

RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DES TOXICOMANIES AUX OPIACÉS

J. REGGERS (1), M. ANSSEAU (2)

RÉSUMÉ : Depuis une vingtaine d'années, les progrès scientifiques ont révolutionné notre manière de conceptualiser la dépendance aux opiacés et les différentes prises en charge possibles. La toxicomanie est une maladie chronique traitable si le traitement est convenablement appliqué et individualisé aux besoins spécifiques du patient. Il existe en effet une panoplie de traitements permettant de réduire efficacement la prise de toxiques, de gérer l'appétence, de prévenir les rechutes et de permettre aux patients de retrouver un fonctionnement social adéquat. Un traitement de la toxicomanie s'inscrira dans une perspective médico-psycho-sociale au long cours.

PRACTICE GUIDELINES IN THE TREATMENT OF OPIATES ADDICTION SUMMARY : Over the past 20 years, scientific progress have revolutionised our understanding of the nature of opiate addiction and its various possible treatments. Addiction is a chronic illness treatable if the treatment is well-delivered and tailored to the needs of the particular patient. There is indeed an array of treatments that can effectively reduce drug use, help manage drug cravings, prevent relapses and restore people to productive social functioning. The treatment of drug addiction will be part of a long-term, medical, psychological and social perspective.

KEYWORDS : *Opiates - Addiction - Treatment - Guidelines*

INTRODUCTION

Aux Etats-Unis, plus des deux tiers des personnes atteintes d'une dépendance consultent un service d'urgence, un médecin généraliste ou un spécialiste endéans les six mois pour une aide médicale urgente (1). Malheureusement, il semblerait que la plupart des médecins évitent d'aborder les problèmes de toxicomanie avec leur patient. Ceci serait principalement dû à la conception largement répandue selon laquelle le traitement des dépendances n'est pas efficace (2).

La toxicomanie est une pathologie multimodale (1-8). L'utilisation chronique d'opiacés illégaux entraîne une diminution du fonctionnement social, professionnel, scolaire, familial et parental. Des problèmes de comorbidité sur le plan médical, psychiatrique et légal sont fréquents. Les pathologies médicales peuvent être liées : a) à l'utilisation de seringues non stériles lors de l'injection (infections multiples, HIV+, hépatites, abcès, etc.); b) à une prise en charge personnelle déficitaire et à des conditions de vie défavorables (tuberculose, malnutrition, carences diverses etc.); c) au style de vie spécifique des personnes fréquentant la scène de la drogue (traumatismes crâniens, fractures, blessures diverses, etc.); d) aussi bien qu'à des troubles psychiatriques comorbides (troubles anxieux, affectifs parfois psychotiques, primaires ou secondaires). En outre, la plupart des patients dépendants des opiacés utilisent aussi d'autres substances telles l'alcool, la cocaïne, des anxiolytiques, des sédatifs, des hypnotiques ou d'autres substances psychoactives dont ils sont parfois aussi dépendants.

Depuis des décennies, la dépendance aux opiacés était envisagée comme un problème de

motivation, de volonté ou de force de caractère. Depuis peu, elle est reconnue comme une maladie chronique du système nerveux central. Différents arguments viennent étayer cette thèse : a) une histoire médicale consistante faite de signes et de symptômes identiques chez des patients dépendants différents quant à leurs antécédents culturels, ethniques et socioéconomiques; b) une tendance importante à rechuter après de longues périodes d'abstinence; c) la présence d'un phénomène de *craving* (une appétence irrépressible et une compulsion dans la prise d'opiacés) qui induit la persévérance d'une consommation malgré des répercussions sociales dramatiques chez des patients présentant une motivation à arrêter maintes fois exprimée et démontrée; d) finalement, la présence de changements physiopathologiques cérébraux après une exposition continue aux opiacés (2, 3, 5, 6, 8-12).

Le DSM-IV (13) définit la dépendance aux opiacés par la présence d'une tolérance (adaptation à une exposition répétée à une drogue de manière telle que la réponse pharmacologique est diminuée), par la manifestation d'une symptomatologie de sevrage lors de l'arrêt ou de la diminution significative de la prise de drogue, et, enfin, par une consommation continuée de drogue malgré les conséquences somatiques, psychologiques et sociales extrêmement dommageables que cette consommation entraîne.

L'héroïne est une drogue largement utilisée dans les pays européens. En Belgique (14) la prévalence estimée se situerait aux alentours de 0,2 %. Selon les régions du pays, l'héroïne est plus volontiers injectée, inhalée ou fumée (15).

