

Juin 1996

Actualité des sevrages pour les dépendants des opiacés.

Dr Gilles Bertschy

Il existe de nombreuses approches thérapeutiques du sevrage des opiacés. En fait peu d'entre elles ont été évaluées sur un mode scientifique. Certaines qui n'ont pas été évaluées scientifiquement sont à notre avis peu adéquates. Nous pensons par exemple à la prescription de neuroleptiques sédatifs : si certains patients tolèrent assez bien ces traitements, d'autres développent des effets secondaires qui rendent le sevrage encore plus pénible. Les techniques électrothérapeutiques n'ont pas fait non plus leurs preuves de façon définitive, peut-être faute d'études adéquates : l'Anesthélec, introduit à l'Hôpital de Cery par le Dr Calanca, n'est plus guère utilisé sans que l'on sache clairement s'il s'agit d'un problème de formation des équipes médicales ou de désintérêt des patients pour cette technique. Nous limiterons donc notre propos à trois techniques médicamenteuses : une, classique, qui constitue le standard de référence et qui repose sur l'utilisation de la clonidine (Catapresan); une autre, récente et prometteuse qui est une substitution à très court terme avec la buprénorphine (Temgésic) et enfin une autre, "recette" plus locale, repose sur l'association de carbamazépine (Tégrétol) et de miansérine (Tolvon). L'arrivée de la naltrexone, antagoniste des opiacés, utilisable dans la prévention des rechutes, amène de nouvelles perspectives en matière de sevrage que nous évoquerons dans un quatrième chapitre. Cette mise au point se limite délibérément à l'aspect psychopharmacologique strict. Les aspects psychologiques, tant au niveau de la relation individuelle avec le patient que du cadre institutionnel, nécessiteraient en soi un long développement.

La clonidine (Catapresan) :

C'est la substance de référence au sein d'une famille anti-hypertenseurs d'action centrale à mécanisme noradrénergique, dont plusieurs autres molécules ont aussi été proposées dans cette indication. Elle agit en réduisant l'excessive activation des systèmes noradrénergiques centraux provoquée par le sevrage aigu des opiacés. Le protocole prévoit un demi-comprimé de Catapresan 0.150 mg toutes les deux à quatre heures si la tension artérielle systolique est supérieure ou égale à 100 mm Hg. A partir du cinquième jour cette dose peut être diminuée progressivement avec un arrêt vers le huitième ou dixième jour. On peut se permettre d'utiliser ce traitement en ambulatoire en surveillant la tension artérielle au moins une fois par jour. Dans un contexte ambulatoire, le patient ne doit pas être seul, il doit être en assez bon état physique (pas

de déshydratation) et n'être pas polytoxicomane. Il faut d'abord pratiquer une monothérapie. Si d'autres symptômes persistent après 24 heures de traitement, on peut utiliser des co-médications. Si l'efficacité est en générale bonne sur les symptômes de douleur et les manifestations digestives et neurovégétatives, la clonidine a moins d'efficacité sur le plan des symptômes musculaires et surtout psychiques (angoisse, insomnies).

Les effets secondaires sont rares. La baisse de tension artérielle est rarement problématique même en ambulatoire. Il en est de même du ralentissement du rythme cardiaque. Les cas de confusion sont extrêmement rares si l'on prend garde à ne pas prescrire cette substance pour sevrer un polytoxicomane. En ambulatoire il est prudent de remettre chaque jour les doses nécessaires.

La buprénorphine (Temgésic) :

