

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

SPINNER-FRAITAG Delphine
Née le 14 janvier 1986 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2014

LE SEVRAGE ULTRA-RAPIDE AUX OPIACES : ETUDE NATURALISTIQUE DESCRIPTIVE RETROSPECTIVE D'EFFICIENCE ET PROPOSITION D'UN PROTOCOLE D'EVALUATION

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD
Membres : Monsieur le Professeur Wissam EL-HAGE
Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER
Monsieur le Docteur Jérôme BACHELLIER
Madame le Docteur Sandra HERVE

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN
Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P. BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER - A. GOUAZE - M. JAN - P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD
- G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAIN - H. MOURAY - J.P. MUH - J.
MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - J.C. ROLLAND - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM. ALISON Daniel..... Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian..... Biochimie et Biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis..... Cardiologie
ARBEILLE Philippe..... Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine.....	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie
clinique)		
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie

	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.		HUAS Dominique Médecine Générale
.....		LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
.....		MALLET Donatien Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Theodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	O.R.L.
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.		ROBERT Jean Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

Au Docteur Jérôme BACHELLIER,

Qui a accepté de diriger cette thèse, qui a su si bien me guider et me conseiller tout au long de ce travail, et qui, par la passion qui l'anime pour l'addictologie, m'a confirmée dans mon orientation.

Au Professeur Philippe GAILLARD,

Dont le savoir sans limite m'a guidée tout au long de mon internat, tout comme de très nombreux internes avant moi, et qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Au Professeur Wissam EL-HAGE,

Qui marque de son empreinte tous les psychiatres en formation au CHU de Tours, et qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury.

Au Docteur Sandra HERVE,

Qui m'a prodigué ses nombreux conseils lors de mon passage dans son service, et qui m'a également fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury.

Au Professeur Dominique DRAPIER,

Qui m'a fait l'honneur de relire mon travail et de participer à ce jury.

Au Docteur Nicolas BALLON,

Qui m'a accueillie dans son service, et qui, par ses connaissances multiples, a contribué à compléter sensiblement ma formation.

Au Professeur Vincent CAMUS,

Qui m'a guidée avec bienveillance tout au long de ma formation.

Au Docteur Florence DUBOIS,

Dont l'enthousiasme et la bienveillance m'ont marquée et encouragée.

Au Docteur André WAISSMANN,

Pour son aide.

A mes parents, (et désormais confrères...),

Dont la tendresse dévouée m'a toujours entourée,
en témoignage de l'amour que je leur porte.

A Clotilde et Héloïse,

De qui j'ai toujours été si proche, et sur qui j'ai toujours pu compter au long de ces années
d'études.
Auprès d'elles, j'ai si bien compris de sens du mot sœur.

A Alexandre,

Mon fiancé et amour,
Pour sa patience, son soutien quotidien, et son aide dans l'élaboration de ce travail.

A Alice,

Ma petite sœur chérie.

A Maxime.

A Jocelyne et Arlette, mes grand-mères disparues,

De qui j'étais si proche, et que j'aurais aimé avoir à mes côtés.

A Papy,

Qui m'a montré la voie à la fois pour la médecine et pour la musique.

A Jacques FRAITAG, mon grand-père disparu.

A Sophie HALPERIN, pour sa gentillesse et ses conseils bienveillants, et à Jacques.

A Martine.

A Stéphane.

A Lucie, Charles et Simon.

A mes co-internes.

A ma famille.

A mes amis.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	12
RESUME.....	14
ABSTRACT.....	15
MOTS-CLES.....	16
INTRODUCTION.....	17
 PREMIERE PARTIE : CONCEPTS.....	 18
I DEPENDANCE AUX OPIACES – ADDICTION.....	19
1. Historique.....	19
2. Définition de la dépendance.....	21
a) Etymologie.....	21
b) Définition et critères selon Goodman.....	22
c) Addiction aux substances psychoactives (CIM 10, DSM 4 et 5).....	24
(i) la non-consommation.....	24
(ii) l’usage,.....	24
(iii) l’usage nocif, ou abus	26
(iv) la dépendance.....	27
(v) nouveautés du DSM-5.....	30
3. Outils d’évaluation de la dépendance.....	30
4. Dépendance et stabilité.....	32
5. Comorbidités.....	35
a) Comorbidités psychiatriques.....	35
b) Comorbidités somatiques.....	36
c) Comorbidités sociales.....	37
6. Epidémiologie.....	37
II PRISE EN CHARGE.....	39
1. Aide aux usagers.....	39
2. Prise en charge médico-psycho-sociale: les CSAPA.....	39
a) Définition.....	39
b) Accueil du patient.....	41
3. Différents axes.....	42
a) Réduction des risques chez les patients consommateurs.....	42

b) Sevrage et abstinence.....	43
c) Traitement de substitution.....	45
(i) Historique des TSO.....	45
(ii) Molécules disponibles.....	48
▪ Méthadone.....	48
▪ Subutex®.....	51
▪ Suboxone®.....	54
(iii) Avantages des TSO.....	55
(iv) Inconvénients et limites des TSO.....	56
(v) Point de vue éthique.....	58
III SEVRAGE ULTRA RAPIDE AUX OPIACES.....	60
1. Historique.....	60
2. Bases pharmacologiques.....	62
3. Expérience internationale.....	70
a) Université de Liège.....	70
b) Israël : Dr. Waisman Clinic.....	72
<u>DEUXIEME PARTIE : EXPERIENCE TOURANGELLE.....</u>	<u>74</u>
I JUSTIFICATION ET OBJECTIFS.....	75
1. Justification.....	75
2. Objectifs.....	75
a) Objectif primaire.....	75
b) Objectifs secondaires.....	76
II METHODE.....	76
1. Patients.....	76
a) Recueil de données.....	77
b) Présentation de trois cas.....	79
(i) Laurent B. (cas historique).....	79
(ii) Emmanuel G.....	80
(iii) Théo C.....	81
2. Protocole clinique.....	83
a) Indications.....	83
b) Contre-indications.....	84
c) Procédure.....	84

III RESULTATS.....	88
1. Données au moment du sevrage.....	88
2. Recueil des données de suivi.....	89
3. Résultats et analyse statistique.....	90
4. Réponse aux objectifs.....	93
a) Principal.....	93
b) Secondaires.....	94
 DISCUSSION.....	 96
I A PARTIR DE LA LITTERATURE.....	96
1. Pourquoi le SURO ?.....	96
2. Pourquoi le sevrage ?.....	101
II PROPOSITION D'UN PROTOCOLE D'EVALUATION.....	111
 CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	 116
 ANNEXES.....	 117
Annexe 1 : Echelle TMSP.....	117
Annexe 2 : Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT).....	119
Annexe 3 : Questionnaire de motivation à l'arrêt.....	120
Annexe 4 : Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS).....	121
Annexe 5 : Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS).....	121
Annexe 6 : Questionnaire de qualité de vie SF-36.....	122
Annexe 7 : Indicateur de Santé Perceptuelle de Nottingham (ISPN).....	125
 BIBLIOGRAPHIE.....	 126

ABBREVIATIONS

AFFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ASI	Addiction Severity Index
ASUD	Auto-support des usagers de drogue
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
BPS	Behavioral Pain Scale
CAARUD	Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogue
CCQ	Cocaïne Craving Questionnaire
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIM-10	Classification internationale des maladie - 10e édition
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CSAPA	Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSST	Centre de soins spécialisés aux toxicomanes
DOPR	Della opioid peptide receptor
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental diseases
ECG	Electrocardiogramme
EDDP	2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
EMDP	2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphényl-1-pyrroline
ESPT	Etat de stress post-traumatiqueAcide N-méthyl-D-aspartique
EVA	Echelle visuelle analogique
FDA	Food and drug administration
FIO2	Fraction inspirée en oxygène
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GnRH	Gonadotrophin-releasing hormone
HAS	Haute autorité de santé
IMAO	Inhibiteur de monoamine oxydase
IPDE	International Personality Disorder Examination
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISPN	Indicateur de santé perceptuelle de Nottingham
ISRS	Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine
IV	Intra-veineux
IVD	Intra-veineux direct
IVL	Intra-veineux lent
KOPR	Kappa opioid peptide receptor
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LH	Hormone lutéinisante
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MOPR	Mu opioid peptide receptor
MST	Maladie sexuellement transmissible
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
OFDT	Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OOWS	Objective Opioid Withdrawal Scale

ORL1	Opioid récepteur like 1
PES	Programme d'échange de seringues
POMC	Pro-opio-mélanocortine
SF-36	Questionnaire Short Form - 36
SOWS	Subjective Opioid Withdrawal Scale
SURO	Sevrage ultra-rapide aux opiacés
TCI	Temperament and Character Inventory
TDA/H	Trouble déficit de l'attention/hyperactivité
TMSP	Echelle "Toxicomanie-Médical-Social-Psychiatrique"
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
TSO	Traitement de substitution aux opiacés
VAC	Ventilation assistée contrôlée
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VS-AI	Ventilation spontanée - aide inspiratoire

