

Dr Lore Barbier\*, M. Emmanuel Streel\*\*, Dr Riaz Khan\*

\* Médecin psychiatre, Service d'addictologie, Département de santé mentale et de psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Rue du Grand-Pré 70C, CH-1202 Genève

\*\* Psychologue, Docteur en sciences biomédicales, Université Libre de Bruxelles, FSM, Belgique

Correspondance : Dr Riaz Khan. Tél. : 41 (0)22 372 57 50 – Fax : 41 (0)22 372 57 54 – Courriel : Riaz.Khan@hcuge.ch

Reçu mars 2011, accepté octobre 2011

# Sevrage des opioïdes et agents anesthésiants

## Réinventer la roue ?

### Résumé

Objectif : ce travail présente un ancien concept thérapeutique, la cure de sommeil, adapté au goût du jour de manière pragmatique, ainsi que d'autres techniques de sevrage des opioïdes. Méthode : il s'agit d'une revue de la littérature basée sur une sélection d'articles et d'ouvrages publiés entre 1930 et 2011. Résultats : chaque patient nécessite une évaluation complète avant de déterminer la stratégie thérapeutique et les objectifs de la prise en charge. Du point de vue des récepteurs opioïdes, nous pouvons essentiellement considérer deux axes : l'utilisation d'agonistes (méthadone) ou d'agonistes partiels (buprénorphine) et l'utilisation d'antagonistes (naltrexone), parfois associés à un  $\alpha_2$ -noradrénergique, efficace dans la réduction du syndrome de sevrage. La désintoxication rapide sous anesthésie permet d'introduire rapidement les patients dans un programme d'abstinence assistée par antagoniste (naltrexone). Par ailleurs, les agents anesthésiants utilisés semblent avoir un rôle dans la modulation des signes de sevrage et représentent donc un potentiel pharmacothérapeutique puissant, demandant à être exploité. Discussion : l'usage d'agents anesthésiants en psychiatrie semble susciter un regain d'intérêt et suppose une collaboration étroite entre psychiatres et anesthésistes. Ceci nous rappelle qu'il est essentiel de garder un esprit ouvert aux différentes approches thérapeutiques des dépendances aux opiacés, chacune ayant sa place dans notre arsenal thérapeutique.

### Mots-clés

Agoniste – Anesthésie – Antagoniste – Dépendance – Désintoxication – Opiacé – Sevrage.

### Summary

**Opioids and anaesthetic withdrawal. Reinventing the wheel?** Objective: this study presents a pragmatically adapted form of an old therapeutic concept, deep sleep therapy, as well as other opioid withdrawal techniques. Method: this study presents a review of the selected literature published between 1930 and 2011. Results: each patient requires complete assessment before determining the treatment strategy and objectives of management. Essentially two approaches can be considered in terms of opioid receptors: the use of agonists (methadone) or partial agonists (buprenorphine) and the use of antagonists (naltrexone), sometimes associated with an  $\alpha_2$ -noradrenergic agonist, which is effective in reduction of the withdrawal syndrome. Rapid disintoxication under anaesthesia allows rapid introduction of patients into an antagonist-assisted (naltrexone) abstinence programme. Anaesthetics also appear to play a role in modulation of withdrawal signs and therefore represent a powerful potential drug treatment, to think about. Discussion: there appears to be a renewed interest in the use of anaesthetics in psychiatry, which requires close collaboration between psychiatrists and anaesthetists, reminding us that it is essential to keep an open mind in relation to the various therapeutic approaches proposed for opioid dependence, as each one has its place in our therapeutic armamentarium.

### Key words

Agonist – Anaesthesia – Antagonist – Dependence – Disintoxication – Opioid – Withdrawal.

Jadis, on estimait en psychiatrie que les toxicomanies relevaient des perversions instinctives d'ordre constitutionnel et on considérait déjà, à raison, qu'il ne suffisait

pas d'être dans des conditions favorables au développement de la toxicomanie (facilité d'accès au produit, environnement social, etc.) pour développer un comportement

pathologique. La pathologie qui s'exprime au travers du comportement de toxicomanie résulte donc d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux, mais aussi psychologiques et sociaux. En outre, les propriétés pharmacologiques des produits utilisés doivent également être prises en considération. Auparavant, on parlait de "nouveaux équilibres végétatifs qui ajoutent encore aux difficultés du traitement". De nos jours, on parlera de "modifications neurophysiologiques et génétiques qui compliquent la prise en charge clinique". En définitive, peu de différences entre hier et aujourd'hui...

Dans la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle, les auteurs, comme Nathan (1), soulignaient très justement que les toxicomanes "*pour se procurer de la drogue n'hésitent pas devant les indécidables, les actes les plus répréhensibles*" et que, pour les traiter, on abandonnait les méthodes les plus brusques (trop traumatisantes), mais aussi les plus lentes car trop souvent "*le malade quitte la clinique aussitôt qu'il a été privé de son dernier centigramme*". Nathan ajoutait : "*on préfère donc les méthodes rapides*". Comme nous le voyons, il n'aura pas fallu attendre les années 1980, comme le prétendent certains, pour que les techniques d'intervention rapide en matière de toxicomanie soient préconisées.

