

PHARMACOTHÉRAPIE DES FORMES SÉVÈRES DU SEVRAGE ÉTHYLIQUE EN MILIEU HOSPITALIER

GENSBURGER M (1), GHUYSEN A (2)

RÉSUMÉ : Le sevrage éthylique est une condition fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés. Les formes sévères sont causes de morbidité et de mortalité significatives, qui peuvent être drastiquement réduites par un traitement médicamenteux adapté. Une bonne compréhension, tant de la physiopathologie que des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments utilisés, est cruciale. Les médicaments doivent agir sur le déséquilibre entre les systèmes de neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs à l'origine des manifestations cliniques. Un traitement pharmacologique bien conduit permet, non seulement, le contrôle rapide des symptômes, mais limite aussi la progression de la maladie et de ses complications. Il diminue ainsi la consommation de ressources médicales, notamment les besoins en ventilation mécanique et les séjours en soins intensifs. Les agonistes GABAergiques sont les médicaments de première ligne, notamment les benzodiazépines, mais également les barbituriques. D'autres classes médicamenteuses, comme les agonistes alpha2-adrénérgiques, pourraient être utiles au contrôle des manifestations dysautonomiques, mais leur place est, au mieux, secondaire.

MOTS-CLÉS : *Sevrage éthylique - Delirium tremens - Pharmacothérapie - Benzodiazépines - Diazepam - Phénobarbital - Agoniste alpha-2 adrénérgiques*

PHARMACOTHERAPY OF MOST SEVERE FORMS OF ALCOHOL WITHDRAWAL

SUMMARY : Acute alcohol withdrawal is a frequent medical condition among hospitalized patients. Severe forms are associated with significant morbidity and mortality, which can be sharply reduced with proper drug therapy. A good understanding of the pathophysiology as well as the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the various drug used is paramount. The medications must target the imbalance between inhibitory and excitatory neurotransmitter systems responsible for the clinical picture. Proper drug therapy allows not only rapid symptomatic relief but also limit disease progression and complications while diminishing resource use, notably invasive ventilation and stay duration in the intensive care unit. GABA agonist drugs are the first line treatment, notably benzodiazepines and barbiturates. Other class, such as alpha-2 adrenoceptor agonists may be used to control the dysautonomic features of the disease but are at best adjunctive.

KEYWORDS : *Ethanol withdrawal - Delirium tremens - Pharmacotherapy - Benzodiazepine - Diazepam - Phenobarbital - Alpha-2 adrenergic agonist*

INTRODUCTION

Pour des raisons historiques et sociologiques, l'alcool ne fait pas partie des substances prohibées dans la majorité des pays. La consommation de boissons alcoolisées en Europe demeure actuellement la plus élevée au monde, avec une prévalence des troubles de l'usage de l'alcool (TUA) de 8,8 % parmi la population générale et une prévalence de la dépendance à l'alcool de 3,7 % (1). Le TUA représente l'une des principales causes de morbi-mortalité évitable et entraîne une charge considérable pour les services de santé. D'après diverses études, la prévalence de l'alcoolisme se situerait autour de 24 % chez les patients admis dans un service d'urgence (2), entre 21 % et 42 % chez ceux hospitalisés en salle banalisée (3), et de 10 à 33 % chez ceux admis aux soins intensifs (4), particulièrement dans le décours d'un traumatisme (5).

Parmi les multiples complications liées à la consommation d'alcool, le sevrage éthylique aigu (SEA) survient après un arrêt ou une diminution brutale de la consommation d'alcool, volontaire ou non. Environ 50 % des patients souffrant de TUA subiront un SEA en cas d'arrêt de leur consommation (6) et le sevrage complique l'hospitalisation d'environ 8 % des patients souffrant de TUA admis à l'hôpital (7). Pour ces raisons, la prévention, le diagnostic et le traitement du SEA relèvent de la responsabilité de tous les praticiens hospitaliers.

La première description du SEA dans la littérature médicale par Samuel Pearson date de 1813 (8), et Thomas Sutton a introduit le terme «*delirium tremens*» la même année. Son étiologie a longtemps été attribuée à l'intoxication éthylique aiguë, l'arrêt de la consommation alcoolique étant alors considéré comme secondaire aux troubles neurologiques. Ce n'est que bien plus tard, en 1955, que le rôle *princeps* du sevrage a été définitivement établi lors d'une étude clinique restée célèbre pour sa méthodologie peu orthodoxe (9). Cliniquement, ce syndrome représente un *continuum* allant de formes légères pouvant être prises en charge en ambulatoire jusqu'aux formes les plus graves, nécessitant fréquemment une prise en charge aux soins intensifs et dont la mortalité peut dépasser 20 % en l'absence de traitement adapté. La prise en charge moderne du SEA

(1) Consultant, Service des Urgences, CHU Liège, Belgique.

