

Management du delirium tremens sous sédation continue par midazolam : étude rétrospective sur 11 ans

Renaud Haler

▶ **To cite this version:**

Renaud Haler. Management du delirium tremens sous sédation continue par midazolam : étude rétrospective sur 11 ans. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624279

HAL Id: dumas-01624279

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624279

Submitted on 26 Oct 2017

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

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

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

MANAGEMENT DU DELIRIUM TREMENS SOUS SÉDATION CONTINUE PAR MIDAZOLAM : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 11 ANS

THÈSE PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE, DIPLÔME D'ÉTAT

Par Renaud HALER, [Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À L' UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 23/10/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme le Professeur SCHWEBEL Carole / *PU-PH CHU Grenoble*

Membres :

Mr le Professeur DEMATTEIS Maurice / *PU-PH CHU Grenoble - Juge*

Mr le Professeur DECAENS Thomas / *PU-PH CHU Grenoble - Juge*

Mr le Docteur MATEOS François / *Assistant spécialiste CH St-Brieuc - Directeur de thèse*

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	**POLACK Benoît**	**Hématologie**
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	**Urologie**
PU-PH	**RAY Pierre**	**Biologie et médecine du développement et de la reproduction**
PU-PH	**REYT Émile**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET Jean Paul**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**ROSTAING Lionel**	**Néphrologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
MCU-PH	**RUBIO Amandine**	**Pédiatrie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SAUDOU Frédéric**	**Biologie Cellulaire**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	**Réanimation médicale**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**STURM Nathalie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TERZI Nicolas**	**Réanimation**
MCU-PH	**TOFFART Anne-Claire**	**Pneumologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Carole SCHWEBEL,
Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Pour votre disponibilité, vos précieux conseils et votre regard éclairé, veuillez trouver en ces mots, l'expression de ma profonde estime.

À Monsieur le Professeur Maurice DEMATTEIS,
Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury, recevez ici le témoignage de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Thomas DECAENS,
Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

À Monsieur le Docteur François MATEOS,
Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse et de m'avoir accompagné dans cette aventure. Pour tes conseils et ton implication dans ce projet, reçois à travers ces mots et ce travail, l'expression de ma profonde reconnaissance.

À ma famille, y compris bretonne, pour vos encouragements et votre soutien.

À ma moitié, celle qui partage ma vie et sans qui je n'aurais surement pas fait ces choix ! Vivement demain, de belles aventures nous attendent.

À mes amis, pour ces moments d'évasion.

Durant ces années d'internat, croissantes en intensité et en exigence ;
À tous les chefs, libéraux montagnards ou hospitaliers qui m'ont formé avec bienveillance, enthousiasme et bonne humeur,
À Louise et Gilles qui m'ont transmis leur passion et l'équipe du SAU de Grenoble,
À tous mes co-internes, certains devenus amis, pour ces moments riches en labeur, partage, entraide et remise en question,
À cette fameuse « brigade » festive chambérienne qui mérite une mention spéciale,
À ceux qui ont été mes fidèles conseillers ; Noé, Chloé, Marine, Flavie, Amaury, Julia.

Enfin, aux équipes de Saint-Brieuc qui m'ont accueilli à bras ouverts et m'ont permis une formation de qualité, avec une attention particulière pour Anne qui a cru en mon projet, Julien, plein d'énergie à toute heure du jour et de la nuit et Pierre pour son aide précieuse en stats.

À tous ceux que je ne cite pas, mais qui comptent pour moi,
Sans oublier les équipes paramédicales et les patients qui nous surprennent tous les jours et nous font grandir.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 6
TABLE DES MATIÈRES 7
LISTE DES FIGURES 8
LISTE DES TABLEAUX 8
TITRE 9
RÉSUMÉ 10
ABSTRACT 11
LISTE DES MOTS CLEFS 12
LISTE DES ABRÉVIATIONS 13
INTRODUCTION 14
PATIENTS ET MÉTHODOLOGIE 18
RÉSULTATS 22
DISCUSSION 31
CONCLUSION 37
BIBLIOGRAPHIE 38
ANNEXES 41
SERMENT D'HIPPOCRATE 46

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Flow chart. 22

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Antécédents et traitements habituels. 23
Tableau 2 : Données paracliniques à l'admission. 24
Tableau 3 : Traitements administrés en SSC..... 25
Tableau 4 : Complications et critères d'évolution. 26
Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques à l'admission en fonction du critère composite. 27
Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques thérapeutiques et évolutives en fonction du critère composite..... 28
Tableau 7 : Analyse univariée sur le critère composite. 29
Tableau 8 : Analyse multivariée sur le critère composite. 30

MANAGEMENT DU DELIRIUM TREMENS SOUS SÉDATION CONTINUE PAR MIDAZOLAM : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 11 ANS

MANAGEMENT OF DELIRIUM TREMENS WITH CONTINUOUS SEDATION OF MIDAZOLAM : A 11-YEAR RETROSPECTIVE STUDY

RÉSUMÉ

Objectif : Le Delirium tremens (DT), forme la plus grave de syndrome de sevrage alcoolique (SSA) est une pathologie courante et potentiellement mortelle. L'objectif de cette étude était de décrire les complications et leurs facteurs de risque chez les patients traités par midazolam (MDZ) en continu sans intubation orotrachéale (IOT) systématique.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des patients hospitalisés entre 2006 et 2016 pour SSA au Centre hospitalier de S^{t}-Brieuc. Ont été inclus uniquement ceux admis en secteur de soins critiques (SSC) et traités par perfusion continue de MDZ.

Résultats : Nous avons étudié 104 patients, dont l'âge médian [quartiles] était de 49 [43-54] ans et l'index médian de gravité simplifié II (IGS II) à l'admission était de 20 [17-24]. Ils ont été traités par MDZ intraveineux en continu pendant une durée médiane de 2 [1-3] jours et avec une vitesse maximale médiane de perfusion de 8 [5-12] mg/h. Treize patients (12%) ont présenté une complication respiratoire (pneumopathie d'inhalation et/ou IOT) et 8 (8%) ont convulsé. Aucun arrêt cardiaque ni décès n'a été observé. La durée médiane de séjour en SSC était de 3 [2-5] jours. Les patients présentant une complication respiratoire ont reçu plus de MDZ (dose médiane totale de 428 mg vs. 147 mg, p<0,001) et séjourné plus longtemps en SSC (médiane de 5 vs. 3 jours ; p *<0,001*). Une vitesse maximale de perfusion de MDZ élevée (> 8 mg/h) (OR=18.83, IC 95% (2.11-168.15) ; p=0,009) et un antécédent de DT (OR=11.29, IC 95% (1.45-87.60) ; p=*0.02*) étaient indépendamment associés à la survenue d'une complication respiratoire.

Conclusion : L'utilisation du MDZ en continu, même à doses élevées, dans le traitement du DT en SSC, sans IOT systématique, ne paraît pas associée à une forte morbi-mortalité.

ABSTRACT

Objective: Delirium tremens, the most severe form of alcohol withdrawal syndrome (AWS) is a common pathology that can potentially be fatal. The objective of this study was to describe the complications and the risk factors in patients with AWS treated in intensive care unit (ICU) with continuous infusion of midazolam (MDZ) without systematic endotracheal intubation.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of all patients hospitalized in St-Brieuc Hospital, for AWS between 2006 and 2016. Only those who received continuous infusion of MDZ and admitted in ICU, were included.

Results: We studied 104 patients. The median age [interquartile range] was 49 [43-54] years and the median ICU admission SAPS (simplified acute physiology score) II was 20 [17-24]. They have been treated by continuous infusion of MDZ during a median duration of 2 [1-3] days, with a median maximum velocity of 8 [5-12] mg/h. Thirteen patients (12%) developed respiratory complication (pneumonia and/or endotracheal intubation), and 8 (8%) had seizures. No cardiac arrest and no death was observed. The median ICU length of stay (LOS) was 3 [2-5] days. Patients who developed respiratory complication received more BZD (midazolam median total dose, 428 mg vs. 147 mg in the non-respiratory complication group; p <0,001) and their ICU LOS was higher (median, 5 vs. 3 days; p <0,001). The occurrence of respiratory complication was associated with a higher maximum infusion velocity of midazolam (>8 mg/h) (OR=18.83, IC95% (2.11-168.15); p=0.009) and previous episodes of delirium tremens (OR=11.29, IC95% (1.45-87.60), p=0.02).

Conclusion: Using continuous infusion of MDZ, including very large doses, for AWS treatment without endotracheal intubation in ICU, does not seems to be associated with a high morbidity and mortality.

LISTE DES MOTS CLEFS

Delirium tremens, Syndrome de sevrage alcoolique, Secteur de soins critiques, Midazolam.