En matière de toxicomanie, les méthodes "d'intervention rapide" sont donc considérées depuis très longtemps et n'ont, au fil du temps, subi que quelques modifications en regard des modèles originaux. C'est curieusement dans le domaine de la dépendance aux opiacés que ces méthodes sont devenues les plus populaires. Dans cet article, au travers de l'exemple des opiacés, nous allons tenter de montrer au lecteur la pertinence de l'utilisation d'agents anesthésiants et leur utilité dans l'arsenal thérapeutique, tout en rappelant qu'il ne s'agit en aucun cas d'une "nouvelle méthode". Cependant, au fur et à mesure des sections, nous insisterons sur le fait que l'usage d'anesthésiants ne répond pas, simplement, à un besoin de confort, mais comporte un potentiel réel en termes d'interférence dans le syndrome de sevrage des opiacés. En somme, nous tentons de montrer que l'usage d'agents anesthésiants renferme un potentiel thérapeutique important, qui a été quelque peu négligé, mais qui demeure capable d'aider les cliniciens dans leur travail au quotidien. Le texte considère que les chercheurs et cliniciens n'ont pas réinventé la roue en utilisant les agents anesthésiants en psychiatrie, mais simplement qu'ils ont contribué à améliorer un concept existant dans une perspective holistique.

## Des cures de sommeil aux sevrages sous anesthésie

---

Dans leur excellent ouvrage *An introduction to physical methods of treatment in psychiatry* publié en 1944 (2), Sargant et Slater se focalisent sur des thérapies dites rationnelles. Celles-ci visent à se heurter au processus de la maladie, à l'élimination de facteurs pathogènes spécifiques, à la fortification de la constitution mentale et physique, ainsi qu'à l'éducation du patient de manière à ce qu'il parvienne à gérer les divers stress (et symptômes associés) qu'il risque de rencontrer. La complexité de ce cadre d'intervention suppose alors que le traitement soit mené sur plusieurs fronts de manière simultanée. Par ailleurs, bien que de nombreuses pathologies finissent par se stabiliser naturellement avec le temps, la période aiguë est une souffrance qui doit être évitée au patient. Dès lors, d'un point de vue général, une prise en charge multidisciplinaire était préconisée, et les méthodes d'intervention les plus rapides étaient souvent considérées. C'est dans ce cadre de pensée que l'on retrouve l'utilisation des chocs insuliniques, mais également certaines techniques toujours d'actualité en psychiatrie, comme par exemple les thérapies électro-convulsives. Parmi ces techniques physiques, nous retrouvons le "traitement par sommeil continu", probablement l'une des plus anciennes méthodes thérapeutiques connues en psychiatrie (2). Ces techniques furent étudiées, développées et appliquées dans diverses problématiques psychiatriques. En l'absence de médicaments efficaces, on utilisait par exemple la "cure de sommeil" afin de maîtriser l'anxiété aiguë de certains patients, pour ensuite leur permettre de bénéficier d'autres formes de traitement. La cure de sommeil s'inscrivait donc dans un continuum d'autres techniques complémentaires et n'était pas une fin en soi, et pour cause. Les découvertes en pharmacologie ont plongé les cures de sommeil dans une profonde léthargie, et leur utilisation fut majoritairement abandonnée par la communauté scientifique au profit d'autres approches plus conventionnelles.

Abandonné jadis au profit d'autres approches, l'usage du sommeil induit, notamment dans le traitement de la dépendance aux drogues, est cependant réintroduit au début des années 1980 dans la pratique clinique quotidienne par l'équipe de Loimer (3-6) à Vienne. Dans ce protocole initial, six patients dépendants des opiacés et stabilisés pendant trois jours sous méthadone, reçoivent 10 mg de naloxone sous une brève anesthésie aux barbituriques, suivis par des doses répétées de naloxone (0,4 mg/heure) pendant 72 heures. L'étude ne mentionne pas le taux de

rechute dans la phase post-anesthésie et se limite à décrire la procédure d'induction du sevrage. À l'image du débat entre substitution et désintoxication, l'usage de sédatifs et d'agents anesthésiants dans le cadre de la désintoxication des opiacés allait bientôt scinder les chercheurs et cliniciens en divers groupes : pour, contre et indécis. Un débat passionnel a duré près de dix années, pendant lesquelles une certaine confusion s'est parfois installée. Ainsi, en référence aux protocoles de sevrage des opiacés ayant recours aux sédatifs et agents anesthésiants, on retrouve diverses appellations telles que UROD (*ultra rapid opiate detoxification*) ou ROD (*rapid opiate detoxification*) : la première en général associée à l'usage d'une anesthésie générale pour induire l'antagoniste des opiacés, la seconde associée aux protocoles préconisant une sédation en lieu et place d'une anesthésie. Le terme "rapide" se réfère au temps nécessaire (quelques heures, voire quelques jours) pour disposer d'un patient ne prenant plus d'agoniste et ne présentant plus de signes de sevrage. En d'autres termes, un patient sevré physiquement et prêt à entrer dans une période de prévention de la rechute. En ce sens, les ROD et UROD permettent d'achever en quelques jours ce qui prend généralement plusieurs semaines avec des méthodes dégressives.

Les agents sédatifs et anesthésiants peuvent donc s'avérer utiles dans le cadre du sevrage des opioïdes (7), tout comme c'est le cas d'autres méthodes. À ce titre, divers protocoles ont montré leur efficacité en termes de compression temporelle de la phase aiguë du sevrage. Néanmoins, le type précis de procédure de désintoxication (type de sédatif, durée de la narcose, adjuvants...) demeure la décision d'une équipe spécialisée en fonction d'une situation clinique donnée. L'usage de sédatifs et/ou d'agents anesthésiants dans le cadre de la prise en charge de la dépendance aux opiacés peut donc s'avérer intéressant en combinaison avec une prise en charge thérapeutique à long terme. C'est pour cela que les termes de ROD ou d'UROD ont été abandonnés à la fin des années 1990 au profit "d'induction rapide sous naltrexone" (8) ou "d'induction rapide d'un antagoniste opioïde" (9). Ces procédures sont par ailleurs le plus souvent suivies d'une abstinence assistée par antagoniste (10).