RESUME

Contexte : L'addiction aux opiacés et principalement à l'héroïne est un trouble biopsychosocial, se manifestant par un cycle rémission-rechute important. Les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés sont commercialisés depuis la fin des années 1960 aux États-Unis et depuis 1996 en France. Ils sont envisagés comme des prescriptions au long cours. Mais, est-il possible d'envisager l'arrêt de ce traitement? A quels patients est-il opportun de recommander la cessation d'un traitement de substitution aux opiacés, et comment procéder? La désintoxication conventionnelle hospitalière ou en ambulatoire est la méthode la plus utilisée. Dans les années soixante, avec la production d'antagonistes aux opiacés efficaces, des équipes vont développer le sevrage ultra-rapide aux opiacés (SURO) sous anesthésie générale. Cette méthode est à l'heure actuelle utilisée principalement en Israël et en Belgique. **Objectifs** : L'objectif principal de notre étude est l'évaluation de l'efficacité du SURO, définie par une abstinence en opiacés à six mois. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la consommation d'alcool et de la qualité de vie à six mois. **Méthode** : Il s'agit d'une étude naturalistique, descriptive et rétrospective. Les dix-sept patients sont ceux ayant réalisé un sevrage ultra-rapide aux opiacés au CHU de Tours depuis 2008. **Résultats** : À six mois, le taux d'abstinence est de 64%. 27% des patients abstinentes ont une consommation d'alcool de type abus ou dépendance (pas de différence significative). 90% des patients abstinentes ont une situation socio-professionnelle satisfaisante. Il n'y avait pas de craving. Notre étude ne permet pas de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'abstinence ou de rechute. **Conclusion et perspectives** : Notre méthodologie est critiquable, mais ces résultats restent comparables avec les données de la littérature. Le SURO nécessite une évaluation plus précise, des objectifs plus clairs notamment en ce qui concerne les attentes et les patients à qui le proposer. Nous proposons un protocole d'évaluation qui permettra à l'avenir de réaliser des études plus précises sur l'efficacité et la place de cette technique, et d'en affiner les indications.

ABSTRACT

Background: Addiction to opiates, mainly heroin, is a biopsychosocial disorder, characterized by a marked remission-relapse cycle. Substitution treatments of opioid dependence have been marketed since the late 1960s in the United States and France since 1996. They are viewed as long-term treatments. However, question is whether it is possible to consider stopping these treatments. To which patients is it appropriate to recommend the termination of opiate substitution treatments, and how? Conventional in- or out-patient detoxification is the preferred method. In the sixties, using effective opioid antagonists, various teams developed ultra-rapid opiate detoxification (UROD) under general anesthesia. Currently, this method is being used primarily in Israel and Belgium. **Objectives:** The main objective of our study was to evaluate the efficiency of UROD, defined by opiate abstinence at six months. Secondary objectives included the assessment of alcohol consumption and quality of life at six months. **Method:** This was a naturalistic, descriptive and retrospective study, on seventeen patients who have achieved UROD at the University Hospital of the city of Tours, France, since 2008. **Results:** At six months, the abstinence rate was 64%. Alcohol abuse or dependence was reported in 27% of abstinent patients (no significant difference). A satisfactory socio-occupational status was reported in 90% of abstinent patients. No craving was observed. Our study does not allow identifying factors predictive of abstinence or relapsing. **Conclusion and perspectives:** While our methodology may be questionable, our results are comparable with data from the literature. UROD requires a more accurate assessment and more specific objectives regarding expectations and patients to whom it can be offered. We propose an evaluation protocol that will allow to perform more detailed studies on the efficacy and the role of this procedure in the future, and to refine its indications.

MOTS-CLES

- *Sevrage ultra-rapide aux opiacés*
- *Traitement de substitution aux opiacés*
- *Craving*
- *Qualité de vie*
- *Signes de manque*

INTRODUCTION

L'addiction aux opiacés et principalement à l'héroïne est un trouble biopsychosocial, se manifestant par un cycle rémission-rechute important, et entraînant, à terme, un asservissement avec désinsertion sociale, et des troubles somatiques majeurs, liés au produit ainsi qu'à la dangerosité notamment infectieuse de la pratique en elle-même. Les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés sont commercialisés depuis la fin des années 1960 aux États-Unis et depuis 1996 en France. Leur arrivée a été une révolution dans les perspectives de prise en charge des toxicomanes, notamment en terme de réduction des risques. Les objectifs de ces traitements se sont, peu à peu, élargis: au-delà de l'arrêt des consommations d'héroïne, ils se sont recentrés sur l'amélioration du fonctionnement psychosocial du patient et de sa qualité de vie. Ils sont désormais envisagés comme des prescriptions au long cours, ce qui modifie les perspectives de vie des patients et leur profil clinique sous traitement. Mais après une réadaptation psychosociale et une amélioration des conduites addictives, souvent obtenues après plusieurs années, est-il possible d'envisager l'arrêt de ce traitement? Les durées optimales de prescription et les modalités d'arrêt des traitements de substitution dans le cadre de la dépendance aux opiacés sont très débattues et dépendent en partie des représentations des patients et des prescripteurs vis-à-vis du traitement. A quels patients est-il opportun de recommander la cessation d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO), comment procéder et quel peut être le pronostic et les difficultés de cette entreprise? La désintoxication conventionnelle hospitalière ou en ambulatoire, avec préalablement une décroissance progressive du TSO, est la méthode la plus connue et la plus utilisée pour le sevrage. Elle génère cependant des difficultés majeures physiques et psychologiques, avec un taux de rechute important. Dans les années soixante, avec la production d'antagonistes aux opiacés efficaces, va apparaître une méthode de sevrage plus rapide sous sédation. Et peu à peu, des équipes vont développer le sevrage ultra-rapide aux opiacés sous anesthésie générale. Dans la littérature, les opinions exprimées, d'une part sur la question du sevrage, et d'autre part sur celle de la méthode employée, sont multiples et divergentes. Nous nous intéresserons donc ici à cette question, et nous présenterons dans une étude naturalistique, descriptive et rétrospective d'efficience, les données concernant les patients ayant réalisé un sevrage ultra-rapide aux opiacés au centre hospitalo-universitaire de Tours depuis 2008. Nous proposerons ensuite un protocole d'évaluation qui permettrait à l'avenir de réaliser des études plus précises sur l'efficacité et la place de cette technique, et d'en affiner les indications.

PREMIERE PARTIE : CONCEPTS

I DEPENDANCE AUX OPIACES - ADDICTION

1. Historique

Les opiacés sont connus depuis 1803, notamment avec Dreser, chimiste allemand, qui découvrit les sels d'opium (mais ils étaient utilisés de façon instinctive depuis des âges ancestraux). En 1806, le pharmacien Serturner extrait la morphine de l'opium (1).

Au cours du XIXe siècle, plusieurs médicaments sont inventés, utilisés, mais rapidement détournés à des fins non médicamenteuses. On découvre alors, les notions de iatrogénie et de détournement. En 1876, le terme utilisé regroupant ces deux notions est celui du « morphinisme ». Il est ensuite rapidement remplacé par le terme de « morphinomanie » : le suffixe « -isme » se référant plutôt à un phénomène exclusivement passif (Ex : saturnisme, terme défini un an seulement avant la notion de morphinisme), alors qu'au XIXe siècle le suffixe « manie » se réfère à la notion de pensée obsédante, voire de folie.

En 1898, Heinrich Dreser propose de se servir de l'héroïne (synthétisée à partir de la morphine) pour soigner la tuberculose, pour ses propriétés apaisantes contre la douleur et la toux. On lui donne le nom d'héroïne, du terme allemand heroisch (« héroïque ») parce qu'on pense alors qu'elle pourrait parvenir à soigner l'addiction à la morphine sans induire d'accoutumance (2).

Le terme « toxicomane » est employé pour la première fois en 1899 par la Société de Médecine et de Clinique Pratique qui s'intéresse alors à des cas de morphino-héroïno-cocaïnomanie. Ce mot passera à la postérité en 1909 via La Presse Médicale qui publie un article de Louis Viel intitulé « La Toxicomanie ».

L'héroïne était alors en vente libre en pharmacie avec plusieurs indications, comme par exemple pilule antitussive, contre l'asthme, ou encore somnifère pédiatrique. Mais, rapidement utilisées avec abus, elle est finalement assez vite interdite : en 1924 aux Etats-Unis puis en 1963 en France (3).

Il faut attendre l'année 1952 pour avoir une toute première définition de la toxicomanie faisant consensus. Un comité d'experts de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose la définition du terme « toxicomanie » et pour la première fois, en 1957, met en parallèle celle de « l'accoutumance » :

« La toxicomanie est un état d'intoxication périodique ou chronique engendré par la consommation répétée d'une drogue (naturelle ou synthétique). Ses caractéristiques sont notamment :

- un invincible désir ou besoin (obligation) de continuer à consommer la drogue et se la procurer par tous les moyens ;
- une tendance à augmenter les doses ;
- une dépendance d'ordre psychique et généralement physique à l'égard des effets de la drogue ;
- des effets nuisibles à l'individu et à la société. »

« L'accoutumance est un état résultant de la consommation répétée d'une drogue. Ses caractéristiques sont notamment :

- un désir (mais non une obligation) de continuer à prendre la drogue à cause de la sensation de bien-être qu'elle engendre ;
- peu ou pas de tendance à augmenter les doses ;
- une certaine dépendance psychique à l'égard des effets de la drogue et, par conséquent, pas de syndrome d'abstinence ;

- des effets nuisibles qui, s'ils existent, concernent avant tout l'individu. »

Cependant ces deux termes vont peu à peu être utilisés de façon impropre, ou considérés comme synonymes.

