

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Médecine d'Urgence

Par

Aliénor VIGOUROUX

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2020

Caractéristiques cliniques, prise en charge et pronostic des patients admis en réanimation pour un syndrome de sevrage alcoolique

Président : Monsieur le Professeur Philippe LECONTE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Emmanuel CANET



REMERCIEMENTS

Au Professeur Philippe LECONTE, pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Philippe, merci de ta gentillesse et du temps consacré à chacun de nous depuis le début de notre internat de Médecine d'Urgence ; cela a été un honneur de représenter le DES de Médecine d'urgence en ta compagnie.

Au Professeur Éric BATARD, pour avoir accepté de consacrer votre temps pour juger mon travail. Merci également à votre implication dans la formation des internes du DES de Médecine d'urgence.

Au Docteur Charlotte Garret, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Charlotte, tes connaissances et ta rigueur en tant que médecin ainsi que ton empathie envers les patients et leur famille m'ont donné une voie à suivre dans ma pratique médicale de demain.

A mon directeur de thèse, le Professeur Emmanuel Canet. Merci infiniment pour ta disponibilité, ta patience et la pédagogie dont tu as su faire preuve à mon égard. Les mots ne seront jamais assez forts pour t'exprimer toute ma gratitude, et mon admiration devant la personne que tu es et l'exemple que tu représentes à mes yeux.



A **Grand-Mamie**, que je n'oublierai jamais,

A mes grands-mères, **Christiane** et **Colette**, merci pour votre amour et votre tendresse, vous m'accompagnez dans chacun de mes pas,

A **mes parents**, merci de votre soutien sans faille depuis toutes ces années, rien n'aurait été réalisable sans votre aide et votre amour, je vous aime,

A mes frères et sœurs, **Mathilde**, **Hélo** et **Flo**, merci d'avoir animé mon enfance et de m'avoir soutenue durant mes études, nos moments réunis me sont si précieux,

A **Jean-Mathieu**, **Oscar** et **Felix**, merci pour le bonheur que vous apportez dans notre famille,

Aux **Girots**, pour votre soutien et pour tous ces noëls en votre présence,

A **Monique**, **Jean-Bernard** et **Arlette** pour votre affection à mon égard,

Une pensée particulière pour **Jean-Noël** et **Sergine**, mon parrain et ma marraine,

A **Jacky** et **Françoise Lorenzetti**, merci de toute l'attention et de la confiance que vous m'avez témoignées durant mes jeunes années ; ainsi que tout ce qui m'a pu être donné de découvrir grâce à vous,

A **Valentin**, cher Balou, 28 années d'amitiés valent toutes les thèses du monde,

A **Aude**, merci d'avoir été là pour moi dès la petite enfance, Laurel et Hardy *ad vitam eternam*,

Aux amies de l'école élémentaire, **Popo**, **Cassa** et **Lulu**, partenaires particulières depuis si longtemps,

A **Lorenz**, **Mazoy**, **Clara**, **Diane** et **Amina**, on a grandi ensemble, pris des chemins différents mais vous avez toujours été là ; sans oublier **Caro**, **Aurore**, **Brice** et **Armen**, nos moments partagés sont un immense plaisir,

A la Mifa, **Fif**, **Alice**, **Mel**, et **Aude** merci de votre présence et de votre soutien infailible, vivement qu'on la monte, cette association,



UNIVERSITÉ DE NANTES

A mon ami **Hoël**, puisse la vie continuer de nous faire naviguer ensemble,

Au Chenil, **Elo, Hélo, Zozo, Mama, Lisou** et **Cess** (et à notre chien de garde **Baptou**), merci d'avoir embelli mon externat, et de continuer de m'offrir des souvenirs incroyables, mon futur s'écrit avec vous,

A **Victor**, à nos films, nos sous-colles et surtout à notre belle amitié qui m'est chère,

A **Lauriane, Clem, Claire, Hassan, Thibaut, Lulu, Bourreau**, la vie à Nantes n'aurait pas été si riche sans vous,

A **Alisée, Mimi, Laure, Gladys**, vous êtes les meilleures +1 qui soient,

A mes **co-internes du DES** de médecine d'urgence, merci pour tous ces moments partagés et l'équipe soudée qu'on a créé,

A **Mathilde** et **Julie**, mon internat n'aurait pas la même saveur sans vous,

A **Chacha, Naila** et **Coco**, merci d'avoir rendu mon aventure en réa si plaisante,

A mes régulateurs sûrs, **Lulu** et **Fara** pour ces 7 mois de fous malgré tout,

A mes coloc d'amour, **Jerem** et **Gus**, merci d'avoir rendu mon quotidien si beau ces trois dernières années,

A mes sœurs de Mangin ouest **Chacha** et **Titi**, à tous nos débats, et à tous ces moments de simplicité partagés, notre amitié est si belle,

A mes amis **JJ, Cyp, PA** et **Adri**, je vous aime comme des frères,

A **Combal**, ah, YOU, ce n'est pas ce que je vais dire mais la façon de le dire qui importe, merci de rendre mon quotidien si joyeux,

A **Céci**, ma moitié, merci pour tout, le futur n'attend que nous,

Enfin, à toi **Lincoln**, palavras são incapazes de expressar todo sentimento que tenho por você.

Obrigada por tudo, eu te amo.



UNIVERSITÉ DE NANTES

Je souhaite remercier tous mes co-internes et toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillie durant mon internat et ont participé à me faire grandir en tant que Soignant : le service d'Urgence du CHU de Nantes, le service de Médecine Polyvalente d'Urgence du CHU de Nantes, le service de Pédiatrie du CHD Vendée, le service de Médecine Intensive et Réanimation du CHU de Nantes, le service du SAMU du CHD Vendée et enfin le service d'Urgence du Confluent qui me fait l'honneur de m'accompagner pendant mon premier semestre de Dr Junior en novembre 2020.



TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS	8
1 INTRODUCTION.....	9
1.1 Epidémiologie.....	9
1.2 Définitions.....	11
1.3 Syndrome de sevrage alcoolique et ses complications.....	12
1.4 Physiopathologie.....	19
1.5 Prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique.....	21
1.6 Facteurs pronostiques.....	23
1.7 Objectif de l'étude.....	24
2 PATIENTS ET METHODES.....	25
2.1 Type d'étude.....	25
2.2 Sélection des patients.....	25
2.3 Recueil des données.....	28
2.4 Définitions.....	31
2.5 Objectifs de l'étude.....	32
2.6 Analyses statistiques.....	32
3 RESULTATS.....	34
3.1 Caractéristiques de la population étudiée.....	34
3.2 Caractéristiques et prise en charge du syndrome de sevrage.....	38
3.3 Devenir des patients.....	40
3.4 Identification de facteurs associés au sevrage compliqué.....	42



4	DISCUSSION.....	44
4.1	Points clés.....	44
4.2	Comparaison avec les études antérieures.....	45
4.3	Implications cliniques.....	45
4.4	Forces et limites de l'étude.....	48
5	CONCLUSION.....	50
	BIBLIOGRAPHIE.....	51
	ANNEXES.....	55
	Annexe 1. Echelle CIWA-Ar.....	55
	Annexe 2. Echelle SAS.....	56
	Annexe 3. Echelle RASS.....	57
	Annexe 4. Echelle MINDs.....	58
	Annexe 5. Score de Charlson.....	59
	Annexe 6. Score SOFA.....	60
	Annexe 7. Score SAPS II.....	61
	RESUME.....	63



ABBREVIATIONS

BPM : Battements par minute

BZD : Benzodiazépines

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^e révision

CIWA : Clinical institute of withdrawal assessment for alcohol scale

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DT : Délirium tremens

FC : Fréquence cardiaque

FR : Fréquence respiratoire

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

IC : Intervalle de confiance

IQR : Interquartile

IRA : Insuffisance rénale aiguë

MCO : Médecine Chirurgie Gynécologie-Obstétrique

MINDs : Minnesota detoxification scale

MIR : Médecine intensive et réanimation

mmHg : Millimètres de mercure

NMDA : N-méthyl-d-aspartate

OR : Odds ratio

PAS : Pression artérielle systolique

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

RASS : Richmond agitation sedation scale

SAPS : Simplified acute physiology score

SAS : Riker sedation agitation scale

SAU : Service d'accueil des urgences

SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation

SNC : Système nerveux central

SOFA : Sepsis related organ failure assessment

SSA : Syndrome de sevrage alcoolique

USC : Unité de surveillance continue

VM : Ventilation mécanique



1. INTRODUCTION

1.1 Epidémiologie

L'alcool est la substance psychoactive la plus consommée en population générale adulte. En France, la consommation globale annuelle d'alcool a diminué de près de 40 % en quarante ans (11,7 litres par habitant de 15 ans et plus en 2017). Cela est dû à une diminution importante de la consommation de vin, qui reste néanmoins la boisson alcoolique la plus consommée. Malgré cette diminution, 10 millions de personnes consomment de l'alcool plus de trois fois par semaine, et 6 millions en consomment tous les jours (avec une répartition de 15,2 % des hommes et 5,1 % des femmes), principalement entre 25 et 64 ans. Par ailleurs, on estime à 5 millions le nombre de personnes qui ont un problème avec l'alcool et à 2 millions celles qui en sont dépendantes¹.

À dose excessive, la consommation d'alcool contribue de façon directe ou indirecte à 11 % des décès masculins et à 4 % des décès féminins. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité prématurée en France. Ainsi, en 2015, 41 000 décès étaient imputables à l'alcool. De ce fait, la France est toujours en tête des pays européens pour la mortalité prématurée masculine^{1,2}. La mortalité attribuable à l'alcool est particulièrement élevée dans la tranche d'âge 20-39 ans (près de 25 % des décès). Chez les sujets présentant une dépendance à l'alcool, l'espérance de vie est réduite de 20 ans.



Au niveau mondial, l'usage nocif de l'alcool entraîne 3,3 millions de décès chaque année, soit 5,9 % des décès (7,6 % d'hommes, 4 % de femmes)^{3,4}. Dans l'ensemble, 5,1 % de la charge mondiale des maladies et traumatismes, tels que mesurés par les années de vie ajustées sur l'incapacité, sont attribuables à l'alcool. L'alcool est également le troisième facteur de risque de morbidité après l'hypertension artérielle et le tabac.

Les conséquences de la consommation excessive d'alcool restent, en France, un problème majeur de santé publique. Leur coût humain et économique est considérable. Il s'agit de la première cause d'hospitalisation en France (pour le traitement de l'alcoolisation elle-même et de ses conséquences). Par rapport à l'ensemble de l'activité hospitalière, les hospitalisations liées à l'alcool représentaient en 2012 2,2 % des séjours en Médecine Chirurgie Gynécologie-Obstétrique (MCO). Ainsi, le coût en euros des séjours hospitaliers liés à l'alcool a pu être estimé à un total de 2,64 milliards pour l'alcool, soit environ 3,6 % de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie hospitalier total (74,34 milliards d'euros). De la même façon, le coût social de l'alcool (en termes de perte de qualité de vie, perte de production, dépenses de prévention, dépenses de soins, etc.) est proche de 120 milliards d'euros par an, à peu près équivalent à celui du tabac². Ces données sont par ailleurs similaires dans les pays européens. Par comparaison, aux États-Unis, le coût estimé de l'alcool et ses conséquences avoisinaient les 249 milliards de dollars en 2018⁴.

Parmi les conséquences fréquentes de l'alcool, se trouve le syndrome de sevrage alcoolique. De manière générale, 10 à 30 % des patients hospitalisés présentent un problème d'alcool. Parmi eux, 50 % vont développer durant leur hospitalisation des signes de sevrage alcoolique, dont 3 à 5 % des complications du sevrage, notamment l'état de mal épileptique et le délirium tremens, potentiellement létaux^{5,6}.



Trente pour cent des patients admis pour syndrome de sevrage alcoolique nécessitent une admission en réanimation ; et dans certains services de réanimation, les troubles liés à l'alcool sont responsables jusqu'à 40 % de l'ensemble des admissions ; par ailleurs, 15 à 30 % des patients de réanimation risquent de développer un syndrome de sevrage alcoolique, responsable d'une augmentation de la durée moyenne de séjour, de la durée de ventilation mécanique, de la mortalité, et du coût⁷. Le taux de mortalité du syndrome de sevrage traité est estimé entre 1 % et 10 %, tandis que le taux de mortalité d'un syndrome de sevrage alcoolique non traité avoisine plutôt les 15 %^{4,5,8}.

1.2 Définitions

En addictologie, à l'usage simple d'alcool, défini comme une consommation usuelle d'une substance sans qu'elle ne présente de caractère pathologique, s'oppose la notion de mésusage. Le mésusage se définit par toute consommation d'une ou plusieurs substances psychoactives caractérisée par l'existence de risques et / ou dommages et / ou de dépendance.

