratoire et métabolique, une maîtrise de la PaCO₂ (pression artérielle en CO₂), ce qui constitue un impératif constant en pathologie cérébrale. En effet, une augmentation même minime de la PaCO₂ induit une augmentation du débit sanguin cérébral par vasodilatation, risquant de majorer un œdème cérébral en cas de barrière hémato-encéphalique altérée. La sédation chez les patients cérébro-lésés est longue et lourde afin, notamment, d'obtenir un contrôle strict de l'hématose.

Cette sédation induit des phénomènes de tachyphylaxie et de tolérance aux benzodiazépines et aux morphiniques, à savoir la diminution de leur effet pharmacologique en fonction du temps et la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet. Ces mécanismes sont complexes, ils font intervenir au minimum la transmission NMDA excitatrice et la production d'opioïdes endogènes [17].

3 – La gestion de l'arrêt de la neuro-sédation

Chez les patients cérébro-lésés, l'arrêt de la sédation est une période délicate au terme de laquelle il s'agit d'évaluer l'état neurologique sous-jacent. L'arrêt définitif de la neuro-sédation est envisagé quand l'état clinique et cérébral du patient ne justifie plus la poursuite de la sédation pharmacologique [18]. Notre protocole d'étude utilise des critères d'arrêt définitif de la neuro-sédation validés [4]. Les modalités d'arrêt de la sédation-analgésie ont pour objectifs d'assurer un réveil calme, confortable, sans rebond douloureux et d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage [19, 20]. Il est recommandé de prévenir, diagnostiquer et traiter le syndrome de sevrage [19, 20]. Les modifications hémodynamiques induites par l'arrêt de la sédation (hypertension artérielle, tachycardie) et l'augmentation de la PaCO₂ peuvent décompenser un œdème cérébral. La survenue d'un état d'agitation à l'arrêt de la sédation est à l'origine d'une morbidité intrinsèque (auto-extubation, ablation accidentelle de cathéters,...) et d'une éventuelle aggravation neurologique. L'auto-extubation est à l'origine d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour [21, 22]. Cette agitation peut conduire à reprendre la sédation avec prolongation de la durée de ventilation et de séjour en réanimation [8]. Jaber en 2005 montre chez un collectif de patients variés que l'agitation à elle seule, à cause des conséquences citées ci-dessus, suffit à augmenter la morbi-mortalité en réanimation. L'implication de cette agitation est d'autant plus complexe chez le patient cérébro-lésé car elle peut décompenser un équilibre hémodynamique intracérébral potentiellement fragile malgré la réunion des critères de levée de la sédation, et ainsi, réaggraver son état neurologique. Par ailleurs, l'état neurologique de ces patients peut être à l'origine d'une majoration de l'agitation. On peut se demander, en outre, si ces patients ne seraient pas plus à risque de développer un syndrome de sevrage avec une symptomatologie d'autant plus marquée.

Chez les patients de réanimation, l'objectif de l'arrêt de la sédation est de permettre un sevrage respiratoire rapide pour diminuer les risques de complications liées à la ventilation mécanique. L'objectif en neuro-réanimation est différent : éviter une agitation dangereuse. Le degré d'autonomie respiratoire de ces patients est fonction de leur état neurologique sous-jacent. En somme, la rapidité du sevrage respiratoire impacte moins le pronostic que la prévention d'un état d'agitation, contrairement à des patients ventilés en post-opératoires par exemple. L'enjeu ne réside pas dans la rapidité du sevrage de la sédation mais dans sa progressivité.