Rappelons que la toxicomanie renvoie à une définition médicale et pharmacologique, tandis que l'accoutumance concerne des substances utilisées de façon abusives, à des fins non médicales, et dont les effets nocifs ne concernent que l'individu sans présenter de risque pour la société. Afin d'uniformiser les pratiques, l'OMS définira pour la première fois, en 1964, le terme de « dépendance », ce que nous verrons par la suite.

2. Définition de la dépendance

a) Etymologie

Le terme addiction est un terme français, d'étymologie latine, qui signifie “dire à” (pour addicere), au sens d'attribuer quelqu'un à quelqu'un d'autre en esclavage, tel que l'esclave était “dit à” un maître, le terme désignant alors une appartenance en matière d'esclavage. L'addiction exprimait ainsi, en droit romain, la contrainte par le corps de celui qui, ne pouvant s'acquitter de sa dette, était mis à disposition du plaignant par le juge. Cette origine étymologique permet ainsi parfaitement d'illustrer une triade qui se caractérise par l'existence d'une culpabilité (la dette impayée), de la reconnaissance du caractère officiel de la faute (par le tribunal), et enfin, du prix à payer (la contrainte par le corps).

Puis, dans la langue anglaise, le terme “addiction” désignait la relation contractuelle de

soumission d'un apprenti à son maître. Au fur et à mesure, ce mot s'est rapproché du sens qu'on lui connaît à l'heure actuelle, le mot "addict" signifiant "être adonné à". Ainsi, le terme "addiction" regroupe maintenant un certain nombre de comportements, tels que l'alcoolisme, les toxicomanies, les troubles des conduites alimentaires, mais aussi des addictions dites "sans produits", ou comportementales, comme le jeu pathologique, les achats compulsifs, etc.

b) Définition et critères selon Goodman

Pour tenter de donner une réponse aux carences du DSM-III-R, et aux courants d'anciens addicts prenant en charge des addictions (tels que les Alcooliques Anonymes aux Etats-Unis), Goodman, un psychiatre anglais, proposa au début des années 1990 une définition des addictions, qu'il définit comme "un processus par lequel un comportement, qui peut fonctionner à la fois pour produire du plaisir et pour soulager un mal-être intérieur, est utilisé sous un mode caractérisé par l'échec répété dans le contrôle de ce comportement, et la persistance de ce comportement en dépit de conséquences négatives significatives ». (Goodman, 1990). Il soumit aussi, en plus de sa définition, des critères généraux des addictions, ayant vocation de pouvoir déterminer, si un syndrome comportemental donné doit être considéré comme une addiction ou non. Les critères sont ainsi originaux, son concept d'addiction faisant la synthèse entre la notion de dépendance et celle de compulsion :

La définition des addictions selon Goodman :

A/ Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.

B/ Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.

C/ Plaisir ou soulagement pendant sa durée.

D/ Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.

E/ Présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :

1. Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation.

2. Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitées à l'origine.

3. Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.

4. Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre, ou à s'en remettre.

5. Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales.

6. Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement.

7. Perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique.

8. Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.

9. Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement.

F/ Certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une période plus longue.

D'après Aviel Goodman, 1990

Figure 1: Critères d'addiction selon Goodman (Goodman, 1990)

c) Addiction aux substances psychoactives (CIM-10 et DSM)

Intéressons-nous dès maintenant aux définitions de plusieurs grands types de comportements de consommation de substances psychoactives, quelque soit la substance concernée. Ces pratiques d'usages de substances psychoactives, ont été résumées par le groupe de travail du Professeur Reynaud (4) en 1999. Nous verrons ensuite quelles sont les nouvelles approches du DSM-5.

- (i) la non-consommation
- (ii) l'usage,
- (iii) l'usage nocif, ou abus (respectivement dans la CIM ou dans la classification DSMIV)
- (iv) la dépendance
- (v) nouveautés du DSM-5

(i) La non-consommation

Qu'il s'agisse de non consommation primaire (pas d'initiation) ou secondaire (arrêt après une phase de consommation), une partie plus ou moins importante de la population ne consomme ainsi pas de substance.

(ii) L'usage

L'usage est caractérisé par la consommation de substances psychoactives n'entraînant ni complications somatiques ni dommages : c'est à dire qu'il existe un comportement, régulier ou non, de consommation de substances psychoactives n'entraînant pas de dommages. Le caractère illicite de la substance consommée n'est pas pris comme critère de pathologie : les seules complications de l'usage simple de substances illicites sont d'ordre pénal ou social.

- **La consommation socialement réglée** : Cette consommation est en lien direct avec le refus, ou au contraire, la valorisation d'une substance par une société donnée, à un moment donné.

Mais il faut prendre en compte que la place « sociale » d'un produit est souvent ambiguë, compromise entre des intérêts multiples et parfois contradictoires, les « normes » de consommations variant ainsi souvent dans le temps.

- **La consommation à risque** : Cette consommation socialement réglée est susceptible d'entraîner des dommages, ils deviennent alors des usages « à risque » qui, s'ils sont poursuivis, vont entraîner des dépendances. On peut regrouper ces usages à risques en trois catégories :

La consommation dans certaines situations : « le risque situationnel » : Le risque est déterminé, d'une part par les propriétés pharmacologiques du produit et d'autre part par les modalités de la consommation, en particulier par les situations où a lieu la consommation : on pense ainsi tout particulièrement à certains métiers nécessitant une bonne maîtrise psychomotrice (comme la conduite de véhicules par exemple), et d'autre part, par la personnalité du consommateur, facilitant, par exemple, la prise de risque ou des comportements agressifs. Ces risques aigus concernent évidemment les produits psychotropes, ayant une action sur la coordination psychomotrice (comme l'héroïne) ou sur le comportement (comme l'alcool, les amphétamines, etc...).

La consommation selon certaines modalités : « le risque quantitatif » : Il existe un consensus, pour considérer que certaines modalités de consommation sont fortement corrélées à l'apparition de dommages, et aux risques d'abus et de dépendance, qui sont les suivantes :

- la consommation précoce ;
- le cumul des consommations de substances psychotropes ;

- la consommation à visée « auto-thérapeutique » en solitaire : l'utilisateur recherche à ce moment-là un effet anxiolytique ou antidépresseur ;
- la consommation à visée de « défonce » : ce sont des conduites d'excès dans lesquelles l'effet recherché est celui d'une ivresse ou d'une euphorie importante ;
- et enfin, la répétition de ces modalités de consommations, avec un argument de fréquence, de perte de contrôle et en insistant particulièrement sur la consommation matinale.

La consommation au-delà de certaines quantités : Le risque devient, là, statistique, sur le long terme : les données de l'épidémiologie affirment qu'au-delà de certains seuils de consommation, la morbi-mortalité augmente. Les risques sont ainsi, proportionnels, de façon exponentielle, à la quantité consommée, ce qui explique qu'ils apparaissent plus clairement chez les sujets dépendants, mais pas seulement chez ceux-ci : l'exemple des consommations longues et importantes de vin, qui peuvent parfaitement entraîner des complications sanitaires, sans que le sujet soit considéré comme dépendant au sens de la définition du DSM IV. En effet, dans ces cas, il peut exister une tolérance, mais sans les signes comportementaux caractérisant la dépendance.

(iii) L'usage nocif

Les définitions les plus acceptées sont celles de l'Association Américaine de Psychiatrie, reprises dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV) (5) (« abus

de substances »), et celles de l'Organisation mondiale de la santé reprises dans la Classification internationale des maladies (CIM 10) (« usage nocif »).

L'abus (DSM) ou l'usage nocif (CIM) est caractérisé par une consommation répétée induisant des dommages dans les domaines somatiques, psycho-affectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement, les autres, ou la société. Le caractère pathologique de cette consommation est donc défini à la fois par la répétition de la consommation et par la constatation de dommages induits.

Ces définitions, de la même manière que pour l'usage, ne font pas référence au caractère licite ou illicite des produits : dans ces définitions, l'accent est mis sur le fait que les dommages ne doivent pas être réduits à ce qu'on appelle les dommages sanitaires (les effets nocifs s'expriment dans des domaines divers tels que la santé physique et mentale, mais aussi le bien-être général, la qualité des relations conjugales, familiales et sociales, la situation professionnelle et financière, les relations à la loi, à la société).

En effet, comme le rappelle l'OFDT (Observatoire Français des drogues et des toxicomanies) et le DSM-IV, la dépendance à une substance psycho active est le fait de plusieurs facteurs, aussi bien environnementaux, individuels ou sociaux. Ainsi, il apparaissait nécessaire de dissocier les notions d'usage, d'abus et de dépendance. Dans le DSM-IV, ces différentes notions trouvent une expression scientifique, avec des critères convergents. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, la CIM 10, distingue ces concepts de manière similaire.