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Les traitements dont l'abstinence est le but immédiat ont montré leur efficacité mais malheureusement, seule une minorité des patients restent abstinents. Une étude longitudinale a montré

(1) Chercheur FRSM, (2) Chargé de Cours et Chef de Service, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale.

qu'au terme d'un suivi de 24 ans, 28 % des patients étaient décédés, 29 % étaient restés abstinents, 23 % présentaient des tests d'urine positifs et 18 % étaient emprisonnés (16). Les approches psycho-sociales ont aussi montré leur efficacité. Les taux d'abstinence dans la plupart des études de ce type variaient entre 10 et 20 % (17).

Schématiquement, le traitement de la dépendance aux opiacés est constitué de trois parties : une période optionnelle de maintenance par agonistes opiacés préalable au sevrage, une phase de sevrage et une phase de prévention de la rechute.

Il a été montré de nombreuses fois qu'un bon pronostic ne dépendait pas de la quantité de drogue prise au moment de l'entrée en traitement ou au moment du sevrage mais bien de la sévérité des troubles médico-psycho-sociaux associés (6).

La connaissance des comorbidités psychiatriques, dont l'usage problématique concomitant de psychotropes et les conditions sociales, familiales et judiciaires, orientera le choix du traitement.

Le sevrage en première intention est à réserver aux individus motivés, présentant une stabilité affective satisfaisante, un environnement social, professionnel ou familial protecteur. L'usage problématique de psychotropes devra être résolu avant la phase de désintoxication. Une surveillance accrue sera portée sur les patients présentant une comorbidité psychiatrique s'il n'y a pas de possibilité de connaître la préexistence du trouble psychiatrique sur la dépendance. En effet, il est reconnu que la prise de drogue peut souvent être considérée comme un phénomène d'automédication (2). Dans le cas où des troubles psychiatriques dont l'apparition coïncide avec les symptômes de dépendance et ne se résolvent pas spontanément après une cure de désintoxication, une prise en charge psychiatrique est nécessaire.

Face à cette hétérogénéité des problématiques en présence, on comprend dès lors qu'en fonction de l'état des patients, diverses stratégies de traitement soient utilisées.

LES PROGRAMMES DE MAINTENANCE PAR AGONISTES OPIACÉS

Ces programmes s'inscrivent dans ce que l'on appelle communément les programmes de réduction des risques (*Risk Reduction*) ou de réduction des dommages (*Harm Reduction*). Le but initial de l'utilisation d'agonistes opiacés est de réduire les conséquences de la toxicomanie tant au niveau sanitaire, social que judiciaire. Ces programmes ont donc comme objectif de

permettre au patient de retrouver un fonctionnement médical, social et psychologique le préparant au sevrage.

Pour ce type de programme, la *recommandation majeure* est de ne pas limiter l'intervention à la seule prescription d'un agoniste quelconque mais bien d'assortir cette prescription d'une prise en charge médico-psycho-sociale adéquate (3, 5-8, 18-21). Cette recommandation a été rappelée lors de la Conférence de Consensus du 8 octobre 1994 organisée à l'initiative du Ministre de la Santé Publique de l'époque J. Santkin.

Dans ce cadre, différents agonistes opiacés ont été et sont encore utilisés : la méthadone, le dextromoramide (Palfium®), le LAAM (lévo-alpha-acétylméthadol), la buprénorphine (Temgesic®), la morphine, le sulfate de morphine (MS Contin®) et l'héroïne.

Trois substances seulement ont démontré une efficacité satisfaisante : la méthadone, le LAAM et la buprénorphine. Le sulfate de morphine, principalement utilisé en Autriche, n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation (22).

La morphine per os (23) ou injectable (24, 25), le dextromoramide (26) ne sont pas considérés comme suffisamment efficaces. Les programmes utilisant l'héroïne nécessitent encore quelques études contrôlées. Cette question très controversée, particulièrement après l'expérience suisse (27), trouvera sans doute réponse dans l'étude hollandaise en cours (26) et dans les études belges (28), espagnoles, allemandes et anglaises programmées pour les années à venir. Néanmoins, l'expérience suisse a mis en évidence l'innocuité de la délivrance d'héroïne sous prescription médicale selon un protocole strict. Elle a en outre montré des gains substantiels pour la population de patients sous étude au niveau somatique, psychologique et social. L'utilisation de ces quatre dernières substances avait pour principal but d'inclure dans les programmes de traitement des usagers très désinsérés, non demandeurs d'une désintoxication, d'une maintenance à la méthadone ou bien qui avaient échoué à de multiples reprises dans des programmes conventionnels.