MOTS-CLES ANGLAIS MESH :

Delirium tremens, Alcohol withdrawal syndrome, Critical care, Midazolam.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

APACHE : Acute physiology and chronic health evolution

BZD : Benzodiazépines

CHSB : Centre hospitalier de Saint-Brieuc

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème révision

CIWA-Ar : Clinical institute withdrawal assessment for alcohol, revised

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

DSM-V : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth-edition

DT : Delirium tremens

GABA : Acide gamma-amino-butirique

HTA : Hypertension artérielle

IGS II : Index de gravité simplifié II

IMC : Indice de masse corporelle

IOT : Intubation orotrachéale

IV : Intraveineux (se)

MDZ : Midazolam

MINDS : Minnesota detoxification scale

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PNP : Pneumopathie d'inhalation

RASS : Richmond agitation-sedation scale

SNC : Système nerveux central

SSA : Syndrome de sevrage alcoolique

SSC : Secteur de soins critiques

VM : Ventilation mécanique

INTRODUCTION

La consommation d'alcool est un problème majeur de santé publique à travers le monde, associé à une morbi-mortalité importante et à un mésusage fréquent pouvant conduire à une situation de dépendance (1).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans un rapport daté de 2014, 3,3 millions de décès sont dus à l'alcool chaque année dans le monde, soit 5,9% des décès toutes causes confondues (2). D'après l'agence nationale de santé publique (Santé publique France), l'alcool est responsable de 49 000 morts par an en France et entraine un nombre croissant d'hospitalisations, même si depuis plus de 50 ans, la diminution de la consommation d'alcool est constante (3). D'ailleurs, ces dernières années, la part des 18-75 ans consommant quotidiennement de l'alcool est passée de 24% en 1992 à 9% en 2014 (4).

Du point de vue physiopathologique l'alcool entraine, au niveau du système nerveux central (SNC), une modification de deux voies de neurotransmission, équilibrées à l'état basal : celle, inhibitrice, de l'acide gamma-amino-butirique (GABA) et celle, excitatrice médiée par le glutamate, neurotransmetteur lié au récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). En effet, l'équilibre normal entre ces neurotransmetteurs est perturbé par l'exposition à l'alcool. La consommation d'alcool à court terme (c'est-à-dire aigue) provoque une stimulation des récepteurs $GABA_A$ et une inhibition des récepteurs NMDA, augmentant la neurotransmission inhibitrice et diminuant la neurotransmission excitatrice (5). Cela se traduit par des effets dépresseurs et sédatifs sur le SNC.

Suite à une consommation chronique d'alcool, des phénomènes adaptatifs interviennent, provoquant une diminution compensatoire de l'activité GABA par régulation négative (down-regulation) des récepteurs $GABA_A$ et une régulation positive

(up-regulation) des récepteurs NMDA (6,7). Ceci permet de rétablir un équilibre dans la neurotransmission, de sorte que des doses plus élevées sont alors nécessaires pour obtenir des effets similaires. Le SNC développe donc grâce à ces adaptations une tolérance vis-à-vis des effets de l'alcool ; c'est le phénomène d'accoutumance.

Lors de l'arrêt de l'exposition à l'alcool, il s'ensuit une hyperactivité neuronale médiée par l'augmentation de l'activité glutamatergique, car les récepteurs NMDA en nombre accru, ne sont plus inhibés par l'alcool (5). Le rôle inhibiteur de la voie GABAergique ne peut plus être assuré, du fait du nombre trop faible de ses récepteurs. Cela se traduit cliniquement par une hyperactivité cérébrale et du système neurovégétatif conduisant à une agitation psychomotrice et au syndrome de sevrage alcoolique.

Du fait de la durée d'action courte de l'éthanol, ce syndrome de sevrage alcoolique peut survenir en quelques heures seulement et se caractériser par des formes bénignes avec des symptômes de type : trémulations, sueurs, nausées et/ou vomissements, tachycardie ou encore agitation. Cependant, il peut évoluer vers des formes modérées à sévères, dont les symptômes peuvent être ; insomnies, anxiété, désorientation, hallucinations transitoires ou crises convulsives (6). Le délirium tremens (DT) constitue la forme la plus grave du syndrome de sevrage alcoolique et est défini par le *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth-Edition* (DSM-V) (Annexe A) (8).

Si les syndromes de sevrage sont, en grande majorité, bénins à modérés et peuvent être gérés en ambulatoire ou en hospitalisation conventionnelle, le DT qui représente environ 5% des cas (9–11), reste associé à une morbi-mortalité importante. Le taux de décès, imputable au DT, sous traitement, est voisin de 5% (10,12). Cette forme sévère de sevrage peut nécessiter une hospitalisation en secteur de soins critiques (SSC), regroupant les unités de réanimation et de soins continus, pour une surveillance rapprochée et une prise en charge adaptée.

Depuis 1969 et l'étude de Kaim et al. (13), de nombreuses études ont montré l'efficacité des benzodiazépines (BZD) en tant qu'agonistes du GABA, dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique (14,15). En revanche, aucune supériorité n'a pu être clairement démontrée (en dehors de l'efficacité sur les crises convulsives) en comparaison à d'autres classes thérapeutiques (16). Actuellement, les BZD restent la thérapeutique de référence (9,16,17), sans qu'une molécule en particulier n'ait pu montrer de supériorité au sein de cette même classe (10,16).

Par ailleurs, concernant les formes sévères, il n'existe pas à ce jour, de recommandations portant sur la reconnaissance ou la prise en charge du DT malgré sa forte prévalence parmi les patients hospitalisés en SSC (18). Différents schémas d'administration des BZD ou d'autres molécules ont été testés (19–23) sans faire l'objet de consensus étant donné la grande variabilité d'expression des formes sévères et l'absence de supériorité évidente d'un schéma thérapeutique ou d'une classe pharmacologique. Ceci entraine, par conséquent, de grandes disparités dans la pratique clinique et les molécules utilisées (16).

La littérature soutenant l'efficacité de la perfusion continue de BZD est limitée. Dans ces études, cette méthode semblait associée à plus d'intubations, de pneumopathies et à des durées de séjour en SSC plus longues en comparaison à d'autres modes d'administration des BZD (14,24).

Au sein du SSC du Centre hospitalier de Saint-Brieuc (CHSB), la prise en charge usuelle des formes graves de sevrage alcoolique repose sur une sédation intraveineuse (IV) continue par midazolam avec une surveillance clinique rapprochée, associée à l'évaluation d'un score de sévérité (score de Cushman) (25) (Annexe B) et d'un score de sédation (Richmond Agitation-Sedation Scale ou RASS) (26,27) (Annexe B), sans recours à l'intubation orotrachéale (IOT) systématique.

Ainsi, l’objectif principal de cette étude était de déterminer la fréquence de survenue de complications majeures, chez les patients admis en SSC au CHSB pour DT et traités selon les modalités décrites précédemment. L’objectif secondaire était d’identifier les facteurs de risque éventuels de survenue de ces complications.

PATIENTS ET MÉTHODOLOGIE

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, menée au sein du Centre hospitalier de Saint-Brieuc (CHSB). La période d'étude était de 11 ans, allant du 1er Janvier 2006 au 31 Décembre 2016.

Ethique :

Dans le cadre du respect de la loi « informatique et libertés », une déclaration simplifiée a été faite auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (numéro de déclaration 2070617v0). Une lettre d'information a été adressée à tous les patients vivants, inclus dans l'étude, avec possibilité d'opposition à l'utilisation de leurs données ou de refus de participation.

Population :

Une cohorte de patients majeurs, a été créée grâce au Département d'informatique médical et aux codages informatiques des séjours hospitaliers (Programme de médicalisation des systèmes d'information basé sur la Classification internationale des maladies, 10ème révision (CIM-10)). Les patients ont été identifiés par les codages CIM-10 suivants :

- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de sevrage (F103),
- Syndrome de sevrage de l'alcool, sans complication (F1030),
- Syndrome de sevrage de l'alcool, avec convulsions (F1031),
- Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool : syndrome de sevrage avec délirium (F104),

- Syndrome de sevrage de l'alcool avec délirium, sans convulsion (F1040),
- Syndrome de sevrage de l'alcool avec délirium, avec convulsions (F1041).

Parmi ceux-ci, ont été retenus après analyse des comptes-rendus d'hospitalisation, uniquement ceux ayant été admis en SSC avec pour motif principal, le syndrome de sevrage alcoolique sévère et ayant été traités par sédation IV avec du midazolam en continu.

Ont été exclus les patients de SSC, pour lesquels le motif d'hospitalisation principal n'était pas le syndrome de sevrage alcoolique (c'est-à-dire lorsqu'il s'agissait d'un DT secondaire pendant l'hospitalisation pour un autre motif) ou ceux n'ayant pas été traités par sédation IV continue au midazolam.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la fréquence de survenue des complications en rapport avec l'absence de sécurisation systématique des voies aériennes par IOT.

A ce titre, les complications suivantes ont été recherchées :

- décès,
- arrêt cardio-respiratoire,
- pneumopathie d'inhalation (PNP), définie par la prescription d'une antibiothérapie à visée respiratoire en SSC,
- recours à l'IOT pour ventilation mécanique,
- nécessité d'une antagonisation par flumazénil.