### La version extrême : le protocole asturien

---

Comme nous l'avons mentionné, vers la fin des années 1980, l'équipe de Loimer (3) remet la sédation au goût du jour dans le cadre du traitement de la dépendance des opia-

cés. Ces types de procédure se succèdent dans la littérature et, au début des années 2000, Carreño et al. (11) présentent, sur une cohorte de 1 300 patients, les résultats d'un protocole de sevrage des opioïdes à domicile avec sédation légère et induction d'antagoniste en 24 heures. Le protocole asturien (*Asturian method*) se compose de la manière suivante : consultation initiale avec évaluation complète, explication de la procédure et instruction en présence du patient et d'un responsable de la famille. Les médicaments sont donnés au membre de la famille. La procédure se résume comme suit : le patient arrête l'usage des opiacés 12 heures avant le début de la procédure à domicile. Puis il commence la procédure avec les médicaments suivants : clonidine (0,450 mg), famotidine (40 mg), lopéramide (4 mg), midazolam (22,5 mg), ondansétron (12 mg), clorzépatate (50 mg). Puis 45 minutes après : métoclopramide (10 mg), naltrexone (50 mg). Enfin, 60 minutes plus tard : hyoscine butylbromide (20 mg), Clonidine (0,300 mg) et métoclopramide (10 mg) (11). Le patient se présente pour une seconde consultation 24 heures après, puis pour une troisième 96 heures plus tard. Une évaluation à l'aide d'un outil standardisé (e.g. échelle modifiée de Gold) indiquait un degré d'inconfort modéré après 24 heures. Le coût de cette procédure était estimée à environ 240 euros.

En une vingtaine d'années, l'usage de sédatifs et d'antagonistes opioïdes est devenu en addictologie une pratique populaire par le biais de divers protocoles. Néanmoins, l'usage d'agents anesthésiants dans le cadre du sevrage des opioïdes en psychiatrie est – et doit demeurer – un exemple de collaboration entre spécialistes qui s'assurent que toutes les précautions ont été prises afin d'assurer au patient une prise en charge optimale. Pour éviter toute dérive, il est donc essentiel de comprendre en quoi consiste l'usage d'agents anesthésiants dans le cadre de la dépendance aux opioïdes ; ensuite, libre aux équipes d'estimer l'apport potentiel de l'introduction de telles procédures dans leur arsenal thérapeutique.

### L'approche pharmacologique de la dépendance aux opiacés

---

Cliniquement, il y a deux options générales de traitement entre lesquelles il faut choisir : le traitement de maintenance aux opiacés ou la désintoxication. La plupart des patients dépendants des opiacés s'engagent dans les deux, probablement de multiples fois, durant le cours de leur vie de consommateur. Les agonistes (méthadone) et les agonistes partiels (buprénorphine) sont communément

utilisés dans un but tant de traitement de maintenance que de désintoxication. Les  $\alpha_2$ -noradrénergiques (clonidine, lofexidine) sont administrés en priorité pour améliorer les résultats de la désintoxication. Les antagonistes (naloxone, naltrexone), utilisés pour accélérer le processus de désintoxication, sont prescrits après celle-ci pour prévenir la rechute. Le succès de ces différentes approches thérapeutiques et combinaisons de traitements est évalué entre autres par l'observance du traitement et l'utilisation d'opiacés ou d'autres drogues (12). La prise en charge du syndrome de sevrage est l'une des étapes des programmes de désintoxication. L'objectif de cette étape est de permettre la gestion de la phase aiguë des signes de sevrage des opioïdes en toute sécurité et de favoriser l'implication dans un programme de suivi (13). Ces différentes approches pharmacothérapeutiques sont décrites ci-dessous.

### **Substitution et dégression de l'agoniste opioïde**

Les protocoles de désintoxication impliquant l'usage d'agonistes opioïdes (méthadone par exemple) supposent que l'on stabilise le patient à une dose journalière, pour ensuite réduire cette dose de manière progressive. Lorsque la dose de stabilisation a été déterminée, la posologie peut être lentement réduite (14, 15). Les bénéfices liés à cette technique comprennent un confort relatif du patient, ainsi qu'un laps de temps suffisant pour insister sur l'importance d'autres interventions thérapeutiques (suivi régulier en consultation, participation à des groupes thérapeutiques...). La diminution progressive de la posologie de l'agoniste peut être complétée par l'usage concomitant d'un agoniste  $\alpha_2$ -noradrénergique (clonidine). Ce type de procédure est néanmoins associé à un taux élevé d'abandon en cours de cure et à un taux de rechute élevé post-sevrage (16-18).

### **Buprénorphine**

La buprénorphine est un agoniste opioïde partiel. Des études préliminaires ont montré que 4 mg/jour de buprénorphine permettaient de limiter l'expression du syndrome de sevrage des opioïdes, alors qu'une dose plus élevée (8 mg/jour) était associée à un effet antagoniste et précipitait un sevrage. Des études récentes recommandent son usage dans le cadre de protocoles de désintoxication (19, 20). La buprénorphine est indiquée dans la substitution et la désintoxication (13).