La durée de la maintenance est une variable particulièrement cruciale : aussi courte que possible et aussi longue que nécessaire afin de permettre au patient de réunir les conditions médico-psycho-sociales nécessaires à une désintoxication et surtout au traitement essentiel de prévention de la rechute. Cette durée peut varier de quelques mois à plusieurs années. La substitution avec une substance sûre comme la méthadone, le LAAM ou la buprénorphine peut être

un objectif primaire honorable en ce qu'il conduit à une réduction de la morbidité et de la mortalité des patients (3, 6, 18).

La méthadone

La méthadone (Mephenon®) est principalement un agoniste des récepteurs opiacés μ_1 et μ_2 (dont les effets secondaires sont entièrement bloqués en cas d'intoxication par un antagoniste comme la naloxone - Narcan®). Elle a un effet analgésique évident et un potentiel d'abus considérable. Elle présente cependant un potentiel de dépendance moins important que l'héroïne, mais de plus longue durée et une tolérance croisée à cette dernière. La très longue demi-vie de la méthadone (supérieure à 24 heures en administration répétée) permet une délivrance quotidienne unique. Elle présente comme caractéristique de ne pas engendrer d'état euphorique (flash).

Ses effets secondaires - transpiration excessive, constipation, baisse de la libido, myosis, certaines perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire, perturbations thyroïdiennes (rares), troubles du sommeil et de l'appétit (rares), troubles de concentration et somnolence diurne (si surdosage) - disparaissent habituellement endéans les 6 premiers mois d'utilisation, excepté la constipation et la transpiration.

Une attention particulière sera portée chez le sujet âgé, l'insuffisant respiratoire, rénal, hépatique ou surrénalien. L'hypothyroïdie, l'existence d'une hypertrophie prostatique doivent être prises en compte. Il n'y a aucune autre contre-indication spécifique (présence d'une polytoxicomanie, d'une pathologie psychiatrique ou d'une grossesse*) à l'entrée dans un tel programme à l'exception de celles prévues dans les législations des différents pays et des précautions médicales détaillées ci-après.

Les cadres thérapeutiques dans lesquels la méthadone peut être délivrée au patient varient considérablement selon les pays. En Belgique, la Conférence de Consensus de 1994 recommande que le traitement à la méthadone ne soit accessible qu'aux patients d'au moins 18 ans présentant des antécédents avérés de dépendance d'au moins un an. La délivrance quant à elle se fait presque exclusivement en pharmacie sous forme d'un sirop; la méthadone ne peut que rarement être emportée sous forme de comprimés.

La grande majorité des études montre que les programmes de maintenance à la méthadone

atteignent leurs objectifs : rétention dans le traitement, réduction de la consommation d'héroïne, de la mortalité, du risque de séropositivité et d'hépatites, et diminution des activités criminelles (1, 3, 8).

Outre les conditions psycho-sociales favorables rappelées plus haut, les conférences de consensus et les guidelines (3-8, 20) attirent l'attention sur le fait que la plupart des échecs des programmes méthadone sont essentiellement dus à un sous-dosage chronique des patients.

La dose initiale est déterminée en fonction du degré de dépendance du patient. Les doses initiales sont généralement de 20 à 30 mg et sont augmentées progressivement jusqu'à la disparition du syndrome de manque. Cette mise en route du programme peut prendre parfois une dizaine de jours (tableau I).

TABLEAU I. POSOLOGIES DE MÉTHADONE.

Dose initiale	20 à 40 mg
Adaptation posologique (début)	± 5 à 10 mg, chaque 3 - 24 heures
Adaptation posologique (fin)	± 5 à 10 mg, chaque 3 - 10 jours
Maintien	80 $\pm$ 20 mg

Dans les programmes méthadone, une dose quotidienne de 50 ou 60 mg est généralement recommandée, mais la tolérance au produit varie considérablement d'un individu à l'autre. Il est néanmoins clair qu'en aucun cas une posologie inférieure à 50 mg ne saurait être efficace. Diverses études ont largement montré qu'un dosage satisfaisant, de 80 mg $\pm$ 20 mg jusqu'à 120 mg, selon les patients, permettait de rencontrer les objectifs des programmes de maintenance : la consommation de drogues illégales est, par exemple, inversement proportionnelle à la posologie de la méthadone. Son utilisation requiert une surveillance adéquate afin d'éviter tout surdosage (dépression respiratoire potentielle).