Aussi, un critère composite a été défini, associant ; recours à l'IOT et/ou survenue d'une pneumopathie d'inhalation (patients IOT/PNP) et correspondait aux complications dites respiratoires. Ces éléments ont été choisis pour leur lien avec les effets secondaires des BZD, utilisées à fortes doses, pouvant conduire à une

dépression respiratoire ou encore au coma (21,28) dont leurs fréquences de survenue ont été bien décrites dans la littérature (29,30).

Ont également été recherchés ; la durée de séjour en SSC, la durée de séjour hospitalier, le temps de résolution du DT.

Pour l'étude, la résolution du DT a été définie par l'arrêt du traitement par midazolam en continu associé à un score de Cushman inférieur à 7.

L'objectif secondaire était d'identifier d'éventuels facteurs de risque liés au critère composite.

Données recueillies :

Pour tous les patients, les données ont été recueillies par analyse des dossiers d'hospitalisation.

Celles-ci correspondaient, d'abord, à des variables démographiques, aux principaux antécédents (notamment addictologiques et psychiatriques) ou encore aux traitements habituels. A l'admission, étaient relevés des éléments ; cliniques (paramètres vitaux, nécessité d'une oxygénothérapie) et biologiques (natrémie, protidémie, hématocrite, gaz du sang) mais aussi pronostics (score IGS II ou Index de Gravité Simplifié II (31)) (Annexe C) et d'évaluation (score de Glasgow pour l'état de vigilance, score de Cushman pour la sévérité du sevrage). Puis des éléments thérapeutiques (molécules utilisées et leur durée d'utilisation, les doses en mg/h ou en mg/jour, les doses totales en mg, les doses moyennes en mg/jour) ainsi que des éléments de surveillance étaient recueillis (score de RASS, score de Cushman). Aussi, des paramètres évolutifs et d'autres complications ont été recherchés tels que ; les crises convulsives, un traitement par catécholamine(s), la présence d'agressivité (hétéro-agressivité ou auto-agressivité type mise en danger personnelle et retrait volontaire de dispositif médical – voie veineuse, scope, sonde urinaire, …), la nécessité d'une contention mécanique ou encore la survenue de chute.

Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane [quartiles] et les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage (%). Les tests statistiques utilisés étaient, le test non paramétrique de Mann-Whitney Wilcoxon en cas de variables quantitatives et les tests de $\chi 2$ ou test exact de Fischer selon les effectifs présentés, en cas de variables qualitatives. La recherche de facteurs de risque de survenue du critère composite s'est faite par une régression logistique. Pour les données manquantes, une imputation par la méthode de la médiane a été réalisée lorsqu'elles étaient inférieures à 5. Il n'a pas été réalisé d'imputation en cas de trop nombreuses données manquantes.

Les variables ayant un $p < 0.20$ en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée en s'assurant de l'absence de colinéarité. Celles possédant de nombreuses données manquantes sans imputation réalisée n'ont pas été incluses dans l'analyse multivariée. Le choix du modèle final multivarié s'est fait par méthode pas à pas descendante en retenant le modèle qui avait le score d'Akaïké le plus faible. L'Odds ratio a été exprimé (OR) avec un intervalle de confiance à 95% [IC 95%].

Un $p < 0.05$ a été retenu comme le seuil de significativité. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel R 3.0.2 (version 25-09-2013).

RÉSULTATS

La recherche informatique réalisée sur la période d'étude, a permis d'identifier 776 dossiers potentiellement éligibles. Au total, 104 séjours hospitaliers en SSC ont été inclus dans l'analyse, ce qui correspondait à 96 patients différents. Ces éléments sont résumés dans la figure 1.

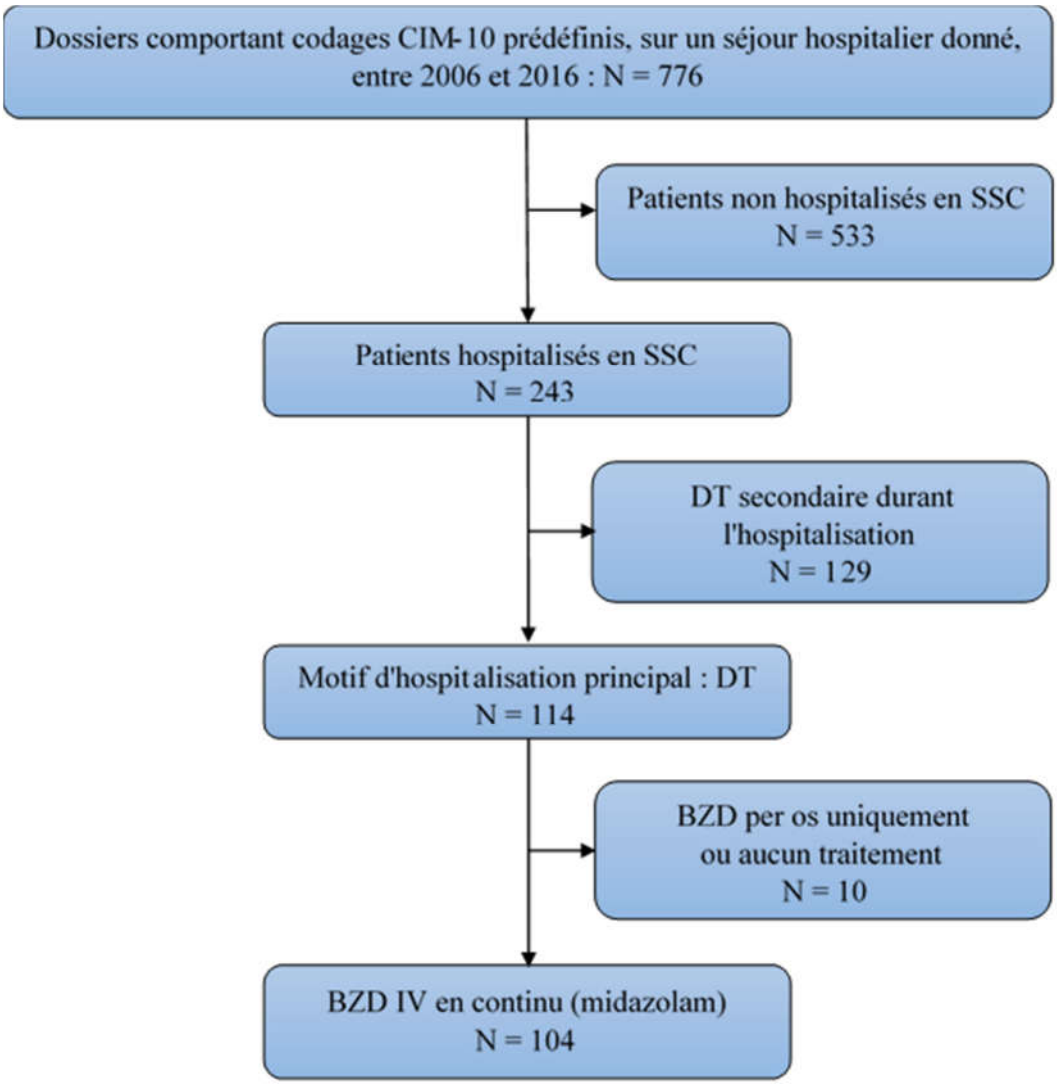


Figure 1: Flow chart.
Les données sont exprimées en nombre (N).
CIM-10, Classification internationale des maladies, 10ème révision ; SSC, secteur de soins critiques ; DT, delirium tremens ; BZD, benzodiazépines ; IV, intraveineuse.

Description de la population

L'âge médian [quartiles] de la population était de 49 [43-54] ans et la majorité, 92 patients (88%), était des hommes. L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 23.6 [21-26] kg/m². Les antécédents ainsi que les traitements habituels d'intérêts des patients sont exposés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Antécédents et traitements habituels.

Variable	
Total	104 (100)
Antécédents	
Délirium Tremens	11 (11)
Exogénose chronique	104 (100)
Cirrhose	10 (10)
Tabac	60 (58)
Crise(s) convulsive(s)	25 (24)
Insuffisance cardiaque	2 (2)
HTA	18 (17)
Diabète	6 (6)
Pathologie(s) respiratoire(s)	9 (9)
Trouble(s) psychiatrique(s)	31 (30)
Polyaddictions	6 (6)
Traitements habituels	
Benzodiazépine(s)	38 (37)
Hypnotique(s)	11 (11)
Baclofène	0 (0)
Neuroleptique(s)	6 (6)
Antidépresseur(s)	10(10)
Acamprosate	8 (8)

Les données sont exprimées en nombre (n) (%).
HTA, hypertension artérielle.
Pathologie(s) respiratoire(s) comprend asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive et tuberculose. Troubles(s) psychiatrique(s) comprend syndrome dépressif et psychose chronique.