(2) Chef de Service associé, Service des Urgences, CHU Liège, Belgique.

permet d'en faire diminuer la mortalité autour de 2 % (10).

La prise en charge du SEA en milieu hospitalier nécessite un diagnostic précoce et un traitement agressif pour prévenir sa progression vers les formes sévères et limiter la morbi-mortalité associée. Une bonne connaissance de sa physiopathologie, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie permet de choisir, non seulement les traitements médicamenteux les plus adaptés, mais également les modalités d'administration permettant les meilleurs résultats, tout en minimisant les complications et l'utilisation des ressources. Seul le traitement hospitalier des formes modérées à sévères du SEA sera abordé dans cet article.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les effets aigus de l'alcool sur le système nerveux central (SNC) sont encore imparfaitement compris et ont donné lieu à de nombreuses théories. Ces effets sont médiés par les deux principaux systèmes de neurotransmetteurs présents dans le SNC, le système inhibiteur GABAergique et le système excitateur glutaminergique, qui, à eux deux, représentent 80 % des neurotransmetteurs utilisés par le SNC. L'alcool agit en augmentant l'activité des récepteurs GABA_A inhibiteurs (11) et en diminuant celle des récepteurs excitateurs glutaminergiques de type NMDA (12). Aucun site de liaison spécifique de l'alcool à ces deux récepteurs n'a pu être identifié. Ces effets cumulés augmentent le tonus inhibiteur global du SNC et provoquent, en cas d'intoxication aiguë, un ralentissement psychomoteur et une diminution de l'état de conscience.

La consommation chronique d'alcool entraîne, quant à elle, des mécanismes compensateurs visant à normaliser la neurotransmission : diminution du nombre, de la sensibilité et de l'affinité des récepteurs GABA couplée à une diminution des taux de GABA, avec, parallèlement, une augmentation du nombre, de la sensibilité et de l'affinité des récepteurs NMDA et une majoration des taux de glutamate. Ces modifications provoquent le mécanisme de tolérance à l'alcool en déplaçant vers la droite la courbe dose-réponse, à savoir qu'une dose supérieure devient nécessaire pour produire le même effet.

Une fois ces mécanismes compensateurs en place, le patient devient à risque de sevrage en cas de diminution rapide de sa consommation alcoolique. Le syndrome de sevrage est la conséquence physiologique des mécanismes adaptatifs, entraînant une suractivité du sys-

tème excitateur glutaminergique en conjonction avec une diminution du tonus inhibiteur GABAergique. Cliniquement, le sevrage se manifeste donc par un état d'agitation et de surexcitation aussi bien psychomotrice que neuro-végétative.

CLINIQUE

Le SEA est un *continuum* de syndromes divers causés par des degrés divers de suractivation neuro-végétative, allant de formes mineures, souvent auto-médiquées par les patients, au *delirium tremens*. En raison de la courte demi-vie de l'alcool, les symptômes apparaissent quelques heures après la diminution ou l'arrêt de la consommation alcoolique et durent généralement 5 à 7 jours. Si les formes mineures s'aggravent parfois en l'absence de traitement, les manifestations sévères peuvent d'emblée dominer le tableau, en particulier chez les patients aux antécédents de SEA compliqué (*delirium tremens*, convulsions) (13).

Le SEA léger, ou non compliqué, se manifeste par un tremblement des extrémités, majoré lors des mouvements intentionnels, associé ou non à des signes autonomiques tels que nausées, vomissements, sudations, tachycardie, hypertension ou hyperthermie (14).

On distingue trois formes de SEA modéré à sévère, ou sevrage compliqué :

- Les hallucinations alcooliques (ou psychose alcoolique) sont généralement auditives, critiquées par le patient, souvent intermittentes et peuvent prendre une forme paranoïaque. Elles ne sont pas associées à une altération des fonctions cognitives ou de l'état de conscience (15, 16).
- Les crises convulsives surviennent généralement, comme la psychose alcoolique, dans les 6 à 48 heures qui suivent la diminution des apports et compliquent environ 10 % des SEA. Elles peuvent être partielles comme généralisées, tonico-cloniques et suivies d'une brève période post-critique (14, 17). Elles peuvent être isolées ou se répéter en salve et évoluent vers le mal épileptique dans environ 5 % des cas. Elle peuvent survenir en l'absence d'autres signes ou symptômes de sevrage et, dans un tiers des cas, elles précèdent l'apparition d'un *delirium tremens* (17).
- Le *delirium tremens* est la forme la plus grave, potentiellement mortelle. Il combine une instabilité autonome marquée à des hallucinations, une désorientation, de la confusion ou un *delirium* (14), et des crises convulsives. Il s'agit

d'une urgence médicale dont la mortalité pouvait atteindre 35 % au début du XX^{ème} siècle (18), mais qui a diminué à moins de 5 % avec l'avènement de la sédation pharmacologique.