La buprénorphine est un produit avec des propriétés agonistes et antagonistes des récepteurs opiacés. Déjà utilisé de façon empirique par certains praticiens, il vient de faire l'objet d'évaluations scientifiques qui, en suggérant une meilleure efficacité que la clonidine, ouvrent probablement la voie à une large utilisation. Alors que l'utilisation d'agonistes purs de type méthadone, sur une très courte durée (8 à 15 jours), n'a jamais donné réelle satisfaction car des symptômes de manque importants étaient présents lorsque la dose zéro de méthadone était atteinte, ce sont les propriétés pharmacologiques particulières de la buprénorphine qui permettent de comprendre l'intérêt de sa prescription. En effet, en raison de ses caractéristiques mixtes agonistes-antagonistes, la stimulation des récepteurs est incomplète. Elle est suffisante pour supprimer les symptômes de manque liés à une dépendance, mais elle ne peut dépasser un certain plafond. Cela explique l'absence de risque d'overdose, mais aussi le fait que lorsqu'on l'arrête, les manifestations de sevrage sont moins intenses qu'avec un agoniste pur (héroïne ou méthadone). Ses propriétés mixtes agonistes-antagonistes, associées à sa très haute affinité pour les récepteurs, expliquent que la buprénorphine puisse induire des symptômes de sevrage quand elle est prescrite à une personne dépendante d'un agoniste pur et qui est encore sous l'effet de cet agoniste : lorsqu'on veut lutter contre les symptômes de sevrage il faut attendre que ceux-ci soient bien présents. Une introduction trop précoce, alors que les récepteurs sont encore saturés d'héroïne ou de méthadone, peut entraîner un effet paradoxal d'induction du manque.

Un protocole simple est la prise, le premier jour, de 4 x 5 comprimés à 0.400 mg, puis le second jour de 14 comprimés qui seront répartis en trois prises et enfin le troisième et dernier jour, 6 comprimés répartis en trois prises. Sur une base ambulatoire le nombre de prises peut être réduit (en faisant prendre plus de comprimés à la fois) et il est peut-être plus prudent de prolonger la diminution progressive de quelques jours. Dans un bref avenir, la Suisse devrait disposer de la spécialité Subutex disponible dès maintenant en France et en Belgique, qui est en fait de la buprénorphine plus fortement dosée, par conséquent adaptée à un tel usage. Le mode d'administration de la buprénorphine est délicat. Les comprimés doivent être absorbés par voie sublinguale : le patient doit les garder au moins dix minutes sous la langue sans les avaler sinon ils perdront leur efficacité (du fait d'un effet de premier passage hépatique extrêmement marqué). Les symptômes de manque résiduels présents à l'arrêt du traitement sont relativement modérés et

vont s'étaler sur 8 à 15 jours. On ne dispose pas de travaux scientifiques permettant d'étayer l'utilisation d'autres médicaments classiques du sevrage en relais. Pour notre part nous avons l'expérience de l'utilisation du Tolvon, à doses modérées, avec une certaine satisfaction.

Cette substance étant un stupéfiant, sa prescription nécessite le recours au carnet à souches. Le médecin cantonal du canton de Vaud tolère des prescriptions ponctuelles jusqu'à une semaine sans demande d'autorisation préalable.

L'association de carbamazépine (Tégréto) et de miansérine (Tolvon) :

C'est de façon empirique que notre collègue Dominique Baettig, maintenant médecin-chef à Delémont, a développé cette méthode. La littérature scientifique mentionne des travaux chez l'animal démontrant que le Tolvon peut réduire des symptômes de manque aux opiacés, mais aucune étude réalisée chez l'homme n'a été publiée jusqu'à peu. L'apport spécifique de la carbamazépine, à qui l'on connaît une efficacité relative dans le syndrome de sevrage de l'alcool et des benzodiazépines, dans cette association, est mal connu. Le protocole comporte Tégréto 200 mg matin et soir (éventuellement augmentable jusqu'à 600 mg/j.) et Tolvon 60 à 120 mg au coucher. A partir du cinquième jour la posologie des deux médicaments est réduite, avec un arrêt complet au huitième ou dixième jour. Il est parfois intéressant de continuer le Tolvon quelque temps en prévention des manifestations d'insomnie, d'anxiété ou de dépression qui peuvent suivre le sevrage.

C'est un protocole de maniement aisé, avec peu de risques. Le Tégréto n'est pas prescrit assez longtemps pour poser des problèmes hématologiques ou hépatiques. Il peut induire des effets ébrieux nécessitant la réduction de la posologie. Il est rare que les effets sédatifs du Tolvon nécessitent une réduction de dose.

Une étude en double aveugle réalisée au Département de Psychiatrie Adulte de Lausanne comparant 16 patients sevrés sous clonidine à 16 patients sevrés sous Tégréto ou Tolvon montrent que cette dernière association supporte la comparaison. Parmi les très nombreux tests effectués seule l'évaluation globale en fin de sevrage est favorable à la clonidine, les autres tests ne montrant pas de différence.