Paramètres cliniques et paracliniques à l'admission

Les patients avaient, en considérant les valeurs médianes ; une température de 37.2° [36.9-37.6], une pression artérielle moyenne à 110 [100-120] mmHg), une fréquence respiratoire à 21 [18-24] cycles/minute et une saturation pulsée en oxygène à 98% [96-100]. Dix-huit patients (17%) étaient sous oxygène à leur arrivée. On ne notait pas d'anomalie particulière sur les paramètres biologiques, en dehors d'une tendance à l'alcalose respiratoire (tableau 2).

Tableau 2 : Données paracliniques à l'admission.

Variable	
pH	7.46 [7.42-7.48]
pCO2, mmHg	33 [31-37]
pO2, mmHg	81 [71-99]
Natrémie, mmol/l	138 [135-140]
Protidémie, g/l	72 [68-76]
Hématocrite, %	38 [35-41]

Ces données biologiques sont exprimées en médianes [quartiles].

Les valeurs médianes des scores d'évaluation à l'arrivée dans le service étaient de ; 20 [17-24] pour l'IGS II, 14 [14-15] concernant le Glasgow et 10 [8-13] pour le Cushman.

Caractéristiques thérapeutiques et surveillance

Les caractéristiques des thérapeutiques utilisées pour les patients figurent dans le tableau 3. La durée de perfusion de midazolam était de 2 [1-3] jours. La dose moyenne quotidienne de midazolam était de 89 [44-139] mg/jour. Aussi, la vitesse maximale de perfusion de midazolam se situait à 8 [5-12] mg/h et pour 1 patient sur 6, cette vitesse maximale de perfusion dépassait 15 mg/h, allant jusqu'à 30 mg/h pour un patient en ventilation spontanée.

La quasi-totalité des patients a reçu un traitement par BZD per os en relais du midazolam et il s'agissait principalement de l'oxazépam. D'autres sédatifs, n'appartenant pas à la famille des BZD, étaient rarement associés à la sédation IV par midazolam (26 patients soit 24% de la population) et lorsque c'était le cas, il s'agissait majoritairement de l'halopéridol (16/26 patients soit 60%).

Tous les patients ont reçu un traitement par vitamines B1/B6 en prévention des séquelles neurologiques potentielles et 47% (28/60) des patients fumeurs ont reçu une substitution nicotinique.

Tableau 3 : Traitements administrés en SSC.

Variable	
Total	104 (100)
Hydratation moyenne (ml/j)	1783 [1628-2072]
Traitement par Midazolam IV en continu	
Dose totale sur le séjour, mg	188 [76-350]
Dose moyenne quotidienne, mg/j	89 [44-139]
Dose maximale quotidienne, mg	121 [59-199]
Vitesse maximale de perfusion, mg/h	8 [5-12]
Durée de perfusion, jours	2 [1-3]
Traitement par BZD autres	
Oxazépam	97 (93)
Dose totale Oxazépam, mg	200 [80-350]
Diazépam	2 (2)
Clobazam	1 (1)
Clorazépate	1 (1)
Traitements associés	
Propofol	3 (3)
Dexmédétomidine	0 (0)
Halopéridol	16 (14)
Cyamémazine	5 (5)
Clonidine	2 (2)

Les données sont exprimées en nombre (n) (%) ou en médianes [quartiles].
SSC, secteur de soins continus ; IV, intraveineux ; BZD, benzodiazépines.

Concernant la surveillance, les scores de Cushman moyen et maximal étaient respectivement de 7 [6-9] et de 15 [12-17]. Le score de RASS moyen était de 0 [-1 - 0] et le score de RASS minimal était de -1,5 [-2 - -1].

Complications et évolution

Onze patients (11%) ont développé une PNP et 5 (5%) ont nécessité une IOT. Aucun décès ni arrêt cardio-respiratoire n'a été constaté. Une seule antagonisation par flumazénil a été réalisée. Trente-six patients (35%) ont présenté des manifestations d'auto ou hétéro-agressivité et 72 (69%) ont nécessité une contention mécanique pendant une durée médiane de 2 [1-3] jours. Aucun n'a présenté de chute. Ces éléments sont résumés dans le tableau 4, avec les autres critères d'évolution recherchés.

Le délai de recours à l'IOT était court, dans les 24 premières heures (1 [1-1] jour) et la durée de ventilation mécanique consécutive à l'IOT était de 10 [9-14] jours. Le délai de survenue du critère composite, pour les 13 patients concernés, était de 1 [1-2] jours.

Cela signifie que les complications respiratoires sont survenues dans les 48 premières heures dans 75% des cas. Concernant le délai de résolution du DT, il était de moins de 48h pour 63% des patients.

Tableau 4 : Complications et critères d'évolution.

Variable	
Total	104 (100)
Complications	
Décès	0 (0)
Arrêt cardio-respiratoire	0 (0)
PNP	11 (11)
IOT + VM	5 (5)
Antagonisation par flumazénil	1 (1)
Critère composite (patients IOT/PNP)	13 (12)
Catécholamine(s)	1 (1)
Crise(s) convulsive(s)	8 (8)
Chute(s)	0 (0)
Agressivité	36 (35)
Contention mécanique	72 (69)
Durée de séjour, jours	
SSC	3 [2-5]
Hôpital	11 [8-15]
Temps de résolution du DT	
< 24 h	30 (29)
24 - 48 h	35 (34)
> 48 h	39 (37)

Les données sont exprimées en nombre (%) ou en médiane [quartiles].
PNP, pneumopathie d'inhalation ; IOT, intubation orotrachéale ; VM, ventilation mécanique ; SSC, secteur de soins critiques ; DT, delirium tremens.

Le tableau 5 compare les caractéristiques, à l'admission, des 13 patients ayant présenté une complication respiratoire, aux 91 patients n'en ayant pas présenté. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients lorsque l'on considérait les données démographiques (âge, sexe, IMC), les scores d'évaluation à l'admission (IGS II, Glasgow et Cushman) et les antécédents. Les patients n'ayant pas présenté de complications respiratoires, étaient significativement plus traités par BZD au long cours que ceux en ayant présenté une (respectivement 37 (41%) vs. 1 (8%) ; $p = 0.03$).

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques à l'admission en fonction du critère composite.

Variable	IOT/PNP	Ø IOT, Ø PNP	*p*
Total	13 (100)	91 (100)	
Age	48 [46-51]	50 [43-55]	0.73
IMC	23 [21-27]	24 [21-26]	0.95
Sexe			1
homme	12 (92%)	80 (88%)	
femme	1 (8%)	13 (13%)	
Scores à l'admission			
IGS II	22 [21-25]	19 [17-24]	0.11
Cushman	10 [8-15]	10 [8-12]	0.58
Glasgow	14 [14-15]	14 [14-5]	0.33
Antécédents			
Délirium tremens	3 (23)	8 (9)	0.13
Exogénose Chronique	13 (100)	91 (100)	-
Tabac	6 (46)	54 (59)	0.54
Crise(s) convulsive(s)	3 (23)	22 (24)	1.0
Cirrhose	1 (8)	9 (10)	1.0
Insuffisance cardiaque	0 (0)	2 (2)	-
Pathologie(s) respiratoire(s)	0 (0)	9 (10)	-
Diabète	0 (0)	6 (7)	-
HTA	0 (0)	18 (20)	-
Trouble(s) psychiatrique(s)	5 (38)	26 (29)	0.52
Polyaddictions	1 (8)	5 (5)	0.56
Traitements habituels			
Benzodiazépine(s)	1 (8)	37(41)	0.03
Hypnotique(s)	0 (0)	11 (12)	-
Baclofène	0 (0)	0 (0)	-
Neuroleptique(s)	0 (0)	6 (7)	-
Antidépresseur(s)	0 (0)	10 (11)	-
Acamprosate	1 (8)	7 (8)	1.0

Les données sont exprimées en nombre (n) (%) ou en médianes [quartiles]. *P* significatif si <0.05.
IOT, intubation orotrachéale ; PNP, pneumopathie d'inhalation ; IMC, indice de masse corporelle ; IGS II, index de gravité simplifié II ; HTA, hypertension artérielle.

L'aspect thérapeutique et l'évolution durant le séjour sont comparés dans le tableau 6 pour les deux groupes définis ci-dessus. Un traitement par midazolam en continu était utilisé plus longtemps, pour les patients ayant présenté une complication respiratoire (durées respectives de 3 [3-5] vs. 2 [1-3] jours ; $p < 0.001$) et avec des doses cumulées maximales sur 24h également plus importantes (doses maximales respectives de 200 mg de midazolam/24h vs. 110 mg ; $p = 0.02$). Les vitesses maximales de perfusion de midazolam étaient, plus élevées chez ces mêmes patients (respectivement 10 [9-14] vs. 7 [5-12] mg/h ; $p = 0.02$). Sur les 13 patients répondant au critère composite, 11 ont reçu une vitesse de perfusion maximale de midazolam strictement supérieure à 8 mg/h, seuil correspondant à la valeur médiane pour les 104 patients (tableau 3). Par

ailleurs, l'utilisation de l'halopéridol était moins fréquente chez les patients n'ayant pas présenté de complication respiratoire (*p = 0.04*).