L'existence d'un arrêt ou d'une diminution brutale de la consommation de boissons alcoolisées est un élément indispensable au diagnostic et doit être activement recherchée. L'évaluation d'un patient souffrant d'un potentiel SEA doit inclure la recherche agressive des nombreuses pathologies pouvant causer, aggraver ou mimer un sevrage : traumatisme crânien, sepsis, méningite, encéphalopathie hépatique, hypoglycémie, cardiopathie éthylique etc.

OBJECTIFS DU TRAITEMENT

On distingue quatre objectifs du traitement pharmacologique : soulagement symptomatique, interruption de la progression péjorative de la maladie, diagnostic et prise en charge des pathologies associées, préparation à une abstinence de longue durée.

Le traitement idéal devrait rétablir l'équilibre des neurotransmetteurs du SNC, posséder une large fenêtre thérapeutique, avoir un délai d'action bref et faire l'objet d'une titration aisée, ne pas avoir de métabolisme hépatique et pas, ou peu, de potentiel d'abus.

BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines (BZD) se sont progressivement imposées comme le pilier du traitement du SEA depuis que les premières études, au milieu des années 1960, ont montré leur supériorité face au placebo ou aux autres molécules utilisées à l'époque dans la prévention des convulsions (promazine, paraldéhyde) (19-21). D'autres études ont, par la suite, établi leur capacité à diminuer tant les symptômes que la durée du sevrage, ainsi que la progression vers les formes sévères et la mortalité en cas de *delirium tremens*.

Comme l'alcool, les BZD agissent comme agonistes du système inhibiteur GABAergique. De nombreuses molécules ont été étudiées dans cette indication, sans qu'aucune ne montre une supériorité claire : chlordiazépoxyde, diazépam, lorazépam, oxazépam, midazolam (22-26). Cependant, la majorité des études comparatives n'incluaient que des patients souffrant de formes légères (excluant, par exemple, les patients avec antécédents de convulsions sur sevrage) et utilisaient des protocoles où des doses fixes

étaient administrées oralement à intervalles prédéterminés («fixed-dose therapy»). Par contraste, de nombreuses études ont montré la supériorité de protocoles de traitement individualisés, où le dosage est adapté en fonction de paramètres cliniques prédéfinis («symptom-triggered therapy») comparativement à l'approche plus traditionnelle («fixed-dose therapy») ou à la perfusion continue dans les formes sévères de SEA : contrôle plus rapide des symptômes (27-30), moindre recours à la ventilation mécanique (31), plus courte durée de séjour hospitalier (28, 31, 32), tout en nécessitant des doses cumulatives plus faibles de BZD (27-30, 33).

Parmi les BZD injectables, le diazépam possède le plus court délai d'action (pic d'effet 5 minutes après administration IV), une métabolisation hépatique et une longue demi-vie (favorisée par la présence de métabolites actifs) (34). Son absorption par voie intra-musculaire est aléatoire. Le lorazépam a un délai d'action plus long (effet pic 30 minutes après administration IV) et une demi-vie plus courte que celle du diazépam, dont la métabolisation hépatique est moindre. Le midazolam n'est pas métabolisé par voie hépatique, possède un bref délai d'action, mais une courte demi-vie pouvant être responsable d'une résurgence de la symptomatologie.

En l'absence d'études définitives comparant les formes IV des diverses molécules, une bonne compréhension de leurs propriétés pharmacocinétiques peut guider leur choix et leur utilisation. Le diazépam et le lorazépam sont les molécules les plus fréquemment utilisées dans le SEA. Cependant, le caractère plus lipophile du diazépam permet un passage plus rapide de la barrière hémato-encéphalique (35) et explique son délai et son pic d'action plus précoce par rapport au lorazépam (effet pic 5 minutes après administration IV pour le diazépam contre 30 minutes pour le lorazépam). Cette propriété rend la titration du diazépam plus facile et rend ce médicament plus adapté lorsqu'un soulagement rapide des symptômes est nécessaire : le délai d'action plus long du lorazépam impose d'attendre au moins 30 minutes pour évaluer cliniquement la réponse au traitement et expose le patient à une progression de la symptomatologie ou à la survenue de complications, ou, inversement, à un surdosage et une sur-sédation lorsque, dans l'urgence, l'intervalle entre les doses n'est pas respecté. Un autre bénéfice clinique de la rapidité d'action du diazépam est de permettre un dosage beaucoup plus agressif sans augmenter les risques pour le patient. Dans certaines études récentes, chez des patients aux soins intensifs, les protocoles de majoration progressive de