Parmi le mésusage, on distingue trois types de consommation :

- usage à risque : niveaux de consommation exposant à des risques de complications, complications qui ne sont pas encore présentes et ne le seront peut-être jamais ;
- usage nocif : consommation répétée induisant des dommages médicaux ou sociaux pour le sujet ou pour l'environnement, sans atteindre les critères de la dépendance et dont le caractère pathologique est défini par la répétition de la consommation et le constat des dommages induits ;
- dépendance : impossibilité de s'abstenir de consommer, c'est-à-dire perte de contrôle de l'usage.



En France, toute consommation supérieure à trois verres de boisson alcoolisée par jour pour les hommes et deux pour les femmes doit être considérée à risque, même en l'absence de symptômes de dépendance. La dépendance est quant à elle caractérisée par une consommation compulsive qui persiste en dépit des conséquences négatives qu'elle engendre, et par l'envie irrépressible et urgente de consommer (ce qui est communément appelé le « craving »). L'individu perd totalement le contrôle de sa consommation. Il devient tolérant aux effets négatifs et présente un syndrome de sevrage quand la consommation cesse ou diminue¹.

Tableau 1. Définition de la dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie, quatrième édition (DSM-IV)

DSM-IV : Au moins trois des manifestations, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois

- 1) Tolérance, définie par l'un des symptômes :
 - a. Besoin de quantités plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
- 2) Manifestations de sevrage : a ou b :
 - a. Développement d'un syndrome spécifique dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée ou massive de la substance qui cause une souffrance significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel (ou autre)
 - b. Consommation pour diminuer les symptômes de sevrage
- 3) La substance est prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- 4) Désir persistant, ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- 5) Beaucoup de temps passé pour obtenir la substance, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets
- 6) Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- 7) Utilisation de la substance poursuivie malgré des problèmes psychologiques ou physiques persistants susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par la substance

1.3 Syndrome de sevrage alcoolique et ses complications

Le syndrome de sevrage alcoolique ne survient que chez des sujets avec une dépendance à l'alcool. Parmi ces sujets, les deux tiers vont présenter un tel syndrome à l'arrêt ou à la diminution brutale de leur consommation. Il débute dans les 6 h à 24 h après diminution du taux d'alcool dans le sang, avec un pic estimé à 72 h, et une diminution des symptômes à partir du 5^{ème} jusqu'au 7^{ème} jour après abstinence en cas de syndrome de sevrage non sévère⁵.



Il est défini par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie, cinquième édition (DSM-V) par l'arrêt ou la réduction d'une consommation d'alcool importante et prolongée, entraînant au moins 2 des 8 symptômes suivants :

- Tremblements des extrémités
- Insomnie
- Nausées ou vomissements
- Hallucinations transitoires
- Agitation psychomotrice
- Anxiété
- Crises tonico-cloniques
- Hyperactivité neurovégétative

Le sevrage peut se caractériser par des formes bénignes avec des symptômes associant notamment trémulations, sueurs, nausées ou vomissements, tachycardie ; mais il peut également évoluer vers des formes plus sévères.

Les symptômes du sevrage alcoolique et de son évolution ont été décrits plus précisément en 4 différents stades chronologiques par l'équipe de Dixit et al. en 2016 dans le journal *Pharmacotherapy*⁹.

Tableau 2. Stades du syndrome de sevrage alcoolique

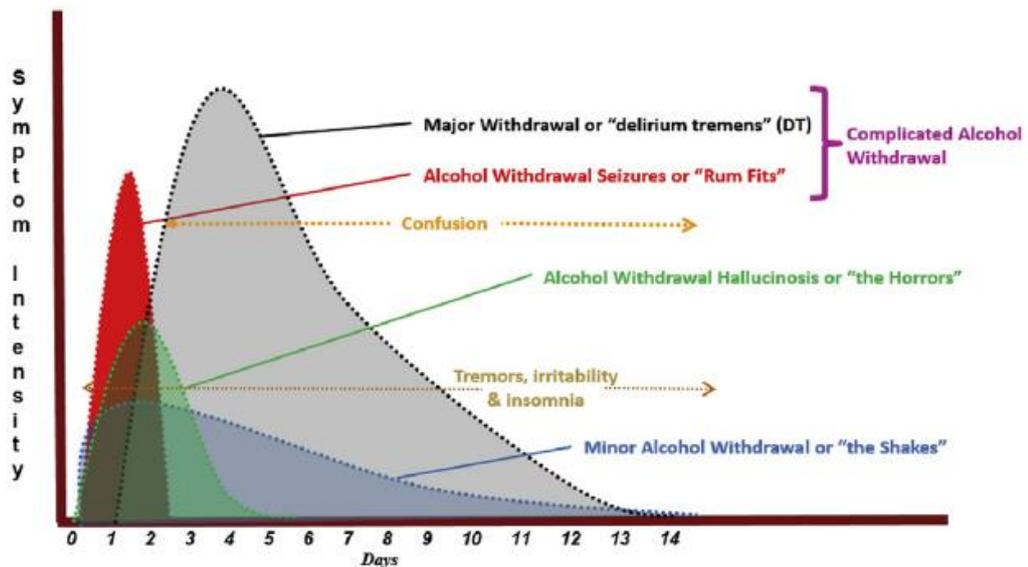
Stade	Durée depuis la dernière consommation	Symptômes
1	6 h - 24 h	Tremblements Hyperactivité neurovégétative Tachycardie, hyperventilation Céphalées Sueurs Anxiété Nausées, vomissements
2	7 h - 48 h	Agitation Convulsions tonico-cloniques (10 %) Hallucinations (30 %) Instabilité neurovégétative Diarrhées
3	49 h - 96 h	Tremblements majeurs Délirium tremens (5 %) Instabilité neurovégétative sévère Confusion, désorientation Agitation majeure

h : heures

L'apparition de symptômes de sevrage alcoolique plus sévères peut conduire à l'admission en réanimation. Ces symptômes plus sévères apparaissent généralement à distance de la diminution ou de l'arrêt de la consommation, et peuvent durer jusqu'à 10 à 14 jours en moyenne.

Dans tous les cas, en l'absence de prévention ou de traitement adapté, le tableau clinique peut s'aggraver et mener à des complications potentiellement létales que sont notamment l'état de mal épileptique et le délirium tremens.

Figure 1. Chronologie du syndrome de sevrage alcoolique



Maldonado, Crit Care Clin, 2017

Les convulsions de sevrage surviennent précocement, souvent de 12 h à 48 h après la diminution de la consommation d'alcool. Elles surviennent chez 5 à 15 % des patients en syndrome de sevrage alcoolique. Le tableau le plus fréquent est celui de crises convulsives tonico-cloniques généralisées, multiples dans les deux tiers des cas, et pouvant aller jusqu'à l'état de mal épileptique chez environ 3 % des patients. Non traités, les patients présentant des convulsions de sevrage évoluent pour un tiers des cas vers le délirium tremens^{7,8,10}.



Le délirium tremens représente la manifestation la plus sévère du syndrome de sevrage alcoolique, résultat de l'absence et/ou du retard de prise en charge du syndrome de sevrage. Il apparaît chez 3 % à 5 % des patients en sevrage alcoolique, 48 h à 72 h après le dernier verre, bien qu'il puisse débuter jusqu'à 10 jours après l'arrêt de la consommation. Les symptômes durent entre 1 et 8 jours^{5,8,11} et se caractérisent par une rapide fluctuation de l'état de conscience associée à des symptômes d'instabilité neurovégétative sévère (sueurs, palpations, nausées, tremblements) et à une anxiété majeure¹².

La définition du délirium tremens selon le DSM-V correspond à un état de délire (perturbation de l'attention et des fonctions cognitives avec hallucinations) associé à un syndrome de sevrage alcoolique. Cependant cette définition est peu précise et il est difficile en pratique clinique de différencier *stricto sensu* le syndrome de sevrage alcoolique sévère d'un délirium tremens, rendant la prévalence du délirium tremens difficile à déterminer.

La plupart des études estiment que le taux de mortalité du délirium tremens est estimé à 1 % à 4 %. Le décès est dû à diverses étiologies, parmi lesquelles l'hyperthermie, les arythmies cardiaques, les complications des convulsions de sevrage¹³⁻¹⁵.



L'évaluation du syndrome de sevrage repose sur différents scores et échelles. L'échelle la plus utilisée dans la littérature est l'échelle CIWA (Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol Scale)^{5,12,16} (annexe 1). Cette échelle détermine la sévérité du syndrome de sevrage, par le biais de l'examen de 10 paramètres (pour un total de 67 points) et permet d'identifier trois catégories de syndrome de sevrage : le syndrome de sevrage léger (CIWA < 8 points), modéré (CIWA entre 8 et 15 points) et sévère (CIWA > 15). Cependant, cette échelle n'a pas été validée dans la population de réanimation, puisqu'elle requiert la participation active du patient. En réanimation, l'échelle la plus utilisée est la SAS (Riker Sedation Agitation Scale) (annexe 2), qui cote le degré d'agitation du patient entre 0 et 7. Un autre score qui peut être utilisé en réanimation est le RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) (annexe 3) pour les patients placés sous sédation dans un contexte de ventilation mécanique^{6,9,17}.

En France, c'est le score de Cushman qui est le plus utilisé pour évaluer la sévérité du syndrome de sevrage. Dérivé des scores CIWA et MINDs (Minnesota Detoxification Scale) (annexe 4), il est plus rapide, plus simple et plus reproductible. Il provient d'une étude de Cushman et al., réalisée en 1985, dans laquelle il avait été créé afin d'évaluer la sévérité du syndrome de sevrage alcoolique entre deux populations traitées soit par placebo, soit par lofexidine¹⁸. Le score de Cushman a ensuite été réutilisé dans de nombreuses études, notamment françaises, en raison de sa simplicité et sa reproductibilité, mais en réalité, aucune étude n'a été réalisée afin de valider son utilisation dans le milieu hospitalier. Pourtant aujourd'hui, son utilisation pour surveiller l'évolution du syndrome de sevrage alcoolique et de la prise en charge par benzodiazépines est recommandée au niveau national, notamment par la HAS et le référentiel de bonnes pratiques cliniques de la Société française d'Alcoologie.



Tableau 3. Score de Cushman

Caractéristiques	0 point	1 point	2 points	3 points
FC (bpm)	< 80	81 -100	101-120	> 120
PAS (mmHg)				
18 – 30 ans	< 125	126 – 135	136 – 145	> 145
31 – 50 ans	< 135	136 – 146	146 – 155	> 155
> 50 ans	< 145	146 – 155	156 – 165	> 165
FR (/min)	< 16	16 – 25	26 – 35	> 35
Tremblements	0	Mains	Membre supérieur	Généralisés
Sueurs	0	Paumes	Paumes et front	Généralisées
Agitations	0	Discrète	Généralisée et contrôlable	Généralisée et incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Phonophobie, Photophobie Prurit	Hallucinations critiquées	Hallucinations non critiquées

FC : fréquence cardiaque ; bpm : battement par minute ; PAS : pression artérielle systémique ; mmHg : millimètres de mercure ; FR : fréquence respiratoire

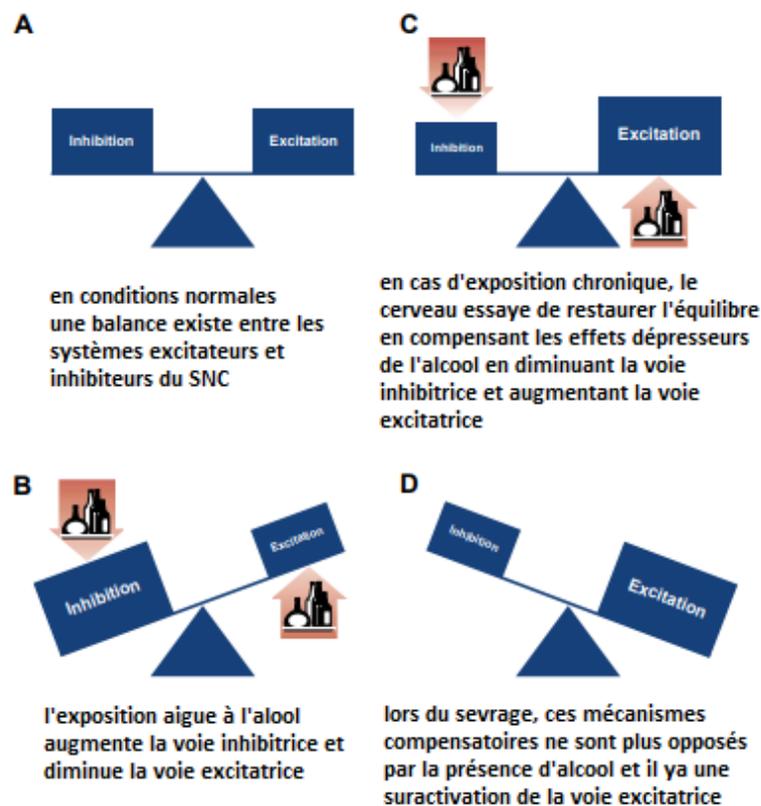
Score < 7 : état clinique contrôlé ; score entre 7 et 14 : sevrage alcoolique modéré ;
score > 14 : sevrage alcoolique sévère

1.4 Physiopathologie

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) représente le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux central (SNC), responsable des effets anxiolytiques et sédatifs sur le SNC et du ralentissement de l'activité cérébrale, tandis que le glutamate représente le neurotransmetteur excitateur principal, qui se lie avec le récepteur NMDA (N-méthyl-D-Aspartate).