(iv) La dépendance :

Il existe des critères de dépendance (4, 6) à une substance selon le DSM IV : la dépendance à une substance, est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement, ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence

de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- Existence d'une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - besoin de la substance en quantité notablement plus forte pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.
 - Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
 - la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
- Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit, ou à récupérer des effets.
- Des activités sociales, professionnelles ou de loisir sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique, persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

Il est habituel de distinguer lorsqu'on parle de dépendance:

- **La dépendance psychique** : elle est définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit. Cette dépendance psychique se traduit principalement par l'existence du « craving », correspondant à la recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté. Le circuit « de la récompense », auquel nous nous intéresserons plus loin, est ainsi impliqué dans ce processus de craving, le cortex frontal et le lobe préfrontal l'étant également. Ceci a été mis en évidence lors de constatations, en IRM fonctionnelle, de cas d'hypoplasie chez des toxicomanes. Une théorie parmi d'autres en ce qui concerne le craving, voudrait que l'usage compulsif de drogues soit un comportement automatique, régulé par des processus cognitifs qui seraient, eux non automatiques. Selon cette théorie, les toxicomanes ne souffrent pas de craving tant que la prise de drogue est continue et régulière. Cependant, lorsque cette prise continue s'arrête, de nouveaux processus cognitifs se construisent, puis l'élaboration de plans afin de dépasser ces obstacles et ainsi retrouver des substances. Le craving peut par conséquent être vu comme une forme d'activation de processus cognitifs, non automatiques, lors de l'arrêt d'une prise régulière de drogues.
- **La dépendance physique** : elle n'est pas indispensable pour poser le diagnostic, et est définie par un besoin irrépressible, obligeant le sujet à la consommation de la substance, afin d'éviter le syndrome de manque dû à l'arrêt de la substance. Elle est caractérisée par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et par l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée).

(v) Nouveautés du DSM-5:

Désormais, avec l'apparition du **DSM-5** (7 et 8), les notions d'abus et de dépendance ont tendance à devenir obsolètes. L'expression « **troubles liés à l'usage de substances** » apparaît et est définie par l'existence d'au moins deux des critères suivants sur une période d'un an. Quatre critères (en gras ci-dessous) apparaissent par rapport au DSM - IV :

- consommation importante ou sur période plus longue que prévue ;
- efforts infructueux d'arrêt ;
- chronophagie ;
- ***craving*** ;
- ***altération des obligations professionnelles*** ;
- ***persistance d'usage malgré le problème qu'il cause*** ;
- abandon des autres activités ;
- ***consommation répétée en situations dangereuses*** ;
- tolérance
- et sevrage.

→ La sévérité se cote par tranches : légère si 2-3 symptômes, modérée si 4-5 symptômes, sévère au-delà.

Dans le DSM-5, la dépendance peut être en rémission précoce (pas de critère de dépendance depuis au moins 3 mois, mais depuis moins de 12 mois), ou en rémission prolongée (pas de critère de dépendance depuis au moins 12 mois, sauf le critère craving qui peut persister). L'approche est donc maintenant dimensionnelle, et le craving tient une place à part entière, ce qui sera important pour la suite de notre travail.

3. Outils d'évaluation de la dépendance

Lorsque l'on s'intéresse à la littérature dédiée à l'évaluation des patients suivis pour substitution aux opiacés, on trouve plusieurs éléments permettant d'évaluer leur degré de

dépendance initiale, également utiles dans le suivi pour juger de l'efficacité de la substitution en termes de « stabilité » (9).

Les échelles ASI, TMSP et MOS SF-36 (ou SF-36), sont des scores fréquemment utilisés à chaque étape de la prise en charge du patient.

L'échelle ASI est un index utilisé pour évaluer la sévérité de l'addiction :

Elle date de 1980, et a été inventée par Thomas Mc Lellan, A.T. Luborsky, C.P. O'Brien et C.E. Woody, dans l'idée de poser un état des lieux médico-psycho-social de la conduite addictive, et d'en obtenir une évaluation semi quantitative.

Elle s'intéresse aux antécédents médicaux personnels, à l'accès aux soins primaires, aux ressources sociales, ainsi qu'aux autres consommations et leur retentissement social, affectif et juridique. Enfin, les antécédents psychologiques personnels et familiaux (et principalement d'addictions) sont pris en compte.

D'abord, l'examineur évalue le nombre, l'importance, ainsi que la durée des symptômes pour chacun des problèmes actuels, et l'histoire du patient. Ensuite, le patient quantifie lui-même chacun de ces problèmes.

En prenant en compte les domaines médico-psycho-sociaux dans leur intégralité, avec une évaluation d'une part par le patient et d'autre part par le médecin, cette échelle permet une évaluation d'ensemble du patient, et met en avant les éléments indispensables au suivi.

Le Score TMSP (Annexe 1.) a vocation d'être une version simplifiée de l'ASI, plus rapide de passation, et plus simple, de telle sorte que l'évaluation être répétée au cours du suivi.

Contrairement à l'ASI, l'évaluation est faite uniquement par le médecin.

Ce score évalue quatre axes diagnostics :

-L'histoire de la Toxicomanie (T)

-Le suivi Médical (M)

-La situation personnelle et Sociale (S)

-L'approche Psychiatrique (P)

Chaque axe est coté et la somme permet de définir 4 stades de gravités. Tout cela permettant d'obtenir une vision globale du patient, de dégager des priorités de prise en charge et de les réévaluer, ainsi de suivre l'évolution du patient en répétant le questionnaire.

La dépendance, on le comprend, retentissant sur la totalité des domaines de la vie du patient, il semble indispensable de pouvoir évaluer sa qualité de vie, reflet de la sévérité de l'addiction empiétant sur chaque pan du quotidien. L'échelle SF-36, que le patient remplit lui-même également, permet ainsi d'évaluer son ressenti en terme de qualité de vie.

Au regard de ces différents questionnaires diagnostiques, on perçoit déjà la complexité et la nécessité d'une pluridisciplinarité dans la prise charge d'un patient dans le cadre d'une dépendance aux opiacés, avec divers professionnels de santé.

4. Dépendance et stabilité

Nous l'avons vu, nous avons la possibilité d'évaluer la dépendance à une substance psychoactive à l'aide d'outils fiables et reproductibles. Par contre, il n'existe pas à l'heure actuelle, dans la littérature médicale internationale, de tel outil permettant d'évaluer la stabilité des patients pris en charge pour cette dépendance.

En revanche, il apparaît que toutes les études ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement de substitution aux opiacés comparent la stabilité des patients, sans, finalement, donner une définition claire de celle-ci. Un traitement est donc jugé d'autant plus efficace que le patient y est observant, ne consomme plus de stupéfiant ni ne fasse preuve de mésusage.

Aux Etats-Unis la prescription de méthadone se fait uniquement dans des centres spécialisés. Une étude a permis de montrer que le suivi en consultations en dehors de centres spécialisés, pourrait permettre une prise en charge qualitative et, surtout, minimiserait la stigmatisation des patients. La réussite du traitement de substitution aux opiacés et donc la stabilité des patients, pourrait donc résider dans la limitation de leurs contacts avec des patients instables. Le but des auteurs est, donc, de s'interroger sur la possibilité et la réussite d'un suivi ambulatoire. Sans évoquer le terme de stabilité, pour être suivis en ambulatoire, les patients doivent répondre à certains critères :

- délivrance maximum 3 fois par semaine (patients ne relevant plus d'une délivrance quotidienne),
- observance des rendez-vous,
- dosages urinaires négatifs tous les mois depuis 12 mois,
- absence de signe clinique ou comportemental d'une consommation abusive d'alcool ou d'alcool-dépendance,
- pas de procédure judiciaire en cours,
- pas de pathologie psychiatrique non suivie et non traitée,
- insertion sociale.

L'évaluation du traitement au long cours repose ainsi souvent sur le suivi des patients en termes de poly consommation, de consommation d'héroïne, de conditions de vie, et d'état général.

La synthèse que l'on peut tirer des critères de stabilité selon la littérature internationale est donc la suivante:

- *Observance thérapeutique*
- *Dosages urinaires d'opiacés négatifs*
- *Absence de nécessité de délivrance quotidienne des TSO*
- *Absence de consommation excessive ou à risque d'alcool et autres substances psychoactives*
- *Insertion sociale*
- *Pathologie chronique somatique ou psychiatrique suivie si existante*

Pour ce qui est des recommandations Françaises, la Conférence de consensus de 2004 recommande au praticien qui suit un malade en cours de stabilisation à être vigilant à :

- une mauvaise utilisation du TSO,
- une reprise de la consommation d'opiacés,
- l'apparition ou l'augmentation de la consommation d'autres substances psychoactives

Finalement, on retiendra que seul le DSM-IV propose une évaluation a posteriori de la prise en charge de cette dépendance en définissant 2 formes de rémission complète :

- rémission précoce complète : aucun critère de dépendance pendant plus d'un mois et moins d'un an,
- rémission prolongée complète : aucun critère de dépendance pendant plus d'un an.

5. Comorbidités

a) Comorbidités psychiatriques

Elles représentent la principale résistance au traitement de l'addiction; on retrouve un lien entre la sévérité d'une affection psychiatrique et le risque de développer une addiction, donc un probable tronc neurobiologique commun entre cette affection psychiatrique et l'addiction. Cette comorbidité est largement sous estimée car 70 à 90 % des usagers en sont atteints, ce qui entraîne une moins bonne observance et plus de rechutes (4).