doses administrées à intervalles rapprochés autorisaient jusqu'à 120 mg/dose et permettaient une réduction significative du recours à l'intubation et la ventilation contrôlée (31). La demi-vie plus longue du diazépam comparée à celle du lorazépam est également un avantage : ses taux sériques diminuent plus lentement et fluctuent moins entre les doses, minimisant ainsi les résurgences symptomatiques inter-doses, les phénomènes de rebond et les convulsions tardives (36-38). Par ailleurs, aucune des multiples études cliniques sur le diazépam dans le SEA ne fait apparaître de risque majoré lié à une métabolisation plus lente chez les patients souffrant de pathologies hépatiques, malgré leur forte prévalence dans les populations étudiées (21), pour autant que la posologie soit individualisée et adaptée en fonction des symptômes.

Il faut garder en mémoire que les solvants utilisés tant pour le diazépam que le lorazépam contiennent du propylène glycol et entraînent, par conséquent, un risque de toxicité lorsque de fortes doses sont administrées (insuffisance rénale aiguë, hyperosmolarité, acidose métabolique, collapsus hémodynamique) (39, 40). Cette complication semble, essentiellement, liée à l'administration en perfusion continue, particulièrement avec le lorazépam dont le solvant contient 2 fois plus de propylène glycol par ampoule que le diazépam (41).

Le midazolam est une BZD à courte durée d'action, qui présente l'avantage d'être hydrophile dans son solvant acide, mais de devenir lipophile au pH plasmatique (42) et, donc, de franchir rapidement la barrière hémato-encéphalique. Son efficacité dans le traitement du SEA est démontrée (43), mais sa courte demi-vie impose une perfusion continue, consommatrice de ressources, et expose le patient à une récidence symptomatique en cas d'arrêt trop brutal. L'absorption après admission intra-musculaire est rapide et la biodisponibilité excellente, rendant le midazolam intéressant lorsque l'accès veineux est difficile.

BARBITURIQUES

Dans une faible proportion de cas, la symptomatologie peut persister malgré un traitement par BZD bien conduit : on parle alors de sevrage éthylique réfractaire. Bien qu'il n'existe pas de définition formelle, ce diagnostic doit être envisagé si 50 mg de diazépam (ou 10 mg de lorazépam) durant la première heure ou 200 mg de diazépam (40 mg de lorazépam) durant les 3 premières heures ne permettent pas de contrô-

ler les symptômes (44, 45). Un traitement de seconde intention est nécessaire dans ces cas.

Les barbituriques présentent de nombreux avantages dans cette indication, tant du point de vue pharmacocinétique que pharmacodynamique. Ils agissent comme agoniste GABA_Aergique sur les récepteur GABA_A mais sur un site différent de celui des BZD. Si les BZD augmentent la fréquence d'ouverture du canal du récepteur GABA_A, les barbituriques, eux, augmentent sa durée d'ouverture avec, donc, une action potentiellement synergique. De plus, et contrairement aux BZD, les barbituriques agissent également en inhibant le système excitateur glutaminergique, en agissant sur ses récepteurs AMPA/kainate et en inhibant la libération de glutamine via certains canaux calciques voltage-dépendants (46). Ces propriétés pharmacologiques en font des sédatifs particulièrement puissants qui, à dose suffisante, peuvent mimer la mort cérébrale.

La molécule la plus étudiée de cette classe, et la plus fréquemment utilisée (quelle que soit l'indication), est le phénobarbital (PB). Il peut être administré par voie orale, intramusculaire ou IV et son absorption est remarquablement prévisible, avec une relation linéaire entre les doses administrées et les taux sériques (47), quelle que soit la voie d'administration. Son pic d'action relativement rapide (20-30 minutes après administration IV) et sa longue demi-vie (80 heures) font qu'il est adapté à la titration IV et rendent inutiles des posologies dégressives, la lente décroissance des taux sériques permettant un «auto-sevrage». Son efficacité comme anti-épileptique est, par ailleurs, remarquable.

Historiquement, l'utilisation du PB dans le SEA précède la découverte des BZD. Ces dernières années ont vu un regain d'intérêt pour cette molécule, avec la publication de nombreuses études, le plus souvent comme traitement d'appoint au BZD, mais également comme traitement de première ligne. Bien que, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de ces études soit faible, leurs résultats sont particulièrement homogènes et encourageants : efficacité au moins égale à celles des BZD dans les SEA légers ou modérés (48, 49), efficacité supérieure dans les SEA sévères, diminution des doses de BZD, diminution du recours à la ventilation mécanique, diminution du nombre de jours passés au respirateur ou aux soins intensifs (31, 50-54).