3 – La prise en charge du syndrome de sevrage de la sédation

La prise en charge du syndrome de sevrage n'est pas codifiée, et faute de recommandation concernant la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage, il existe des publications sur des expériences propres à certaines équipes. La clonidine serait efficace sur le syndrome de sevrage chez des patients traumatisés après au moins 24 heures de sédation [23]. Une équipe japonaise propose de remplacer le midazolam par du propofol 24 heures avant l'extubation de patients en post-opératoire de chirurgie cervicale et de l'oesophage [24]. La réintroduction du morphinique en cause peut-être une solution efficace [7]. L'emploi de méthadone a été proposé en réanimation pédiatrique [25]. Certaines équipes, de façon empirique introduisent de la morphine en adaptant les doses à l'évolution des symptômes du syndrome de sevrage puis en les diminuant progressivement. D'autres équipes recommandent la diminution progressive des agents de sédation [12]. Même avec une diminution progressive, la pharmacocinétique du midazolam dont la demi-vie est courte, n'est pas appropriée pour prévenir le syndrome de sevrage. Cela peut même conduire à des réaugmentations de doses rendues nécessaires à cause de l'apparition d'un état d'agitation, d'où une période de sevrage longue sans maîtrise efficace de l'état d'agitation. Quant aux morphiniques, le patient développe une tachyphylaxie au cours de l'hospitalisation. Ainsi une baisse progressive des doses va correspondre à une intensité d'analgésie moindre que celle attendue, voire une hyperalgésie alors que l'administration sera poursuivie. En définitive notre protocole de sevrage de la sédation est le premier permettant de répondre aux objectifs spécifiques de la neuro-réanimation.

4 – Clorazébate et buprénorphine

Le potentiel de développement d'une dépendance est moindre avec une benzodiazépine de demi-vie plus longue [26]. En prophylaxie et en traitement du syndrome de sevrage, la substitution par une benzodiazépine de longue durée d'action est recommandée [11, 27]. Cela permet une baisse progressive des concentrations et une cinétique de décroissance progressive sur plusieurs heures. La demi-vie du clorazébate est de 40 heures. Ainsi, afin de préparer le patient au sevrage de la sédation, le clorazébate est substitué au midazolam.

Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines et aux morphiniques sont intriqués [9]. Dans des études expérimentales sur les rats, les auteurs montrent que le clorazébate seul ou en association avec la buprénorphine modifie la régulation des récepteurs μ , κ et δ [28-30]. La

buprénorphine induit une diminution du nombre de récepteurs μ . De façon inattendue le clorazépate seul induit également une diminution du nombre de ces récepteurs [28]. L'interaction pharmacodynamique entre systèmes opioïdérique et GABAergique permet, en partie, d'expliquer ces résultats. En effet, dans certaines régions du cerveau, les neurones portent à la fois des récepteurs GABA et μ . Sur le plan comportemental, le clorazépate augmente l'effet sédatif et diminue l'effet anxiogène de la buprénorphine [30]. L'association clorazépate-buprénorphine entraîne une modification de l'affinité et du nombre des récepteurs κ et δ de telle sorte que le clorazépate majore l'effet antagoniste de la buprénorphine [29]. Ces résultats ne sont pas retrouvés avec d'autres benzodiazépines, tel que le midazolam. Si on transpose ces données à notre application clinique, cela permet de comprendre en quoi le clorazépate seul peut jouer un rôle dans le sevrage morphinique et en quoi son association avec la buprénorphine potentialise l'effet de celle-ci. Cela confirme la pertinence du choix du clorazépate dans notre protocole d'étude. C'est la raison pour laquelle un quart des patients n'a pas eu recours à la buprénorphine.

Dans le sevrage des sujets toxicomanes, c'est la forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs μ et la réversibilité lente de sa liaison avec ces derniers qui est déjà exploitée. En effet, sa durée d'action n'est pas corrélée avec sa demi-vie d'élimination mais s'explique par la demi-vie de dissociation très longue des récepteurs μ . Son affinité est forte au point de déplacer un agoniste pur. Dans une méta analyse de 2006 regroupant 18 études, il ressort que la buprénorphine est la molécule la plus efficace parmi l'ensemble des traitements utilisés (clonidine, méthadone, et association de molécules) dans le syndrome de sevrage des sujets toxicomanes. Les auteurs retrouvent également une bonne compliance et la plus grande rapidité d'efficacité [31]. La dose utilisée en entretien dans notre étude n'excède pas celle utilisée chez les toxicomanes et n'interfère donc pas dans le sevrage respiratoire.