Gowing et al. (21) ont réalisé en 2009 une revue de littérature sur la buprénorphine, comparée principalement à la méthadone (cinq études) et aux agonistes  $\alpha_2$ -nora-

dré-nergiques, clonidine ou lofexidine (12 études). Il en est ressorti que, comparée à la méthadone, la sévérité du sevrage est similaire, mais que celui-ci se résout plus rapidement avec la buprénorphine. Par ailleurs, l'achèvement du sevrage est plus probable avec cette dernière. Par rapport à la clonidine ou à la lofexidine, la buprénorphine est plus efficace dans l'amélioration des signes et symptômes de sevrage aux opiacés, les patients traités avec la buprénorphine restent plus longtemps en traitement et ont plus de chance de terminer leur traitement de sevrage (moins de *drop-out*). Enfin, il n'y a pas de différence significative dans la fréquence des effets secondaires.

### **Désintoxication assistée par agoniste $\alpha_2$ -noradrénergique**

La clonidine, agoniste  $\alpha_2$ -noradrénergique, s'est avérée être une médication efficace dans la réduction du syndrome de sevrage des opioïdes (22, 23). Elle agit via les récepteurs  $\alpha_2$  pré-synaptiques et entraîne une réduction de l'hyperactivité noradrénergique associée au syndrome de sevrage (24-26). La lofexidine, un autre agoniste  $\alpha_2$ -noradrénergique, a également été considérée dans les mêmes indications (7, 27). Clonidine et lofexidine semblent avoir des effets identiques sur l'expression du syndrome de sevrage, bien que la lofexidine soit associée à une incidence plus faible d'hypotension (28).

### **Antagonistes opioïdes : l'antichambre des sevrages sous sédation et anesthésie**

Cela fait environ 30 ans que Kurland et McCabe (29) ont proposé l'usage d'antagonistes opioïdes en combinaison avec de la clonidine afin de traiter les patients dépendants des opioïdes. L'idée était de limiter le temps nécessaire entre la fin d'un syndrome de sevrage (début de l'abstinence) et l'induction d'une abstinence assistée par antagoniste. Les travaux de Blachley et al. (30), Resnick et al. (31), Riordan et Kleber (32) et, plus tardivement, de Charney et al. (33), Brewer et al. (34), Vining et al. (35) et O'Connor et Kosten (36) ont largement contribué à l'introduction des techniques de désintoxication, dites rapides, des opioïdes dans la pratique clinique. Plus récemment, d'autres auteurs (7) ont évalué la combinaison lofexidine-antagoniste opioïde (naltrexone) et concluent que cette dernière permet une résolution rapide du syndrome de sevrage, associée à une transition rapide vers une abstinence assistée par antagoniste. L'utilisation d'antagonistes opioïdes dans le traitement de la dépendance aux opioïdes

a été étudiée scrupuleusement depuis la fin des années 1970 (37). Le but est de bloquer les effets de l'héroïne et d'autres agonistes et, dès lors, de décourager leur utilisation tout en facilitant l'extinction du comportement de recherche compulsive du produit (34, 38).

Compte tenu de sa durée d'action (24 à 72 heures, en fonction de la dose), la naltrexone est un meilleur candidat que la naloxone. Elle peut être administrée chaque jour (50 mg) ou trois fois par semaine (par exemple 100 mg lundi et mercredi, 150 mg vendredi). Elle n'entraîne pas de dépendance et est un médicament utile dans le traitement des patients présentant une dépendance aux opioïdes. En général, elle peut être administrée sous contrôle médical à des patients sevrés des opioïdes et restés abstinents pendant au moins cinq jours (pour des consommateurs d'héroïne) ou sept jours (pour les consommateurs d'agonistes de plus longue durée d'action). Dans ce cas, un test à la naloxone est effectué avant de procéder à l'administration de naltrexone. Ce test permet de déterminer le degré de dépendance et d'indiquer la possibilité d'administrer la naltrexone. L'intervalle entre l'accès à l'abstinence et l'induction de l'antagoniste est une période à risque pour les rechutes. Pour cette raison, des techniques d'induction rapide d'antagonistes se sont développées, permettant de limiter la période entre la désintoxication et l'initiation de la naltrexone (34, 39). L'efficacité de cette dernière est cependant tributaire de l'adhésion, souvent faible, au traitement. Certains auteurs ont cependant montré que l'implication de tiers dans la supervision de l'administration de la naltrexone permettait d'augmenter la compliance (40, 41). Le développement d'implants sous-cutanés de naltrexone contribue aujourd'hui, comme démontré dans des études contrôlées, à rendre l'abstinence assistée par antagonistes opioïdes plus rationnelle et efficace (42). Des études complémentaires sont cependant nécessaires afin de préciser le rôle de la naltrexone et de diverses variables associées à son efficacité potentielle dans le cadre de la prévention des rechutes des opioïdes, mais également de l'alcool (43, 44).

### **Désintoxication sous anesthésie**

Au début des années 1990, alors que diverses équipes évaluaient les avantages et les inconvénients des "désintoxications rapides", Loimer et al. (5) et, plus tard, Brewer (39) modifièrent le protocole original et mirent en pratique les propositions théoriques avancées par Blachley et al. (30), qui considéraient que l'induction de l'antagoniste opioïde pouvait se réaliser sous anesthésie générale. Loimer et al.

(5, 6) justifiaient notamment l'usage d'une anesthésie générale par des raisons de confort lors de la phase d'induction. Ce concept d'induction d'antagoniste opioïde sous anesthésie générale fut rapidement connu sous le nom de "désintoxication ultra-rapide" des opioïdes (UROD). Très vite, les UROD ont fait l'objet de promotions non éthiques, qui furent d'ailleurs fortement critiquées (34, 45). Par ailleurs, la relation ambiguë entre les informations médicales et les médias de masse a contribué à faire oublier que le but original de ces techniques était d'introduire rapidement les patients dans un programme d'abstinence assistée par antagoniste et non de guérir "magiquement" et de manière définitive des patients souffrant d'une maladie chronique depuis des années (46). Aujourd'hui, bien que certains auteurs (47) aient tenté de codifier un protocole de sevrage sous anesthésie, des incertitudes persistent sur le dispositif optimal.