Les dosages utilisés varient selon les études, depuis des bolus croissants de 65, 135 puis 270 mg lorsque le PB est utilisé après échec des BZD (31, 50), jusqu'à des doses de charge

de 10 à 20 mg/kg lorsque le PB est utilisé en première intention (52). Si une dose de 10 mg/kg peut paraître élevée, elle permet d'atteindre, de façon remarquablement prévisible, un taux sérique autour de 16 µg/ml (47, 48), soit la partie basse de l'intervalle thérapeutique (15-40 µg/ml).

La principale préoccupation relative à l'utilisation du PB est sa sécurité, notamment le risque de dépression respiratoire, en particulier en association avec des BZD. En pratique ce risque est limité chez les patients éthyliques chroniques par la tolérance croisée avec l'alcool, par les doses relativement faibles utilisées et par l'administration titrée si un intervalle suffisant entre les doses est respecté. Le profil de sécurité du PB dans cette indication semble au moins similaire à celui des BZD. Il pourrait même s'avérer meilleur si l'on considère deux études récentes incluant des patients aux soins intensifs et montrant une diminution du recours à la ventilation invasive chez les patients traités par PB (31, 50).

PROPOFOL

Le propofol est, à la fois, un agoniste GABAergique et un inhibiteur des récepteurs NDMA, fréquemment utilisé en anesthésie. Il est caractérisé par un bref délai d'action et une très courte demi-vie, nécessitant une perfusion continue dans la plupart des cas. La titration est aisée, mais avec un risque majeur de résurgence de la symptomatologie en cas d'arrêt brutal. La littérature le concernant consiste, essentiellement, en des séries de cas et quelques études rétrospectives. Il semble efficace dans le traitement du sevrage éthylique réfractaire aux BZD (45, 55, 56). Cependant, ses importantes manifestations indésirables, notamment respiratoires et hémodynamiques, nécessitent une surveillance monitorisée continue et, dans la plupart des cas, une ventilation mécanique. Le syndrome PrIS («Propofol Infusion Syndrome»), un effet secondaire dose-dépendant associant rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë et collapsus hémodynamique (57), limite l'escalade des doses (maximum 4 mg/kg/h).

ALPHA-2 AGONISTES

L'une des caractéristiques du SEA est une suractivation du système nerveux sympathique. Les agonistes alpha2-adrénergiques, en se liant aux récepteurs pré-synaptiques du système

nerveux central, ont une action sympatholytique et sont efficaces pour traiter les principaux effets d'une hyperactivité sympathique : tachycardie, hypertension et anxiété. Ils sont, cependant, sans effet sur les récepteurs GABA ou NMDA et sont donc des traitements symptomatiques plutôt qu'étiologiques. Ils ne préviennent ni ne traitent les convulsions et n'empêchent pas l'évolution vers le *delirium tremens*, mais ils sont dépourvus de l'effet dépresseur respiratoire des agonistes GABAergiques. Leur rôle est donc adjuvant et ils ne peuvent être utilisés en monothérapie.

La clonidine a montré, dans plusieurs études, son efficacité à traiter l'hypertension et la tachycardie dans le SEA (58-60). Elle ne diminue cependant ni la durée totale des symptômes, ni la sévérité des symptômes subjectifs et ne prévient pas la survenue de convulsions ni l'évolution vers le *delirium tremens*. La place de la clonidine dans cette indication est donc, au mieux, secondaire, lorsque les paramètres hémodynamiques sont insuffisamment contrôlés par les agonistes GABAergiques.

La dexmédétomidine est un analogue structural de la clonidine, plus sélectif, possédant des propriétés sédatives et anxiolytiques nettement plus marquées, sans effet dépresseur respiratoire. Malgré ces propriétés prometteuses, sa place reste mal définie : si elle semble diminuer les doses cumulées de BZD, plusieurs études randomisées et contrôlées ont échoué à montrer, de façon consistante, un effet positif en termes de contrôle des symptômes, de besoins en ventilation mécanique ou de durée de séjour aux soins intensifs (61-63). Les effets secondaires hémodynamiques (bradycardie, hypotension) sont relativement fréquents, bien que rarement sévères.

AUTRES MÉDICAMENTS

Les neuroleptiques n'agissent pas sur les neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie du SEA et abaissent le seuil épileptogène. Utilisés en monothérapie, ils augmentent la mortalité liée au SEA (20, 64). Ils peuvent être envisagés en association avec un agoniste GABAergique lorsque l'agitation est insuffisamment contrôlée ou lors de *delirium* non éthylique (sepsis, méningo-encéphalite, *delirium* des soins intensifs) qui viennent parfois compliquer le traitement du SEA.