On retrouve principalement:

- **troubles de l'humeur** et notamment trouble bipolaire
- **troubles de la personnalité** = groupe B (borderline, antisociale), et groupe C (dépendante, évitante)
- **troubles dépressifs** notamment troubles dépressifs majeurs ;
- **troubles anxieux** ;
- troubles psychotiques, **schizophrénie**.
- traumatismes de l'enfance ; troubles du sommeil ; agressivité ;
- **TDA/H**

On se doit de redoubler de vigilance, car les opiacés, par leur action anxiolytique, antidépressive et antipsychotique, peuvent masquer ces comorbidités.

b) Comorbidités somatiques

Liées au toxique (opiacé) : œdème pulmonaire si overdose, pneumopathie d'inhalation, aménorrhée et accouchement prématuré chez la femme.

Liées au mode de vie : manque d'hygiène, marginalisation, absence de suivi médical, parasitoses cutanées (gale, poux, morpion), lésions locales (nodule, ulcère, nécrose, abcès, cellulite...), MST, VHA, tuberculose, pneumonies, bronchites, infections des voies urinaires, abcès dentaires, sinusites, rhinite, tétanos.

Liées à l'injection IV : infectieuses, abcès, sclérose veineuses (produit d'acidification), phlébite, endocardites (suite à des abcès), cellulites, erysipèle, candidoses, VIH, VHC, VHB, infections ostéoarticulaires, septicémie, lymphangites, etc.

A noter que le virus de l'hépatite C est un problème actuel de santé publique : Il est présent chez 50 à 80% des toxicomanes d'où l'intérêt d'un dépistage et d'une prévention. Il est très résistant en dehors des milieux biologiques. Il se transmet par voie sanguine directe ou par du matériel contaminé comme du matériel d'injection, de sniff, de tatouage, de piercing, du matériel d'hygiène comme une pince à épiler, un rasoir etc. (10).

On peut retrouver également une constipation, une diminution de la libido, des névrites en lien avec l'impureté des produits de coupe, voire des chocs anaphylactiques, des embolies, des glomérulonéphrites, des rhabdomyolyses ou encore de l'amylose.

c) Comorbidités sociales

Elles sont multiples : désinsertion professionnelle, désinsertion sociale, pas de logement, éclatement familial, enfant placé, marginalisation, criminalité.

6. Epidémiologie :

Les dernières données disponibles indiquent que les usagers « problématiques » de drogue, en France, sont estimés à 230000 par l'OFDT (11), en considérant qu'il s'agissait d'un ordre de grandeur à relativiser, si l'on prend en compte les écarts importants de résultats obtenus selon les méthodes utilisées (l'écart type était compris entre 144000 à 367000).

Parmi ces 230000 usagers, on estimait le nombre de consommateurs actifs (au cours du dernier mois) d'héroïne à 75000. Ceux ayant déjà utilisé la voie IV au moins une fois au cours de leur vie étaient estimés à 145000.

Bien que l'héroïne reste une drogue marginale en France, la perception que l'on se fait de cette substance évolue, et tend à le faire considérer une drogue « festive », ceci pouvant contribuer à expliquer les niveaux d'expérimentation en constante augmentation chez les plus jeunes. Ces taux d'expérimentation, qui correspondent à un usage d'héroïne au moins une fois dans la vie, étaient dans la population générale française d'environ 1 %, et, autant chez les 15-34 ans (0,9 %) que les 35-64 ans (0,7 %), ceux-ci apparaissaient relativement stables depuis le début des années 1990. Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France, parmi les 12-75 ans était évalué à 360000 personnes.

En populations mondiales, chez les personnes de 18 à 64 ans (2005) : 1,3% des hommes et 0,4% des femmes disent avoir consommé une fois dans leur vie. 60% des toxicomanes ont à l'heure actuelle plus de 25 ans, 80% sont des hommes. Il y a huit millions de toxicomanes dans le monde.

En France, les consommateurs d'héroïne sont aisément identifiables grâce à leur suivi, au sein des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA): il s'agissait, en 2003 d'une population principalement masculine, de plus de trente ans (68% d'entre eux ayant consommé au moins 10 fois au cours de la vie). Cela dit, depuis le début des années 1990, le nombre d'usagers pris en charge par ce type de structures en rapport avec une consommation d'héroïne problématique est en perpétuelle diminution: en effet, entre 1998 et 2002, le pourcentage de personnes prises en charge dans les CSAPA pour consommation d'opiacés est passé de 63 à 51%.

En ce qui concerne les modes de consommation de l'héroïne, l'injection et le sniff sont les plus répandus, alors que l'inhalation apparaît minoritaire. Bien que l'injection d'héroïne soit en baisse depuis quelques années pour être remplacée par le sniff, cette pratique reste malgré tout le mode d'administration majoritaire au sein des populations fréquentant les structures de type CSAPA ou autres structures de première ligne. En 2003, une enquête (enquête « TREND » disponible sur le site de l'OFDT) (12) menée auprès d'usagers de ce type de structures montrait que l'injection était le mode d'usage encore le plus répandu.

A noter, la mortalité d'une personne toxicomane est 10 à 20 fois plus élevée qu'une personne non consommatrice. 37 décès par overdose ont été rapportés en 2005. Les pays où l'usage d'héroïne est important sont : l'Irlande, l'Italie, Malte (5 cas/1000 habitants). A contrario l'Espagne, Pologne, Finlande, Slovaquie, Chypre sont peu consommateurs (1cas/1000 habitants).

II PRISE EN CHARGE

1. Aide aux usagers

Depuis les années 1980, plusieurs programmes ont vu le jour, afin d'encadrer les toxicomanes, et surtout les aider à moins s'exposer aux risques liés à leur consommation (13). Depuis 1987, les seringues sont en vente libre, et, en 1995, les stéribox® font leur apparition dans les pharmacies, ainsi que dans les distributeurs automatiques. Une stéribox® est une boîte contenant deux seringues, deux ampoules d'eau distillée, deux tampons alcoolisés, un préservatif, deux stéricups, deux tampons hémostatiques et deux filtres coton. Maintenant, il existe aussi des stérifiltres pour remplacer les cotons en termes d'efficacité. A la même période, sont également créés des lieux permettant de se reposer, de discuter, de se doucher, laver son linge, etc. On peut également y trouver de la nourriture et du matériel stérile. Ces lieux sont appelés « centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues » : CAARUD, et sont reconnus par une loi de santé publique du 9 août 2004 sous. Ils ont vocation à créer un lien avec l'utilisateur, à lui éviter des risques et à l'orienter vers les services sociaux et de soins. La création de salles d'injections légales est en projet. Il faut également mentionner les associations d'utilisateurs, certaines étant plus actives que d'autres (14).

2. Prise en charge médico-psycho-sociale: les CSAPA

a) Définition

Les CSAPA (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie), ont été créés par la loi du 2 janvier 2002 rénovant l'action sociale et médico-sociale (15).

Le 28 février 2008 le ministère de la santé a édité une nouvelle circulaire relative à leur mise en place.

« Les CSAPA s'adressent aux personnes en difficulté avec leur consommation de substances psychoactives (licites ou non, y compris tabac et médicaments détournés de leur usage). Leur mission s'étend également aux personnes souffrant d'addictions sans substance (en particulier le jeu pathologique). »

Ils remplacent les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) et les centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA) en les rassemblant sous un statut juridique commun. Il ne s'agit pas d'une fusion administrative obligatoire de ces établissements. Ainsi, pour tenir compte de l'organisation actuelle du dispositif, jusqu'ici structurée autour de l'alcool d'un côté et des drogues illicites de l'autre, les CSAPA peuvent conserver une spécialisation. Ils assurent une prise en charge pluridisciplinaire que ce soit dans les domaines médicaux, sociaux ou psychologiques. L'accueil se fait de façon anonyme et gratuite dès qu'une personne addict ressent le besoin de se faire aider ou après injonction de la justice. L'anonymat ne sera levé qu'en cas de prescription médicale pour que la personne puisse être remboursée par la sécurité sociale.

Différents professionnels travaillent au sein des CSAPA : des médecins généralistes, des psychiatres, des addictologues, des psychologues, des infirmiers, des assistants sociaux et des éducateurs. C'est cette alliance thérapeutique qui aide les patients et répondre à la complexité de leur situation.

L'objectif poursuivi est d'améliorer le service rendu aux usagers en permettant une meilleure adéquation entre les moyens et les besoins sur un territoire. Pour cela, il est possible de :

- Mettre en place des collaborations entre différentes structures (sociales, de prise en charge, de dépistage, de réduction des risques. (exemple : groupement de coopération sociale ou médico- sociale) ;
- Procéder à des fusions.

Enfin, en tant qu'établissement médico-social, les CSAPA se caractérisent par :

- Leur proximité : le maillage territorial des CSAPA leur permet d'être au plus près des publics en difficulté là où ils se trouvent, soit par la création d'antennes soit par des interventions en dehors de leurs locaux sous la forme de consultations avancées.
- Leur pluridisciplinarité : leur équipe est constituée de professionnels de santé et de travailleurs sociaux, en vue d'une prise en charge globale à la fois médicale, psychologique, sociale, et éducative.
- Un accompagnement dans la durée : le CSAPA assure le suivi du patient et de son entourage tout au long de son parcours de soin autant que de besoin.

Les CSAPA fonctionnent soit en ambulatoire, soit avec hébergement.

b) Accueil du patient

Au commencement de la prise en charge, des bilans divers sont effectués. Il faut en premier évaluer la dépendance à la substance, prendre connaissance de l'historique médico-social de la personne et évaluer les éventuels troubles psychiatriques associés. Un bilan de santé sera également réalisé pour assurer la meilleure thérapeutique possible.