Les conférences de consensus sur le sujet et les guidelines mettent aussi en évidence la sous-utilisation des mesures de concentrations plasmatiques. Il a été, en effet, largement montré qu'un bon pronostic dans ce type de traitement reposait non pas sur la seule quantité de méthadone prescrite, mais plutôt sur la concentration plasmatique du produit (une concentration minimum de 150 ng/ml est jugée nécessaire pour obtenir un état d'équilibre; la moyenne optimale se situerait aux alentours de 400 ng/ml). Or, c'est une évidence reconnue qu'il y a des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides (29). Pour cette dernière catégorie, il est généralement recommandé d'augmenter la dose et de la fractionner en deux prises quotidiennes au lieu d'une seule. Par ailleurs, considérant le coût élevé d'analyses de concentration plasmatique

* Le traitement de la femme enceinte dépendante des opiacés est complexe et ne sera pas détaillé dans cet article.

répétées, il est recommandé au prescripteur d'analyser correctement la présence d'une symptomatologie de sevrage (le patient baille, renifle, larmoie, frissonne; ses pupilles sont dilatées), voire de pratiquer un test de métabolisation (test au dextrométorphan - Romilar®).

Compte tenu de l'objectif des programmes de maintenance, des traitements pharmacologiques adjuvants sont le plus souvent nécessaires. En outre, de nombreuses personnes dépendantes consomment en plus des morphiniques, des benzodiazépines, de la cocaïne et très fréquemment de l'alcool. Il est donc nécessaire de tenir compte des différentes interactions pharmacologiques. Dès lors, afin de rencontrer l'objectif de la dose nécessaire, mais non dangereuse, il est recommandé que les entretiens cliniques de base et de suivi évaluent correctement les substances prises par le patient.

Pour les médications adjuvantes (2-6, 8, 11, 19, 20, 30), il est recommandé d'effectuer une bonne surveillance clinique, voire d'éviter l'interaction de la méthadone avec diverses substances (tableau II).

LAAM

Le lévo-alpha-acétylméthadol (LAAM) a été introduit dans la pratique clinique aux USA en 1993. A l'heure actuelle, il est enregistré en Belgique, mais n'est pas encore disponible sur le marché. Le LAAM agit principalement sur les récepteurs opiacés μ et a donc les mêmes propriétés que la morphine : présence d'une dépendance et d'un syndrome d'abstinence d'apparition lente et assez peu marqué. Le LAAM, à ne pas confondre avec "une forme retard de la méthadone", présente un début d'action plus lent que la méthadone mais une durée d'action supérieure (72 heures). La substance peut être administrée per os, par voie parentérale ou sous-cutanée. Il peut être délivré trois fois par semaine (70-100 mg avec un maximum de 120 mg). Un des avantages potentiels du LAAM sur la méthadone est sa longue demi-vie, la lenteur d'apparition de ses effets et sa prise trihebdomadaire. Même si le LAAM a été étudié depuis plus de 20 ans, son intérêt en clinique pour certains groupes de patients toxicomanes reste peu clair mais, comme pour la méthadone, son efficacité croît de manière dose-dépendante. De

TABLEAU II. INTERACTIONS AVEC LA MÉTHADONE.

Nom Générique	Action / utilisation	Exemples
<i>A. Substances pouvant précipiter une symptomatologie de sevrage</i>		
Naloxone et dérivés	Antagoniste des opiacés	Narcan®, Nalorex®, Valtran®
Tramadol	Analésique	Contramal®, Dolzam®
<i>Antidouleurs avec une action antagoniste des opiacés</i>		
Buprénorphine	Agoniste - antagoniste	Temgesic®
Pentazocine	Analésique central	Fortal®
<i>B. Substances pouvant majorer une dépression respiratoire</i>		
Codéine	Agoniste morphinique, antitussif	Neo-Codion®
Dihydrocodéine	Agoniste, analésique	Codicontin®
Dextropropoxyphène	Analésique	Depronol®, Dystalgique®, Yamalen New®
<i>Morphiniques majeurs : Dextromoramide (Palfium®), Morphine (hcl) (Spasma®, Stellophine®), Morphine Sulfate (MS Contin®)</i>		
<i>Benzodiazépines en doses supratherapeutiques entraînant un risque par toxicité cumulée</i>		
<i>C. Substances entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone ou de ses effets</i>		
Séobarbital	sédatifs et hypnotiques	Bellanox®, Octonox®, Vesparax®
Carbamazépine	Antiépileptique	Tégrétol®
Ethanol	En utilisation chronique	
Phénobarbital	Antiépileptique et hypnotique / sédatif, utilisé aussi en association	Dystonal®, Gardenal®, Gratusminal®, Hypnone®, Spasmosedine®, Epirophane®
Phénytoïne	Antiépileptique	Di-Hydran®, Epanutin®, Mathoine®, Vethoine®
Rifampicine	Antituberculeux	Rifadine®, Rimactan®
Rifamicine	Antibiotique	Rifamycine®, Rifocine®
Acidifiants urinaires		
Acide ascorbique	Vitamine C (si doses importantes)	
<i>D. Substances entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone ou de ses effets</i>		
Amitriptyline et dérivés	Antidépresseur	Redomex®, Triptyzol®
Cimétidine	Anti-ulcéreux	Nuardin®, Tagamet®
Ethanol	En utilisation aiguë	
Fluvoxamine	Antidépresseur	Floxyfral®
Fluoxétine	Antidépresseur	Prozac®
Kétoconazole	Antimycosique	Nizoral®
Alcalinisants urinaires		
<i>E. Substances dont la pharmacocinétique peut être altérée par la méthadone</i>		
Désipramine	Antidépresseur	Pertofran®
Zidovudine	Antirétroviral	Retrovir®