Historiquement, de nombreux anti-épileptiques ont été utilisés dans le traitement du SEA, la carbamazépine étant la molécule la plus étu-

diée. S'ils apparaissent supérieurs au placebo dans le traitement du SEA (65, 33), leurs bénéfices par rapport ou en association aux BZD restent indéterminés.

Le baclofène est un agoniste GABAergique qui, contrairement aux BZD ou aux barbituriques, agit sur le récepteur GABA_B (66). Il est utilisé, traditionnellement, dans le traitement de la spasticité musculaire, mais a suscité, ces dernières années, un certain intérêt dans le traitement de la dépendance à l'alcool. Sa place dans le traitement du SEA commence à être explorée, mais les études sont encore peu nombreuses et de faible qualité (67-69). Ce médicament semble être efficace dans le traitement du SEA non compliqué (70). Cependant, sa posologie optimale, de possibles effets synergiques avec les BZD et sa capacité à prévenir ou traiter les convulsions et le *delirium tremens* restent indéterminés. Son utilisation dans cette indication n'est actuellement pas recommandée en dehors d'essais cliniques.

CONCLUSION

Le sevrage éthylique aigu est une complication fréquente et potentiellement mortelle des troubles de l'usage de l'alcool. Un traitement efficace, basé sur une bonne connaissance de la physiopathologie et des propriétés pharmacologiques des agents utilisés, permet une réduction considérable de la morbi-mortalité, tout en diminuant l'utilisation des ressources médicales. Les BZD restent la pierre angulaire du traitement. Pour une efficacité maximale, les schémas thérapeutiques individualisés, reposant sur une titration agressive guidée par les symptômes («Symptom Triggered Therapy») sont préférés aux schémas traditionnels à doses et intervalles fixes. Le diazépam présente un profil pharmacocinétique particulièrement intéressant, notamment lorsqu'une titration intraveineuse est nécessaire. Les barbituriques, notamment le phénobarbital, connaissent un regain d'intérêt dû à leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avantageuses. Dans cette indication, leur profil de sécurité apparaît au moins équivalent à celui des BZD. Ils occupent une place de choix dans le traitement du SEA réfractaire aux BZD, mais leurs indications pourraient s'étendre à la prise en charge initiale du SEA si plusieurs études prospectives randomisées actuellement en cours venaient confirmer les résultats initiaux. Les agonistes alpha2-adrénergiques (clonidine, dexmédétomidine) peuvent être utilisés comme adjuvants à un agoniste GABAergique, notamment pour le

contrôle des signes d'hyperactivité sympathique, mais leurs bénéfices exacts restent peu clairs. Les neuroleptiques et antiépileptiques n'ont pas ou peu de place dans l'indication du SEA. Le rôle du baclofène, autre agoniste GABAergique, est en cours d'investigation.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO.— Global Health Observatory Data Repository. En ligne: <http://apps.who.int/gho/data/node.main-euro.A1071?lang=en&showonly=GISAH>, dernière consultation le 15/03/2019.
2. Whiteman PJ, Hoffman RS, Goldfrank.— Alcoholism in the emergency department: an epidemiologic study. *Acad Emerg Med*, 2000, **7**, 14-20.
3. Moore RD, Bone LR, Geller G, et al.— Prevalence, detection, and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA*, 1989, **261**, 403-407.
4. de Wit M, Jones DG, Sessler CN, et al.— Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest*, 2010, **138**, 994-1003.
5. Salottolo K, McGuire E, Mains CW, et al.— Occurrence, predictors, and prognosis of alcohol withdrawal syndrome and delirium tremens following traumatic injury. *Crit Care Med*, 2017, **45**, 867-874.
6. Schuckit MA, Danko GP, Smith TL, et al.— A 5-year prospective evaluation of DSM-IV alcohol dependence with and without a physiological component. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, **27**, 818-825.
7. Foy A, Kay J.— The incidence of alcohol-related problems and the risk of alcohol withdrawal in a general hospital population. *Drug Alcohol Rev*, 1995, **14**, 49-54.
8. Pearson SB.— Observations on brain-fever. *Edinb Med Surg J*, 1813, **9**, 326-332.
9. Isbell H, Fraser HF, Wilker A, et al.— An experimental study of the etiology of rum fits and delirium tremens. *Q J Stud Alcohol*, 1955, **16**, 1-33.
10. Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, et al.— Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med*, 1996, **11**, 410-414.
11. Morrow AL, Suzdak PD, Karanian JW, et al.— Chronic ethanol administration alters gamma-aminobutyric acid, pentobarbital and ethanol-mediated ³⁶Cl- uptake in cerebral cortical synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, **246**, 158-164.
12. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT.— The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry*, 1995, **152**, 332-340.
13. Cushman P Jr.— Delirium tremens. Update on an old disorder. *Postgrad Med*, 1987, **82**, 117-122.
14. Victor M, Adams RD.— The effect of alcohol on the nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 1953, **32**, 526-573.
15. Victor M, Hope JM, Adams RD.— Auditory hallucinations in the alcoholic patient. *Trans Am Neurol Assoc*, 1953, **3**, 273-275.

