

LE SEVRAGE ULTRA-RAPIDE DES TOXICOMANES AUX OPIACÉS SOUS ANESTHÉSIE GÉNÉRALE : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES DU PROTOCOLE LIÉGEOIS (1)

E. PINTO (2), J. REGGERS (3), M. DELHEZ (4), S. FUCHS (5), I. VENNEMAN (6), M. LAMY (7), M. ANSSEAU (8)

RÉSUMÉ : De nombreux travaux soulignent les avantages en termes d'abstinence de la réalisation d'un blocage des récepteurs opiacés (ORB) par l'intermédiaire d'une désintoxication rapide sous anesthésie générale (RODA) chez des patients dépendants aux opiacés. Néanmoins, la littérature ne fournit pas d'études prospectives à ce sujet et les résultats à long terme d'une telle technique sont peu nombreux. Dans le but d'évaluer le taux d'abstinence à long terme chez des patients ayant bénéficié d'un ORB par l'intermédiaire d'un RODA, le Service de Psychiatrie du CHU de Liège a entamé un protocole en mars 1999. A ce jour, 45 patients ont été évalués (âge moyen : 29 ± 5 ans), dont la durée moyenne de dépendance aux opiacés était de 8 ± 4 ans. La plupart présentaient une co-dépendance héroïne-méthadone; 42,2 % d'entre eux ont été inclus, tandis que 31,1 % n'ont pas poursuivi la procédure d'inclusion jusqu'à son terme et que 27,7 % ont été exclus du protocole. Aucun des patients ayant bénéficié de la technique n'a présenté de symptômes de sevrage sévères. A six mois, le taux d'abstinence était de 67 % et de 46 % à un an. Ces résultats préliminaires suggèrent l'intérêt de la technique chez des patients soigneusement sélectionnés.

ULTRA-RAPID OPIATE DETOXIFICATION UNDER GENERAL ANAESTHESIA : PRELIMINARY RESULTS OF THE LIEGE TRIAL
SUMMARY : Many studies support the hypothesis of a substantial benefit in inducing an Opiate Receptor Blockade through a Rapid Opiate Detoxification under general Anaesthesia (RODA) in opiate dependent patients. However, prospective studies and long term evaluation of the technique are lacking. In order to evaluate long-term abstinence rates after a RODA among a sample of opiate addicts, a study was started in March 1999 at the University of Liège. To date, 45 patients were evaluated (mean age : 29 ± 5 years) with a mean opiate dependence duration of 8 ± 4 years. Most of them were both heroin and methadone dependent; 42.2% of them were included while 31.1 % did not complete the whole inclusion procedure and 26.7 % were excluded. None experienced severe withdrawal symptoms. At six months, abstinence rate was 67 % and 46 % at one year. These preliminary results suggest the interest of the procedure in carefully selected patients.
KEYWORDS : *RODA - Opiate withdrawal - Naltrexone - Anaesthesia - Opiate dependence*

INTRODUCTION

La dépendance aux opiacés est un trouble biopsychosocial marqué par un cycle rémission-rechute important, pouvant entraîner une altération profonde du fonctionnement social, professionnel et familial. Par ailleurs, des problèmes de comorbidité, tant médicale que psychiatrique, sont fréquemment observés chez les sujets présentant ce type d'addiction. La prévalence de cette pathologie, qui tend à augmenter depuis quelques années, en fait désormais un véritable enjeu de santé publique (1). On estime, en effet, la prévalence de la dépendance aux opiacés en Belgique à 0,37 % (2), alors qu'elle se situerait aux alentours de 0,7 % aux Etats-Unis (3). Si pendant des décennies et pour diverses raisons, la consommation chronique d'opiacés a pu être présentée comme un problème de motivation, de volonté ou de force de caractère, les concepts théoriques ont récemment évolué, permettant désormais de considérer cette

pathologie comme une réelle maladie du système nerveux central. Différentes stratégies thérapeutiques sont actuellement disponibles, s'inscrivant soit dans une perspective de réduction des dommages, soit dans une amélioration du confort et de l'efficacité des sevrages (4).