Il est capital d'attendre les premiers signes de sevrage morphinique pour administrer la buprénorphine. En effet, au moment où l'on arrête le morphinique, les récepteurs μ sont occupés par un agoniste pur. Si la buprénorphine est administrée avant l'apparition des signes de sevrage, on plonge le patient dans un syndrome de sevrage brutal car l'ensemble des récepteurs se retrouve alors occupé par un agoniste partiel dont la puissance d'activation de ces récepteurs est inférieure.

Les mécanismes à l'origine du syndrome de sevrage morphinique ont été très peu étudiés. Il pourrait s'agir de la levée de l'inhibition exercée par les morphiniques (fentanyl, sufentanil, rémifentanyl) sur la production d'opioïdes endogènes (enképhaline, endorphine) [10]. En 2005, Korak-Leiter démontre une corrélation entre l'intensité du syndrome de sevrage et

l'augmentation du taux d'énképhaline et d'endorphine dont la sécrétion, inhibée par le sufentanil connaît une élévation progressive et majeure jusqu'à 24 heures après l'arrêt du sufentanil. Dans la même étude, un autre mécanisme est suggéré : des phénomènes d'hyperalgésie avec augmentation des influx nociceptifs supraspinaux. En effet, la buprénorphine a un effet antihyperalgésique, pouvant limiter les réactions neurovégétatives au sevrage de l'agoniste morphinique [32]. Dans une étude parue en 2005, Koppert trouve que la demi-vie de l'effet antihyperalgésique est supérieure à celle de l'effet analgésique. Son effet antihyperalgésique est probablement induit par deux mécanismes : d'une part, par l'activation de sous-groupes de récepteurs μ différents de ceux activés par les agonistes purs, et d'autre part, par l'antagonisation des récepteurs κ qui sont incriminés dans la genèse de l'hyperalgésie [33]. Mais ces mécanismes d'action ne sont pas tout à fait élucidés et méritent d'autres travaux pour le clarifier. C'est grâce à ces propriétés sur les différents récepteurs morphiniques que la buprénorphine présente un intérêt dans la pratique clinique pour traiter le syndrome de sevrage morphinique.

5 – Les limites

Malgré la combinaison de critères issus de différentes échelles utilisées en réanimation, l'appréciation fine de l'évolution de l'état d'agitation est difficile et sa cotation dépend du moment du relevé et des soins prodigués. L'état d'agitation dépend également de l'existence ou pas de troubles moteurs (type hémiplégie...). En l'absence de pupillomètre, l'analyse de la taille des pupilles reste subjective. Malgré tout, la mydriase reste un critère fort de reconnaissance du tableau clinique du syndrome de sevrage morphinique mais qui ne doit pas être attendu pour traiter. Dans notre étude, la normothermie nous a permis d'éliminer un sepsis, la température n'a pas fait partie du tableau clinique du syndrome de sevrage morphinique. La reconnaissance d'un syndrome de sevrage se fait sur la prise en compte d'un ensemble de critères.

La population étudiée est limitée à des patients cérébro-lésés graves. L'effet analgésique limité (effet plafond) de la buprénorphine peut restreindre l'application de ce protocole chez des patients traumatisés crâniens polytraumatisés.

Le critère de jugement de l'efficacité du protocole n'est pas le sevrage respiratoire, critère classique, mais c'est l'absence de réintroduction de la sédation, car l'état neurologique des

patients (leur niveau de conscience, la présence de troubles de déglutition) interfère avec leur autonomie respiratoire.

Dans notre étude la dose de charge de la buprénorphine est identique quelque soit l'intensité et la rapidité d'apparition du syndrome de sevrage. Il peut-être nécessaire de réitérer cette dose selon la réponse initiale afin d'obtenir une fixation de l'ensemble des récepteurs μ . Il serait pertinent d'affiner la dose de charge nécessaire à travers d'autres études. Une efficacité plus rapide permet d'éviter tout risque lié à l'agitation dès l'apparition du syndrome de sevrage morphinique.

Enfin, il pourrait être intéressant de corréler l'intensité du syndrome de sevrage avec la gravité de l'atteinte neurologique, en évaluant cette dernière pas seulement sur des critères précoces (Score de Glasgow initial, IGS2) mais sur l'ensemble de l'évolution du patient pendant la période de sédation (poussée d'HTIC, craniectomie, resaignement, vasospasme ...).