L'action principale de l'éthanol sur le SNC est médiée par la perturbation de ces deux voies de neurotransmission. L'alcool mime les effets du GABA sur le cerveau, avec un effet prédominant sur les récepteurs GABA_A, tandis qu'il inhibe l'activité postsynaptique du récepteur NMDA¹⁹.

Figure 2. Physiopathologie du syndrome de sevrage alcoolique



D'après Valenzuela, Alcohol Health Res World, 1997



Une exposition aiguë à l'alcool entraîne une augmentation de l'activité GABA sur les récepteurs GABA_A, responsable des effets inhibiteurs sur le SNC (notamment l'effet relaxant). Concomitamment, l'éthanol inhibe l'action excitatrice du glutamate sur le récepteur NMDA, entraînant les effets sédatifs et déprimeurs du système nerveux central.

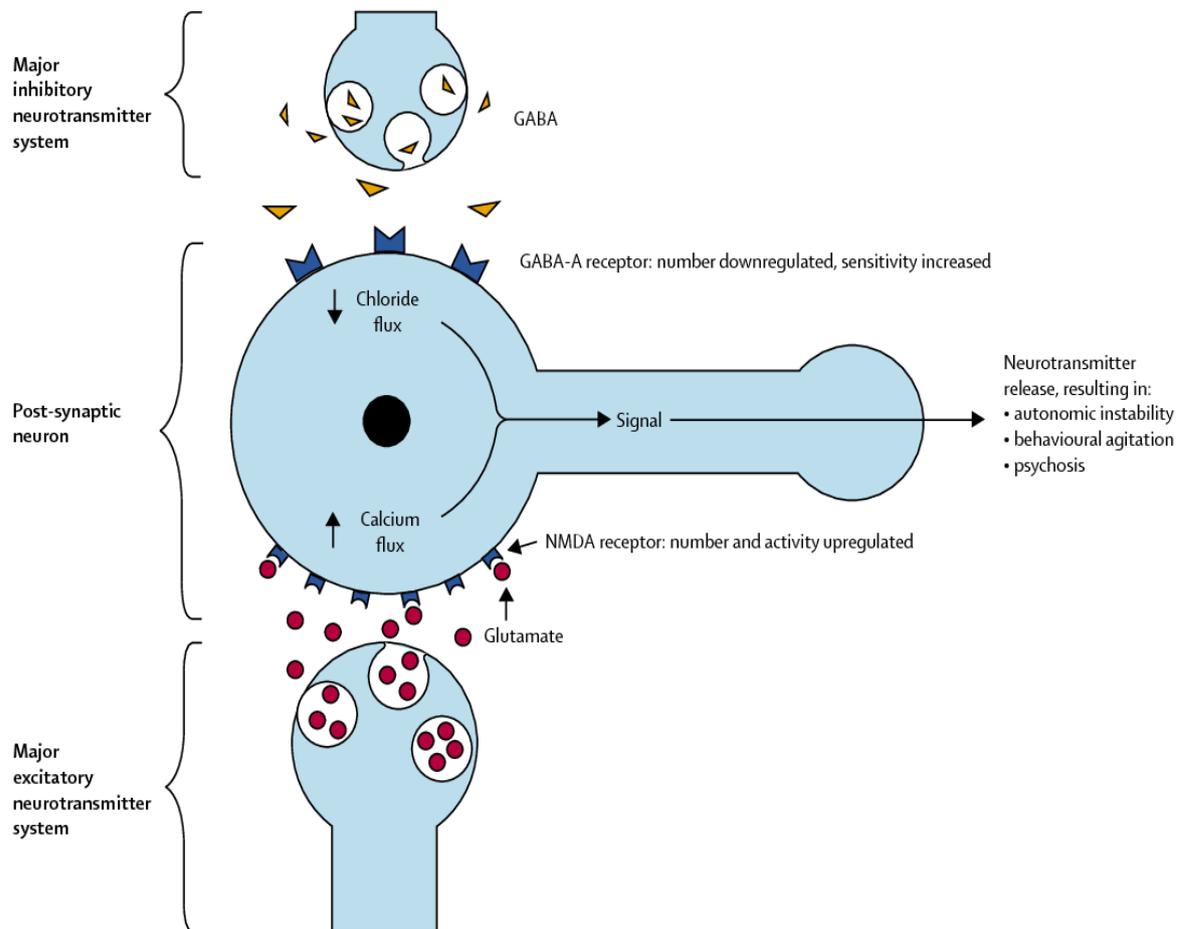
Une exposition chronique à l'alcool entraîne une tolérance et une dépendance physique et psychologique médiée par la régulation négative (down-regulation) du récepteur GABA_A, et la régulation positive (up-regulation) des récepteurs NMDA (c'est-à-dire une diminution du nombre de récepteurs GABA_A et une augmentation de la réponse et du nombre de récepteurs NMDA) afin de maintenir un équilibre. Cette diminution du nombre de récepteurs GABA_A entraîne une tolérance aux effets sédatifs et relaxants de l'alcool.

Lors d'une interruption brutale de l'exposition à l'alcool, il existe une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA et, de fait, une hyperactivation de la voie NMDA, et une diminution de l'activité inhibitrice du GABA due à la régulation à la baisse des récepteurs GABA_A, responsables des manifestations d'hyperexcitabilité neuronale et d'agitation psychomotrice retrouvées dans le syndrome de sevrage.

L'activité noradrénergique est aussi augmentée durant le syndrome de sevrage, contribuant aux manifestations sympathiques du sevrage, et il y a également une up-régulation du système dopaminergique, responsable des symptômes d'hallucinations.

Le mécanisme des syndromes de sevrage résistant dans les cas sévères est celui d'une down-régulation profonde des récepteurs GABA_A associée à une altération de leurs structures^{9,20,21}.

Figure 3. Physiopathologie du syndrome de sevrage sur le système nerveux central



Moss, Lancet, 2006

1.5 Prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique

La prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique se définit par une triade comprenant l'hyperhydratation, la vitaminothérapie et le recours aux benzodiazépines.

En effet, la réhydratation est importante, car les patients alcooliques chroniques sont souvent déshydratés et présentent des pertes hydriques élevées du fait de l'hyperactivité neurovégétative liée au sevrage. Les déficits électrolytiques (hypokaliémie, hypophosphorémie, hypomagnésie) sont fréquents et nécessitent une hydratation adéquate : au moins 1500 ml de sérum salé isotonique ou de bionolyte par 24 heures avec surveillance biologique régulière^{5,17}.



De la même façon, les patients alcooliques chroniques présentent généralement plusieurs carences nutritionnelles, et notamment une carence en thiamine (vitamine B1). Cette dernière peut conduire à l'encéphalopathie de Gayet Wernicke. Pour prévenir cette complication, l'administration prophylactique de thiamine est recommandée, à laquelle peut s'ajouter l'administration d'autres vitamines telles que la pyridoxine (vitamine B6), la vitamine B3 (aussi appelée vitamine PP pour pellagra préventive) et les folates (vitamines B9), bien qu'aucune étude n'en ait prouvé l'efficacité réelle^{5,12,17,22}.

Depuis 1969 et l'étude de Kaim et al., plusieurs travaux ont montré l'efficacité des benzodiazépines dans le syndrome de sevrage alcoolique, de par leur fonction d'agoniste du récepteur GABA_A, leur permettant de remplacer le rôle de l'éthanol²³⁻²⁶. Toutes les études se sont accordées sur l'importance d'administrer les benzodiazépines en fonction de l'intensité des symptômes, et donc en fonction des scores d'évaluation du syndrome de sevrage et non par doses fixes²⁴.

Toutefois, aucune supériorité n'a pu être démontrée entre les diverses classes thérapeutiques de benzodiazépines¹³ ; mais également en comparaison à d'autres classes thérapeutiques^{9,27}. En effet, plusieurs molécules ont été testées pour remplacer ou suppléer les benzodiazépines dans la prise en charge du syndrome de sevrage, telles que le diprivan, le phénobarbital, la dexmédétomidine, la carbamazépine ou encore la kétamine, mais aucune de ces études n'a permis de montrer une supériorité en termes de morbi-mortalité par rapport à l'usage simple des benzodiazépines. Malgré de très nombreuses études réalisées sur le sujet, il n'existe toujours pas à ce jour de recommandations consensuelles sur la prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique. Différents schémas d'administration de benzodiazépines, associées ou non à d'autres molécules, ont été étudiés, mais aucune stratégie thérapeutique n'a émergé^{24,27-32}. Cette situation est responsable d'une immense disparité de prise en charge des syndromes de sevrage alcoolique à ce jour.



1.6 Facteurs pronostiques

Si de très nombreuses études se sont intéressées à la prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique, sur des populations de médecine conventionnelle et de réanimation, les études recherchant des facteurs prédictifs d'apparition ou de complication du syndrome de sevrage alcoolique sont, elles, réduites. Et parmi ces études, très peu ont été conduites sur des patients admis dans un service de réanimation^{8,33}.

Plusieurs études ont tenté de trouver des facteurs prédictifs de syndrome de sevrage alcoolique chez des patients éthyliques chroniques hospitalisés en secteur conventionnel^{34,35}, tandis que d'autres ont essayé de mettre en évidence des facteurs prédictifs de délirium tremens ou d'évolution du syndrome de sevrage alcoolique vers un syndrome de sevrage sévère ou résistant^{15,36-42}. Toutes ces études étaient réalisées sur des populations de patients hospitalisés soit en addictologie, en psychiatrie, soit dans un service hospitalier de soins courants. Les rares études de facteurs pronostiques retrouvées dans la littérature sur des patients de réanimation se sont intéressées aux facteurs de risque de développer un syndrome de sevrage alcoolique dans cette population. De fait, aucune étude n'a encore tenté de rechercher des facteurs prédictifs d'évolution défavorable en réanimation une fois le diagnostic de sevrage alcoolique déterminé ; et ce malgré un taux de prévalence élevé de sevrage alcoolique dans la population de réanimation.

Dans le service de médecine intensive et réanimation du CHU de Nantes, une proportion non négligeable de patients présente à l'admission ou au cours de l'hospitalisation un syndrome de sevrage alcoolique, dont l'évolution est incertaine. Forts de ce constat, et en l'absence de données existantes sur des facteurs potentiellement susceptibles d'aggraver l'évolution clinique de ces patients, nous avons essayé de détecter quels pourraient être les facteurs pouvant prédire l'évolution des patients de réanimation présentant un syndrome de sevrage alcoolique.



1.7 Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est donc d'identifier des facteurs prédictifs d'évolution défavorable des patients avec un syndrome de sevrage hospitalisés dans le service de médecine intensive et réanimation du CHU de Nantes.



2. PATIENTS ET METHODES

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique, conduite dans le service de médecine intensive et réanimation du CHU de Nantes, entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019.

Le service de médecine intensive et réanimation (MIR) est un service hospitalo-universitaire de 30 lits qui comprend 20 lits de réanimation et 10 lits d'Unité de Surveillance Continue (USC).

Le service admet environ 2000 patients par an.

2.2 Sélection des patients

Tout patient admis dans le service de MIR ou d'USC et ayant présenté un syndrome de sevrage alcoolique était éligible. L'identification des patients s'est faite à l'aide du Département d'Information Médicale en utilisant le système de codage informatique des séjours hospitaliers basé sur la Classification internationale des maladies, 10^{ème} révision (CIM-10). Les codes suivants, inscrits en diagnostic principal ou diagnostic secondaire ont été utilisés afin d'identifier les patients.



Tableau 4. Codages informatiques utilisés pour l'identification des patients

F103	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de sevrage
F1030	Syndrome de sevrage de l'alcool sans complication
F1031	Syndrome de sevrage de l'alcool avec convulsions
F104	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de sevrage avec délirium
F1040	Syndrome de sevrage de l'alcool avec délirium sans convulsion
F1041	Syndrome de sevrage de l'alcool avec délirium, avec convulsions
F1003	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec délirium
F1005	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec coma
F1006	Troubles mentaux et du comportement dus à une intoxication aiguë par l'alcool, avec convulsions

Chaque compte-rendu d'hospitalisation était ensuite analysé afin de vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient âgé de 18 ans ou plus
- Ayant un antécédent d'alcoolisme chronique ou de consommation d'alcool déclarée à risque
- Ayant présenté un syndrome de sevrage alcoolique selon la définition du DSM-V durant le séjour en réanimation.



Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients dont l'étiologie du syndrome de sevrage n'était pas clairement identifiée dans l'histoire et l'évolution de la maladie, ou dont l'origine alcoolique du syndrome de sevrage n'était pas avérée (patient non connu comme consommateur d'alcool de façon chronique, autre cause potentielle de syndrome de sevrage – toxiques, ou de réanimation –, symptômes expliqués par une autre pathologie somatique).
- Les patients traités de façon préventive pour un syndrome de sevrage, mais dont le séjour ne relève d'aucun argument clinique en faveur du diagnostic de syndrome de sevrage alcoolique.

Pour les patients hospitalisés à plusieurs reprises pendant la période d'inclusion de l'étude, seule la première hospitalisation était prise en compte.



Tableau 5. Définition du syndrome de sevrage alcoolique selon le DSM-V

A. Arrêt ou réduction d'une utilisation de l'alcool qui a été massive et prolongée
B. Au moins deux des manifestations suivantes se développent en quelques heures ou quelques jours après l'arrêt ou la réduction de l'alcool : <ul style="list-style-type: none">- hyperactivité neurovégétative- augmentation du tremblement des mains- Insomnie- Nausées ou vomissements- Hallucinations ou illusions transitoires visuelles tactiles ou auditives- Agitation psychomotrice- Anxiété- Crises convulsives de type grand mal
C. Les symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social/professionnel.
D. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, incluant l'intoxication ou le sevrage d'une autre substance.

2.3 Recueil des données

Les données ont été recueillies grâce à l'analyse de plusieurs types de dossier pour chaque patient : comptes rendus d'hospitalisation en MIR ou USC, comptes rendus d'hospitalisation dans les services ayant précédé et/ou succédé à l'hospitalisation en MIR ou USC (incluant également les comptes rendus de passage aux urgences le cas échéant), feuilles de constantes tenues par les infirmières lors du séjour en MIR ou USC, et formulaires d'addictologie rédigés par l'équipe d'addictologie le cas échéant.



Les données recueillies comprenaient des variables démographiques (âge et sexe), les principaux antécédents médicaux relatifs à la consommation chronique d'alcool et ses complications (quantité déclarée d'alcool ingérée par jour, antécédents de cirrhose, pancréatite aiguë, Gayet Wernicke, Korsakoff, antécédents déclarés de syndrome de sevrage alcoolique et/ou délirium tremens, et de convulsions de sevrage), les antécédents psychiatriques, la consommation de tabac, les antécédents d'épilepsie hors sevrage et d'AVC. Les comorbidités des patients ont été évaluées à l'aide du score de Charlson (annexe 5). La prise chronique de traitements par neuroleptiques, benzodiazépines, antidépresseurs et morphiniques a été extraite des dossiers médicaux.

A l'admission en MIR, des paramètres cliniques (fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, température, score de Glasgow, score RASS pour les patients intubés, nécessité d'oxygénothérapie et de quel type), biologiques (Natrémie, Glycémie, créatinine, pH, PO₂ et PCO₂), pronostiques (score de SOFA et de SAPS II) (annexes 6 et 7), ont été relevés. L'évaluation de la sévérité du syndrome de sevrage a été faite via le score de Cushman.

Les différents éléments relatifs aux explorations diagnostiques et à la prise en charge thérapeutique ont été recueillis : réalisation d'une ponction lombaire et d'un scanner cérébral avec leurs résultats le cas échéant, molécules utilisées pour le traitement du syndrome de sevrage, notamment la posologie maximale requise lors des vingt-quatre premières heures de prise en charge et le recours ou non à l'administration d'une benzodiazépine par voie intraveineuse continue. Le volume d'hydratation par voie intraveineuse des vingt-quatre premières heures ainsi que la vitaminothérapie ont également été colligées.



Les principales complications associées au syndrome de sevrage alcoolique ont été extraites des dossiers médicaux : la survenue de crises convulsives, d'un état de mal épileptique, d'une rhabdomyolyse, d'une insuffisance rénale aiguë, d'arythmies cardiaques ou d'un coma. La survenue d'un épisode de délirium tremens comme défini par le DSM-V a également été relevée. Les complications respiratoires, et notamment les pneumonies, leur mode de prise en charge en terme d'oxygénothérapie ainsi que la nécessité de recours à une intubation orotrachéale ont été décrites.

La durée du syndrome de sevrage alcoolique a été recueillie. La date de début correspondait à la date à laquelle le diagnostic était mentionné dans le dossier pour la première fois dans l'observation médicale ou à la date à laquelle l'ensemble des signes cliniques étaient présents selon les critères du DSM-V. La date de fin du syndrome de sevrage était définie par la date à laquelle le syndrome était considéré comme résolu dans l'observation médicale ou par la dernière date à laquelle il était mentionné si aucun signe clinique du syndrome de sevrage n'était mentionné dans les 48 heures qui suivaient ou lorsque le score de Cushman était inférieur à 4. En l'absence de données disponibles, la date de sortie de réanimation était considérée comme celle de fin du syndrome de sevrage.

Les éléments suivants ont également été extraits des dossiers médicaux : durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (hors services de psychiatrie ou d'addictologie), statut vital à la sortie de réanimation et de l'hôpital, persistance d'un syndrome confusionnel ou d'un état d'agitation à la sortie de réanimation et/ou de l'hôpital, orientation du patient à la sortie de réanimation (service de médecine hors psychiatrie et addictologie, service de psychiatrie, d'addictologie, de soins de suite, à domicile ou sortie contre avis). A la sortie de réanimation, la prescription de neuroleptiques et/ou de benzodiazépines était colligée.



2.4 Définitions

Nous avons considéré le syndrome de sevrage en alcool selon la définition du DSM-V. Le syndrome de sevrage alcoolique survient donc uniquement chez des sujets dépendants à l'alcool, et peut se produire dans les heures suivant une réduction ou l'arrêt de la consommation d'alcool ; la survenue pouvant également s'observer jusqu'à 7 à 10 jours après la réduction de la consommation éthylique.

Si la définition est bien codifiée en ce qui concerne le diagnostic de syndrome de sevrage alcoolique, il n'en est pas de même pour celle du délirium tremens, évolution possible du syndrome de sevrage alcoolique. Sur les critères du délirium du DSM-V, la différence entre les deux est fine et entraîne souvent des confusions. Afin de les différencier, nous nous sommes appuyés sur la définition du Collège de Psychiatrie et d'Addictologie, qui décrit le délirium tremens comme un état de confusion agitée et délirante. C'est donc sur ces éléments d'hallucinations et d'agitation que nous avons séparé le syndrome de sevrage alcoolique du délirium tremens⁴³.

Tableau 6. Critères du délirium tremens selon le DSM-V

- Diminution de la conscience et de l'attention
- Perturbation dans l'attention, la conscience, la mémoire, l'orientation, le langage, la perception, ou tout changement de ces fonctions par rapport à l'état normal et qui fluctuent en intensité durant la journée
- Pas d'argument pour une autre cause de trouble neurocognitive ou de coma



2.5 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer des critères prédictifs d'évolution défavorable chez les patients hospitalisés en médecine intensive et réanimation avec un syndrome de sevrage alcoolique.

Pour ce faire, nous avons défini le syndrome de sevrage compliqué à travers un critère composite regroupant une durée de séjour en réanimation supérieure ou égale à 7 jours et/ou le recours à la ventilation mécanique pour une durée supérieure ou égale à 7 jours et/ou la mortalité hospitalière. En l'absence de ces critères, les patients étaient considérés comme ayant un sevrage alcoolique simple.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques cliniques des patients de réanimation présentant un sevrage alcoolique, de rapporter les modalités de leur prise en charge thérapeutique, de décrire les complications observées au cours du séjour en réanimation et leur devenir à la sortie de réanimation puis 28 jours après leur admission à l'hôpital.

2.6 Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites avec la moyenne (écart-type) ou la médiane (intervalle interquartile) [minimum ; maximum], et ont été comparées avec le test de Wilcoxon entre les groupes. Les variables qualitatives ont été décrites avec les effectifs et pourcentages, et ont été comparées avec le test de Fisher entre les groupes.

Les facteurs associés au syndrome de sevrage alcoolique compliqué (critère composite associant la mortalité hospitalière, ou un séjour en réanimation ≥ 7 jours ou une durée de ventilation mécanique ≥ 7 jours) ont été évalués à l'aide de modèle de régression logistique, avec estimation des odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%). Les variables significatives au seuil de 5 % en analyse univariée ou cliniquement pertinentes étaient



candidates pour la sélection d'un modèle multivarié. Pour le nombre d'évènements du plus petit groupe ($n = 98$), un maximum de 12 variables ont été incluses (1 pour 8 évènements) dans le modèle multivarié. La mesure de la force de liaison entre 2 variables quantitatives a été réalisée en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson.

Les tests étaient bilatéraux et un degré de signification inférieur à 0,05 était considéré comme indiquant une association significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel de statistiques R, version 3.5.0.



3. RESULTATS

3.1 Caractéristiques de la population étudiée

Du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019, 246 patients ont été identifiés par le codage CIM-10 comme ayant présenté un syndrome de sevrage alcoolique. Après analyse détaillée des dossiers, 42 patients ont été secondairement exclus et 204 ont été inclus dans l'étude (Figure 4).

L'âge médian était de 53 ans [46 ; 60] avec une nette prédominance d'hommes à 84,3 %. Soixante-treize pour cent des patients étaient fumeurs actifs, 14,7 % avaient un historique de consommation de drogues. La quantité quotidienne d'alcool consommée déclarée était de 129 grammes [72 ; 216]. Seulement 21,6 % d'antécédents de syndrome de sevrage et/ou de délirium tremens étaient rapportés dans les antécédents médicaux des patients, et 12,3 % de convulsions dans un contexte de sevrage à l'alcool. Les patients avaient peu de comorbidités, avec un score de Charlson médian à 1 [0 ; 3]. Un peu plus d'un tiers des patients prenaient des benzodiazépines au long cours, avec une nette prédominance de l'oxazépam (19,1 %), du diazépam (6,9 %) et de l'alprazolam (5,4 %).

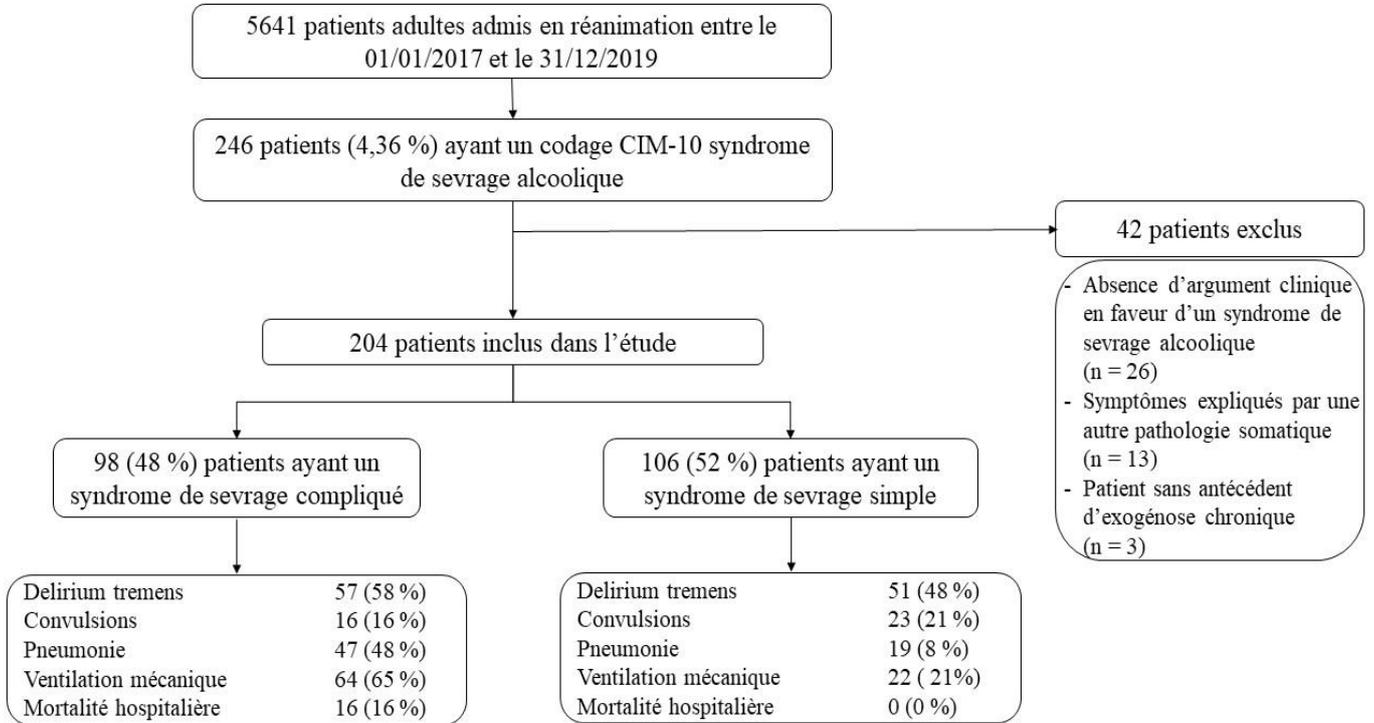
Soixante-sept pour cent des patients hospitalisés en réanimation étaient initialement pris en charge dans un service d'urgence. Les autres patients provenaient d'un service de médecine ou de chirurgie (38, 19 %), ou bien ils étaient admis directement en MIR après prise en charge par le Services Mobiles d'Urgence et de Réanimation (SMUR) (29, 14 %) (Tableau7).