plus, cette molécule, pouvant être utilisée en première ou en seconde intention, semble bien indiquée lorsqu'un patient sous traitement méthadone a le désir d'espacer les visites. Des cas de surdosage ont été rapportés, principalement dus à une association de psychotropes. Les risques sont importants lors d'une association avec l'alcool, les benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC.

La buprénorphine

La buprénorphine (Temgesic®) est un puissant analgésique opioïde qui pourrait constituer une alternative aux autres agonistes des récepteurs opiacés. Pharmacologiquement, la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . Une dose de buprénorphine de 0,5 mg correspond à une dose de 10 mg de morphine. La buprénorphine peut se prendre par voie intraveineuse, intramusculaire ou sublinguale. La dose requise pour le traitement des toxicomanies est comprise entre 4 et 16 mg par jour. Malgré un nombre d'études importantes, sa place dans le traitement des dépendances aux opiacés reste encore à définir même si elle semble aussi efficace que la méthadone. Des hauts dosages de l'ordre de 12 mg seraient plus efficaces que des dosages plus bas de l'ordre de 4 mg dans la réduction de la prise de drogues illicites. Cette substance a été introduite en France en 1995 sous le nom de Subutex® et est préconisée en sublingual par le Ministère français de la Santé.

Conclusion

La maintenance par agonistes opiacés est utile pour réduire la mortalité, la morbidité, la consommation de substances illicites et la criminalité. La méthadone reste la substance de choix jusqu'à ce qu'un nombre suffisant d'études contrôlées vienne confirmer l'efficacité des autres substances. Dans ce cadre, une communication présentée en mars 1999 à l'*American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics* (31) a comparé de manière contrôlée, pour la première fois, la méthadone à faible et à forte doses, le LAAM et la buprénorphine, et a conclu à une efficacité équivalente dans le traitement de la dépendance aux opiacés. La seule différence émergeante dans les critères choisis était celle bien connue entre une dose faible de méthadone et les 3 autres modalités (haute dose de méthadone, buprénorphine et LAAM).

LES TECHNIQUES DE SEVRAGE

En général, la désintoxication seule ne peut être considérée comme un traitement adéquat

pour la dépendance aux opiacés si elle n'est pas accompagnée d'un programme de prévention de la rechute (1, 3, 5, 6). Outre quelques procédés discutables comme l'acupuncture et l'utilisation d'une sédation forte à base de barbituriques ou de benzodiazépines, cinq techniques principales de sevrage sont généralement utilisées : a) une diminution brutale des opiacés avec utilisation d'agonistes adrénergiques, b) sur base d'une substitution à la méthadone, une diminution progressive de celle-ci; c) sur base d'une substitution à la buprénorphine, une diminution progressive ou brutale de celle-ci; d) le système clonidine - naltrexone; e) le sevrage ultrarapide sous anesthésie générale.