16. Jordaan GP, Emsley R.— Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metab Brain Dis*, 2014, **29**, 231-243.
17. Victor M, Brausch C.— The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. *Epilepsia*, 1967, **8**, 1-20.
18. Moore M, Geneva Gray M.— Delirium tremens: a study of cases at the Boston City Hospital, 1915–1936. *N Engl J Med*, 1939, **220**, 953-956.
19. Sereny G, Kalant H.— Comparative clinical evaluation of chlordiazepoxide and promazine in treatment of alcohol-withdrawal syndrome. *Br Med J*, 1965, **1**, 92-97.
20. Kaim SC, Klett CJ, Rothfeld B.— Treatment of the acute alcohol withdrawal state : a comparison of four drugs. *Am J Psychiatry*, 1969, **125**, 1640-1646.
21. Thompson WL, Johnson AD, Maddrey WL.— Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens. A controlled trial. *Ann Intern Med*, 1975, **82**, 175-180.
22. Miller WC, McCurdy L.— A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. *Clin Ther*, 1984, **6**, 364-371.
23. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, et al.— A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology*, 2001, **95**, 286–298.
24. Kumar CN, Andrade C, Murthy P.— A randomized, double-blind comparison of lorazepam and chlordiazeponide in patients with uncomplicated alcohol withdrawal. *J Stud Alcohol Drugs*, 2009, **70**, 467-474.
25. Rajmohan V, Sushil K, Mohandas E.— A double blind randomised comparison of chlordiazeponide and lorazepam in alcohol withdrawal. *Asian J Psychiatry*, 2013, **6**, 401-403.
26. Ramanujam R.— A comparative study of the clinical efficacy and safety of lorazepam and chlordiazeponide in alcohol dependence syndrome. *J Clin Diagn Res*, 2015, **9**, FC10-13.
27. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, et al.— Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA*, 1994, **272**, 519-523.
28. Spies CD, Otter HE, Hüske B, et al.— Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-oriented adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med*, 2003, **29**, 2230-2238.
29. DeCarolis DD, Rice KL, Ho L, et al.— Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. *Pharmacotherapy*, 2007, **27**, 510-518.
30. Sachdeva A, Chandra M, Deshpande SN.— A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification. *Alcohol Alcohol*, 2014, **49**, 287-291.
31. Duby JJ, Berry AJ, Ghayyem P, et al.— Alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients: protocolized versus nonprotocolized management. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, **77**, 938-943.
32. Cassidy EM, O'Sullivan I, Bradshaw P, et al.— Symptom-triggered benzodiazepine therapy for alcohol withdrawal syndrome in the emergency department: a comparison with the standard fixed dose benzodiazepine regimen. *Emerg Med J*, 2012, **29**, 802-804.
33. Reoux JP, Miller K.— Routine hospital alcohol detoxification practice compared to symptom triggered management with an Objective Withdrawal Scale (CIWA-Ar). *Am J Addict*, 2000, **9**, 135-144.
34. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, et al.— Kinetic and dynamic study of intravenous lorazepam: comparison with intravenous diazepam. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, **250**, 134-140.
35. Arendt RM, Greenblatt DJ, Liebis DC, et al.— Determinants of benzodiazepine brain uptake: lipophilicity versus binding affinity. *Psychopharmacology*, 1987, **93**, 72-76.
36. Scharf MB, Kales A, Bixler EO, et al.— Lorazepam-efficacy, side effects, and rebound phenomena. *Clin Pharmacol Ther*, 1982, **31**, 175-179.
37. Hoey LL, Nahum A, Vance-Bryan K.— A prospective evaluation of benzodiazepine guidelines in the management of patients hospitalized for alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy*, 1994, **14**, 579-585.
38. Mayo-Smith MF, Bernard D.— Late-onset seizures in alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*, 1995, **19**, 656-659.
39. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW.— Propylene glycol toxicity : a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. *Chest*, 2005, **128**, 1674-1681.
40. Horinek EL, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R.— Propylene glycol accumulation in critically ill patients receiving continuous intravenous lorazepam infusions. *Ann Pharmacotherapy*, 2009, **43**, 1964-1971.
41. Zar T, Graeber C, Perazella MA.— Recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. *Semin Dial*, 2007, **20**, 217–219.
42. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ.— Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985, **62**, 310-324.
43. Stewart R, Perez R, Musial B, et al.— Outcomes of patients with alcohol withdrawal syndrome treated with high-dose sedatives and deferred intubation. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, **13**, 248-252.
44. Hack JB, Hoffmann RS, Nelson LS.— Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicology*, 2006, **2**, 55-60.
45. Wong A, Benedict NJ, Lohr BR, et al.— Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. *Drug Alcohol Depend*, 2015, **154**, 296-299.
46. Löscher W, Rogawski MA.— How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*, 2012, **53**, 12-25.
47. Tangmose K, Nielsen MK, Allerup P, Ulrichsen J.— Linear correlation between phenobarbital dose and concentration in alcohol withdrawal patients. *Dan Med Bull*, 2010, **57**, A4141.