Les trois motifs d'admission en réanimation les plus fréquents étaient le sepsis (29,9 %), les troubles de la vigilance (29,4 %) et les convulsions (24 %). À l'admission en MIR, le score de Cushman médian était de 6 [4 ; 9] et le score SOFA médian de 3 [2 ; 6]. Les patients étaient tachycardes avec une médiane à 104 battements par minute [88 ; 120], et la pression artérielle systolique était de 125 mm Hg [106 ; 147]. La médiane de la fréquence respiratoire à l'admission était de 22 par minute [18 ; 26].

Le ionogramme sanguin révélait une hyponatrémie chez 9,9 % des patients à l'entrée en MIR. Un scanner cérébral était réalisé chez 37,8 % des patients et se révélait anormal chez 22 patients (9,3 % des cas) : 6 (27 %) patients présentaient une hémorragie sous arachnoïdienne, 2 (9 %) un hématome profond, 4 (18 %) se voyaient diagnostiquer un accident vasculaire cérébral, il y avait 6 (27 %) diagnostics d'hématome sous-duraux et 2 (9 %) d'hématomes extraduraux ; enfin 1 (4,5 %) hydrocéphalie chronique était retrouvée chez un patient, tandis que le scanner montrait chez 1 (4,5 %) patient une atrophie corticale compatible avec un syndrome de Gayet-Wernicke (Tableau 7).

Figure 4. Diagramme de flux



**Tableau 7. Caractéristiques des patients**

Caractéristiques des patients	Population totale (n = 204)	Sevrage compliqué (n = 98)	Sevrage simple (n = 106)	P
Age, médiane a (IQR)	53 [46 ; 60]	54,5 [48,3 ; 61]	50 [44,3 ; 58]	0,099
Homme, n (%)	172 (84,3)	83 (84,7)	89 (84,0)	0,88
Comorbidités				
Cirrhose, n (%)	23 (11,3)	17 (17,4)	6 (5,7)	0,0083
Antécédent de DT ou SSA, n (%)	44 (21,6)	24 (24,5)	20 (18,9)	0,329
Antécédent de convulsions de sevrage, n (%)	25 (12,3)	15 (15,3)	10 (9,4)	0,201
Antécédent psychiatrique, n (%)	71 (34,8)	33 (33,7)	38 (35,9)	0,598
Score de Charlson, médiane (IQR)	1 [0 ; 3]	2 [0,25 ; 4]	1 [0 ; 3]	0,019
Traitement chronique, n (%)				
Benzodiazépines	71 (34,8)	27 (27,6)	44 (41,5)	0,036
Neuroleptiques	26 (12,8)	6 (6,1)	21 (18,9)	0,0063
Admission au SAU initiale, n (%)	137 (67,2)	63 (64,3)	74 (69,8)	0,401
Cushman à l'admission au SAU, médiane (IQR)	7 [4 ; 9]	7 [4 ; 9]	7 [4 ; 9]	0,827
Motif d'admission en réanimation, n (%)				0,00073
Sepsis	61 (29,9)	39 (39,8)	22 (20,8)	
Confusion ou coma	60 (29,4)	22 (22,5)	38 (35,9)	
Convulsions	24 (11,7)	4 (4,1)	20 (18,9)	
Post-traumatique	20 (9,8)	9 (9,2)	11 (10,4)	
Post-opératoire	12 (5,9)	6 (6,1)	6 (5,7)	
Insuffisance rénale aigüe	12 (5,9)	7 (7,2)	5 (4,7)	
Autres*	15 (7,4)	11 (11,2)	4 (3,8)	
Scores à l'admission en réanimation, médiane (IQR)				
Cushman	6 [4 ; 9]	6 [4 ; 9]	7 [4 ; 9]	0,196
SOFA	3 [2 ; 6]	5 [3 ; 8]	3 [1 ; 5]	<0,0001
SAPS II	24 [16 ; 3]	27 [17 ; 4]	20 [13 ; 3]	0,0067
Variables cliniques à l'admission en réanimation				
FC, médiane bpm (IQR)	103,5 [87,8 ; 120]	108,5 [97,5 ; 122,8]	99 [85 ; 117]	0,038
PAS, médiane mmHg (IQR)	125 [106 ; 147]	121 [100 ; 140]	126 [112 ; 150]	0,038
Glasgow, médiane (IQR)	14 [12 ; 15]	14 [11 ; 15]	14 [13 ; 15]	0,84
FR, médiane (IQR)	22 [18 ; 26]	22,5 [19,3 ; 27]	20 [17 ; 25]	0,015

a : âge, IQR : interquartile, n : nombre, % : pourcents, DT : délirium tremens, SSA : syndrome de sevrage alcoolique, SAU : Service d'Accueil des Urgences, SOFA: sepsis related organ failure assessment, SAPS : simplified acute physiology score, FC : fréquence cardiaque, bpm : battements par minute, PAS : pression artérielle systolique, mmHg : millimètres de mercure, FR : fréquence respiratoire.

* Autres : arrêt cardio-respiratoire, hémorragie digestive haute, pancréatite aiguë grave, acidocétose, ischémie mésentérique



3.2 Caractéristiques et prise en charge du syndrome de sevrage

La durée médiane du syndrome de sevrage alcoolique en réanimation était de 5 jours [3 ; 8] (Tableau 8).

La prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique en réanimation a consisté dans 99 % des cas en l'utilisation de benzodiazépines per os et/ou I.V, avec un recours au diazépam dans 82,8 %, à l'oxazépam dans 29 % et au clorazépate dans 23 %. Dans 27,9 % des cas, il y a eu recours au midazolam en perfusion intraveineuse continue. Enfin, dans moins de 20 % des cas, une autre molécule que les benzodiazépines a été administrée en complément.

L'hydratation intraveineuse des patients présentant un syndrome de sevrage alcoolique était de 2000 mL [1500 ; 3000]. Tous les patients ont également reçu une vitaminothérapie par vitamines B1 et B6, et 18 % des patients ont également reçu de la vitamine PP.

Le syndrome de sevrage alcoolique se compliquait dans 52,9 % des cas d'un délirium tremens, dans 19,1 % de convulsions et dans 8,8 % des cas d'un état de mal épileptique. Trente-deux pour cent des patients ont développé une pneumonie, 1 jour [0 ; 2] après le diagnostic de syndrome de sevrage. Les trois principaux germes identifiés étaient le *Streptococcus pneumoniae* (18, 8,82 %), le *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (8, 3,92 %) et l'*Haemophilus influenzae* (4, 1,96 %). Lors du séjour en réanimation, 42,2 % des patients nécessitaient un recours à la ventilation mécanique, 1 [0 ; 2] jours après l'admission, sur une défaillance soit neurologique (31,9 %), soit respiratoire (10,3 %).

Le score de Cushman médian avant l'intubation était de 10 [6 ; 12]. Dans 9 % des cas, une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) compliquait l'hospitalisation. La durée médiane de ventilation mécanique était de 5,5 jours [2 ; 10]. Seize pour cent des patients nécessitaient une suppléance par vasopresseurs.



Tableau 8. Caractéristiques et prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique

Caractéristiques et prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique	Population totale (n = 204)	Sevrage compliqué (n = 98)	Sevrage simple (n = 106)	P
Durée du SSA, médiane j (IQR)	5 [3 ; 8]	8 [6,25 ; 13]	4 [3 ; 5]	<0,0001
Pire Cushman durant le séjour en réanimation, médiane (IQR)	11 [8 ; 14]	12 [9 ; 15]	11 [8 ; 13]	0,099
Cushman avant VM, médiane (IQR)	10 [6 ; 12]	10 [7 ; 14]	6 [3 ; 7]	0,066
Prise en charge globale du SSA				
Hydratation pendant les 24 premières heures, médiane L (IQR)	2 [1,5 ; 3]	2 [1,5 ; 3]	2 [1,5 ; 3]	0,484
Vitaminothérapie n (%)				
B1	204 (100)	98 (100)	106 (100)	1,00
B6	204 (100)	98 (100)	106 (100)	1,00
Recours aux BZD, n (%)	202 (99)	98 (100)	104 (98)	0,498
Prise en charge par BZD				
Dose totale de diazépam pendant les 24 premières heures, médiane mg (IQR)	30 [5 ; 60]	30 [5 ; 60]	30 [10 ; 60]	0,667
Perfusion continue de midazolam, n (%)	57 (27,9)	39 (39,8)	18 (17)	0,00028
Durée de traitement par BZD, médiane j (IQR)	4 [3 ; 7]	7 [4 ; 9]	3 [2 ; 4]	<0,0001
Recours à d'autres molécules thérapeutiques, n (%)				
Propofol	25 (12,3)	22 (22,5)	3 (2,8)	<0,0001
Haloperidol	26 (12,3)	13 (13,3)	13 (12,3)	0,83
Cyamémazine	37 (18,1)	25 (25,5)	12 (11,3)	0,0085
Complications du SSA, n (%)				
Delirium tremens	108 (52,9)	57 (58,2)	51 (48,1)	0,15
Convulsions	39 (19,1)	16 (16,3)	23 (21,7)	0,329
Etat de mal épileptique	18 (8,8)	5 (5,1)	13 (12,3)	0,071
IRA	60 (29,4)	31 (31,6)	29 (27,4)	0,503
Pneumonie	66 (32,4)	47 (48,0)	19 (17,9)	<0,0001
Rhabdomyolyse	12 (5,9)	7 (7,1)	5 (4,7)	0,461
Thérapeutiques de suppléance vitale, n (%)				
Oxygène à haut débit	9 (4,4)	5 (5,1)	4 (3,8)	0,644
Ventilation non invasive	16 (7,8)	13 (13,3)	3 (2,8)	0,0056
Ventilation mécanique	86 (42,2)	64 (65,3)	22 (20,8)	<0,0001
Durée de VM, médiane j (IQR)	5,5 [2 ; 10]	7,50 [4 ; 12,3]	2 [1,25 ; 2]	<0,0001
Vasopresseurs	33 (16,2)	27 (27,6)	6 (5,7)	<0,0001

n : nombre, SSA : syndrome de sevrage alcoolique, j : jours, IQR : interquartile, VM : ventilation mécanique, L : litres, % : pourcents, BZD : benzodiazépines, mg : milligrammes, DT : delirium tremens, IRA : insuffisance rénale aiguë



3.3 Devenir des patients

Parmi les 204 patients de l'étude, 98 (soit 48 %) ont présenté un sevrage compliqué, c'est-à-dire une hospitalisation en réanimation supérieure ou égale à 7 jours (39 %), une ventilation mécanique supérieure ou égale à 7 jours (16 %) ou sont décédés au cours de leur hospitalisation (8 %) (Figure 4).

Les patients développant un syndrome de sevrage alcoolique compliqué avaient plus de comorbidités, étaient plus souvent admis pour un sepsis et avaient plus de défaillances d'organes à leur admission en réanimation. A l'inverse, les patients ayant un syndrome de sevrage simple étaient plus souvent traités par benzodiazépines ou neuroleptiques au long cours et plus souvent admis en réanimation pour des troubles de vigilance ou des convulsions (Tableau 7). La durée du syndrome de sevrage alcoolique était deux fois plus longue chez patients ayant un sevrage compliqué comparée à celle des patients ayant un sevrage simple (8 [6 ; 13] versus 4 [3 ; 5] jours) (Tableau 8).

Les patients développant un syndrome de sevrage compliqué étaient plus souvent traités par perfusion continue de midazolam ou de propofol et recevaient plus de cyamémazine (25,5 % versus 11,3%) que les patients ayant un sevrage simple (Tableau 8). Parmi les complications du syndrome de sevrage, les pneumonies étaient beaucoup plus fréquentes chez les patients ayant un sevrage compliqué par rapport à ceux ayant un sevrage simple (48% versus 17,9%). Deux-tiers des patients ayant un sevrage compliqué avaient recours à la ventilation mécanique et un quart aux vasopresseurs. La durée médiane d'hospitalisation des patients ayant un sevrage compliqué était significativement allongée comparée à celle des patients ayant un sevrage simple (23 [13,5 ; 34] versus 9 [5 ; 14] jours) et la mortalité hospitalière des patients ayant un sevrage compliqué était de 16,3%.