L'examen clinique est complet et s'intéresse à de nombreux paramètres: mesures anthropométriques, état nutritionnel, dentaire et cutané (nombre de points d'injections, nombre de rougeurs, nombre de lésions douloureuses, nombre de lésions anciennes, nombre d'abcès), examen hépatique.

Un bilan biologique est également mis en œuvre avec réalisation de bandelettes urinaires (protéines, glucides, sang..), recherche de toxiques dans les urines (opiacées, cocaïne, benzodiazépines). On procède aussi à un bilan hématologique et chimique, sérologies VIH, VHB, VHC, test de grossesse.

Enfin, un bilan social est réalisé: Si le toxicomane a un logement, une source de revenus, une activité professionnelle, une protection sociale, un mode de vie sain, pas de déficit affectif, s'il est incarcéré, endetté...

3. Différents axes

a) La réduction des risques chez les patients consommateurs

Afin de minimiser le risque d'infections en lien avec l'usage de drogues, une politique de réduction des risques a été mise en oeuvre dans de nombreux pays industrialisés (13). Dans plusieurs pays européens, cette politique a été mise en place dans un contexte d'urgence, marqué par l'épidémie de sida au milieu des années 1980, dont l'usage de drogues par voie intraveineuse constitue un facteur de risque majeur. Le dispositif de réduction des risques a fait la preuve de son efficacité sur la diminution de la transmission du VIH chez les usagers de drogues et doit actuellement faire face à l'épidémie d'hépatite C.

Le concept de la réduction des risques, homogène en apparence, recouvre une diversité de conceptions philosophiques et politiques. Par ailleurs, ce concept a pu évoluer selon les contextes d'application locaux, nationaux et temporels. Il est soumis à des débats relatifs à son positionnement vis-à-vis de l'objectif d'abstinence, à la dimension de l'évaluation, et à la place de la morale, de la politique et de la loi.

La réduction des risques s'est développée depuis un peu plus d'une vingtaine d'années dans de nombreux pays d'Europe, en Amérique du Nord et en Australie. Le message anglo-saxon pragmatique de la réduction des risques est le suivant « *Si vous le pouvez, ne vous droguez pas. Sinon, essayez de sniffer au lieu d'injecter. Sinon, utilisez une seringue propre. Sinon, réutilisez la vôtre. Au pire, si vous partagez une seringue, nettoyez la à l'eau de Javel* ».

Du point de vue philosophique, la réduction des risques opère un changement paradigmatique fondamental qui rompt avec l'idéal d'éradication des drogues et propose plutôt d'apprendre à « vivre avec les drogues » tout en promouvant la notion de mesure à la place de l'abstinence. Ce changement permet ainsi de dépasser une vision moralisatrice de l'usage des drogues et de mettre en oeuvre une approche fondée sur le non jugement, et contribue à une vision sanitaire

de l'usage de drogues. La réduction des risques postule à la responsabilité des usagers de drogues et invoque leur capacité à modifier leurs comportements si on leur en donne les moyens, c'est-à-dire l'accès à des outils leur permettant de limiter les risques liés à la consommation de drogues. Les techniques d'intervention de la réduction des risques recouvrent donc dans une version minimale l'accès aux seringues (pharmacie, PES, automates), et aux TSO (buprénorphine, méthadone). Concernant les TSO, se posent les questions de la diversité des molécules disponibles (sulfates de morphine, héroïne médicalisée...), des modalités de dispensation (extension au dispositif bas-seuil, primoprescription de la méthadone en médecine de ville, horaires d'ouverture des structures élargis) et des voies d'administration (injectable, sniffable...).

Contrairement à la Suisse, au Canada ou aux Pays-Bas, la France s'est centrée sur la question du risque infectieux et a promu une vision sanitaire et médicalisée de la réduction des risques qui laisse peu de place à la question des autres risques liés à l'usage de drogues que sont les risques légaux, sociaux, et relationnels et la dimension de l'environnement urbain.

b) Sevrage et abstinence

Le sevrage est le fait d'arrêter d'emblée l'héroïne ou autre opiacé. Avant 1994, il n'existait pas de médicaments de substitutions officiels en France, c'était donc l'unique possibilité officielle pour les héroïnomanes décidant d'arrêter leur consommation. Pour la plupart des consommateurs il s'agissait d'un raisonnement logique, puisque l'on pensait guérir et retrouver son état normal en arrêtant le toxique. Or, il s'avère quasiment impossible pour le patient d'arrêter l'héroïne du jour au lendemain sans risquer une rechute. Il faut informer le patient sur la baisse de la tolérance (définie précédemment). Ces rechutes sont parfois mortelles ; on dénombre plus de 500 morts par overdose entre 1970 et 1994. La conférence de consensus de 2004 montre qu'avec les mesures de gestion du risque et les mesures de santé publique prises, le nombre d'overdose ne cesse de diminuer. Rappelons qu'une personne en cours de sevrage a une tolérance plus faible, et que la reprise d'héroïne à ce moment là à une dose considérée comme « habituelle », expose à un surdosage dangereux et à un risque d'overdose. Si, alors, le sevrage reste la méthode retenue, l'on se doit d'informer le patient des risques qu'il encourt s'il interrompt son abstinence et s'il reconsomme de l'héroïne.

Plusieurs types de sevrages existent. Il y a le sevrage « brut » et le sevrage progressif visant l'abstinence. Le premier consiste à n'utiliser aucun traitement médicamenteux opioïde adjuvant. C'est une méthode éprouvante pour le patient qui ressent des symptômes dits de sevrage à savoir des douleurs articulaires, des impatiences musculaires, des douleurs abdominales, de la peur, une asthénie souvent intense, parfois des symptômes dépressifs, et surtout une obsession quant à la reprise d'héroïne (craving). En général, le sevrage s'échelonne sur 10 à 14 jours avec un pic symptomatique entre le 4^e et 6^e jour. Il n'y a pas de risque vital pour le patient hormis s'il rechute. Par ailleurs, un traitement symptomatique pour le soulagement de ses symptômes sera prodigué, par exemple en prescrivant des anxiolytiques, des hypnotiques, des antispasmodiques et des anti-inflammatoires. Il est utile dans ces cas là de faire des prescriptions de courtes durées pour revoir régulièrement le patient, mais la solution la plus sûre est que le programme de sevrage soit mis en place au sein d'un CSAPA ou en hospitalisation. L'accompagnement psychologique est de plus indispensable pour soutenir et encourager le patient.

La substitution suivie du sevrage progressif allant vers l'obtention de l'abstinence consiste à diminuer l'appétence pour l'héroïne et à changer le comportement du patient inhérent au milieu de la drogue. On prescrira alors un analogue aux opioïdes dont on diminuera progressivement la posologie. Ce type de sevrage se fait le plus souvent en ambulatoire, et à l'avantage de permettre au patient de réintégrer la société, ce qui est notamment un facteur de bon pronostic. C'est une alternative pour les personnes qui ont déjà échoué devant un essai d'abstinence ou pour celles refusant un traitement de substitution.

Le sevrage hospitalier d'un traitement de substitution est également possible, les différents hôpitaux possédant en règle générale des protocoles adaptés. Des études suggèrent que la sévérité des symptômes de sevrage serait au moins en partie génétiquement déterminée. Par exemple, le polymorphisme génétique du cytochrome CYP2D6 (qui métabolise de nombreux opiacés en morphine, oxymorphone et hydromorphone), rend cette enzyme parfois complètement inactive (16). Les individus possédant ces allèles défectueux seront donc mauvais métaboliseurs. Or, il a été montré (Tyndale et al., 1997) que ce génotype est une protection envers la dépendance aux opiacés. Il en est de même en ce qui concerne le polymorphisme génétique du gène codant pour le récepteur D2 à la dopamine, l'activation dopaminergique étant une voie capitale dans la dépendance aux opiacés. Le système

dopaminergique a également une importance en ce qui concerne la réponse aux traitements de la dépendance. Par exemple, le variant Taql A du gène DRD2 a été associé à la dépendance à l'héroïne, mais également à une mauvaise réponse au traitement par méthadone. Plus important encore pour notre propos, il a été montré que la variation génétique du système opioïde est impliquée dans le risque de développement d'une addiction aux opiacés. Sont notamment impliqués les gènes OPRD1 (récepteurs delta aux opiacés) OPRM1 (récepteurs mu aux opiacés), celui-ci codant pour le récepteur aux bêta-endorphines aussi bien que pour les récepteurs des métabolites actifs de l'héroïne. Les variations du gène OPRM1 sont associées au risque de développement d'une addiction à l'héroïne (17). Même si les facteurs psychosociaux sont aussi importants, une prédisposition biologique à une symptomatologie de sevrage sévère, rendrait probablement compte des 25% des patients qui ne vont pas au terme des programmes de sevrage hospitaliers conventionnels et des 80% qui ont été en échec avec un tel programme en ambulatoire. Dans un cas comme dans l'autre, même si les patients font état d'un inconfort plutôt physique que psychique dans ce type de traitement, la détresse psychologique peut être particulièrement intense. Cela peut avoir comme conséquence le fait d'arrêter de se projeter dans un sevrage, par peur anticipatoire d'un tel inconfort, surtout s'il existe une expérience antérieure particulièrement désagréable. Il a été montré que cette peur de la désintoxication empêche un bon tiers des personnes désirant se désintoxiquer, de le faire en pratique. Nous reviendrons sur ces notions dans la discussion.

c) Traitement de substitution (TSO)

(i) Historique des TSO

En 1964, face aux échecs répétés des sevrages, Dole et Nyswander émettent l'idée, non pas de réaliser un sevrage mais de « substituer » l'héroïne à une molécule aux propriétés pharmacologiques différentes. D'après leur théorie, la consommation chronique d'héroïne entraînerait des perturbations biologiques à l'origine des rechutes. Le but du traitement substitutif serait alors de corriger ces perturbations biologiques et de casser ainsi le cycle de

manque et de dépendance. En administrant des doses suffisantes de méthadone, ils observent par ailleurs une suppression partielle des effets euphorisants de l'héroïne et une extinction progressive du désir compulsif de consommer (le « *craving* »).