L'enjeu du sevrage en tant que tel est certes déterminant, mais ne peut se concevoir qu'intégré dans une stratégie de soins plus globale. En effet, si l'importance de la symptomatologie de sevrage des opiacés représente un facteur d'échec important des traitements de cette dépendance, l'absence de programme efficace de prévention des rechutes une fois le sevrage effectué constitue un risque majeur de réapparition du trouble (5-6). Dans cette perspective, le sevrage provoqué par un antagoniste aux opiacés sous anesthésie générale offre un double avantage. D'une part, il permet de raccourcir la durée du sevrage et de l'hospitalisation nécessaire à celui-ci, tout en limitant spectaculairement l'intensité du syndrome de sevrage; il offre, d'autre part, la possibilité de débiter, parallèlement à un indispensable suivi psycho-social, un traitement destiné à réduire l'envie impérieuse de reconsumer le produit (craving). La naltrexone (Nalorex®), puissant et sélectif antagoniste des récepteurs opiacés μ , permet donc d'induire un sevrage total et rapide et de prévenir en partie par la suite la survenue d'une rechute grâce au blocage total de ces récepteurs (7).

(1) Conférence donnée dans le cadre des Journées d'Enseignement postuniversitaire des 5 et 6 mai 2001.
(2) Assistant clinique, (3) Chercheur FRSM, (4) Psychologue, (5) Assistant de Recherche, (8) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Psychiatrie; et de Psychologie médicale.
(6) Chef de Clinique, (7) Professeur Ordinaire et Chef de Service, Université de Liège, Service d'Anesthésie-Réanimation.

L'utilisation des antagonistes aux opiacés dans la désintoxication des patients dépendants a débuté à la fin des années 60, accompagnée rapidement par des techniques destinées à limiter l'intensité du syndrome de sevrage. La sédation forte proposée initialement (8) a progressivement été affinée, pour laisser finalement place à une combinaison plus efficace, plus rapide et sans doute plus sûre (9-10) associant antagoniste aux opiacés, clonidine (agoniste adrénergique alpha-2 permettant de réduire les effets neuro-végétatifs du sevrage) et anesthésie générale. Cette technique est désormais bien codifiée (11), mais reste sujette à de nombreuses critiques (12). En effet, si elle élargit l'arsenal thérapeutique dans le domaine des addictions aux opiacés et permet d'induire un réel traitement de prévention des rechutes, la standardisation et l'évaluation à long terme de celui-ci n'ont fait l'objet que de peu d'analyses. Par ailleurs, peu d'études prospectives contrôlées ou randomisées sont actuellement disponibles et il ne paraît pas pour l'instant possible de déterminer de manière formelle à quels types de patients dépendants aux opiacés cette technique pourrait objectivement bénéficier. Enfin, selon les équipes et les procédures d'évaluation, les résultats en termes d'efficacité sont assez disparates (11).

Compte tenu de ces critiques, notre objectif était donc d'élaborer un protocole rigoureux permettant, en interaction avec le réseau de soins de notre région, de proposer aux patients dépendants l'induction d'un traitement préventif à base de naltrexone par l'intermédiaire d'un sevrage sous anesthésie générale. La procédure de sélection serait l'occasion d'évaluer différentes dimensions permettant *a posteriori* de définir une population-cible de patients pour laquelle cette technique représenterait un avantage clair et le recueil systématique des données après intervention serait l'occasion d'en évaluer rigoureusement l'efficacité.

MÉTHODE

Sélection des patients

Les sujets sélectionnés pour le programme de désintoxication ultra-rapide sous anesthésie générale devaient répondre à des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts, évalués au cours d'une procédure d'environ trois semaines. Cette procédure comprenait, outre un premier entretien psychiatrique, deux consultations psychologiques de testing, une consultation d'anesthésie, la réalisation d'examen paracliniques et débouchait sur une consultation de synthèse menée

conjointement par le psychiatre et l'anesthésiste. Le premier critère d'inclusion était bien entendu la présence d'une dépendance avérée aux opiacés chez des sujets âgés de 18 ans ou plus montrant une motivation suffisante pour une désintoxication et insérés préalablement dans un réseau de soins structuré (médecin généraliste, psychiatre, centre de santé mentale, etc). L'existence d'une contraception efficace était requise pour les sujets de sexe féminin, tout patient entrant dans la procédure d'inclusion devait signer un consentement éclairé et le protocole avait reçu l'accord du Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège. Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'un trouble psychopathologique grave associé à la dépendance, une polytoxicomanie importante avérée, l'absence de suivi préalable structuré, une motivation personnelle insuffisante (en particulier chez les patients faisant l'objet d'une injonction thérapeutique sous contrôle judiciaire) ainsi que l'existence d'une grossesse. Les potentielles contre-indications à une anesthésie générale étaient rigoureusement évaluées.