### **Rôle des anesthésiants dans le sevrage**

Lorsque les cliniciens (3, 4, 39) ont réintroduit l'usage de l'anesthésie en addictologie, il s'agissait essentiellement de pallier l'inconfort associé à l'induction d'un antagoniste. L'anesthésie était donc une méthode permettant un confort à la fois pour le patient et pour les intervenants, comme c'est le cas dans la majorité des approches chirurgicales nécessaires ou parfois accessoires (chirurgie plastique par exemple). Ces auteurs proposèrent en définitive une version plus sophistiquée des cures de sommeil, dans le respect de l'approche globale du patient, tout comme suggéré par Sargent et Slater (2), lorsqu'ils mentionnaient que "l'usage du sommeil en psychiatrie s'inscrivait dans le cadre d'un continuum des techniques complémentaires".

Cependant, les cliniciens avaient sous-estimé le rôle des agents anesthésiants dans la modulation potentielle des signes de sevrage. Les mécanismes précis par lesquels les agents anesthésiants produisent leurs effets sont encore largement méconnus, notamment parce qu'ils perturbent le système nerveux central à une multitude de niveaux (48, 49). D'un point de vue pharmacologique, et en fonction essentiellement de certaines de leurs cibles moléculaires, les agents anesthésiants peuvent s'organiser en trois grandes catégories (49) : ceux qui interagissent avec le récepteur GABA (midazolam par exemple), ceux qui interagissent avec le récepteur NMDA (kétamine par exemple) et enfin ceux qui disposent d'une plus grande variété de cibles moléculaires. C'est le cas notamment des anesthésiants volatiles (comme l'isoflurane) (50-53). D'un point de vue anatomique, le locus cœruleus semble être

l'un des intermédiaires de certains effets produits par les agents anesthésiants (54). En outre, certains acides aminés excitateurs (comme le glutamate) semblent également être impliqués dans les effets des agents anesthésiants. Enfin, certains auteurs ont montré que les effets de certains agents anesthésiants (midazolam par exemple) ont pour intermédiaires les récepteurs opioïdes (55). Dès lors, au-delà de la capacité des agents anesthésiants à permettre l'induction rapide et confortable d'un antagoniste opioïde, il a semblé judicieux aux chercheurs de s'intéresser à la capacité des agents anesthésiants à interférer activement avec le syndrome de sevrage. À ce titre, sur des modèles animaux, il a été démontré que l'usage d'agents anesthésiants masque temporairement l'expression du sevrage, mais que les signes du sevrage sont susceptibles de réapparaître brutalement, voire même d'être potentialisés (56). Cette étude ouvrit la porte à d'autres recherches visant à démontrer que la capacité des agents anesthésiants à interférer avec les signes de sevrage avait été sous-estimée et pouvait devenir une piste pertinente au niveau thérapeutique. Ainsi, on sait aujourd'hui que cette interférence avec le sevrage des opioïdes est sensible au type d'agent anesthésiant et au dosage utilisé (9, 57).

En ce qui concerne les bases neurobiologiques de cette interférence, on sait que le locus cœruleus, le plus important noyau noradrénergique du cerveau, sous-tend, en partie, l'expression du sevrage des opiacés via un ensemble de neurones prenant leur origine au niveau du locus paraventriculaire (58), l'hyperactivité de ces neurones étant en partie sous-tendue par le glutamate (59). Par ailleurs, divers auteurs (60) ont démontré que les agents anesthésiants peuvent inhiber de manière sélective le glutamate. Dès lors, Streel et al. (9) ont proposé que cette interférence des signes de sevrage des opiacés, associée à l'utilisation d'agents anesthésiants, est le résultat d'une inhibition des acides aminés excitateurs dans diverses parties du cerveau, notamment le nucleus paraventriculaire. En interférant avec la libération de glutamate, les agents anesthésiants seraient susceptibles de diminuer l'hyperactivité noradrénergique et, dès lors, d'entraîner une réduction de l'intensité des signes de sevrage aux opiacés.

Dans ce contexte, l'usage d'agents anesthésiants dans le cadre des protocoles de prise en charge de la dépendance aux opioïdes n'est pas seulement une question de confort, mais contient un potentiel pharmacothérapeutique puissant qui demande encore aujourd'hui à être exploité. Néanmoins, dans la pratique clinique, le mariage de disciplines telles que la psychiatrie, la neurobiologie et l'anesthésie n'est pas toujours des plus aisés.

## Discussion

---

Alors que les cures de sommeil, jadis utilisées en psychiatrie, sont tombées en désuétude depuis déjà longtemps au profit de méthodes plus actuelles, un groupe de chercheurs viennois a relancé, au détour des années 1980, l'usage d'agents anesthésiants dans les protocoles de prise en charge de la dépendance aux opioïdes. Comme nous l'avons mis en évidence, il s'agit d'un concept ancien (cure de sommeil) adapté au goût du jour de manière pragmatique dans l'intérêt des patients en fonction de nouvelles possibilités pharmacologiques, en l'occurrence, l'utilisation d'antagonistes opioïdes en combinaison avec des agents anesthésiants. Cependant, cette approche ne peut en aucun cas être l'unique moyen d'intervention en matière de sevrage. En effet, comme le dit le proverbe, "si votre seul outil disponible est un marteau, tous vos problèmes finissent par ressembler à des clous" ; il serait donc insensé de réduire l'intervention en matière de sevrage des opioïdes à une seule technique, si efficace soit-elle. L'usage des agents anesthésiants en addictologie est une piste utile s'inscrivant dans le cadre d'un continuum de la prise en charge.