Une confusion persistante à la sortie de réanimation était 2 fois plus fréquente chez les patients ayant un syndrome de sevrage compliqué comparée aux patients ayant un sevrage simple. De plus, les patients ayant un sevrage compliqué nécessitaient plus souvent un recours aux soins de suite et de réadaptation à la sortie d'hospitalisation par rapport aux patients ayant un sevrage simple (20,4 versus 8,4%). A 28 jours de l'admission en réanimation, près d'un patient sur cinq était décédé sans différence significative entre les 2 groupes (Tableau 9).

Tableau 9. Devenir des patients

Devenir des patients	Population entière (n = 204)	Sevrage compliqué (n = 98)	Sevrage simple (n = 106)	p
Durée de séjour, médiane j (IQR)				
En réanimation	6 [4 ; 10,3]	11 [8 ; 15,8]	4 [3 ; 5]	<0,0001
Hospitalière	13 [7 ; 26,3]	23 [13,5 ; 3]	9 [5 ; 14]	0,0085
Confusion persistante à la sortie de réanimation, n (%)	51 (25)	34 (34,7)	17 (16,0)	0,0003
Agitation persistante à la sortie de réanimation, n (%)	12 (5,9)	8 (8,2)	4 (3,8)	0,120
Mortalité, n (%)				
En réanimation	11 (5,4)	11 (11,2)	0 (0)	0,00039
Hospitalière	16 (7,8)	16 (16,3)	0 (0)	<0,0001
Survie à J 28, n (%)	166 (81,4)	79 (80,6)	87 (82,1)	0,00027
Destination à la sortie d'hospitalisation, n (%)				
Domicile	118 (57,8)	51 (52,0)	67 (63,2)	0,959
Psychiatrie	16 (7,8)	3 (3,1)	13 (12,7)	0,037
Addictologie	3 (1,47)	0 (0)	3 (2,8)	0,126
Soins de suite et de réadaptation	29 (14,2)	20 (20,4)	9 (8,5)	0,0022
Sortie contre avis	7 (3,4)	1 (1,0)	6 (5,7)	0,113
Données manquantes	31 (15,2)	23 (23,5)	8 (7,6)	0,0017

n: nombre, j: jours, IQR: interquartile, J28: au 28ème jour



3.4 Identification de facteurs associés au syndrome de sevrage compliqué

En analyse univariée, les facteurs suivants étaient associés à la survenue d'un syndrome de sevrage alcoolique compliqué: un score de Charlson élevé (OR 1,15 ; IC 95 % 1,02-1,31, $p = 0,02$), un score SOFA élevé (OR 1,23 ; IC 95 % 1,12-1,36, $p = 0,00004$), une fréquence cardiaque élevée (OR 1,01 ; IC 95 % 1,00-1,02, $p = 0,04$), une fréquence respiratoire élevée (OR 1,05 ; IC 95% 1,01-1,09, $p = 0,018$), une pression artérielle basse (OR 0,99 ; IC 95 % 0,98-0,99, $p = 0,04$) et l'admission en réanimation pour un sepsis (OR 3,06 ; IC 95 % 1,45-6,45, $p = 0,031$). A l'inverse, la prise chronique de neuroleptiques (OR 0,28 ; IC 95% 0,11-0,73, $p = 0,009$) ou de benzodiazépines (OR 0,54 ; IC 95% 0,30-0,97, $p = 0,04$), étaient associées à un moindre risque de développer un sevrage compliqué.

En analyse multivariée, un score SOFA élevé était associé au développement d'un syndrome de sevrage compliqué (OR 1,18 ; IC 95 1,05-1,32, $p = 0,005$), tandis que l'admission en réanimation pour des convulsions était identifiée comme un facteur protecteur (OR 0,14 ; IC 95% 0,026-0,80, $p = 0,026$) (Tableau 10).

Tableau 10. Analyses univariée et multivariée

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	P
Âge	1,02 (0,99 - 1,05)	0,10		
Genre	0,95 (0,44 - 2,02)	0,87		
Antécédent de DT ou de SSA	1,39 (0,71 - 2,73)	0,33	1,95 (0,87 - 4,57)	0,11
Score de Charlson	1,15 (1,02 - 1,31)	0,02	1,09 (0,95 - 1,23)	0,24
Traitement habituel par neuroleptiques	0,28 (0,11 - 0,73)	0,009	0,35 (0,11 - 0,98)	0,056
Traitement habituel par benzodiazépines	0,54 (0,30 - 0,97)	0,04	0,58 (0,29 - 1,15)	0,12
Cushman à l'admission au SAU	1,01 (0,92 - 1,10)	0,826		
SOFA à l'admission en réanimation	1,23 (1,12 - 1,36)	0,00004	1,18 (1,06 - 1,33)	0,005
FC à l'admission en réanimation	1,01 (1,00 - 1,02)	0,041		
PAS à l'admission en réanimation	0,99 (0,98 - 0,99)	0,041		
FR à l'admission en réanimation	1,05 (1,01 - 1,09)	0,018		
Motif d'admission en réanimation				
Confusion et coma				
Sepsis	3,06 (1,45 - 6,45)	0,031	2,02 (0,91 - 4,58)	0,088
Convulsions	0,35 (0,10 - 1,15)	0,081	0,22 (0,05 - 0,071)	0,019
Post-opératoire	1,73 (0,49 - 6,06)	0,39	0,93 (0,23 - 3,74)	0,92
Post-traumatique	1,41 (0,50 - 3,97)	0,51	1,47 (0,48 - 4,32)	0,48
IRA	2,42 (0,68 - 8,61)	0,17	1,50 (0,37 - 6,31)	0,57
Autres*	4,75 (1,34 - 16,86)	0,015	2,77 (0,74 - 12,0)	0,14

OR: odds ratio, IC: intervalle de confiance, p: p-value (significative pour $p \leq 0,05$), DT : delirium tremens, SSA : syndrome de sevrage alcoolique, SAU : service d'accueil des urgences, SOFA : sepsis related organ failure assessment, FC : fréquence cardiaque, PAS : pression artérielle systolique, FR : fréquence respiratoire, IRA : insuffisance rénale aigue, BZD : benzodiazépines.

* Autres : arrêt cardio-respiratoire, hémorragie digestive haute, pancréatite aiguë grave, acidocétose, ischémie mésentérique



4. DISCUSSION

4.1 Points clés

Nous avons utilisé le système de codage informatique CIM-10 afin d'identifier les patients ayant présenté un syndrome de sevrage alcoolique durant leur séjour en MIR.

En premier lieu, nous avons mis en évidence que ces patients représentaient 5 % des patients hospitalisés dans le service de MIR.

Il s'agissait majoritairement d'hommes jeunes, ayant peu de comorbidités, et principalement admis pour un sepsis, des troubles de la vigilance ou des convulsions.

Malgré des scores de gravité bas à l'admission en réanimation, représentés par le SOFA et le SAPS II, près de la moitié des patients ont présenté un sevrage alcoolique compliqué, défini dans notre étude soit par la mortalité, soit par une ventilation mécanique d'au moins 7 jours, soit par une durée de séjour en réanimation supérieure ou égale à 7 jours.

Les patients ayant présenté un sevrage alcoolique compliqué étaient plus comorbides, plus souvent admis pour un sepsis, et présentaient plus de défaillances d'organes à l'admission. Ils étaient trois fois plus intubés et avaient une mortalité en réanimation supérieure à 10 %. Un tiers d'entre eux restaient confus à la sortie de réanimation, et seulement la moitié rentrait au domicile à la fin de leur hospitalisation.

Enfin, dans notre étude, la survenue d'un sevrage compliqué dépendait du motif d'admission en réanimation et du nombre de défaillances d'organes associées : les convulsions comme motif d'admission en réanimation étaient un facteur protecteur, tandis que le score SOFA était prédicteur d'un sevrage compliqué.

À l'inverse, les antécédents de sevrage alcoolique et/ou de ses complications, le score de Cushman, la survenue d'un état d'agitation ou d'un délirium tremens n'étaient pas associés à une évolution clinique défavorable.



4.2 Comparaison avec les études antérieures

Le syndrome de sevrage alcoolique est une condition fréquente dans les hôpitaux, et les complications peuvent nécessiter une admission en soins intensifs. Pourtant, les données disponibles sur l'incidence, la prise en charge et le devenir de ce syndrome en réanimation sont limitées^{8,33}. La majorité des connaissances épidémiologiques sur le sujet proviennent d'études réalisées dans d'autres environnements spécifiques (services d'urgence, unités d'addictologie, services de psychiatrie, services de traumatologie ou services de médecine) qui rapportent une incidence extrêmement variable, allant de 0,3 % à 52 %^{8,33,35,42}. Cette variation s'explique par les différences entre les populations étudiées, mais aussi en raison des différents critères utilisés pour le diagnostic de syndrome de sevrage et par les caractéristiques des études (restriction aux syndromes de sevrage sévères, ou à certaines complications comme le délirium tremens ou les convulsions de sevrage). Dans une revue publiée en 2013 par Awissi et al., l'incidence du sevrage alcoolique dans 12 études réalisées en réanimation variait de 0,5 % à 41 % sans que les critères diagnostiques soient toujours précisés, ce qui rend la comparaison des données difficile³³. Dans notre travail, en utilisant le système de classification internationale des pathologies CIM-10, 4,36 % des admissions en réanimation étaient en lien avec un sevrage alcoolique.

Le traitement pharmacologique du syndrome de sevrage alcoolique repose principalement sur l'administration de benzodiazépines malgré l'absence de niveau de preuve élevé¹⁴. En l'absence de consensus, de nombreuses molécules et de nombreuses associations de benzodiazépines avec d'autres molécules ont été rapportées (propofol, clonidine, dexmedetomidine, phenobarbital, etc.). Dans une étude menée en 2015 dans trois hôpitaux américains sur le traitement des syndromes de sevrage alcooliques résistants, les principales molécules utilisées en complément des benzodiazépines en bolus étaient le propofol (57,1 %),



le midazolam (33 %), et les antipsychotiques (27,5 %) ²⁷. Nos données sont similaires sans que l'on puisse interpréter l'influence de ces combinaisons de traitement sur le devenir des patients.

L'évaluation de la sévérité du syndrome de sevrage et de ses conséquences cliniques ne fait également pas l'objet d'un consensus. Les séries historiques rapportaient un taux de mortalité associé au syndrome de sevrage sévère allant jusqu'à 15 % ^{8,44}. Ce taux a probablement diminué, comme rapporté récemment par une étude américaine réalisée dans trois centres de prise en charge des traumatisés, retrouvant une mortalité associée au sevrage alcoolique de 2,8 % et de 11,1 % en cas de délirium tremens ³⁵. Nos résultats sont en accord avec ces chiffres avec un taux de mortalité en réanimation de 5,39 %.

La mortalité associée au sevrage étant assez basse, la majorité des études se sont attachées à identifier des facteurs de risque de survenue de certaines complications du sevrage alcoolique comme les convulsions, le délirium tremens ou le sevrage sévère (souvent défini arbitrairement par une valeur seuil sur une échelle numérique comme le score CIWA) ^{34,37,40,41,45}.

Les principaux facteurs de risque identifiés dans ces études étaient le sexe masculin, un antécédent médical de délirium tremens et une pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg à la prise en charge ^{8,35,45-47}. Néanmoins, l'impact de la survenue de ces complications du sevrage alcoolique sur le devenir du patient n'est pas clairement établi, et ces études n'étaient pas réalisées sur des patients de réanimation.

Dans notre étude, nous avons cherché à identifier, chez les patients ayant un sevrage alcoolique en réanimation, des facteurs de risque d'évolution défavorable définie par la survenue d'événements cliniquement pertinents comme un séjour prolongé en réanimation, une ventilation mécanique prolongée ou la mortalité hospitalière. De façon intéressante, ni un antécédent de sevrage ou de délirium tremens, ni le score Cushman, ni la survenue d'un délirium tremens n'étaient associés à une évolution défavorable. De plus, l'admission en réanimation dans les suites d'une crise convulsive était indépendamment associée à une



évolution favorable. Les convulsions dues à l'alcool sont une cause fréquente d'admission à l'hôpital, et de nombreuses études ont décrit le rôle de l'abstinence et du sevrage dans le développement de crises convulsives^{10,11}. Pour autant, aucune n'avait étudié le pronostic des patients au décours d'une crise convulsive due au sevrage alcoolique. À l'inverse, le nombre de défaillances d'organes associées au sevrage et leur sévérité, mis en évidence à travers les scores de SOFA et SAPS II, étaient associées à une évolution clinique défavorable.