48. Young GP, Rores C, Murphy C, Dailey RH.— Intravenous phenobarbital for alcohol withdrawal and convulsions. *Ann Emerg Med*, 1987, **16**, 847-850.
49. Hendey GW, Dery RA, Barnes RL, et al.— A prospective, randomized, trial of phenobarbital versus benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med*, 2011, **29**, 382-385.
50. 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**, 724-730.
51. Hjermø I, Anderson JE, Fink-Jensen A, et al.— Phenobarbital versus diazepam for delirium tremens—a retrospective study. *Dan Med Bull*, 2010, **57**, A4169.
52. Rosenson J, Clements C, Simon B, et al.— Phenobarbital for acute alcohol withdrawal I: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *J Emerg Med*, 2013, **44**, 592-598.
53. Oks M, Cleven KL, Healy L, et al.— The safety and utility of phenobarbital use for the treatment of severe alcohol withdrawal syndrome in the medical intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 2018, doi: 10.1177/0885066618783947.
54. Tidwell WP, Thomas TL, Pouliot JD, et al.— Treatment of alcohol withdrawal syndrome : phenobarbital vs ciwa-ar protocol. *Am J Crit Care*, 2018, **27**, 454-460.
55. Lorentzen K, Lauritsen AØ, Bendtsen AO.— Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens. *Dan Med J*, 2014, **61**, A4807.
56. Sohraby R, Attridge RL, Hughes DW.— Use of propofol-containing versus benzodiazepine regimens for alcohol withdrawal requiring mechanical ventilation. *Ann Pharmacotherapy*, 2014, **48**, 456-461.
57. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, et al.— Propofol infusion syndrome in adults : a clinical update. *Crit Care Res Pract*, 2015, **2015**, 260385.
58. Robinson BJ, Robinson GM, Maling TJ, Johnson RH.— Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcohol Clin Exp Res*, 1989, **13**, 95-98.
59. Adinoff B.— Double-blind study of alprazolam, diazepam, clonidine, and placebo in the alcohol withdrawal syndrome : preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*, 1994, **18**, 873-878.
60. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, 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**, 414-422.
61. Mueller SW, Preslaski CR, Kiser TH, et al.— A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal. *Crit Care Med*, 2014, **42**, 1131-1139.
62. Bielka K, Kuchyn I, Glumcher F.— Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care*, 2015, **5**, 33.
63. VanderWeide LA, Foster CJ, MacLaren R, et al.— Evaluation of early dexmedetomidine addition to the standard of care for severe alcohol withdrawal in the icu : a retrospective controlled cohort study. *J Intensive Care Med*, 2016, **31**, 198-204.
64. Golbert TM, Sanz CJ, Rose HD, Leitschuh TH.— Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. *JAMA*, 1967, **201**, 99-102.
65. Mueller TI, Stout RL, Rudden S, et al.— A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 1997, **21**, 86-92.
66. de Beaurepaire R.— A review of the potential mechanisms of action of baclofen in alcohol use disorder. *Front Psychiatry*, 2018, **9**, 506.
67. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, et al.— Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med*, 2006, **119**, 276.
68. Lyon JE, Khan RA, Gessert CE, et al.— Treating alcohol withdrawal with oral baclofen : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hosp Med*, 2011, **6**, 469-474.
69. Girish K, Vikram Reddy K, Pandit LV, et al.— A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*, 2016, **39**, 72-80.
70. Pinto E.— L'alcool-dépendance : une prise en charge efficace est réellement possible. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 294-299.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Gensburger, Service des Urgences, CHU Liège, Belgique.
Email : M.Gensburger@chuliege.be