Les patients répondant au critère composite ne semblaient pas plus sévères que les autres en considérant le score de Cushman maximal (scores respectifs de 16 [15-18] vs. 14 [11-17] ; *p = 0.32*) ou moyen (scores respectifs de 8 [7-10] vs. 7 [5-9] ; *p = 0.07*). En revanche, ils étaient plus sédatés (RASS minimal respectivement de -3 [-5 - -2] vs. -1 [-2 - -1] ; *p <0.001*).

Les durées de séjours, en SSC ou hospitalier, étaient plus courtes pour les patients n'ayant pas présenté de complication respiratoire (*p* <0,001). De plus, un temps de résolution du DT supérieur à 48h était moins fréquent chez ces patients (respectivement 31% vs. 85% ; *p <0.001*) (tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques thérapeutiques et évolutives en fonction du critère composite

Variable	IOT/PNP	Ø IOT, Ø PNP	*p*
Total	13 (100)	91 (100)	
Traitement par BZD			
Durée MDZ, jours	3 [3-5]	2 [1-3]	<0.001
Dose moyenne MDZ/jour, mg	120 [48-180]	85 [43-131]	0.19
Dose maximale MDZ/jour, mg	200 [105-311]	110 [50-185]	0.02
Vitesse maximale MDZ, mg/h	10 [9-14]	7 [5-12]	0.02
Dose totale MDZ, mg	428 [296-660]	147 [70-309]	<0.001
Dose totale Oxazépam (n = 97), mg	250 [115-840]	200 [83-350]	0.31
Traitements associés			
Dose totale Halopéridol (n = 16), mg	56 [33-83]	5 [2-12]	0.04
Hydratation, ml/jour	1903 [1821-2300]	1758 [1606-2040]	0.16
Supplémentation nicotinique	1 (8)	27 (30)	0.18
Complications			
Décès en réanimation	0 (0)	0 (0)	-
Arrêt cardio-respiratoire	0 (0)	0 (0)	-
Antagonisation flumazénil	0 (0)	1 (1)	-
Catécholamine(s)	1 (8)	0 (0)	-
Crise(s) convulsive(s)	2 (15)	6 (7)	0.58
Chute	0 (0)	0 (0)	-
Contention mécanique	11 (85)	61 (67)	0.40
Durée, jours	2.5 [2-6]	2 [1-3]	0.03
Temps résolution du DT			
< 24h	0 (0)	30 (33)	-
24h - 48h	2 (15)	33 (36)	0.21
> 48 h	11 (85)	28 (31)	<0.001
Durée de séjour SSC, jours	5 [4-14]	3 [2-5]	<0.001
Durée de séjour Hôpital, jours	21 [15-26]	10 [7-14]	<0.001

Les données sont exprimées en nombre (n) (%) ou en médianes [quartiles]. *P* significatif si < 0,05.
IOT, intubation orotrachéale ; PNP, pneumopathie d'inhalation ; BZD, benzodiazépines ; MDZ, midazolam ; DT, delirium tremens.

Facteurs de risques de survenue des complications définies par le critère composite

Afin d'identifier d'éventuels facteurs de risques de survenue du critère composite, une analyse univariée a été réalisée et a permis d'identifier, une association entre ce dernier et les variables suivantes : score de Cushman moyen pendant le séjour, durée de traitement par midazolam ou encore vitesse de perfusion de midazolam strictement supérieure à 8 mg/h. Il semblait exister également une tendance à la significativité concernant : antécédent de DT, traitement au long cours par BZD ou score IGS II à l'admission. Ces résultats sont exposés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Analyse univariée sur le critère composite.

Variable	OR	IC 95%	*p*
Sexe	1.65	0.19 – 13.9	0.65
Age	0.99	0.93 – 1.06	0.83
IMC	1.01	0.88 – 1.16	0.86
Antécédents			
Delirium tremens	3.11	0.71 – 13.68	0.13
Tabac	0.59	0.18 – 1.89	0.37
Crise(s) convulsive(s)	0.94	0.24 – 3.73	0.93
Cirrhose	0.76	0.09 – 6.54	0.80
Trouble(s) psychiatrique(s)	1.56	0.47 – 5.22	0.47
Polyaddictions	1.43	0.15 – 13.33	0.75
Traitements habituels			
Benzodiazépine(s)	0.12	0.01 – 0.98	0.05
Acamprosate	1.00	0.11 – 8.85	1.0
Score à l'admission			
IGS II	1.08	0.98 – 1.18	0.12
Glasgow	0.68	0.31 – 1.49	0.34
Cushman	1.04	0.88 – 1.22	0.65
Durant l'hospitalisation			
Score de Cushman maximal	1.10	0.91 – 1.32	0.31
Score de Cushman moyen	1.32	1.02 – 1.71	0.04
RASS moyen	0.31	0.13 – 0.71	0.006
RASS minimal	0.46	0.29 – 0.73	<0.001
Traitement par midazolam			
Durée	2.03	1.33 – 3.07	<0.001
Dose maximale/jour	1.01	1.00 – 1.01	0.03
Dose moyenne/jour	1.00	1.00 – 1.01	0.19
Dose totale	1.00	1.00 – 1.00	0.04
Vitesse maximale	1.08	1.01 – 1.17	0.03
Vitesse maximale > 8 mg/h	7.33	1.54 – 35.0	0.01

P significatif si < 0.05.
OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance à 95% ; IMC, indice de masse corporelle ; IGS II, index de gravité simplifié II ; RASS, Richmond agitation-sedation scale.

En analyse multivariée, 2 facteurs étaient indépendamment associés au risque de survenue d'une complication respiratoire : un antécédent de DT (OR = 11.29, IC 95% (1.45-87.60) ; *p = 0,020*) et une vitesse maximale de perfusion de midazolam

strictement supérieure à 8 mg/h (OR = 18.83, IC 95% (2.11-168.15) ; *p = 0.009*). En revanche, un traitement au long cours par BZD per os était un facteur protecteur du risque de survenue de ces complications (OR = 0.05, IC 95% (0.01-0.52) ; *p = 0.012*). Le score de gravité IGS II à l'admission n'avait pas d'effet significatif sur le critère composite (tableau 8).

Tableau 8 : Analyse multivariée sur le critère composite.

Variable	OR	IC 95%	*p*
Antécédent de DT	11.29	1.45 - 87.60	0.020
Traitement habituel par BZD	0.05	0.01 - 0.52	0.012
IGS II à l'admission	1.14	0.99 - 1.30	0.053
Cushman moyen	1.12	0.78 - 1.60	0.542
Vitesse maximale de midazolam > 8 mg/h	18.83	2.11 - 168.15	0.009

P significatif si < 0,05.
OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance à 95% ; DT, delirium tremens ; BZD, benzodiazépines ; IGS II, index de gravité simplifié II.

DISCUSSION

Cette étude monocentrique, évalue une pratique utilisée de manière usuelle dans le SSC du CHSB. Elle montre que les complications secondaires à une sédation IV par midazolam dans le traitement d'épisodes de sevrage alcoolique grave sont peu fréquentes.

En effet, seulement 11 patients (11%) ont présenté une pneumopathie d'inhalation et 5 (5%) ont été intubés. Sur ces 16 évènements, 3 patients ont présenté ces deux complications successivement. Une seule antagonisation par flumazénil a été nécessaire et effectuée dès l'arrivée du patient dans le service, du fait de la présence d'apnées consécutives au traitement par BZD per os administré dans le service d'amont. Aucun décès n'a été observé. A notre connaissance, il s'agit des taux de complications liées à l'utilisation de midazolam IV sans IOT systématique, parmi les plus faibles rapportés dans la littérature (14,18,22,24,30).

Nous avons montré que les pneumopathies d'inhalation et la dépression respiratoire, nécessitant un recours à l'IOT pour sécuriser les voies aériennes et mettre en place une ventilation mécanique invasive, étaient les complications les plus fréquentes. Ces résultats sont soutenus par ceux de Stewart et al. (30) dans une étude au concept proche. Toutefois, l'équipe de Stewart et al. retrouvait des fréquences de complications respiratoires légèrement supérieures (16% de pneumopathie et 20% d'intubation), ce qui est également décrit dans d'autres séries (18,20,22). Concernant le taux de mortalité en SSC, nul dans notre étude, beaucoup de revues de littérature s'accordent pour dire qu'il est en diminution grâce aux traitements, mais reste cependant compris entre 5% et 10% (5,10,12). Plusieurs études rétrospectives récentes confirment ces chiffres (18–20).