Le clorzépaté administré en relais du midazolam, associé à la buprénorphine en cas de syndrome de sevrage morphinique prévient et traite le syndrome de sevrage de la sédation chez les patients cérébro-lésés, en évitant la réintroduction des agents de sédation. Cette procédure, fruit de la pratique, permet de répondre efficacement à un problème quotidien rencontré en réanimation neuro-chirurgicale. Une connaissance plus précise des mécanismes moléculaires en jeu dans le syndrome de sevrage et dans son traitement devrait permettre d'ajuster au mieux les posologies adaptées à chaque patient.

THESE SOUTENUE PAR : Isabelle REYNAUD-DAVIN

TITRE : Evaluation d'un protocole de sevrage de la sédation chez des patients cérébro-lésés.

CONCLUSION

L'arrêt de la sédation conduit souvent à l'apparition d'un syndrome de sevrage. Chez les patients cérébro-lésés, le syndrome de sevrage est délétère compte tenu du risque de réaggravation neurologique imposant la reprise de la sédation avec un retard à l'évaluation neurologique. Faute de recommandations et de preuves scientifiques, chaque équipe médicale traite le syndrome de sevrage de manière empirique, au cas par cas. Cette étude observationnelle évalue un protocole d'arrêt de la sédation par l'emploi systématique du clorazépate (Tranxène®) associé à la buprénorphine (Temgésic®), en cas de syndrome de sevrage aux morphiniques.

Quarante patients consécutifs, d'âge moyen 43 ans cérébro-lésés (traumatisme crânien ou accident vasculaire cérébral grave) ont été inclus. La sédation comprenait du midazolam et du sufentanil ou du fentanyl pendant 14 jours en moyenne. A l'arrêt du midazolam, du clorazépate (50 à 300 mg/j) a été introduit pendant 4 jours. A l'arrêt du morphinique (H0) et du clorazépate, des paramètres évaluant le syndrome de sevrage ont été colligés toutes les heures : fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, fréquence respiratoire, état d'agitation mesuré par un score clinique de 0 à 15, taille des pupilles en 4 classes et température. En cas de signes de syndrome de sevrage, une dose de charge de 0,1 mg/10 kg de buprénorphine a été injectée (HB), suivie d'une dose d'entretien de 0,3 mg/10 kg/j progressivement décroissante. La surveillance a été poursuivie pendant 48 heures après l'introduction de buprénorphine.

Sur les 40 patients, 10 n'ont pas reçu de buprénorphine car ils n'ont pas présenté de syndrome de sevrage aux morphiniques. Pour les 30 autres, les signes de syndrome de sevrage apparaissent en moyenne 7 heures (1-17) après l'arrêt du morphinique. Les valeurs de fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, fréquence respiratoire et agitation sont significativement plus élevées à HB qu'à H0 (analyse de variance type ANOVA pour mesures répétées). L'administration de buprénorphine corrige les signes de syndrome de

sevrage dès la 6^{ème} heure. L'injection de buprénorphine ne modifie pas la taille des pupilles. D'autres causes d'agitation sont écartées, notamment septique ou métabolique, par l'absence de modification des paramètres suivants : température, saturation en oxygène, natrémie et pression partielle en CO2. La ventilation mécanique a été arrêtée 6 jours en moyenne après l'arrêt du morphinique compte tenu de l'état neurologique des patients. Aucun patient n'a eu de réintroduction du morphinique utilisé pendant la sédation.

C'est en raison de leur pharmacocinétique, que le choix des produits utilisés est pertinent. En effet, le clorzébate est une benzodiazépine de demi-vie longue, et la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ morphiniques dont l'affinité pour ces récepteurs est forte et elle posséderait, en outre, un effet anti-hyperalgésique.