L'étude "historique" de l'introduction des techniques de désintoxication rapide est révélatrice du besoin d'efficacité rapide en matière de traitement des dépendances. La réactualisation d'anciennes approches par le biais d'outils plus performants, comme ce fut le cas pour les sevrages sous anesthésie, est une possibilité. De manière spécifique, si un groupe de chercheurs viennois est parvenu à réactualiser une méthode aussi ancienne et à la rendre performante par le biais d'une pertinence clinique évidente, il doit être envisageable pour nos cliniciens et chercheurs d'aujourd'hui de trouver, dans la multitude des résultats disponibles, une voire plusieurs nouvelles approches susceptibles de s'ajouter à l'arsenal thérapeutique actuel. Des travaux fondamentaux et cliniques (61, 62) continuent de voir le jour à ce sujet. Néanmoins, en matière d'utilisation d'agents anesthésiants dans le cadre des protocoles de sevrage, de nombreux progrès sont à faire, notamment en ce qui concerne les indications. En effet, la plupart du temps, pour ce type de procédures, les indications se limitent souvent à l'absence de contre-indication à une anesthésie. Une attention particulière devrait pourtant être apportée sur la pertinence d'arrêter brutalement la prise d'un produit consommé depuis plusieurs années. L'impact psychologique peut dans certains cas s'avérer dévastateur. À ce titre, il est bon de garder à l'esprit les recommandations de la Haute autorité de santé, qui préconisent une appro-

che holistique du sevrage, intégrant l'élaboration d'une relation thérapeutique, l'évaluation psychopathologique et de la dépendance, la mise en évidence de l'opportunité du traitement, et l'établissement du sevrage dans le cadre d'un projet à long terme où il est essentiel de prendre en charge le sujet dans sa globalité, au niveau tant psychologique que médical et social.

En outre, bien que de nombreux auteurs détaillent des protocoles d'induction rapide d'antagoniste sous anesthésie ou sédation (7, 63, 64), il est bon de rappeler que le choix d'un type d'agent anesthésiant et d'une procédure pour un patient demeure la décision d'un spécialiste dans une situation clinique donnée.

## Conclusion

L'utilisation d'agents anesthésiants est connue et décrite depuis longtemps en psychiatrie. Dans les années 1980, l'usage d'anesthésiants fut réintroduit dans le cadre du traitement de la dépendance aux opiacés, et d'emblée associé à des protocoles dits rapides (sédation) ou ultra-rapides (anesthésie générale) de désintoxication des opiacés. L'apport des agents anesthésiants dans ce domaine a fait l'objet d'études humaines et animales et les conclusions indiquent leur pertinence. Ces études ont également permis d'abandonner les notions de "rapide" et d'"ultra-rapide" au bénéfice des concepts d'induction rapide d'un antagoniste opioïde et d'abstinence assistée par antagoniste (65). Ces approches trouvent aujourd'hui leur place au sein de l'arsenal thérapeutique en tant qu'étape possible d'un projet à long terme visant non seulement le sevrage, mais aussi plus largement le maintien à long terme de l'abstinence. Cet exemple de la réintroduction de l'usage d'agents anesthésiants en addictologie nous rappelle qu'il est essentiel de garder un esprit thérapeutique ouvert afin d'apporter sans cesse des solutions originales et créatives aux problèmes rencontrés. C'est ainsi que de nouvelles approches pourront intégrer l'arsenal thérapeutique disponible dans l'intérêt des patients.

En définitive, bien que l'usage d'agents anesthésiants en psychiatrie ne soit pas une nouveauté en soi, on ne peut pas considérer cependant que les cliniciens ont réinventé la roue avec l'induction d'antagonistes opioïdes sous sédation ou anesthésie. En effet, ils ont simplement continué à améliorer des concepts anciens au fur et à mesure de l'évolution des connaissances, des moyens et des techniques disponibles, le tout, dans l'intérêt du patient et dans un esprit de créativité clinique. ■

L. Barbier, E. Streeb, R. Khan  
Sevrage des opioïdes et agents anesthésiants. Réinventer la roue ?  
*Alcoologie et Addictologie* 2012 ; 34 (1) : 27-34