Lors de la comparaison des patients en fonction de la présence ou non du critère composite, nous avons retrouvé un seul élément permettant de distinguer ces

deux groupes à l'admission. Un traitement au long cours par BZD était significativement plus fréquent chez ceux n'ayant pas développé de complication respiratoire. Ceci est probablement à corréler avec la physiopathologie et les mécanismes d'action des BZD. D'ailleurs, nous avons montré qu'un traitement au long cours par BZD semble être un facteur protecteur indépendant contre le risque de survenue des complications respiratoires (OR = 0.05, IC 95% (0.01-0.52) ; *p = 0.012*) lors du DT.

Durant le séjour, les patients ayant présenté une complication respiratoire étaient significativement traités avec de plus fortes doses de midazolam et à des vitesses plus élevées. Ils étaient aussi plus sédatés (scores de RASS minimal respectifs de -3 [-5 - -2] vs. -1 [-2 - -1] ; *p = 0.001*) et ceci explique en partie le recours précoce à l'IOT chez ces patients dans notre étude, pour protection des voies aériennes supérieures. De plus, dans ce groupe, le temps de résolution du DT était plus long. Toutefois, malgré la cohérence de ces éléments, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes, concernant la sévérité (score de Cushman moyen) du DT, possiblement par manque de puissance de l'étude.

En analyse multivariée, nous avons mis en évidence deux facteurs indépendamment liés au critère composite qui sont : l'existence d'un antécédent de DT (OR = 11.29, IC 95% (1.45-87.60) ; *p = 0.02*) et une vitesse maximale de perfusion continue de midazolam strictement supérieur à 8 mg/h (OR = 18.83, IC 95% (2.11-168.15) ; *p = 0.009*). Par conséquent, il s'avère nécessaire d'être d'autant plus vigilant chez ces patients, notamment en matière de surveillance.

Cependant, même s'il semble exister une tendance (*p = 0.053*), nous n'avons pas mis en évidence d'association indépendante entre le score de gravité à l'admission (IGS II) et le critère composite. D'autre part, ces résultats diffèrent légèrement de ceux de Stewart et al. qui ont montré, en analyse multivariée, que le score de gravité à l'admission (APACHE II ≥10, Acute physiology and chronic health evolution II) était

associé à l'IOT (OR = 5.26, IC 95% (1.79-15.5) ; *p = 0.003*) alors que l'utilisation de fortes doses de BZD (doses BZD moyennes/24h ≥ 50 mg d'équivalent lorazépam) ne l'était pas (OR = 2.11, IC 95% (0.76-5.86) ; *p = 0.15*). Les doses de BZD utilisées dans cette étude étaient comparables aux nôtres mais regroupaient plusieurs molécules (midazolam et lorazépam).

La surveillance a été réalisée ici grâce à des outils simples, reproductibles, rapides et ne demandant pas de coopération de la part du patient. Le score de RASS était utilisé dans ce contexte car il est effectué au quotidien dans le service en tant qu'échelle de surveillance du niveau de sédation. L'objectif ciblé semblait atteint puisque la médiane du score de RASS moyen sur le séjour en SSC était de 0, affirmant l'absence d'agitation tandis que la médiane du score de RASS minimal était de -1.5, témoignant d'une sédation faible. Le niveau de sédation a donc été correctement contrôlé grâce au midazolam IV continu.

Le score de Cushman, score d'évaluation de la sévérité des signes de sevrage, est équivalent au MINDS (Minnesota Detoxification Scale) (Annexe D) mais plus rapide à réaliser, en surveillance rapprochée, que le CIWA-Ar (Clinical institute withdrawal assessment for alcohol, revised) (Annexe E) (14). Les patients étudiés avaient d'ailleurs des critères de sévérité marqués puisque le score de Cushman maximal médian était de 15 sur 21.

Ces moyens de surveillance standardisés, associés aux traitements, ont été largement décrits dans la littérature et soutiennent cette méthode (14,15,19,23). En effet, malgré l'absence de protocole établi par écrit dans le service, peu de complications ont été relevées. Plusieurs études ont pourtant montré l'intérêt de l'existence d'un protocole dont celle de DeCarolis et al. (14) mais un traitement guidé par les symptômes semble être l'élément prépondérant afin de réduire la durée de traitement, les doses administrées, la nécessité d'IOT, la durée de ventilation

mécanique ou encore la durée de séjour (18–20). Cette surveillance guidée par les scores et les symptômes, est donc celle utilisée dans le service. Elle permet, grâce à l'harmonisation des pratiques médicales et des équipes paramédicales entrainées, de pallier l'absence de protocole.

Afin de s'adapter au mieux à l'évolution rapide des symptômes, la sélection de la molécule est importante. En l'occurrence, le midazolam est une benzodiazépine, agent GABA-agoniste, d'administration IV. Sa rapidité d'action, sa durée d'action courte et la possibilité de l'utiliser en titration, en font par ces propriétés pharmacocinétiques, une molécule de choix dans le traitement du DT (28). Aussi son administration continue, permet d'adapter au mieux la dose en temps réel et d'éviter une éventuelle accumulation en offrant une réversibilité rapide, contrairement au diazépam recommandé (32) (durée d'action et demi-vie plasmatique plus longues (28)).

Cette adaptation thérapeutique rapide possible, en réaction aux modifications des niveaux de sédation ou de sévérité, explique probablement en partie ; le temps de résolution du DT (moins de 48h pour 63% des patients) et la durée de séjour médiane en SSC (3 jours) courts ou encore la très faible fréquence d'antagonisation des BZD, qui ont été observés.

Actuellement, la durée de séjour est, quant à elle, un marqueur d'évaluation important dans les structures hospitalières. Nos résultats concordent avec la littérature sur ce point, pour la durée de séjour en SSC et la durée de séjour hospitalière (18–20,23,30).

Limites

Les limites de cette étude se caractérisent principalement par son caractère rétrospectif d'une part, entrainant un biais d'information. Les données manquantes, en particulier concernant la phase de surveillance ont pu générer ce biais et conduire à une estimation erronée des scores de RASS et de Cushman. C'est également le cas pour certaines complications ; en effet, les raisons d'IOT pour ventilation mécanique n'étaient pas toujours renseignées, tout comme les arguments en faveur des pneumopathies d'inhalation.

D'autre part, l'approche monocentrique souhaitée de notre étude, est également une limite à l'interprétation des résultats. Aussi, l'effectif, resté faible, entraine possiblement un manque de puissance et a pu limiter la significativité des résultats.

De plus, les patients étudiés étaient uniquement ceux admis en raison du DT. Par conséquent les résultats ne semblent pas applicables aux patients hospitalisés en SSC pour un autre motif et qui développent un DT dans un second temps (DT secondaire). En effet, ces derniers répondent probablement à un profil de patient différent du fait d'autres pathologies aiguës intriquées (notamment insuffisance respiratoire).

En dépit d'une pratique semblant uniforme, devant l'absence de protocole écrit, les décisions et adaptations thérapeutiques étaient laissées au libre choix du praticien ce qui a pu induire tout de même quelques variations d'appréciation.

Perspectives

Cette étude montre, avec la prudence inhérente aux limites, que l'utilisation de fortes de doses de midazolam dans le traitement du DT, pathologie relativement courante, ne parait pas associée à une forte morbi-mortalité. En effet, les complications ont été peu fréquentes et pas plus nombreuses que dans la littérature.

Cependant cette pratique doit être réalisée uniquement en SSC, sous surveillance rapprochée stricte avec des équipes formées et entrainées. D'autres études, prospectives, multicentriques et notamment des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour augmenter le niveau de preuve et pour conduire à l'élaboration de recommandations afin d'homogénéiser les pratiques.

THÈSE SOUTENUE PAR RENAUD HALER

TITRE :

MANAGEMENT DU DELIRIUM TREMENS SOUS SÉDATION CONTINUE PAR MIDAZOLAM : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 11 ANS

CONCLUSION :

Notre étude concerne la prise en charge spécifique des patients hospitalisés en secteur de soins critiques, pour delirium tremens (DT). Dans ce travail rétrospectif, l'utilisation de midazolam en continu, même à doses élevées, sans ventilation mécanique systématique est associée à un faible taux de complications et une mortalité nulle. Cette stratégie thérapeutique, conduite en milieu spécialisé, par une équipe expérimentée et encadrée par des scores d'évaluation spécifiques permet une résolution du DT rapide et une durée de séjour courte dans la filière. Par ailleurs, nos résultats montrent la nécessité d'une surveillance renforcée lorsque les patients ont un antécédent de DT et/ou que la vitesse de perfusion de midazolam dépasse 8 mg/h car ces deux éléments semblent associés à une majoration du risque de recours à l'intubation orotrachéale ou de pneumopathies d'inhalation.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 26/09/17

LE DOYEN
DE L'UFR DE MÉDECINE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
JURY DE MÉDECINE

CHU de Grenoble
Clinique Réanimation Médicale
Pr C. SCHWEBEL
RPPS 10002993821

Pr. SCHWEBEL Carole

BIBLIOGRAPHIE

1. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. N Engl J Med. 1995;333(16):1058-65.