Une réaggravation neurologique secondaire à un syndrome de sevrage induit par l'arrêt de la sédation doit être prévenue chez les patients cérébro-lésés. L'association du clorzébate et de la buprénorphine pour le sevrage morphinique pourrait être proposée comme moyen thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 11/6/09

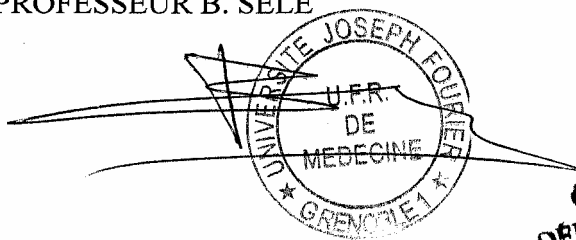
le 4 Juin 2009

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR B. SELE

PROFESSEUR JF. PAYEN



CHU GRENoble
DÉPARTEMENT ANESTHÉSIE
RÉANIMATION
Professeur J.F. PAYEN

LISTE DES ABREVIATIONS

FC	:	Fréquence cardiaque
FR	:	Fréquence respiratoire
GABA	:	Acide Gamma Amino-Butyrique
HTIC	:	Hyper-tension intra-crânienne
IGS2	:	Indice de Gravité Simplifié (2 ^{ème} version)
NMDA	:	N-Méthyl-D-Aspartate
PAS	:	Pression artérielle systolique
PaCO ₂	:	Pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
PaO ₂	:	Pression artérielle partielle en oxygène
T°	:	Température

ANNEXES

1 – Echelle d'agitation

Les états d'agitation sont classés par des échelles bien décrites et reprises dans différentes publications. La plus utilisée et validée est la SAS (Sedation-Agitation Scale) [13]. C'est une échelle en 7 points avec 3 niveaux d'agitation, un niveau correspondant au patient calme et coopérant (Score=4) et 3 niveaux de sédation, lors du réveil on cherche à obtenir une valeur de 4.

Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)

Terme	Description	Score
Agitation dangereuse	Tentatives d'auto-extubation, ablation cathéter, sort du lit	7
Très agité	Nécessite attachement, mord la sonde d'intubation	6
Agité	Anxieux, essaye de s'asseoir, se calme à la parole	5
Calme et coopérant	Répond à la commande	4
Sédaté	Eveil à la parole, répond aux ordres simples	3
Très sédaté	Eveil au toucher, ne communique pas	2
Non réveillable	Pas de réponse à la douleur	1

2 – Cahier de recueil

Gestion du sevrage de la sédation chez des patients cérébro-lésés et évaluation du protocole Buprénorphine

1- Renseignement Patient

Initiale nom : _____ ou _____
Initiale prénom : _____
Date de naissance : _____
Sexe : M F
Poids : _____
Taille : _____
Date d'entrée en réanimation : ____ / ____ / ____

IGS 2 à l'entrée : _____

Motif d'admission :

Traumatisme crânien : HSA : Autre : _____

Glasgow initial : _____

Antécédents : Ethylisme chronique oui non
Consommation de drogue oui non
Consommation de psychotropes au long cours oui non

2. Période de Sédation :

Type de sédation au moment du sevrage (dernières 24 heures) :

- Morphinique :

FENTANYL Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____
SUFENTANIL Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____
REMIFENTANIL Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____
AUTRE _____ Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____

- Hypnotique :

MIDAZOLAM Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____ mg/h
PROPOFOL Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____ mg/h
PENTOBARBITAL Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____ g/j
TRANXENE Durée : _____ j Posologie des dernières 24h : _____ mg/j
Dose totale de Tranxène : _____ mg

- Recours : CURARES Durée totale d'administration : _____
AUTRES (Neuroleptiques...) Durée totale d'administration : _____

Arrêt ou réduction de la posologie du morphinique :

Débuté le ____ / ____ / ____ à ____ H ____ = H0

3. Période de sevrage du morphinique

Application du protocole Buprénorphine (cf tableaux de recueil)

Début du recueil dès l'arrêt ou la réduction de posologie du morphinique = H0

Recueil horaire jusqu'à l'introduction du Temgésic

Puis recueil horaire pendant 8h, puis recueil / 4h jusqu'à mise en VL

4. Evaluation du protocole

Mise en VL le : __ / __

Extubation le : __ / __

Date de sortie de réanimation le : __ / __

Echecs au protocole :

Reprise morphinique le : __ / __

Cause :

douleur

syndrome de sevrage

Autres :

Réintubation le : __ / __

Motif :

Trachéotomie le : __ / __

Motif :