Accélération du sevrage par la naltrexone (Nemexin) :

La naltrexone, petite soeur de la naloxone qui se distingue d'elle par une longue demi-vie et une absorption orale, est disponible en Suisse depuis fin 1993. Son effet antagoniste opiacé peut être mis à profit dans la prévention des rechutes : elle empêche le patient qui reprend de l'héroïne de ressentir les effets subjectifs de celle-ci. Si l'on veut que l'introduction de ce traitement soit parfaitement supportée, il faut attendre que le patient n'ait pas pris de l'héroïne depuis au moins sept jours et de méthadone ou de Temgésic depuis au moins 15 jours. Si l'on n'attend pas assez, la naltrexone, en délogeant des récepteurs aux opiacés les dernières molécules d'agonistes fixés sur eux, va induire des symptômes de manque d'autant plus aigus que l'on se rapproche de la période de sevrage.

Cet inconvénient peut être utilisé de façon délibérée pour accélérer le processus de sevrage. Diverses techniques d'introduction progressive de la naltrexone, un huitième ou un quart de comprimé le premier ou deuxième jour de sevrage avec augmentation progressive, ont été proposées. Une technique plus radicale consiste à introduire d'emblée la naltrexone à pleine dose. Les premiers travaux réalisés en Autriche et en Espagne proposaient d'introduire d'abord de la naloxone et de le faire sous une couverture de forte dose de midazolam (Dormicum) par voie i.v. dans les conditions d'une anesthésie générale. Nous avons développé à Lausanne, par étapes successives, une approche différente. En recourant à une substitution transitoire par le Temgésic, qui peut être réalisée en ambulatoire, une transition directe à la naltrexone peut être effectuée sous couverture de fortes doses de Dormicum, Catapresan, Imodium et Zofran (un antiémétique). Toutefois il s'agit juste d'une sédation profonde sans qu'on puisse parler d'anesthésie générale même si d'importantes précautions sont nécessaires. Cela permet au patient de passer le cap des premières heures où le sevrage est le plus marqué. Après-coup il existe encore des manifestations de manque qui sont suffisamment modérées pour permettre, sous la double couverture de la poursuite du Nemexin et d'une prise de petites doses de clonidine et de benzodiazépines, un retour à domicile 36 heures après l'admission à l'hôpital. Cette technique est adaptée pour des patients stables, bien entourés, disposant de peu de temps pour réaliser leur sevrage, avec des motivations spécifiques (changement important dans leur vie, départ à l'étranger, entrée dans un centre de postcure). Elle est inadaptée pour les héroïnomanes de la rue.

En conclusion :

Le domaine des techniques de sevrage dans la dépendance aux opiacés reste en pleine évolution. C'est tant mieux car nous sommes loin d'avoir à disposition des traitements optimaux qui permettent de réduire les souffrances du sevrage. Il ne faut pas sous-estimer ces dernières et les combattre vigoureusement. Le lieu commun empreint de moralisme qui voudrait qu'un sevrage doit être pénible pour réduire le risque de rechute par un effet aversif, n'a heureusement plus cours dans le monde médical.

Bibliographie :

1. Bertschy G, Bryois Ch, Bondolfi G, Velardi A, Budry Ph, Dascal D, Martinet C, Baettig D, Baumann P. The association carbamazepine-mianserin in the opiates withdrawal : a double blind pilot study versus clonidine. Soumis pour publication.
2. Bertschy G. Le sevrage opiacés ultracourt. Document d'information générale. Département Universitaire de Psychiatrie Adulte. Lausanne, 1995.
3. Binder P. Sevrage ambulatoire des toxicomanes aux opiacés. Concours Médical 1994, 116-123.
4. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. Drug and Alcohol Dependence 1994; 36:115-121.
5. Kleber HD. Naltrexon. Journal of substances abuse treatments. 1985; 2: 117-122.
6. Office fédéral de la santé publique. Commission fédérale des stupéfiants. Groupe de travail méthadone de la sous-commission "Drogue" : Rapport sur la méthadone. Berne, 1995, 132 p.

Président : Ch. Bryois - **Membres de la commission :** P. Baumann - Th. Buclin - J.-M. Chanez - I. Lenarth - P. Meister - D. Soderström - F. Vuille - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B - Site de Cery - 1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69