Sevrage assisté par agonistes adrénergiques alpha-2

Ce type de traitement est le plus connu et le plus utilisé dans le traitement des dépendances aux opiacés. Il repose sur le principe d'une diminution brutale des opiacés et sur l'hypothèse d'une implication du locus coeruleus dans la manifestation de la symptomatologie de sevrage. Cette dernière est efficacement bloquée par la clonidine (Catapressan®), un antihypertenseur à action centrale, agoniste adrénergique alpha-2. La durée du sevrage est généralement de 4-6 jours en hospitalisation pour une dépendance à l'héroïne et de 10-14 jours pour la méthadone. Il n'y a pas de contre-indications majeures à cette technique si ce n'est celles liées à l'emploi de la clonidine : présence de problèmes cardiaques aigus et chroniques, d'insuffisances métaboliques et rénales ou encore une hypotension modérée ou sévère. L'emploi de la clonidine engendre deux désavantages majeurs : a) celui de ne pas renverser tous les symptômes du sevrage comme l'insomnie et les douleurs musculaires (une médication complémentaire est nécessaire), b) la présence d'effets secondaires comme la sédation et l'hypotension. Malgré ces difficultés, la technique est réalisable en externe. Par ailleurs, cette méthode présente comme avantage sur la suivante de permettre l'installation d'un programme de maintenance à la naltrexone, d'éviter le rebond post-méthadone et de ne pas provoquer de tolérance ou de dépendance physique.

Depuis peu, un autre agoniste adrénergique, la lofexidine (Britoflex® UK, actuellement non disponible en Belgique), est utilisé dans cette technique. Il présente l'avantage que l'hypotension n'est plus un risque en cas de sevrage en ambulatoire. Cette technique est particulièrement recommandée en cas de dépendances à l'héroïne débutantes.

Substitution à la méthadone

Contrairement aux programmes de maintenance, les programmes de substitution visent *directement* le sevrage à court terme. Dans ce cas-ci, il est recommandé dans les guidelines référencés plus haut de stabiliser le patient rapidement autour d'une dose allant de 10 à 40 mg de méthadone. Lorsque le patient est stabilisé à la dose adéquate, une diminution progressive de l'ordre de 5 mg par jour peut commencer. Une cure en hospitalisation peut durer plus ou moins 7 jours si le patient était dépendant d'opiacés à courte durée d'action comme l'héroïne. Dans le cas d'une dépendance à la méthadone, la diminution dure parfois 6 mois. Si le patient n'est pas suffisamment motivé lors de cette phase, les taux de rechute avant la complétion de la cure avoisinent les 80 à 90 %.

Substitution à la buprénorphine

Le principe est le même que la substitution à la méthadone. Ce traitement présente l'avantage, lorsqu'il est combiné au premier, de permettre l'induction d'une maintenance à la naltrexone. En outre, le sevrage est plus rapide que le précédent et provoque une symptomatologie de sevrage nettement atténuée lors de diminutions rapides.

Sevrage rapide clonidine - naltrexone

La naltrexone est donnée chez des patients prétraités avec de la clonidine. Le sevrage est considéré comme relativement rapide. Ce type de sevrage est particulièrement intéressant pour des personnes qui seront incluses dans un traitement de maintenance par antagonistes des opiacés. Néanmoins, le patient doit être surveillé par monitoring pendant les 8 premières heures du sevrage. Cette technique a subi de multiples adaptations afin de réduire au maximum le temps de sevrage et aussi de pouvoir être exportée en traitement ambulatoire. Il n'existe que peu de données relatives à l'innocuité de la technique ambulatoire qui est pratiquée depuis peu en Espagne du nord pour des raisons essentiellement économiques.

Sevrage ultrarapide sous anesthésie générale

Cette technique découle de la précédente. Elle s'adresse aussi prioritairement aux patients se dirigeant vers un programme de maintenance par antagoniste. Le patient est soumis à une anesthésie générale profonde avant l'administration d'antagonistes opiacés, d'abord la naloxone; puis la naltrexone. Il reçoit une médication complémentaire afin d'éviter tous les inconvénients mineurs résiduels de la symptomatologie de sevrage. Cette technique a pour

objectif de rendre le sevrage réalisable et effectif, d'une part, et, d'autre part, de diminuer au maximum le temps d'hospitalisation pour les patients encore bien insérés dans la vie active. Ses risques sont ceux de l'anesthésie générale. A l'heure actuelle, il n'y a aucune mort à déplorer pendant la phase de désintoxication proprement dite. Par contre, le programme de maintenance par antagoniste présente des contre-indications spécifiques.