2. OMS | Consommation d'alcool [Internet]. WHO. [cité 19 sept 2017]. Disponible à: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/fr/

3. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/24-25/2015_24-25_1.html

4. Tendances de long terme des consommations de tabac et d'alcool en France, au prisme du genre et des inégalités sociales - 2016_7-8_4.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible à: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/7-8/pdf/2016_7-8_4.pdf

5. Adams B, Ferguson K. Pharmacologic Management of Alcohol Withdrawal Syndrome in Intensive Care Units. AACN Adv Crit Care. 2017;28(3):233-8.

6. Littleton J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. Alcohol Health Res World. 1998;22(1):13-24.

7. Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK, et al. Alcohol withdrawal syndrome. Crit Care Clin. 2012;28(4):549-85.

8. Manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2017]. Disponible à: https://psychiatrieweb.files.wordpress.com/2011/12/manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf

9. 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.

10. Schuckit MA. Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). N Engl J Med. 2014;371(22):2109-13.

11. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(8):854-62.

12. DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. J Intensive Care Med. 2005;20(3):164-73.

13. Kaim SC, Klett CJ, Rothfeld B. Treatment of the acute alcohol withdrawal state: a comparison of four drugs. Am J Psychiatry. 1969;125(12):1640-6.

14. DeCarolis DD, Rice KL, Ho L, Willenbring ML, Cassaro S. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. Pharmacotherapy. 2007;27(4):510-8.

15. Schmidt KJ, Doshi MR, Holzhausen JM, Natavio A, Cadiz M, Winegardner JE. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. Ann Pharmacother. 2016;50(5):389-401.

16. Dixit D, Endicott J, Burry L, Ramos L, Yeung SYA, Devabhakthuni S, et al. Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome in Critically Ill Patients. Pharmacotherapy. 2016;36(7):797-822.

17. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, et al. IDENTIFICATION AND MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME. Drugs. 2015;75(4):353-65.

18. Wong A, Benedict NJ, Kane-Gill SL. Multicenter evaluation of pharmacologic management and outcomes associated with severe resistant alcohol withdrawal. J Crit Care. 2015;30(2):405-9.

19. Duby JJ, Berry AJ, Ghayyem P, Wilson MD, Cocanour CS. Alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: protocolized versus nonprotocolized management. J Trauma Acute Care Surg. 2014;77(6):938-43.

20. Sen S, Grgurich P, Tulolo A, Smith-Freedman A, Lei Y, Gray A, et al. A Symptom-Triggered Benzodiazepine Protocol Utilizing SAS and CIWA-Ar Scoring for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in the Critically Ill. Ann Pharmacother. 2017;51(2):101-10.

21. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. Acta Neurol Scand. 2017;135(1):4-16.

22. Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL, Harford PH, Brown CVR. Comparison of Clinical Outcomes in Nonintubated Patients with Severe Alcohol Withdrawal Syndrome Treated with Continuous-Infusion Sedatives: Dexmedetomidine versus Benzodiazepines. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2014;34(9):910-7.

23. Gold JA, Rimal B, Nolan A, Nelson LS. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. Crit Care Med. 2007;35(3):724-30.

24. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, et al. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. Crit Care Med. 1996;24(3):414-22.

25. Cushman P, Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. Alcohol Clin Exp Res. 1985;9(2):103-8.

26. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA. 2003;289(22):2983-91.

27. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1338-44.

28. Newman JP, Terris DJ, Moore M. Trends in the management of alcohol withdrawal syndrome. The Laryngoscope. 1995;105(1):1-7.

29. Puscas M, Hasoon M, Eechevarria C, Cooper T, Tamura L, Chebbo A, et al. Severe alcohol withdrawal syndrome: Evolution of care and impact of adjunctive therapy on course and complications of 171 intensive care unit patients. J Addict Dis. 2016;35(4):218-25.

30. Stewart R, Perez R, Musial B, Lukens C, Adjepong YA, Manthous CA. Outcomes of Patients with Alcohol Withdrawal Syndrome Treated with High-Dose Sedatives and Deferred Intubation. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(2):248-52.

31. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. Crit Care Med. 1984;12(11):975-7.

32. Conférence de Consensus1999-Sevrage-court.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2017]. Disponible à: https://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Consensus1999-Sevrage-court.pdf

33. ALCOOL | Le club des médecins blogueurs [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible à: http://www.clubdesmedecinsblogueurs.com/category/alcool/

34. Canadian Patient Safety Institute. Assessing delirium: pragmatics and confounders [Internet]. Health & Medicine présenté à; 11:27:04 UTC [cité 20 oct 2017]. Disponible à: https://www.slideshare.net/PatientSafetyCanada/shn-national-call-icu-collaborative-20131119

35. Fièvre aiguë chez l'adulte. Critères de gravité d'un syndrome infectieux (203) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible à: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/malinf/malinf/203/lecon203.htm#

ANNEXE A

Critères diagnostiques du delirium de sevrage (Delirium Tremens) basés sur le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5ème édition* (DSM-5) :

Tout patient qui répond aux critères de sevrage d'alcool et de delirium est considéré comme ayant un delirium de sevrage.

Critères de sevrage en alcool

A. Arrêt (ou réduction) dune l'utilisation d'alcool qui a été massive et prolongée.
B. Au moins deux des manifestations suivantes se développent de quelques heures à quelques jours après le Critère A :
    - hyperactivité neurovégétative,
    - augmentation du tremblement des extrémités,
    - insomnie,
    - nausées ou vomissements,
    - hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives,
    - agitation psychomotrice,
    - anxiété,
    - crises convulsives de type grand mal.
C. Les symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
D. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

Critère de délirium

A. Perturbation de la conscience (c.-à-d. baisse d'une prise de conscience claire de l'environnement) avec diminution de la capacité à mobiliser, focaliser, soutenir ou déplacer l'attention.
B. Modification du fonctionnement cognitif (telle qu'un déficit de la mémoire, une désorientation, une perturbation du langage) ou bien survenue d'une perturbation des perceptions qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante, stabilisée ou en évolution.
C. La perturbation s'installe en un temps court (habituellement quelques heures ou quelques jours) et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée.
D. Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique, ou les examens complémentaires, d'une apparition des symptômes des critères A et B au moment d'un syndrome de sevrage, ou bien peu de temps après.

ANNEXE B

Score de Cushman (33) :

	0	1	2	3
Pouls*	< 80	81-100	101-120	> 120
PA systolique**	< 135	136-145	146-155	> 155
Fréquence respiratoire*	< 16	16-25	26-35	> 35
Tremblement	0	De la main en extension	Tout le membre supérieur	Généralisé
Sueur*	0	Paumes	Paumes et front	Profuse
Agitation	0	Discrète	Généralisée, contrôlable	Généralisée, incontrôlable
Troubles sensoriels	0	Gêné par le bruit, la lumière, prurit	Hallucination critiquée	Hallucination non critiquée

* Critères valables en l'absence de fièvre (température < 38 °C).
** Critères valables entre 31 et 50 ans. Ajouter 10 mm de Hg au-delà de 50 ans.

Score et intensité
0-7 : minime 8-14 : moyenne 15-21 : sévère

Echelle d'agitation-sédation de Richmond (RASS) (34) :

Niveau	État		
+4	Combatif		
+3	Très agité		
+2	Modérément agité		
+1	Agité		
0	Alerte et calme		
-1	Somnolent	Contact visuel > 10 sec	Stimulation verbale
-2	Sédation faible	Contact visuel < 10 sec	
-3	Sédation modérée	Sans contact visuel	
-4	Sédation profonde	Stimulation physique	Stimulation physique
-5	Coma	Pas de réaction	

ANNEXE C

Index de gravité simplifié II (IGS II) (35) :

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	18
Age (années)												<40						40-59				60-69	70-74	75-79	≥80
Fréquence cardiaque (/min)				<40							40-69	70-119				120-159		>160							
Pression artérielle (mm Hg)		<70						70-99				100-199		≥200											
Température centrale												<39°C			≥39°C										
PaO2/FiO2 (mm Hg)				<100	100-199		≥200																		
Débit urinaire (l/24h)				<0,500					0,500-0,999			≥1000													
Urée sanguine (mmol/l) (g/l)												<10.0 <0.60					10.0-29.9 0.60-1.79			≥30	≥1.80				
Globules blancs (10^3/ml)			<1.0									1.0-19.9			≥20.0										
Potassium (mEq/l)										<3.0		3.0-4.9			≥5.0										
Sodium (mEq/l)								<125				125-144	≥145												
HCO3 (mEq/l)							<15			15-19		≥20													
Bilirubine (µmol/l) (mg/l)												<68.4 <40.0				68.4-102.4 40.0-59.9				≥102.5 ≥60.0					
Score de Glasgow	<6	6-8					9-10	11-13				14-15													
Maladies chroniques																	Méd.		Chir.		Can. Méta.	Hém. Mal.	SIDA		
Type d'admission												Prog.													
Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	18