L'histoire de la substitution en France est loin d'être linéaire. Les premiers actes concrets remontent aux années 74-75, où deux programmes expérimentaux de méthadone sont ouverts à l'hôpital Sainte-Anne et à l'hôpital Fernand-Widal. Cela se passe dans le contexte de la loi du 31 décembre 1970 qui « tente de concilier un objectif de répression (la drogue est inacceptable socialement) et un objectif de prévention secondaire avec ouverture d'une démarche de soins alternative aux sanctions pénales en appliquant le principe de l'anonymat et de la gratuité des soins ». Le toxicomane est ainsi considéré, de façon contradictoire, à la fois comme un malade et comme un délinquant. Mais le débat n'est réellement lancé qu'à partir des années 80, avec la pandémie du sida et les autres risques infectieux, notamment celui de l'hépatite C, qui viennent bouleverser la prise en charge des consommateurs d'héroïne. Ce sont d'abord les acteurs de terrain qui sont déterminants dans ce combat. La substitution se développe alors conjointement à la politique de réduction des risques. Ces programmes incluent notamment l'ouverture des Programmes d'Echange de Seringues (PES), où les associations vont jouer un rôle majeur. L'association Médecins du Monde ouvre ainsi le premier lieu fixe d'échange de seringues en juin 1989 à Paris. Au niveau des molécules de substitution « légales », les protocoles méthadone qui voient le jour progressivement dans les années 90 sont des protocoles, dits de « haut seuil d'exigence », qui sélectionnent plutôt des patients dans un projet d'abstinence après une trajectoire durable. Parmi la majorité des usagers de drogues qui ne peut accéder à ces protocoles, certains cherchent pourtant à s'engager dans une démarche de substitution : ils utilisent les molécules existantes (antalgiques, buprénorphine bas dosage, morphine), avec un accompagnement médical non systématique. Les outils de substitution sont encore inadaptés à la demande et aux enjeux. La confusion est alors grande : le journal Libération souligne en 1996 que la méthadone avait fait baisser le sida de 50% alors qu'il n'y avait que 1600 patients sous méthadone à cette époque et dans des structures haut seuil... Ces bons résultats seraient plutôt à attribuer à l'accès aux soins et à la mise en place des politiques de réduction des risques.

En 1994 Simone Veil, ministre des Affaires Sociales, de la Ville et de la Santé met en place le dispositif de réduction des risques infectieux, dans lequel s'intègre l'accès aux traitements de substitution. Ce processus ne manque pas de paradoxes: on favorise les échanges de seringues

en interdisant l'usage (selon la loi du 31 décembre 1970) (18), et on donne accès aux stupéfiants, statut qu'a toujours la méthadone. Le « stupéfiant » n'est pas désigné dans un premier temps comme un « traitement ». Il ne faut pas perdre de vue là non plus, que ces mesures ont été prises sous la menace du sida. Par ailleurs, le soutien du gouvernement de l'époque n'a été possible que dans la mesure où rien ne remettait en cause la lutte contre la toxicomanie. D'où le statut expérimental du dispositif. La circulaire de 1994 fixe ainsi les conditions d'accès à la méthadone en ne la désignant pas comme un traitement mais « un outil de prise en charge », permettant de maintenir le patient en traitement afin d'envisager un « soin » psychosocial de la toxicomanie. Les concepts changent l'année suivante avec la circulaire incluant la buprénorphine haut dosage (BHD) : on insiste sur le volet médical, l'« outil thérapeutique » devient un « médicament » et la prise en charge devient un « traitement ». Si les généralistes adhèrent à cette vision des choses, les spécialistes en sont plutôt restés, à l'époque, à la vision initiale de la première circulaire.

La méthadone arrive finalement « sur le marché » en mai 1995 et la BHD en février 1996 (19). Il ne s'agit pas juste d'une différence sémantique entre les deux médicaments : alors que le contrôle de la méthadone a été détaillé sur 15 pages dans la circulaire de réglementation, avec une prescription limitée au départ sur 7 jours, trois pages ont suffi pour détailler les règles de la prescription de la BHD, avec une délivrance autorisée pour 28 jours (on recommande seulement de voir le patient plus souvent à l'initiation du traitement). Il n'y avait pas d'overdose décrite sous BHD (pour un emploi isolé), ce médicament était donc « moins dangereux que la méthadone ». Tout cela a contribué d'une certaine manière à « abandonner » la BHD aux médecins généralistes.

Les médecins libéraux des premières heures de la substitution se sont rapidement organisés en réseaux pour pallier les connaissances de base qui leurs faisaient défaut, cherchant également à proposer des réponses plus collectives et une nouvelle clinique pour ces patients qui se présentaient de façon croissante à la porte des cabinets. Ces réseaux sont malheureusement moins actifs à ce jour. La prescription du Subutex® dans les cabinets libéraux, avec une primo-prescription possible, et sa distribution en pharmacie reste la singularité du système français : 70 % de la prescription de la BHD se fait en secteur libéral.

(ii) Molécules disponibles

Méthadone

La méthadone est un agoniste morphinique qui se fixe sur les récepteurs μ , c'est un opioïde de synthèse. Elle a pour but de supprimer les syndromes de sevrage et de bloquer l'envie irrésistible de consommer de l'héroïne. D'autre part, le fait qu'elle occupe les récepteurs μ réduit les effets de l'héroïne si elle est consommée en parallèle. La méthadone bloque aussi les molécules du stress et agit sur la sérotonine et la dopamine, d'où le bien-être qu'elle procure.

Elle est bien absorbée au niveau gastro-intestinal et possède une biodisponibilité de 80 à 95%. L'activité maximale est observée 2 à 4 heures après la prise. Elle a un taux de fixation aux protéines plasmatiques de 60 à 90%. Elle est métabolisée par le foie en 2 dérivés inactifs (EDDP et EMDP) et un faiblement actif (méthadol) et est éliminée dans les urines (20% sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée), la bile et les selles. Elle possède une demi-vie longue de 24 à 36 heures lui permettant de n'être prise qu'une fois par jour sans entraîner de syndrome de sevrage ni de somnolence. Attention, la méthadone passe la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La méthadone a les effets de tous les opiacées à savoir l'analgésie, l'effet antitussif et le myosis. Elle induit un sentiment léger d'euphorie sans effet de flash (20, 21).

Rq : La méthadone est antagoniste des récepteurs NMDA au niveau central donc peut soulager des douleurs neuropathiques rebelles. Elle possède deux énantiomères mais seul la lévométhadone est active.

- Présentation

La méthadone se prend par voie orale en une seule prise quotidienne, de préférence le matin à distance des éventuels autres traitements. Elle se présente sous forme de sirop en flacons de 5mg/3,75ml, 10mg/7,5ml, 20mg/15ml, 40mg/15ml ou 60 mg/15ml ou bien sous forme de gélules dosées à 1, 5, 10, 20 ou 40 mg.

Rq : la méthadone est parfois prise matin et soir lorsque le patient est un métaboliseur rapide. La forme sirop peut induire des désagréments bucco-dentaires à long terme. De plus, la poudre contenue dans les gélules se gélifie au contact de l'eau donc n'est potentiellement pas injectable. La question du fractionnement peut aussi se poser en fonction des habitudes institutionnelles.

- Excipients

Du saccharose, 14 mg d'éthanol pour 1 ml de sirop.

- Posologie

On débute le traitement avec une première dose comprise entre 20 et 30 mg administrée moins de 10 heures après la dernière prise d'opiacées. Elle sera augmentée par paliers de 10 mg/semaine jusqu'à une dose moyenne d'équilibre pour prévenir les signes de sevrage ou un surdosage. En général, la dose est comprise entre 60 et 120 mg/j.

Rq : chez les métaboliseurs rapides, les doses peuvent être plus élevées, chez d'autres patients, la stabilisation sera obtenue avec 20 mg quotidiens. Les dosages de substitution sont adaptés en fonction de la clinique du patient donc être attentif au surdosage (sommolence, myosis, diminution de la respiration) ou sousdosage (mydriase, irritabilité, trouble du sommeil, difficulté de concentration, sensation de manque) ; un dosage sanguin de la méthadonémie peut être réalisé mais est peu fiable car il existe une grande variation interindividuelle.

- Effets indésirables

En début de traitement et durant les six premiers mois, la méthadone engendre de

l'insomnie ou de l'agitation, des douleurs abdominales, des vertiges, de l'hypersudation, de la constipation, des œdèmes périphériques, du prurit, de la bradycardie, de l'hypotension, de la sécheresse buccale.