Calendrier de la procédure

La période de sélection durait environ trois semaines au terme desquelles les sujets étaient informés de leur inclusion dans le programme de sevrage ou non. Les patients ne répondant pas aux critères d'inclusion étaient réadressés à leurs référents extérieurs, ou étaient orientés vers une prise en charge s'il n'en existait pas préalablement. Il leur était également proposé une évaluation ultérieure lorsque les critères de sélection seraient réunis. A J0, les patients sélectionnés étaient anesthésiés dans une salle réservée à cet effet à l'Hôpital de Jour du CHU de Liège pour y bénéficier de la technique de sevrage ultra-rapide par antagonistes aux opiacés. Après 6 à 8 heures d'anesthésie générale, le traitement de prévention de la rechute (naltrexone 50 mg/j) instauré, ils étaient surveillés en salle de réveil toute la nuit, avant d'être admis le lendemain dans le Service de Psychiatrie pour une surveillance de 48 à 72 heures. A leur sortie, ils étaient réadressés à leurs référents extérieurs afin de poursuivre la prise en charge psychosociale engagée avant le sevrage, mais devaient se présenter à J8 puis chaque mois pendant 6 mois à la consultation de Psychiatrie du CHU afin que des données concernant leur évolution soient recueillies et des tests toxicologiques effectués. Chaque sujet était porteur d'une carte individuelle indiquant l'existence d'un traitement en cours par antagoniste opiacé consistant en Nalorex® (naltrexone) 50 mg per os par jour.

Un bilan intermédiaire était effectué à J180 et une évaluation finale à un an.

Procédure anesthésique

Après une prémédication adaptée à la procédure, les patients intubés bénéficiaient d'une anesthésie générale intraveineuse par midazolam (Dormicum®) et propofol (Diprivan®) ainsi que d'un monitoring rapproché. L'induction du sevrage était réalisée par injection intraveineuse de 2 mg de naloxone (Narcan®) en 30 minutes, avant que 200 mg de naltrexone soient progressivement administrés par sonde naso-gastrique. Les effets secondaires neuro-végétatifs étaient prévenus par la perfusion continue de hautes doses de clonidine (Catapressan®).

RÉSULTATS

Depuis la mise en place du protocole en mars 1999, 45 patients ont été évalués (âge moyen 29 ± 5 ans) dont la durée moyenne de dépendance aux opiacés était de 8 ± 4 ans. La dépendance principale de ces sujets était plutôt diversifiée (tableau I), avec une nette prédominance de l'association héroïne - méthadone cependant. Près de deux tiers des candidats étaient adressés par leur médecin

traitant (tableau II) et avaient en moyenne vécu 2 tentatives préalables de sevrage suivies de rechute. 19 de ces patients (42,2 %) ont été inclus dans le protocole, alors que 14 (31,1 %) ont spontanément abandonné au cours de la procédure de sélection et que 12 (26,7 %) d'entre eux ont été exclus du protocole. Parmi les patients exclus, 42 % l'ont été en raison d'une motivation insuffisante, 33 % en raison de l'existence d'une co-dépendance à un autre produit et 25 % en raison de l'inexistence d'un suivi psycho-social préalable.

A ce jour (mai 2001) 18 patients ont bénéficié de la technique et 11 d'entre eux font toujours l'objet d'un suivi. A six mois, sur 15 patients, le taux d'abstinence était de 67 % tandis qu'à un an, sur 13 patients, 46 % (fig. 1) étaient toujours abstinentes. Aucun accident majeur lié à la technique n'a été observé durant l'hospitalisation et les signes de sevrage relevés dans les 48 heures suivant l'anesthésie générale étaient modérés. Pendant la phase de suivi, aucun cas d'overdose n'a été rapporté.

TABLEAU I. DÉPENDANCE PRINCIPALE DES PATIENTS.

Buprénorphine	2,6 %
Burgodin + héroïne	2,6 %
Héroïne + méthadone	33,3 %
Héroïne	17,9 %
Méthadone + héroïne	25,6 %
Méthadone	17,9 %

TABLEAU II. PROVENANCE DES PATIENTS.

Médecin traitant	60 %
Centres	29 %
Psychiatre	11 %

TABLEAU III. RÉSULTATS.