AVANT TEMGESIC
H0 = ARRÊT OU DIMINUTION DU MORPHINIQUE

DATE : ___/___/___	H0	H1	H2	H3	H4	H5
HEURE						
FC						
PAS (mmHg)						
FR						
T°						
PIC						
Pupilles D G						
Tremblements *						
Vomissements *						
Toux *						
Sueurs *						
Agitation constante						
Tentative d'autoextubation						
Veut arracher les cathéters						
Veut passer par-dessus les barrières						
Veut s'asseoir						
Mord la sonde d'intubation						
Désadaptation du respirateur						
Mode ventilatoire						
FiO2 (%)						
SaO2 (%) / PaO2 (kPa) si possible						
EtCO2 (kPa) / PaCO2 (kPa) si possible						
Na+ (mmol/L)						
Tranxène (mg/j)						
Propofol 1% ou 2% à préciser (mL/h ou mg/h)						
Sufentanil (mL/h)						
Fentanyl (mL/h)						
Remifentanil (mL/h)						
Autre (Hypnotique ...)						

Classification du diamètre pupillaire



IV



III



II



I

*

0 = pas du tout

1 = légers

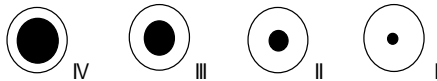
2 = modérés

3 = importants

AVANT TEMGESIC
H0 = ARRÊT OU DIMINUTION DU MORPHINIQUE

DATE : ___/___/___	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12
HEURE							
FC							
PAS (mmHg)							
FR							
T°							
PIC							
Pupilles D / G							
Tremblements *							
Vomissements *							
Toux *							
Sueurs *							
Agitation constante							
Tentative d'autoextubation							
Veut arracher les cathéters							
Veut passer par-dessus les barrières							
Veut s'asseoir							
Mord la sonde d'intubation							
Désadaptation du respirateur							
Mode ventilatoire							
FiO2 (%)							
SaO2 (%) / PaO2 (kPa) si possible							
EtCO2 (kPa) / PaCO2 (kPa) si possible							
Na+ (mmol/L)							
Tranxène (mg/j)							
Propofol 1% ou 2% à préciser (mL/h ou mg/h)							
Sufentanil (mL/h)							
Fentanyl (mL/h)							
Remifentanil (mL/h)							
Autre (Hypnotique ...)							

Classification du diamètre pupillaire



* 0 = pas du tout 1 = légers 2 = modérés 3 = importants

AVANT TEMGESIC
H0 = ARRÊT OU DIMINUTION DU MORPHINIQUE

DATE : ___/___/___	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19
HEURE							
FC							
PAS (mmHg)							
FR							
T°							
PIC							
Pupilles D G							
Tremblements *							
Vomissements *							
Toux *							
Sueurs *							
Agitation constante							
Tentative d'autoextubation							
Veut arracher les cathéters							
Veut passer par-dessus les barrières							
Veut s'asseoir							
Mord la sonde d'intubation							
Désadaptation du respirateur							
Mode ventilatoire							
FiO2 (%)							
SaO2 (%) / PaO2 (kPa) si possible							
EtCO2 (kPa) / PaCO2 (kPa) si possible							
Na+ (mmol/L)							
Tranxène (mg/j)							
Propofol 1% ou 2% à préciser (mL/h ou mg/h)							
Sufentanil (mL/h)							
Fentanyl (mL/h)							
Remifentanil (mL/h)							
Autre (Hypnotique ...)							

Classification du diamètre pupillaire



* 0 = pas du tout 1 = légers 2 = modérés 3 = importants

AVANT TEMGESIC
H0 = ARRÊT OU DIMINUTION DU MORPHINIQUE

DATE : ___/___/___	H20	H21	H22	H23	H24
HEURE					
FC					
PAS (mmHg)					
FR					
T°					
PIC					
Pupilles D G					
Tremblements *					
Vomissements *					
Toux *					
Sueurs *					
Agitation constante					
Tentative d'autoextubation					
Veut arracher les cathéters					
Veut passer par-dessus les barrières					
Veut s'asseoir					
Mord la sonde d'intubation					
Désadaptation du respirateur					
Mode ventilatoire					
FiO2 (%)					
SaO2 (%) / PaO2 (kPa) si possible					
EtCO2 (kPa) / PaCO2 (kPa) si possible					
Na+ (mmol/L)					
Tranxène (mg/j)					
Propofol 1% ou 2% à préciser (mL/h ou mg/h)					
Sufentanil (mL/h)					
Fentanyl (mL/h)					
Remifentanil (mL/h)					
Autre (Hypnotique ...)					