Ces résultats suggèrent que dans le contexte spécifique du sevrage alcoolique en réanimation, les antécédents de syndrome de sevrage alcoolique et l'utilisation d'échelles de mesure de la sévérité du syndrome de sevrage n'ont pas d'intérêt pronostique démontré.

Les données sur le devenir à long terme des patients ayant présenté un sevrage en réanimation sont très limitées. Dans une étude espagnole, 72 % des patients de réanimation ayant présenté un délirium tremens étaient réadmis plusieurs fois dans un service d'urgence dans les deux ans suivant leur sortie de réanimation⁴⁸. Le syndrome de sevrage alcoolique est par définition aigu, et pourtant, notre étude rapporte qu'un quart des patients ont une confusion persistante à la sortie de réanimation, que seuls 57,8 % d'entre eux peuvent regagner leur domicile à la sortie d'hospitalisation, et que près d'1 patient sur 5 est décédé à 28 jours.

4.3 Implications cliniques

Nos résultats montrent que les patients admis en réanimation avec un syndrome de sevrage alcoolique ont fréquemment un facteur précipitant associé, notamment un sepsis dans 30 % des cas. Ce diagnostic doit donc être systématiquement recherché et rapidement traité.

Si le délirium tremens, l'état d'agitation aiguë et les convulsions sont les principales complications rencontrées, elles ne sont pas associées à une évolution clinique défavorable et ne doivent donc pas être considérées comme ayant une valeur pronostique significative, de même que les antécédents de syndrome de sevrage alcoolique ou de délirium tremens.



À l'inverse, le dépistage et le traitement précoces des défaillances d'organes associées doivent être systématiques, car leur présence augmente de manière significative le risque d'évolution défavorable. Il est donc nécessaire, et ce dès l'admission dans les services d'urgence, de dépister cliniquement des défaillances d'organes, de réévaluer régulièrement ces patients, et de discuter, le cas échéant, d'un rapprochement vers un environnement de surveillance rapprochée.

Enfin, la prévalence d'un syndrome confusionnel persistant à la sortie de réanimation, et la mortalité significative à 28 jours soulignent l'importance d'une prise en charge médicale et d'un suivi rapprochés à l'issue de l'hospitalisation en réanimation.

4.4 Forces et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, du fait de son caractère rétrospectif, notre étude entraîne un biais d'information menant à des données pouvant être manquantes. En effet, le recueil de certaines données repose sur leur retranscription informatique par les soignants, qui a pu être incomplète ou inexacte. De la même façon, le recueil de données a été réalisé à partir du codage CIM-10 dont la sensibilité et la spécificité sont imparfaites. Néanmoins, la relecture et l'analyse détaillée de chaque dossier ont permis de confirmer le syndrome de sevrage alcoolique selon les critères du DSM-V, et donc d'assurer une bonne spécificité diagnostique. Notre seul risque est donc d'avoir potentiellement sous-estimé la prévalence du syndrome de sevrage en réanimation.



La seconde limite de notre étude est son caractère monocentrique, limitant sa validité externe. Cependant, nous rapportons à notre connaissance une des séries les plus importantes avec plus de 200 patients hospitalisés en réanimation avec un syndrome de sevrage alcoolique. Nos résultats reflètent donc probablement la réalité de ce syndrome et de ces conséquences dans un environnement de réanimation.

Troisièmement, notre définition du syndrome de sevrage compliqué peut paraître discutable. Toutefois, il n'existe à notre connaissance aucune définition consensuelle du syndrome de sevrage compliqué. Nos résultats montrent que l'utilisation d'une échelle de mesure de la sévérité des symptômes cliniques (comme l'échelle de Cushman) ne paraît pas pertinente pour identifier les patients à risque d'évolution défavorable en réanimation. Nous avons fait le choix de critères cliniquement pertinents et non subjectifs (mortalité, séjour en réanimation prolongé, ventilation mécanique prolongée) ayant démontré leur association à une morbi-mortalité significative en réanimation^{49,50,51}.

Enfin, l'absence de protocole de service concernant la prise en charge médicamenteuse du syndrome de sevrage alcoolique a été responsable d'une variabilité importante dans le choix des molécules et des doses entre les différents patients. En conséquence, il nous a été impossible d'analyser l'impact potentiel des traitements administrés sur le devenir des patients. Néanmoins, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur l'approche médicamenteuse optimale pour le traitement du syndrome de sevrage alcoolique. En effet, les multiples recommandations de prise en charge du syndrome de sevrage alcoolique disponibles aujourd'hui s'appuient majoritairement sur des avis d'experts avec des niveaux de preuve faibles^{4,14,22,52-56}.



5. CONCLUSION

Le syndrome de sevrage alcoolique est un diagnostic fréquent en réanimation, représentant environ 5 % des hospitalisations. La moitié des patients hospitalisés pour un sevrage alcoolique en réanimation développe un sevrage compliqué, et la mortalité en réanimation de ces patients est de plus de 10 %. L'évolution vers un syndrome de sevrage compliqué dépend du motif d'admission en réanimation et des défaillances d'organe associées. Un tiers des patients ont une confusion persistante à la sortie de réanimation et près de 20% décèdent dans le mois suivant leur hospitalisation en réanimation. Nos résultats suggèrent l'importance d'identifier et de traiter précocement les facteurs précipitants du sevrage alcoolique, particulièrement le sepsis. Il s'agit probablement d'une population d'intérêt pour évaluer de futures stratégies thérapeutiques ayant pour objectif de réduire la morbi-mortalité associée au syndrome de sevrage alcoolique en réanimation. Enfin, l'optimisation de la prise en charge multidisciplinaire après le séjour en réanimation est un enjeu majeur afin d'améliorer la survie des patients.



BIBLIOGRAPHIE

1. INSERM | La science pour la santé 2016 [Internet]. Disponible à : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante>.
2. Paille F, Reynaud M. L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015 ; (24-25):440-9
3. OMS | Consommation d'alcool 2020 [Internet]. Disponible à https://www.who.int/topics/alcohol_drinking/fr/.
4. Kranzler, H. R. & Soyka, M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA* 320, 815–824 (2018).
5. Schuckit, M. A. Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). *N. Engl. J. Med.* 371, 2109–2113 (2014).
6. Perry, E. C. Inpatient Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome. *CNS Drugs* 28, 401–410 (2014).
7. Maldonado, J. R. Novel Algorithms for the Prophylaxis and Management of Alcohol Withdrawal Syndromes-Beyond Benzodiazepines. *Crit. Care Clin.* 33, 559–599 (2017).
8. Wood, E. et al. Will This Hospitalized Patient Develop Severe Alcohol Withdrawal Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 320, 825 (2018).
9. Dixit, D. et al. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 36, 797–822 (2016).
10. Hillbom, M., Pieninkeroinen, I. & Leone, M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 17, 1013–1030 (2003).
11. Victor, M. & Brausch, C. The Role of Abstinence in the Genesis of Alcoholic Epilepsy. *Epilepsia* 8, 1–20 (1967).
12. Mirijello, A. et al. Identification and Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Drugs* 75, 353–365 (2015).
13. Amato, L., Minozzi, S., Vecchi, S. & Davoli, M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005063 (2010)
14. Mayo-Smith, M. F. et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch. Intern. Med.* 164, 1405–1412 (2004).
15. Eyer, F. et al. Risk Assessment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal--Predictors for Seizures and Delirium Tremens in the Course of Withdrawal. *Alcohol* 46, 427–433 (2011).



16. Williams, D., Lewis, J. & McBride, A. A comparison of rating scales for the alcohol-withdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol* 36, 104–108 (2001).
17. Caputo, F. et al. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern. Emerg. Med.* 14, 143–160 (2019).
18. Cushman, P., Forbes, R., Lerner, W. & Stewart, M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 9, 103–108 (1985).
19. Valenzuela, C. F. Alcohol and Neurotransmitter Interactions. *Alcohol Health Res. World* 21, 144–148 (1997).
20. Schuckit, M. A. Alcohol-use disorders. *Lancet Lond. Engl.* 373, 492–501 (2009).
21. Moss, M. & Burnham, E. L. Alcohol abuse in the critically ill patient. *Lancet Lond. Engl.* 368, 2231–2242 (2006).
22. Long, D., Long, B. & Koyfman, A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *Am. J. Emerg. Med.* 35, 1005–1011 (2017).
23. Kaim, S. C., Klett, C. J. & Rothfeld, B. Treatment of the acute alcohol withdrawal state: a comparison of four drugs. *Am. J. Psychiatry* 125, 1640–1646 (1969).
24. Spies, C. D. et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med.* 29, 2230–2238 (2003).
25. DeCarolis, D. D., Rice, K. L., Ho, L., Willenbring, M. L. & Cassaro, S. Symptom-Driven Lorazepam Protocol for Treatment of Severe Alcohol Withdrawal Delirium in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy* 27, 510–518 (2007).
26. Schmidt, K. J. et al. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann. Pharmacother.* 50, 389–401 (2016).
27. Wong, A., Benedict, N. J. & Kane-Gill, S. L. Multicenter evaluation of pharmacologic management and outcomes associated with severe resistant alcohol withdrawal. *J. Crit. Care* 30, 405–409 (2015).
28. Gold, J. A., Rimal, B., Nolan, A. & Nelson, L. S. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens*: *Crit. Care Med.* 35, 724–730 (2007).
29. Nguyen, T. A. & Lam, S. W. Phenobarbital and symptom-triggered lorazepam versus lorazepam alone for severe alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Alcohol Fayettev.* N 82, 23–27 (2020).
30. Rosenson, J. et al. Phenobarbital for Acute Alcohol Withdrawal: A Prospective Randomized Double-blind Placebo-controlled Study. *J. Emerg. Med.* 44, 592-598.e2 (2013).



31. Sohraby, R., Attridge, R. L. & Hughes, D. W. Use of Propofol-Containing Versus Benzodiazepine Regimens for Alcohol Withdrawal Requiring Mechanical Ventilation. *Ann. Pharmacother.* 48, 456–461 (2014).
32. Tidwell, W. P., Thomas, T. L., Pouliot, J. D., Canonico, A. E. & Webber, A. J. Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: Phenobarbital vs CIWA-Ar Protocol. *Am. J. Crit. Care* 27, 454–460 (2018).
33. Awissi, D.-K., Lebrun, G., Coursin, D. B., Riker, R. R. & Skrobik, Y. Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: a systematic review and commentary. *Intensive Care Med.* 39, 16–30 (2013).
34. Mahabir, C. A. et al. Derivation and validation of a multivariable model, the alcohol withdrawal triage tool (AWTT), for predicting severe alcohol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 209, 107943 (2020).
35. Salottolo, K., McGuire, E., Mains, C. W., van Doorn, E. C. & Bar-Or, D. Occurrence, Predictors, and Prognosis of Alcohol Withdrawal Syndrome and Delirium Tremens Following Traumatic Injury: *Crit. Care Med.* 45, 867–874 (2017).
36. Goodson, C. M., Clark, B. J. & Douglas, I. S. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 38, 2664–2677 (2014).
37. Benedict, N. J. et al. Predictors of resistant alcohol withdrawal (RAW): A retrospective case-control study. *Drug Alcohol Depend.* 192, 303–308 (2018).
38. Sarkar, S., Choudhury, S., Ezhumalai, G. & Konthoujam, J. Risk factors for the development of delirium in alcohol dependence syndrome: Clinical and neurobiological implications. *Indian J. Psychiatry* 59, 300–305 (2017).
39. Ramos, R., Mallet, T., Divittis, A. & Cohen, R. Predictors of severity of alcohol withdrawal in hospitalized patients. *J. Clin. Med. Res.* 5, 376–380 (2013).
40. Kim, D. W., Kim, H. K., Bae, E.-K., Park, S.-H. & Kim, K. K. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am. J. Emerg. Med.* 33, 701–704 (2015).
41. Khan, A., Levy, P., DeHorn, S., Miller, W. & Compton, S. Predictors of Mortality in Patients with Delirium Tremens. *Acad. Emerg. Med.* 15, 788–790 (2008).
42. Kraemer, K. L., Mayo-Smith, M. F. & Calkins, D. R. Independent clinical correlates of severe alcohol withdrawal. *Subst. Abuse* 24, 197–209 (2003).
43. Collège national des universitaires en psychiatrie. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie . (2016).
44. Trevisan, L. A., Boutros, N., Petrakis, I. L. & Krystal, J. H. Complications of alcohol withdrawal: pathophysiological insights. *Alcohol Health Res. World* 22, 61–66 (1998).