Auteurs	% d'abstinence	Durée de l'abstinence	Echantillon
Cuccia (1996)	20 %	6 mois	N = 20
Brewer (1997)	76 %	4 mois	N = 30
Currie (1998)	32 %	4,5 mois	N = 87

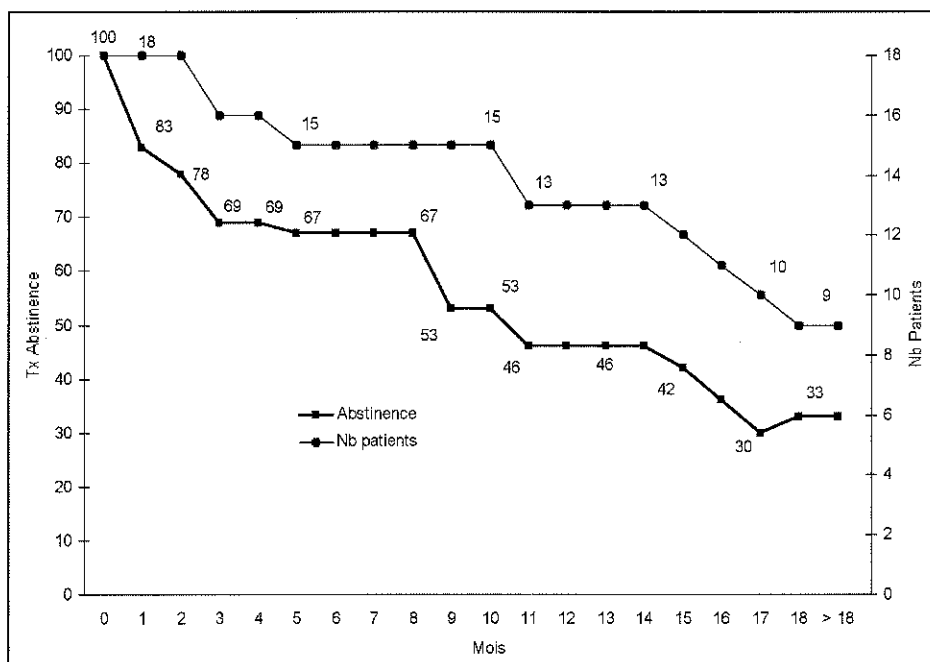


Fig. 1. Evolution du taux d'abstinence.

DISCUSSION

Deux ans après la mise en place du protocole de désintoxication ultra-rapide des opiacés sous anesthésie générale, les résultats apparaissent prometteurs. En effet, les taux d'abstinence observés sont très encourageants et se situent dans la moyenne (tableau III) des résultats obtenus par d'autres équipes (13-15). Il est à noter cependant que les données relevées dans la littérature montrent une disparité liée aux modes parfois contestables de recueil des résultats, à l'absence de suivi systématique ou à la non-systématisation des protocoles. Dans ce contexte, nos résultats peuvent être qualifiés de fiables étant donné le soin apporté à la qualité procédurale. Ainsi, l'efficacité de la technique de sevrage sous anesthésie générale paraît confirmée puisque la totalité des patients admis pour en bénéficier ont pu entamer le traitement de maintenance par naltrexone sevrés, sans avoir subi d'accident majeur (alors que des cas d'insuffisance respiratoire aiguë ont pu être décrits (16), probablement liés à l'existence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente) et sans avoir souffert d'une symptomatologie de sevrage invalidante. Par ailleurs, le blocage à long terme des récepteurs opiacés, objectif du traitement de maintenance par naltrexone, semble porter ses fruits. Il est cependant nécessaire d'insister une fois encore sur l'importance du suivi psycho-social dans la période post-sevrage, qui semble augmenter la compliance des patients au traitement mis en place pendant leur hospitalisation (17).