Conclusion

Les différentes procédures existantes diffèrent dans leurs objectifs visant ou non la mise en place d'une phase de maintenance par antagonistes. Elles reflètent aussi les changements épistémologiques dans la conception des toxicomanies reconnaissant au patient le droit de souffrir le moins possible pendant la période la plus courte possible. Une revue détaillée (32) des techniques de sevrage rapide (9 études) et ultrarapide (12 études) conclut à l'impossibilité d'une évaluation correcte par manque de rigueur scientifique dans les études proposées (absence le plus souvent de groupe contrôle) et absence ou faiblesses de rapports de suivi malingres et de trop courte durée (17 études sur 21). Les auteurs concluent à la nécessité d'une étude comparant ces techniques aux autres. Deux revues systématiques du groupe Cochrane sont programmées pour les mois à venir afin d'évaluer le sevrage assisté par agonistes adrénergiques dans la dépendance à la méthadone et les opiacés à courte durée d'action (33, 34).

LA PRÉVENTION DE LA RECHUTE

Toutes les études, guidelines et conférences de consensus (1-4, 6-9, 11, 16-18, 33, 35) s'accordent à dire que la rechute est presque entièrement sous la dépendance du phénomène de *craving*. Une prise en charge multimodale et fréquente, dès les premières phases du traitement, est une nécessité afin d'atteindre ce but qu'est l'abstinence.

Les prises en charges psychothérapeutiques et psycho-sociales sont nombreuses et variées. Les psychothérapies de type cognitivo-comportemental ont la préférence des anglo-saxons (2-4, 6), mais à ce jour, aucune étude ne vient étayer ce choix.

Au niveau pharmacologique, la naltrexone (Nalorex®) est utilisée depuis le début des années 70 comme agent de maintien. La posologie préconisée est de 50 mg par jour ou de ± 100 mg trois fois par semaine pendant une durée minimale de 6 mois. Ce type de traitement peut avoir des conséquences létales (overdose) lorsque le patient arrête le traitement pour

reconsommer des opiacés (en cause, un phénomène d'*up-regulation* des récepteurs).

Traitement de choix dans la prévention de la rechute, utilisé principalement après des cures de sevrages rapides et ultrarapides (dont c'est le but premier), l'indication de la naltrexone se limite aux patients hautement motivés, présentant une insertion socioprofessionnelle et un entourage familial et personnel soutenant.

Son efficacité reste discutée. Une revue systématique récente (35) ne parvient pas à préciser son efficacité par rapport à des traitements psychothérapeutiques cognitivo-comportementaux. Cela est principalement dû, selon l'auteur, à l'hétérogénéité des études, à la présence de biais méthodologiques et au manque de rigueur de la communauté clinique de ce champ peu habituée au recueil systématique de données de type épidémiologique. L'auteur reconnaît l'utilité et l'efficacité de cette substance pour la catégorie de patients bien spécifique décrite ci-dessus.