Classification du diamètre pupillaire



IV



III



II



I

*

0 = pas du tout

1 = légers

2 = modérés

3 = importants

PENDANT TEMGESIC
H0 = DEBUT TEMGESIC (BOLUS)

Date : ___/___/___	H0	H1	H2	H3	H4	H5
HEURE						
FC						
PAS (mmHg)						
FR						
T°						
PIC						
Pupilles D G						
Tremblements *						
Vomissements *						
Toux *						
Sueurs *						
Agitation constante						
Tentative d'autoextubation						
Veut arracher les cathéters						
Veut passer par-dessus les barrières						
Veut s'asseoir						
Mord la sonde d'intubation						
Desaptation du respirateur						
Mode ventilatoire						
FiO2 (%)						
SaO2 (%) ou PaO2 (kPa) si possible						
EtCO2 (kPa) ou PaCO2 (kPa) si possible						
Na+ (mmol/L)						
Temgésic (mL/h) ou bolus (amp)						
Hypnotique, dose						

Classification du diamètre pupillaire



IV



III



II



I

*

0 = pas du tout

1 = légers

2 = modérés

3 = importants

PENDANT TEMGESIC
H0 = DEBUT TEMGESIC (BOLUS)

Date : ___/___/___	H6	H7	H8	H12	H16	H20
HEURE						
FC						
PAS (mmHg)						
FR						
T°						
PIC						
Pupilles D G						
Tremblements *						
Vomissements *						
Toux *						
Sueurs *						
Agitation constante						
Tentative d'autoextubation						
Veut arracher les cathéters						
Veut passer par-dessus les barrières						
Veut s'asseoir						
Mord la sonde d'intubation						
Desaptation du respirateur						
Mode ventilatoire						
FiO2 (%)						
SaO2 (%) ou PaO2 (kPa) si possible						
EtCO2 (kPa) ou PaCO2 (kPa) si possible						
Na+ (mmol/L)						
Temgésic (mL/h) ou bolus (amp)						
Hypnotique, dose						

Classification du diamètre pupillaire



IV



III



II



I

*

0 = pas du tout

1 = légers

2 = modérés

3 = importants

PENDANT TEMGESIC
H0 = DEBUT TEMGESIC (BOLUS)

Date : ___/___/___	H24	H28	H32	H36	H40	H44	H48
HEURE							
FC							
PAS (mmHg)							
FR							
T°							
PIC							
Pupilles D G							
Tremblements *							
Vomissements *							
Toux *							
Sueurs *							
Agitation constante							
Tentative d'autoextubation							
Veut arracher les cathéters							
Veut passer par-dessus les barrières							
Veut s'asseoir							
Mord la sonde d'intubation							
Desaptation du respirateur							
Mode ventilatoire							
FiO2 (%)							
SaO2 (%) ou PaO2 (kPa) si possible							
EtCO2 (kPa) ou PaCO2 (kPa) si possible							
Na+ (mmol/L)							
Temgésic (mL/h) ou bolus (amp)							
Hypnotique, dose							