ANNEXE D

MINDS (Minnesota detoxification scale) :

Modified Minnesota Detoxification Scale (MINDS)**

Symptom	Score
Pulse (beats per minute)	
<90	0
90-110	1
>110	2
Diastolic blood pressure (mm Hg)	
<90	0
90-110	1
>110	2
***Tremor** – Assess with patient's arms extended and fingers spread.	
Absent	0
Slightly visible or can be felt fingertip to fingertip	2
Moderate – Noticeably visible with arms extended	4
Severe – Noticeable even with arms not extended	6
Sweat	
Absent	0
Barely; Moist palms	2
Beads visible	4
Drenching	6
Hallucinations** – Feeling crawling sensations over skin (tactile), hearing voices when no one has spoken (auditory), or seeing patterns, lights, beings, or objects that are not there (visual).	
Absent	0
Mild – Mostly lucid, sporadic/rare hallucinations	1
Moderate/Intermittent – Hallucinating at times (when first waking up or in between conversations/pt care) with moments of lucidity but able to be reoriented	2
Severe, continuous while awake	3
***Agitation** – Assess using the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	
Normal activity (RASS of 0)	0
Somewhat > normal (RASS of +1)	3
Moderately fidgety, restless (RASS of +2)	6
Pacing, thrashing (RASS of +3 or >)	9
***Orientation**	
Oriented x3 (person/place/time OR at patient's baseline)	0
Oriented x2	2
Oriented x1	4
Disoriented	6
Delusions** – Unfounded ideas that can be related to suspicions or paranoid thoughts, i.e patient believes their things have been stolen, or they are being persecuted unjustly	
Absent	0
Present	6
Seizures	
Absent	0
Present	6

*Unable to assess secondary to over sedation, score = 0.

**MINDS adapted from Decarolis D, et al. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy* 2007: 27(4):510-518.

Original P&T Approval-September 2011, Revised-April 2012

ANNEXE E

Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar)

Patient:_____ **Date:** _____ **Time:** _____ (24 hour clock, midnight = 00:00)

Pulse or heart rate, taken for one minute:_____ **Blood pressure:**_____

NAUSEA AND VOMITING -- Ask "Do you feel sick to your stomach? Have you vomited?" Observation.
0 no nausea and no vomiting
1 mild nausea with no vomiting
2
3
4 intermittent nausea with dry heaves
5
6
7 constant nausea, frequent dry heaves and vomiting

TACTILE DISTURBANCES -- Ask "Have you any itching, pins and needles sensations, any burning, any numbness, or do you feel bugs crawling on or under your skin?" Observation.
0 none
1 very mild itching, pins and needles, burning or numbness
2 mild itching, pins and needles, burning or numbness
3 moderate itching, pins and needles, burning or numbness
4 moderately severe hallucinations
5 severe hallucinations
6 extremely severe hallucinations
7 continuous hallucinations

TREMOR -- Arms extended and fingers spread apart. Observation.
0 no tremor
1 not visible, but can be felt fingertip to fingertip
2
3
4 moderate, with patient's arms extended
5
6
7 severe, even with arms not extended

AUDITORY DISTURBANCES -- Ask "Are you more aware of sounds around you? Are they harsh? Do they frighten you? Are you hearing anything that is disturbing to you? Are you hearing things you know are not there?" Observation.
0 not present
1 very mild harshness or ability to frighten
2 mild harshness or ability to frighten
3 moderate harshness or ability to frighten
4 moderately severe hallucinations
5 severe hallucinations
6 extremely severe hallucinations
7 continuous hallucinations

PAROXYSMAL SWEATS -- Observation.
0 no sweat visible
1 barely perceptible sweating, palms moist
2
3
4 beads of sweat obvious on forehead
5
6
7 drenching sweats

VISUAL DISTURBANCES -- Ask "Does the light appear to be too bright? Is its color different? Does it hurt your eyes? Are you seeing anything that is disturbing to you? Are you seeing things you know are not there?" Observation.
0 not present
1 very mild sensitivity
2 mild sensitivity
3 moderate sensitivity
4 moderately severe hallucinations
5 severe hallucinations
6 extremely severe hallucinations
7 continuous hallucinations

ANXIETY -- Ask "Do you feel nervous?" Observation.
0 no anxiety, at ease
1 mild anxious
2
3
4 moderately anxious, or guarded, so anxiety is inferred
5
6
7 equivalent to acute panic states as seen in severe delirium or acute schizophrenic reactions

HEADACHE, FULLNESS IN HEAD -- Ask "Does your head feel different? Does it feel like there is a band around your head?" Do not rate for dizziness or lightheadedness. Otherwise, rate severity.
0 not present
1 very mild
2 mild
3 moderate
4 moderately severe
5 severe
6 very severe
7 extremely severe

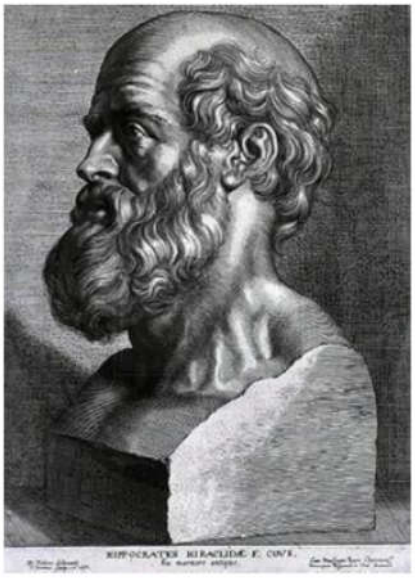
AGITATION -- Observation.
0 normal activity
1 somewhat more than normal activity
2
3
4 moderately fidgety and restless
5
6
7 paces back and forth during most of the interview, or constantly thrashes about

ORIENTATION AND CLOUDING OF SENSORIUM -- Ask "What day is this? Where are you? Who am I?"
0 oriented and can do serial additions
1 cannot do serial additions or is uncertain about date
2 disoriented for date by no more than 2 calendar days
3 disoriented for date by more than 2 calendar days
4 disoriented for place/or person

Total **CIWA-Ar** Score _____
Rater's Initials _____
Maximum Possible Score 67

*The **CIWA-Ar** is not* copyrighted and may be reproduced freely. This assessment for monitoring withdrawal symptoms requires approximately 5 minutes to administer. The maximum score is 67 (see instrument). Patients scoring less than 10 do not usually need additional medication for withdrawal.

Sullivan, J.T.; Sykora, K.; Schneiderman, J.; Naranjo, C.A.; and Sellers, E.M. Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (**CIWA-Ar**). *British Journal of Addiction* 84:1353–1357, 1989.



SERMENT D'HIPPOCRATE

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 donnerais 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.

TITRE

MANAGEMENT DU DELIRIUM TREMENS SOUS SÉDATION CONTINUE PAR MIDAZOLAM : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 11 ANS

RESUME

Objectif : Le Delirium tremens (DT), forme la plus grave de syndrome de sevrage alcoolique (SSA) est une pathologie courante et potentiellement mortelle. L'objectif de cette étude était de décrire les complications et leurs facteurs de risque chez les patients traités par midazolam (MDZ) en continu sans intubation orotrachéale (IOT) systématique.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des patients hospitalisés entre 2006 et 2016 pour SSA au Centre hospitalier de S^{t}-Brieuc. Ont été inclus uniquement ceux admis en secteur de soins critiques (SSC) et traités par perfusion continue de MDZ.

Résultats : Nous avons étudié 104 patients, dont l'âge médian [quartiles] était de 49 [43-54] ans et l'index médian de gravité simplifié II (IGS II) à l'admission était de 20 [17-24]. Ils ont été traités par MDZ intraveineux en continu pendant une durée médiane de 2 [1-3] jours et avec une vitesse maximale médiane de perfusion de 8 [5-12] mg/h. Treize patients (12%) ont présenté une complication respiratoire (pneumopathie d'inhalation et/ou IOT) et 8 (8%) ont convulsé. Aucun arrêt cardiaque ni décès n'a été observé. La durée médiane de séjour en SSC était de 3 [2-5] jours. Les patients présentant une complication respiratoire ont reçu plus de MDZ (dose médiane totale de 428 mg vs. 147 mg, p<0,001) et séjourné plus longtemps en SSC (médiane de 5 vs. 3 jours ; p *<0,001*). Une vitesse maximale de perfusion de MDZ élevée (> 8 mg/h) (OR=18.83, IC 95% (2.11-168.15) ; p=0,009) et un antécédent de DT (OR=11.29, IC 95% (1.45-87.60) ; p=*0.02*) étaient indépendamment associés à la survenue d'une complication respiratoire.

Conclusion : L'utilisation du MDZ en continu, même à doses élevées, dans le traitement du DT en SSC, sans IOT systématique, ne paraît pas associée à une forte morbi-mortalité.