CONCLUSION

Comparées aux traitements des maladies chroniques telles le diabète, l'hypertension ou l'asthme, les stratégies de traitement de la dépendance, dans les limites décrites, peuvent être considérées comme efficaces. En effet, l'utilisation de drogue est diminuée de 40 à 60 % pendant et après un traitement. Les infections de type HIV ont aussi été réduites d'un facteur 6 chez les patients en traitement. La possibilité de trouver un emploi augmente de 40 % après traitement. Malgré la diversification des techniques dans les différentes phases, un travail important reste à effectuer dans l'évaluation des différents programmes. Par ailleurs, face à ces excellents résultats, l'efficacité d'un traitement de la dépendance dépend toujours de l'ampleur et de la nature des problèmes présentés par le patient et du degré de motivation et d'engagement de ce dernier dans le processus thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Society of Addiction Medicine.— Public policy statement on screening for addiction in primary care settings (revised by the ASAM Board of Directors). <http://www.asam.org/ppol/screen.htm>, 1997.
2. Leshner AI.— Science-based views of drug addiction and its treatment. *JAMA*, 1999, **282**, 1314-1316.
3. Fogel BS, Shellow R, Binder R, et al.— Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders : alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry*, 1995, **152** (11S), 5-59.
4. Bertschy G.— *Pratique des traitements à la méthadone*. Masson, Paris, 1995.
5. Fédération Française de Psychiatrie.— Conférence de consensus des 23 et 24 Avril 1998 : modalités de sevrage des toxicomanes dépendants des opiacés. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr>, 1998.
6. NIH Consensus Conference.— Effective medical treatment of opiate addiction. *JAMA*, 1998, **280**, 1936-1943.
7. Parrino MW.— *Traitement à la méthadone : manuel américain*. Editions Médecine et Hygiène, Genève, 1994.
8. Pinoit J-M, François I.— *Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés*. Masson, Paris, 1997.
9. Koob GF, Le Moal M.— Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 1997, **278**, 45-51.
10. Leshner AI.— Science is revolutionizing our view of addiction and what to do about it. *Am J Psychiatry*, 1999, **156**, 1-3.
11. O'Brien CP.— A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science*, 1997, **278**, 66-70.
12. Nestler EJ, Aghajanian GK.— Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 1997, **278**, 58-63.
13. American Psychiatric Association.— *Diagnostic and statistical manual of the mental disorders* (4th ed.). APA, Washington DC, 1994.
14. Ledoux X, Preumont C, Bils L.— *Estimation du nombre d'usagers d'opiacés dans la Communauté Française de Belgique*. Notes épidémiologiques n°1. CCAD, Bruxelles, 1999.
15. Bils, L, Preumont, C.— *Les assuétudes en Belgique et en Communauté française : synthèse des données épidémiologiques et de recherches en prévention, 3^{ème} rapport, Années 1993 à 1996*. CCAD, Bruxelles, 1998.
16. Hser Y, Anglin MD, Powers K.— 24 year follow-up of California narcotic addicts. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, **50**, 577-584.
17. Maddux JF, Desmond DP.— Methadone maintenance and recovery from opioid dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 1992, **18**, 63-74.
18. National Institute on Drug Abuse.— *Principles of drug addiction treatment : a research-based guide*. NIH Publication N° 99-4180, 1999.
19. Parrino MW.— Status report from the American Methadone Treatment Association. *J Psychoactive Drugs*, 1994, **26**, 117-118.
20. Parrino MW.— *State methadone maintenance treatment guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services, Centre for Substance Abuse Treatment, Rockville, Maryland, 1992.
21. Cellule Drogues de l'Université de Liège.— *La méthadone : une réflexion interdisciplinaire*. Cellule Drogues de l'Université de Liège, A. Noirfalise (eds), Liège, 1992.
22. Fisher G, Presslich O, Diamant K, et al.— Oral morphine-sulphate in the treatment of opiate dependent patients. *Alcoholism*, 1996, **32**, 35-43.
23. van Brussel GHA.— Le programme de distribution de morphine à Amsterdam : expériences pratiques, in Rihs-Middel M, Clerc J, Stamm R (eds), *La prescription de stupéfiants sous contrôle médical : Recueil d'études et d'expériences*. OFSP, Genève, 1995.
24. Derks J. — La distribution de morphine injectable à Amsterdam : évaluation, in Rihs-Middel M, Clerc J, Stamm R (eds), *La prescription de stupéfiants sous*

- contrôle médical : Recueil d'études et d'expériences.* OFSP, Genève, 1995.
25. Uchtenhagen, A.— *Essais de prescription médicale de stupéfiants, rapport final des mandataires de la recherche, Rapport de synthèse.* Uchtenhagen A, Gutzwiller, F, Dobler-Mikola, A (eds). Zurich, Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zurich und Institut Sozial und Präventivmedizin der Universität Zurich, 1997.
 26. Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.— *Investigating the medical prescription of heroin; a randomized trial to evaluate the effectiveness of medically co-prescribed heroin and oral methadone, compared to oral methadone alone in chronic, treatment-refractory heroin addicts.* CCDH, Utrecht, 1997.
 27. Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, Steffen T, et al.— *Prescription of narcotics for heroin addicts : main results of the Swiss National Cohort Study.* Karger, Basel, 2000.
 28. Reggers J, Ansseau M, Born M, Lemaître A.— *Protocole clinique : délivrance d'héroïne sous contrôle médical.* Université de Liège, Service de Psychiatrie, Liège, 1998.
 29. Eap CB, Bertschy G, Baumann P.— High interindividual variability of methadone enantiomer blood levels to dose ratios. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, **55**, 89-90.
 30. Gregg CR.— Drug interactions and anti-infective therapies (reviews). *Am J Med*, 2000, **106**, 227-237.
 31. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, et al.— First randomized controlled (RCT) trial of Methadone (M), Levomethadyl Acetate (LAAM) and Buprenorphine (BUP) in Opioid Dependence Treatment. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, **65**, 145
 32. O'Connor PG, Kosten TR.— Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques (review). *JAMA*, 1998, **279**, 229-234.
 33. Gowing L, Ali R, White J.— *Combined use of opioid antagonists and adrenergic agonists for withdrawal from heroin and other short acting opiates in opioid dependence* [Protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1999, 4
 34. Gowing L, Ali R, White J.— *Combined use of opioid antagonists and adrenergic agonists for methadone withdrawal in opioid dependence* [Protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1999; 4.
 35. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A.— *Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence* (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 1999, 4.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à M. J. Reggers, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU Sart Tilman B 35, 4000 Liège.