Classification du diamètre pupillaire



IV



III



II



I

* 0 = pas du tout 1 = légers 2 = modérés 3 = importants

BIBLIOGRAPHIE

1. Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce. Recommandations pour la pratique clinique. Quelles sont les indications et les modalités des traitements médicaux de l'hypertension intracrânienne des traumatismes crâniens graves ? In; 1999: Ann Fr Anesth Réanim 1999; 18: 108-22. In.; 1999.
2. Recommandations pour la pratique clinique. Sédation, analgésie et curarisation. Texte court. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Ann Fr Anesth Reanim 2000;19(5):fi98-105.
3. Joly LM, Raggueneau JL. Quand et comment débiter une sédation en neuro-réanimation? Ann Fr Anesth Reanim 2004;23(5):522-7.
4. Chiolo RL, Schoettker P. Arrêt de la sédation en neuro-réanimation. Ann Fr Anesth Reanim 2004;23(5):541-5.
5. Bruder N, Lassegue D, Pelissier D, Graziani N, Francois G. Energy expenditure and withdrawal of sedation in severe head-injured patients. Crit Care Med 1994;22(7):1114-9.
6. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. Crit Care Med 1998;26(4):676-84.
7. Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, De Kock M, Capdevila X. Remifentanyl in the intensive care unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. Anesthesiology 2005;102(6):1281-2.
8. Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault PF, et al. A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. Chest 2005;128(4):2749-57.
9. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". Intensive Care Med 2007;33(8):1396-406.
10. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV, et al. Withdrawal following sufentanyl/propofol and sufentanyl/midazolam. Sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. Intensive Care Med 2005;31(3):380-7.
11. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. Jama 1997;278(2):144-51.
12. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 2000;28(6):2122-32.
13. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. Crit Care Med 1999;27(7):1325-9.
14. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. Intensive Care Med 2000;26(3):275-85.
15. Albanese J, Garnier F, Bourgoin A, Leone M. Les agents utilisés pour la sédation en neuro-réanimation. Ann Fr Anesth Reanim 2004;23(5):528-34.

16. Albanese J, Viviand X, Potie F, Rey M, Alliez B, Martin C. Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med* 1999;27(2):407-11.
17. Mantz J. Sevrage de la sédation : modalités et conséquences. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(7-8):611-6.
18. Payen JF MJ, De Jonghe B. Arrêt de la sédation. In: Société française d'anesthésie réanimation 2008. Conférences d'actualisation; 2008; 2008. p. 247-59.
19. Sédation et analgésie en réanimation. Conférence de consensus 2008.Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. In; 2008; 2008.
20. Sédation et analgésie en réanimation. Conférence de consensus 2008.Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. In.
21. Chevron V, Menard JF, Richard JC, Girault C, Leroy J, Bonmarchand G. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med* 1998;26(6):1049-53.
22. Kapadia F. Effect of unplanned extubation on outcome of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1755-6.
23. Liatsi D, Tsapas B, Pampori S, Tsagourias M, Pneumatikos I, Matamis D. Respiratory, metabolic and hemodynamic effects of clonidine in ventilated patients presenting with withdrawal syndrome. *Intensive Care Med* 2009;35(2):275-81.
24. Saito M, Terao Y, Fukusaki M, Makita T, Shibata O, Sumikawa K. Sequential use of midazolam and propofol for long-term sedation in postoperative mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2003;96(3):834-8, table of contents.
25. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005;25(5 Pt 2):8S-18S.
26. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993;83(9):1300-4.
27. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348(18):1786-95.
28. Debruyne D, Quentin T, Poisnel G, Lelong-Boulouard V, Barre L, Coquerel A. Acute and chronic administration of clorazepate modifies the cell surface regulation of mu opioid receptors induced by buprenorphine in specific regions of the rat brain. *Brain Res* 2005;1052(2):222-31.
29. Quentin T, Debruyne D, Lelong-Boulouard V, Poisnel G, Barre L, Coquerel A. Clorazepate affects cell surface regulation of delta and kappa opioid receptors, thereby altering buprenorphine-induced adaptation in the rat brain. *Brain Res* 2005;1063(1):84-95.
30. Lelong-Boulouard V, Quentin T, Moreaux F, Debruyne D, Boulouard M, Coquerel A. Interactions of buprenorphine and dipotassium clorazepate on anxiety and memory functions in the mouse. *Drug Alcohol Depend* 2006;85(2):103-13.
31. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD002025.
32. Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118(1-2):15-22.
33. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, Ibrahim M, Dogrul A, Zhong CM, et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000;20(18):7074-9.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Qui dias memorem laudes, repetamque fideles
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,
 Certius an quis te tradidit artis opes?

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant
 l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans
 l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au
 dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma
 langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre
 les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti
 ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances
 médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
 l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.