## Références bibliographiques

- 1 - Nathan M. Manuel élémentaire de psychiatrie. Paris : Masson ; 1930.
- 2 - Sargant W, Slater, E. An introduction to physical methods of treatment in psychiatry. Edinburgh : Livingstone ; 1944.
- 3 - Loimer N, Presslich O, Lenz K, Pfersmann D, Schmid R, Fodor G, Aschauer G. Die "Induzierte Entzugsbehandlung" bei Opiatabhängigen – ein neues Therapiekonzept. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1989 ; 451-4.
- 4 - Loimer N, Schmid R W, Presslich O, Lenz K. Continuous naloxone administration suppresses opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during detoxification treatment. *Journal of Psychiatry Research*. 1989 ; 23 : 81-6.
- 5 - Loimer N, Lenz K, Schmid R, Presslich O. Technique for greatly shortening the transition from methadone to naltrexone maintenance of patients addicted to opiates. *American Journal of Psychiatry*. 1991 ; 148 (7) : 933-5.
- 6 - Loimer N, Linzmayer L, Schmid R, Grünberger J. Similar efficiency of abrupt and gradual opiate detoxification. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1991 ; 17 : 307-12.
- 7 - De Jong CJ. General anaesthesia is patient-friendly in opioid antagonist detoxification treatment. *Addiction*. 2005 Nov ; 100 (11) : 1742-4.
- 8 - Currie J. RIORB or RION? A conceptual re-evaluation of the technique of rapid or ultra-rapid opiate detoxification. Paper presented at the 5<sup>th</sup> Stapleford International Symposium ; 1999 June 15-16 ; Berlin.
- 9 - Streeb E, Dan B, Antoniali V, Clement B, Campanella S, Hanak C, Vanderlinden P, Pelc I, Verbanck P. Effects of anaesthetic agents in interference of naloxone-induced opiate-withdrawal is dose-dependent in opiate-dependent rats. *Life Sciences*. 2005 ; 77 (6) : 650-5.
- 10 - Brewer C, Streeb E. Current issues in the use of opioid antagonists. In : Reginald L. Dean III, Edward J. Bilsky, S. Stevens Negus III, editors. Opioid receptors and antagonists: from bench to clinic. Totowa, NJ : Humana Press, Contemporary Neuroscience series ; 2009.
- 11 - Carreño JE, Bobes J, Brewer C, Alvarez CE, San Narciso GI, Bascaran MT, Sanchez Del Rio J. 24-hour opiate detoxification and antagonist induction at home-the "Asturian method": a report on 1,368 procedures. *Addiction Biology*. 2002 ; 7 (2) : 243-50.
- 12 - Stotts AL, Dodrill CL, Kosten TR. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2009 Aug ; 10 (11) : 1727-40.
- 13 - American Psychiatric Association. Practice guidelines. Washington, DC : APA ; 1995.
- 14 - Kleber HD. Detoxification from narcotics. In : Lowinson J, Baltimore R, editors. Substance abuse: clinical problems and perspectives. Baltimore : Williams & Wilkinson ; 1981. p. 317-38.
- 15 - Kleber HD. Treatment of drug dependence: what works. *International Review of Psychiatry*. 1989 ; 1 : 81-100.
- 16 - Gossop M, Griffith P, Bradley B, Strang J. Opiate withdrawal symptoms in response to 10-day and 21-day methadone withdrawal programmes. *British Journal of Psychiatry*. 1989 ; 154 : 360-3.
- 17 - Brewer C. Treatment options in addiction. Medical management of alcohol and opiate abuse. London : Gaskell ; 1993.
- 18 - Amato L, Davoli M, Ferri M, Ali E. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database System Review*. 2002 ; (2) : CD003409.
- 19 - White R, Alcorn R, Feinmann C. Two methods of community detoxification from opiates: an open-label comparison of lofexidine and buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*. 2001 ; 65 (1) : 77-83.
- 20 - Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnick J, Wiese B, Emrich H M, Schneider U. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs methadone. *Pharmacopsychiatry*. 2002 ; 35 (5) : 159-64.