45. Lee, J. H. et al. Clinical predictors for delirium tremens in alcohol dependence. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 20, 1833–1837 (2005).
46. Fiellin, D. A., O'Connor, P. G., Holmboe, E. S. & Horwitz, R. I. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst. Abuse* 23, 83–94 (2002).
47. Monte, R., Rabuñal, R., Casariego, E., Bal, M. & Pértega, S. Risk factors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome in a hospital setting. *Eur. J. Intern. Med.* 20, 690–694 (2009).
48. Oviedo, J. C. et al. Manifestations and clinical course of delirium tremens in the ICU. *Crit. Care* 14, P495 (2010).
49. Rimachi, R., Vincent, J. L. & Brimiouille, S. Survival and quality of life after prolonged intensive care unit stay. *Anaesth. Intensive Care* 35, 62–67 (2007).
50. Hill, A. D. et al. Long-Term Outcomes and Health Care Utilization after Prolonged Mechanical Ventilation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 14, 355–362 (2017).
51. Hermans, G. et al. Five-year mortality and morbidity impact of prolonged versus brief ICU stay: a propensity score matched cohort study. *Thorax* 74, 1037–1045 (2019).
52. WHO | Management of alcohol withdrawal 2012 [Internet]. WHO. Disponible à : http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/alcohol/q2/en/
53. Pic, D. Syndrome de sevrage alcoolique et délirium trémens. *SFMU* 9 (2015).
54. Charbit, B. Prise en charge du patient alcoolique. *Oxymag* 32, 17–20 (2019).
55. The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management. *J. Addict. Med.* 14, 1–72 (2020).
56. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Haute Autorité de Santé 2006 [Internet]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_272073/fr/objectifs-indications-et-modalites-du-sevrage-du-patient-alcoolodependant.



ANNEXES

Annexe 1. Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar)

Nausées et vomissements : Demander : « Avez-vous des nausées ? Avez-vous vomi ? » Observer.

- 0 Ni nausée, ni vomissement
- 4 Nausées intermittentes avec haut-le-cœur
- 7 Nausées constantes, fréquents haut-le-cœur et vomissements

Tremblements : Evaluer bras tendus et doigts en face de l'examineur. Observer.

- 0 Pas de tremblement
- 1 Invisibles, mais sentis du bout des doigts
- 4 Modérés, lorsque les bras sont tendus
- 7 Sévères, même avec les bras non tendus

Sueurs paroxystiques : Observer.

- 0 Pas de sueur visible
- 1 Sueur à peine perceptible, paumes moites
- 4 Front perlé de sueur
- 7 Sueurs profuses

Anxiété : Demander : « Vous sentez-vous nerveux ? » Observer.

- 0 Pas d'anxiété. Détendu.
- 1 Légèrement anxieux
- 4 Modérément anxieux, sur ses gardes, on devine une anxiété
- 7 Equivalent d'état de panique aiguë, tel que l'on peut le voir dans les états délirants sévères ou les réactions schizophréniques aiguës.

Agitation : Observer.

- 0 Activité normale
- 1 Activité légèrement accrue par rapport à la normale
- 4 S'agite et gigote, modérément
- 7 Marche de long en large pendant l'évaluation, ou s'agite violemment

Troubles des perceptions tactiles : Demander : « Avez-vous des démangeaisons, des sensations de fourmillements, de brûlures ? Des engourdissements ? Ou avez-vous l'impression que des insectes grouillent sur ou sous votre peau ? »

- 0 Aucun trouble de ce registre
- 1 Très peu de démangeaisons, de sensations de fourmillements, de brûlures ou d'engourdissements
- 2 Peu de troubles cités ci-dessus
- 3 Troubles cités ci-dessus modérés
- 4 Hallucinations modérées
- 5 Hallucinations sévères
- 6 Hallucinations extrêmement sévères
- 7 Hallucinations continues

Troubles des perceptions auditives : Demander : « Etes-vous plus sensibles aux sons qui vous entourent ? Sont-ils plus stridents ? Vous font-ils peur ? Entendez-vous un son qui vous perturbe ? Entendez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »

- 0 Aucun son troublant
- 1 Sons très peu stridents ou effrayants
- 2 Sons peu stridents ou effrayants
- 3 Sons modérément stridents ou effrayants
- 4 Hallucinations modérées
- 5 Hallucinations sévères
- 6 Hallucinations extrêmement sévères
- 7 Hallucinations continues

Troubles de perceptions visuelles : Demander : « La lumière vous paraît-elle trop vive ? Sa couleur est-elle différente ? Vous fait-elle mal aux yeux ? Voyez-vous des choses qui vous perturbent ? Voyez-vous des choses que vous savez ne pas être réellement là ? »

- 0 Aucun trouble de ce registre
- 1 Troubles très peu sensibles
- 2 Peu sensibles
- 3 Modérément sensibles
- 4 Hallucinations modérées
- 5 Hallucinations sévères
- 6 Hallucinations extrêmement sévères
- 7 Hallucinations continues

Céphalées : Demander : « Avez-vous des sensations anormales au niveau de la tête ? Avez-vous l'impression d'avoir la tête serrée dans un étai ? » Ne pas évaluer les étourdissements, ni les sensations de tête vide. S'attacher plutôt à la sévérité.

- 0 Céphalée absente
- 1 Très légère
- 2 Légère
- 3 Modérée
- 4 Modérément sévère
- 5 Sévère
- 6 Très sévère
- 7 Extrêmement sévère

Troubles de l'orientation : Demander : « Quel jour sommes-nous ? Où êtes-vous ? Qui suis-je ? »

- 0 Orienté(e) et peut faire des additions en série
- 1 Ne peut faire des additions en série ou est incertain(e) de la date
- 2 Erreur sur la date de moins de 2 jours
- 3 Erreur sur la date de plus de 2 jours
- 4 Désorienté(e) dans l'espace et/ou par rapport aux personnes



Annexe 2. Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)

Score	Term	Descriptor
7	Dangerous Agitation	Pulling at ET tube, trying to remove catheters, climbing over bedrail, striking at staff, thrashing side-to-side
6	Very Agitated	Requiring restraint and frequent verbal reminding of limits, biting ETT
5	Agitated	Anxious or physically agitated, calms to verbal instructions
4	Calm and Cooperative	Calm, easily arousable, follows commands
3	Sedated	Difficult to arouse but awakens to verbal stimuli or gentle shaking, follows simple commands but drifts off again
2	Very Sedated	Arouses to physical stimuli but does not communicate or follow commands, may move spontaneously
1	Unarousable	Minimal or no response to noxious stimuli, does not communicate or follow commands

Guidelines for SAS Assessment

1. Agitated patients are scored by their most severe degree of agitation as described
2. If patient is awake or awakens easily to voice ("awaken" means responds with voice or head shaking to a question or follows commands), that's a SAS 4 (same as calm and appropriate – might even be napping).
3. If more stimuli such as shaking is required but patient eventually does awaken, that's SAS 3.
4. If patient arouses to stronger physical stimuli (may be noxious) but never awakens to the point of responding yes/no or following commands, that's a SAS 2.
5. Little or no response to noxious physical stimuli represents a SAS 1.

This helps separate sedated patients into those you can eventually wake up (SAS 3), those you can't awaken but can arouse (SAS 2), and those you can't arouse (SAS 1).



Annexe 3. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

+4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe.
+3	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe.
+2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+1	Ne tiens pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif.
0	Éveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10s).
-2	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10s).
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex. : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel.
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum).
-5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum).



Annexe 4. Minnesota Detoxification Scale (MINDs)

Symptom	Score
Pulse (beats/min)	
< 90	0
90–110	1
> 110	2
Diastolic blood pressure (mm Hg)	
< 90	0
90–110	1
> 110	2
Tremor	
Absent	0
Visible	2
Moderate	4
Severe	6
Sweat	
Absent	0
Barely; moist palms	2
Beads visible	4
Drenching	6
Hallucinations	
Absent	0
Mild	1
Moderate, intermittent	2
Severe, continuous	3
Agitation	
Normal activity	0
Somewhat > normal	3
Moderately fidgety, restless	6
Pacing, thrashing	9
Orientation	
Oriented x 3 (person, place, time)	0
Oriented x 2 (person, place)	2
Oriented x 1 (person)	4
Total disorientation	6
Intubated	0
Delusions	
Absent	0
Present	6
Seizures	
Absent	0
Present	6



Annexe 5. Score de comorbidité de Charlson

Items	Pondération
Infarctus du myocarde	1 point
Insuffisance cardiaque congestive	1 point
Maladies vasculaires périphériques	1 point
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplegie)	1 point
Démence	1 point
Maladies pulmonaires chroniques	1 point
Maladies du tissu conjonctif	1 point
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point
Diabète sans complication	1 point
Maladies hépatiques légères	1 point
Hémiplegie	2 points
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points
Cancer	2 points
Leucémie	2 points
Lymphome	2 points
Myélome Multiple	2 points
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points
Tumeur métastasée	6 points
SIDA	6 points

**Annexe 6. SOFA score**

	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	> 400	301 - 400	201 - 300	101 - 200 et VA*	≤ 100 et VA*
Plaquettes x10 ³ /mm ³	> 150	101 - 150	51 - 100	21 - 50	≤ 20
Bilirubine (mg/dL)	< 12	12 - 19	20 - 59	60 - 119	> 120
Hypotension (mmHg)	PAM ≥ 70	PAM < 70	dopamine ≤ 5 ou dobutamine toute dose	dopamine > 5 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1	dopamine > 15 ou adrénaline > 0,1 ou noradrénaline > 0,1
Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Créatinine (mg/dL ou diurèse (mL/j))	<12	12 - 19	20 - 34	33 – 49 ou < 500 ml/j	> 50 ou < 200 ml/j

*VA : ventilation assistée



Annexe 7. Score SAPS II

SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Age (years)	< 40	50–59	60–69	70–74	75–79	≥ 80
		7 points	12 points	15 points	16 points	18 points
Heart rate (bpm)	70–119	40–69	120–159	≥ 160	< 40	
		2 points	4 points	7 points	11 points	
Systolic blood pressure (mmHg)	100–199	≥ 200	70–99	< 70		
		2 points	5 points	13 points		
Body temperature (°C)	< 39	≥ 39				
		3 points				
Only if on mechanical ventilation: PaO ₂ (mmHg/FiO ₂)		≥ 200	100–199	< 100		
		6 points	9 points	11 points		
Urinary output (L/day)	≥ 1	0.5–0.9	< 0.5			
		4 points	11 points			
Blood urea nitrogen (mmol/l)	< 10	10–29.9	≥ 30			
		6 points	10 points			
White blood cells (/mm ³)	1–19.9	≥ 20	< 1.0			
		3 points	12 points			
Potassium (mmol/L)	3–4.9	< 3 or ≥ 5				
		3 points				
Sodium (mmol/L)	125–144	≥ 145	< 125			
		1 points	5 points			
Bicarbonate (mmol/L)	≥ 20	15–19	< 15			
		3 points	6 points			
Bilirubin (μmol/L)	< 68.4	68.4–102.5	≥ 102.6			
		4 points	9 points			
Glasgow Coma Scale	14–15	11–13	9–10	6–8	< 6	
		5 points	7 points	13 points	26 points	
SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Chronic disease		Metastatic cancer	Haematological malignancy	AIDS		
		9 points	10 points	17 points		
Type of admission	Scheduled surgical	Medical	Unscheduled surgical			
		6 points	8 points			



UNIVERSITÉ DE NANTES

Vu, le Président du Jury,

[Empty dotted box for signature]

Professeur Philippe LECONTE

Vu, le Directeur de Thèse,

[Empty dotted box for signature]

Professeur Emmanuel CANET

Vu, le Doyen de la Faculté,

[Empty dotted box for signature]

Professeur Pascale JOLLIET



NOM : VIGOUROUX

PRENOM : ALIENOR

Caractéristiques cliniques, prise en charge et pronostic des patients admis en réanimation pour un syndrome de sevrage alcoolique

RESUME (10 lignes)

Le syndrome de sevrage alcoolique est une situation fréquente chez les patients hospitalisés, qui peut nécessiter une admission en réanimation. Nous avons analysé 204 patients admis en réanimation pour un syndrome de sevrage alcoolique. Il s'agissait majoritairement d'hommes jeunes, ayant peu de comorbidités et principalement admis pour un sepsis, des troubles de la vigilance ou des convulsions. Un patient sur 2 a eu une évolution défavorable, définie par la mortalité hospitalière, une ventilation mécanique ≥ 7 jours ou un séjour en réanimation ≥ 7 jours. La mortalité en réanimation de ces patients était de 11,2%. En analyse multivariée, l'admission pour convulsions était un facteur protecteur (OR 0,14 ; IC 95% 0,026-0,80, $p = 0,026$), tandis que la présence de défaillances d'organes était prédictive d'une évolution défavorable (SOFA : OR 1,18 ; IC 95 1,05-1,32, $p = 0,005$).

MOTS-CLES

SYNDROME DE SEVRAGE ALCOOLIQUE – DELIRIUM TREMENS – REANIMATION –

BENZODIAZEPINES – CONVULSIONS