Un autre résultat prometteur réside dans l'efficacité de la coopération avec le réseau de soins. Il est, en effet, frappant de noter que près des deux tiers des patients adressés pour évaluation ont été inclus, ce qui souligne l'adéquation entre l'évaluation réalisée en amont par les intervenants extérieurs au CHU et l'indication de ce type de technique. Il est probable que la qualité du suivi, tant préalable que postérieur à la réalisation du sevrage sous anesthésie générale influe pour une part certaine sur l'efficacité de la technique. Cet élément permet par ailleurs de réfuter la critique concernant la sélection de patients "idéaux" dans notre protocole. Il est évident que les critères d'inclusion n'autorisent pour l'instant pas le patient dépendant "tout venant" à bénéficier de la technique. Cependant, notre échantillon était au préalable inséré dans un système de soins qui, malgré une moyenne de deux tentatives de sevrage, n'était pas parvenu à permettre aux patients de s'inscrire dans une abstinence durable. Nos référents extérieurs, forts de la connaissance

du parcours de chacun de leurs patients, ont donc estimé que l'induction d'un traitement de maintenance par naltrexone sous anesthésie générale constituait pour ceux-ci une possibilité d'évolution favorable, alors que d'autres n'étaient sans doute pas mûrs pour en bénéficier.

L'évaluation de cette technique devra bien entendu être poursuivie, afin, d'une part, d'étoffer notre échantillon et de préciser, d'autre part, si des caractéristiques spécifiques, psychopathologiques ou sociales, permettent d'établir des facteurs prédictifs d'efficacité. Il apparaît cependant déjà qu'une bonne insertion dans un réseau de soins, un suivi efficace, s'ils sont indispensables à une évolution positive vers l'abstinence, ne suffisent parfois pas, pour certains patients dépendants aux opiacés, à induire une abstinence à long terme. Dès lors, l'adjonction d'un traitement de maintenance par antagonistes aux opiacés après sevrage sous anesthésie générale peut constituer un atout dans l'arsenal thérapeutique actuellement disponible dans le domaine des dépendances.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kleber HD.— Opioids detoxification, in Galanter M, Kleber HD (eds), *Textbook of substance abuse treatment*. American Psychiatric Press, Washington DC, 1994, 191-208.
2. Reggers J, Pinto E, Anseau M.— Drug-related deaths: the Belgian situation, in ECCAS monofigure 2 (ed), *Drug-related mortality : perspectives accross Europe*. London (in press).
3. Fontaine E, Godfroid IO, Guillaume R.— Le sevrage ultra-rapide de patients dépendants aux opiacés: revue de la littérature, critiques et proposition d'un protocole expérimental. *Encéphale*, 2001, 27, 187-193.
4. Reggers J, Anseau M.— Recommandations dans le traitement des toxicomanies aux opiacés. *Rev Med Liège*, 2000, 5, 409-416.
5. 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.
6. NIH Consensus Conference.— Effective medical treatment of opiate addiction. *JAMA*, 1998, 280, 1936-1943.
7. Gerra G, Marcato A, Caccavari R.— Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of opiate addiction. *J Subst Abuse Treat*, 1995, 12, 35-41.
8. Brewer C.— Treatment of drug addiction (letter). *BMJ*, 1967, 2, 110
9. Loimer N, Schmid R, Presslich O, et al.— Continuous naloxone administration suppresses opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during detoxification treatment. *J Psychiatr Res*, 1988, 23, 81-86.
10. Loimer N, Schmid R, Presslich O, et al.— Naloxone treatment for opiate withdrawal syndrome. *BMJ*, 1988, 155, 851-852.

11. O'Connor PG, Kosten TR.— Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA*, 1998, **3**, 229-234.
12. Strang J, Bearn J, Gossop M.— Opiate detoxification under anaesthesia. *BMJ*, 1997, **315**, 1249-1250.
13. Cucchia AT, Monnat M, Spagnoli J, et al.— Ultra-rapid opiate detoxification using deep sedation with oral midazolam: short and long term results. *Drug Alcohol Depend*, 1998, **52**, 243-250.
14. Brewer C.— Ultra-rapid, antagonist precipitated opiate detoxification under general anaesthesia or sedation. *Addict Biol*, 1997, **2**, 291-302.
15. Currie J, Mudaliar Y, Cox P, et al.— *An interim pilot study of a treatment program for heroin and methadone-dependent patients that utilize naltrexone maintenance and psycho-social counselling, preceded by conventional or rapid induction of naltrexone-mediated opiate receptor blockade.* (Report), 1998.
16. Pfab R, Hirtl C, Zilker T.— Opiate detoxification under anaesthesia: no apparent benefit but suppression of thyroid hormones and risk of pulmonary and renal failure. *Clin Toxicol*, 1999, **37**, 43-50.
17. Kirchmayer U, Davoli M, Vester A.— Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1999, 4.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Pinto, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman B35, 4000 Liège.