- 21 - Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database System Review*. 2009 Jul 8; (3) : CD002025.
- 22 - Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD. Clonidine in opiate withdrawal. *The Lancet*. 1978; 1 (8070) : 929-30.
- 23 - Katz JL. Effects of clonidine and morphine on opioid withdrawal in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*. 1986; 88 : 392-7.
- 24 - Aghajanian GK. Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature*. 1978; 276 : 186-8.
- 25 - Funada M, Suzuki T, Sugano Y, Tsubai M, Misawa M, Ueda H and Misu Y. Role of  $\beta$ -adrenoceptors in the expression of morphine withdrawal signs. *Life Sciences*. 1994; 54 (8) : 113-8.
- 26 - Akbarian S, Rios M, Liu R J, Gold S J, Fong H F, Ziler S, Coppola V, Tessarollo L, Jones K R, Nestler E J, Aghajanian G K, Jaenisch R. Brain-derived neurotrophic factor is essential for opiate-induced plasticity of noradrenergic neurons. *Journal of Neuroscience*. 2002; 22 (10) : 4153-62.
- 27 - Bearn J, Bennet T, Martin M, Gossop M, Strang J. The impact of naloxone/lofexidine combination treatment on the opiate withdrawal syndrome. *Addiction Biology*. 2001; 6 : 147-57.
- 28 - Gowing L, Farrel M, Ali R L, White JM. Alpha2-adrenergic agonist in opioid withdrawal. *Addiction*. 2002; 97 (1) : 49-58.
- 29 - Kurland AA, McCabe L. Rapid detoxification of the narcotic addict with naloxone hydrochloride. A preliminary report. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1976; 16 : 66-75.
- 30 - Blachley P, Casey D, Marcel L et al. Rapid detoxification from heroin and methadone using naltrexone. A model for study of the treatment of the opiate abstinence syndrome. In : Senay E, Shorty V, Alkesne H. Developments in the field of drug abuse. Cambridge : Schenkman Publishing; 1975. p. 327-36.
- 31 - Resnick RB, Kestenbaum RS, Washton A, Poolde D. Naloxone-precipitated withdrawal: a method for rapid induction onto naltrexone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1977; 21 : 409.
- 32 - Riordan CE, Kleber HD. Rapid opiate detoxification with clonidine and naloxone. *The Lancet*. 1980 May 17; 1 (8177) : 1079-80.
- 33 - Charney DS, Heninger GR, Kleber HD. The combined use of clonidine and naltrexone as a rapid, safe and effective treatment of abrupt withdrawal from methadone. *American Journal of Psychiatry*. 1986; 143 (7) : 831-7.
- 34 - Brewer C, Rezae H, Bailey C. Opioid withdrawal and naltrexone induction in 48-72 hours minimal drop-out, using modification of the naltrexone-clonidine technique. *British Journal of Psychiatry*. 1988; 153 : 340-3.
- 35 - Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. *British Journal of Addiction*. 1988; 83 : 567-75.
- 36 - O'Connor PG, Kosten TR. Rapid and ultra rapid opioid detoxification techniques. *JAMA*. 1998; 279 : 229-34.
- 37 - Kreek MJ. Opiate and cocaine addictions: challenge for pharmacotherapies. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1997; 57 (3) : 551-69.
- 38 - Brewer C, Stree E. Learning the language of abstinence in addiction treatment: some similarities between relapse-prevention with disulfiram, naltrexone, and other pharmacological antagonists and intensive "immersion" methods of foreign language teaching. *Substance Abuse*. 2003; 24 (3) : 157-73.
- 39 - Brewer C. Ultra-rapid, antagonist-precipitated opiate detoxification under general anesthesia or sedation. *Addiction Biology*. 1997; 2 : 291-302.
- 40 - Brahen L S, Henderson RK, Capone T, Kordal N. Naltrexone treatment in a jail work-release program. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1984; 45 : 49-52.
- 41 - Brahen L, Capone T, Wieckert V. Nassau county pioneer's work-release program for addicted inmates. *American Journal Corrections*. 1974; 26 : 16-18.
- 42 - Hulse, G, Morris N, Arnold-Reed, Taiti RJ. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. *Archives of General Psychiatry*. 2009; 66 (10) : 1108-15.
- 43 - Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M, Mengual I, Gonzalvo B, Segura L, Trujols, Casas M. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependent disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2002; 26 (9) : 1381-7.
- 44 - Modesto-Lowe V, Van Kirk J. Clinical uses of naltrexone: a review of the evidence. *Experimental Clinical Psychopharmacology*. 2002; 10 (3) : 213-27.
- 45 - Mayor S. Specialists criticize treatment for heroin addiction. *British Medical Journal*. 1997; 314 : 1365.
- 45 - Stree E, Verbanck P. Ultra-rapid opiate detoxification: from clinical applications to basic science. *Addiction Biology*. 2003; 8 (2) : 141-6.
- 47 - Lorenzi P, Marsili M, Boncinelli S, Fabbri LP, Fontanari P, Zorn AM, Mannaioni PF, Masini E. Searching for a general anesthesia protocol for rapid detoxification from opioids. *European Journal of Anesthesiology*. 1999; 16 : 719-27.
- 48 - Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD. The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology*. 1983; 59 (1) : 23-8.
- 49 - Hardman JG, Limbird L, Goodman LS, Gilman A. Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> edition. Columbus, OH : McGraw-Hill; 2001.
- 50 - Atallah MM, El-Mohayman HA, El-Metwally RE. Ketamine-midazolam total intravenous anesthesia for prolonged abdominal surgery. *European Journal of Anesthesiology*. 2001; 18 : 29-35.
- 51 - Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesthesiology & Analgesia*. 2001; 92 : 1182-91.
- 52 - Friederich P, Benzenberg D, Urban B W. Ketamine and propofol differentially inhibit human neuronal K<sup>+</sup> channels. *European Journal of Anesthesiology*. 2001; 18 : 177-183.
- 53 - Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. *Nature*. 1994; 367 : 607-14.
- 54 - Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, Tianzhi G, Ou J, Maze M. Antisense technology reveals the alpha2a adrenoreceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *Journal of Clinical Investigations*. 1996; 98 (5) : 1076-80.
- 55 - Cox RF, Collins MA. The effects of benzodiazepines on human opioid receptor binding and function. *Anesthesiology & Analgesia*. 2001; 93 (2) : 354-8.
- 56 - Stree E, Bredas P, Dan B, Hanak C, Pelc I, Verbanck P. Previous anaesthesia can temporary overshadow the expression of a withdrawal syndrome in opiate dependent rats. *Life Sciences*. 2000; 67 : 2883-7.
- 57 - Stree E, Bernard D, Bredas P, Tecco J, Clement B, Pelc I, Verbanck P. Interference with withdrawal signs of naloxone-induced opiate withdrawal under anaesthesia is anaesthetic specific in opiate dependent rats. *Life Sciences*. 2001; 70 : 517-22.
- 58 - Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*. 1997; 278 (5335) : 58-63.
- 59 - Maldonado R, Stinus L, Koob GF. Neurobiological mechanisms of opiate withdrawal. New York : Springer; 1996.
- 60 - Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2000; 47 (8) : 800-6.
- 61 - Noble F, Benturquia N, Crete D, Canestrelli C, Mas Nieto M, Wilson J, Roques BP. Relationship between vulnerability to reinforcing effects of morphine and activity of the endogenous cholecystokinin system in Lewis and Fischer rats. *Addiction Biology*. 2011. doi : 10.1111/j.1369-1600.2010.00283.x.
- 62 - Benyamina A, Reynaud M, Blecha L, Karila L. Pharmacological treatments of opiate dependence. *Current Pharmaceutical Design*. April 2011; 17 (14) : 1384-8.
- 63 - Naderi-Heiden A, Naderi A, Naderi MM, Rahmani-Didar F, Salimi AR, Gleiss A, Kasper S, Frey R. Ultra-rapid opiate detoxification followed by nine months of naltrexone maintenance therapy in Iran. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jun; 43 (4) : 130-7.
- 64 - Favrat B, Zimmermann G, Zullino D, Krenz S, Dorogy F, Muller J, Zwahlen A, Broers B, Besson J. Opioid antagonist detoxification under anaesthesia versus traditional clonidine detoxification combined with an additional week of psychosocial support: a randomised clinical trial. *Drug and Alcohol Dependence*. 2006 Feb 1; 81 (2) : 109-6.
- 65 - Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2011 Apr 30; 377 (9776) : 1506-13.