Lors de la phase d'entretien, on peut observer des troubles du sommeil, des états anxio-dépressifs, des troubles de la libido, de la prise de poids ou de l'anorexie, de la gynécomastie, des dysménorrhées.

En cas de surdosage, on peut observer un myosis, de la bradypnée, de la détresse respiratoire, un œdème pulmonaire, un coma avec hypotension, de la bradycardie et de la rhabdomyolyse. Dans ces cas-là, on procède à une réanimation symptomatique et l'administration de naloxone NARCAN® jusqu'à réapparition d'une ventilation efficace (22, 23, 24).

- Interactions

La méthadone est contre-indiquée avec le naltrexone (antagoniste aux opiacés) car cette association entraîne un syndrome de sevrage. D'autre part, il est déconseillé d'associer des agonistes ou antagonistes morphiniques, des ISRS, des IMAO, des hypnotiques, d'autres médicaments induisant des torsades de pointe ou de l'alcool à la méthadone sous peine de déclencher des effets nocifs.

- Contre-indications

Les contre-indications sont : insuffisance respiratoire grave, hypersensibilité à la méthadone, âge inférieur à 15 ans.

- Législation

La méthadone est un stupéfiant. Le traitement par méthadone est obligatoirement initié en centre de soins ou en établissement hospitalier et se fait toujours avec la forme sirop. Ensuite, le relais peut être pris par un médecin de ville mais il faudra alors une prescription initiale précisant les conditions de ce relais. Ainsi, elle fera mention du centre initiateur, du

médecin et de la pharmacie assurant le relais et de la posologie initiale.

De récentes modifications ont été apportées en ce qui concerne la délégation pour un médecin de ville : il n'y a plus besoin d'un renouvellement semestriel de cette délégation par le centre initiateur, pour la forme gélule.

La prescription se fait sur ordonnance sécurisée non renouvelable et doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques, le nombre de prises et le dosage, ainsi que la pharmacie où aller et la modalité de délivrance. La prescription est faite pour 14 jours mais la délivrance est fractionnée. Ainsi, il peut y avoir délivrance quotidienne avec prise devant le pharmacien, délivrance quotidienne la veille pour le lendemain, délivrance bihebdomadaire ou hebdomadaire ou délivrance exceptionnelle pour 14 jours. Dans tous les cas, la modalité de délivrance doit être signalée sur l'ordonnance.

L'original de l'ordonnance est remis au patient (suivi des prises et justificatif en cas de contrôle), une copie est envoyée à la sécurité sociale et une autre copie est conservée par le pharmacien pour une durée de dix ans.

Si le patient souhaite passer à la forme gélule, il doit en référer au centre initiateur. Cela ne sera possible que s'il bénéficie du traitement par la forme sirop depuis plus d'un an et s'il est stabilisé et si ce protocole est accepté par le centre de sécurité sociale (la forme gélule étant plus facilement détournable, et plus à risque d'overdose par facilité de prise, donc contrôlée).

Subutex® (chlorhydrate de buprénorphine)

C'est un morphinique agoniste μ partiel et antagoniste $kappa$. Les effets agonistes partiels limitent les effets dépressifs notamment cardio-respiratoires. Les effets agonistes-antagonistes induisent un effet plafond qui minimise les risques de surdosage (25, 26).

Rq : *La dissociation de la molécule et de ses récepteurs est très lente donc faible développement de tolérance, longue durée d'action, syndrome de sevrage retardé.*

La buprénorphine a une biodisponibilité sublinguale de 35 à 55% et elle est inactivée par voie orale du fait de l'importance du premier passage hépatique. Le pic plasmatique est obtenu en 90 minutes. La métabolisation est hépatique et l'élimination se fait par la bile et les selles à

75% et par les urines à 25%. Sa demi-vie est de 20 à 25 heures d'où une seule administration par jour. La buprénorphine passe dans le lait maternel.

La buprénorphine supprime les symptômes de manque et de désir et entraîne une sensation de bien-être sans euphorie ni effet flash. Elle est de façon générale moins toxique que la méthadone.

- Présentation

Le Subutex® se présente sous forme de comprimés non sécables de 0,4 ; 2 et 8 mg. La buprénorphine générique se présente en comprimés non sécables aux mêmes dosages mais aussi de 1 ; 3 et 6 mg. La buprénorphine se prend par voie sublinguale en une seule prise quotidienne de préférence le matin et à distance de toute autre thérapeutique.

Rq : On dit buprénorphine haut dosage car elle existe en bas dosage dans la spécialité TEMGESIC® contre la douleur. La buprénorphine générique à la même équivalence que son princeps

- Excipients

Lactose monohydrate, mannitol, amidon de maïs, polyvidone k30, acide citrique, citrate de sodium, stéarate de magnésium.

- Posologie

On débute le traitement à une dose comprise entre 0,8 et 2 mg/j administrée moins de 4 heures après la dernière prise d'opiacées. La dose sera ensuite progressivement augmentée jusqu'à une dose d'entretien de 8 mg/j en général.

- Effets indésirables

La buprénorphine peut induire des hépatites cytolitiques, rares mais nécessitant un arrêt

immédiat. Ce risque peut augmenter fortement lors d'injection IV.

En début de traitement on observe de la constipation, des céphalées, des insomnies, des vertiges, de l'hypotension orthostatique, des altérations dentaires, élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Lors du surdosage, le risque de dépression respiratoire est plus faible en raison de l'activité agoniste partielle mais des décès ont été observés car des benzodiazépines étaient associées. On surveillera donc la fonction cardio-respiratoire et on administrera de la naloxone pour neutraliser les effets déprimeurs.

- Interactions

On ne devrait, à priori, pas associer la buprénorphine à d'autres déprimeurs respiratoires comme les benzodiazépines, l'alcool, les anti-histaminiques, les neuroleptiques sédatifs, à la méthadone et à la naltrexone.

- Contre indications

Les contre-indications sont : antécédents d'atteintes hépatiques dues à la buprénorphine, insuffisance hépatique ou respiratoire sévère, intoxication alcoolique aiguë, hypersensibilité à la buprénorphine, âge inférieur à 15 ans.

- Législation

La buprénorphine est une substance assimilée aux stupéfiants (27,28).

Elle peut être initiée par tout médecin titulaire. Sa prescription nécessite une ordonnance sécurisée non renouvelable pour 7, 14 ou 28 jours. Elle peut être dispensée quotidiennement ou pour 7, 14 ou 28 jours. De plus, le médecin doit y inscrire en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques, le nombre de prises et le dosage, ainsi que la pharmacie où aller et la modalité de délivrance. D'autre part, il doit mentionner si la buprénorphine est substituable par le générique ou pas et l'indication en cas d'un éventuel chevauchement. Attention, le délai de carence (= délai de présentation de l'ordonnance dans les trois jours suivant sa date

d'établissement) est supprimé.

Rq : Le patient doit indiquer la pharmacie où il souhaite aller au médecin et celui-ci doit reporter le nom de la pharmacie sur l'ordonnance en vue de son remboursement. Le numéro d'ordonnancier doit être reporté sur le conditionnement secondaire. La buprénorphine est apparentée aux stupéfiants.

Suboxone®

La Suboxone® est une association de deux molécules : la Buprénorphine et la Naloxone, un antagoniste opiacé. Par voie sublinguale, la Naloxone n'est pas absorbée et n'a théoriquement pas d'action pharmacologique. Par voie intra-veineuse par contre, elle est censée antagoniser les effets de la Buprénorphine et provoquer un syndrome de manque. En pratique clinique, on peut néanmoins chez plusieurs patients observer une régression des pratiques d'injection, même lorsque la Suboxone est prise par voie sublinguale (29).

L'objectif de la Suboxone® est ainsi une diminution du mésusage par injection et de ce fait une réduction de son détournement sur le marché noir.

Plusieurs études sont déjà parues sur l'association BHD-Naloxone, notamment en Finlande où ce traitement de substitution est commercialisé depuis 2004. Selon une enquête épidémiologique finlandaise de 2006, chez les patients traités par cette association, 45 % l'avaient injectée plus d'une fois et 8% régulièrement.

Si ce nouveau médicament vient compléter l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre la toxicomanie, son efficacité sur la baisse des pratiques d'auto-injections n'est pas encore prouvée. D'après l'HAS « Bien que la Suboxone® présente un intérêt face au besoin de santé publique identifié, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité en l'absence de données françaises, notamment sur la diminution des injections IV par apport au Subutex® et sur les conséquences de ces injections. »

(iii) Avantages des TSO

Selon la dernière recommandation de l'HAS, l'utilisation des TSO a amené au moins trois grandes avancées dans la prise en charge des patients héroïnomanes.

Tout d'abord une forte réduction de la mortalité et de la morbidité. Elle estime à 3 500 le nombre de vies sauvées entre 1996 et 2003 grâce à la diminution de la transmission du VIH par le partage des seringues. Bien que la sérologie VIH déclarée soit passée de 20 % en 1996, à la veille de l'introduction des TSO, à 7,3 % dix ans après en 2006, ce recul ne peut être attribué au seul impact de ces traitements. Il ne peut être apprécié qu'en tenant compte de l'ensemble des actions de réduction des risques introduites en France depuis la fin des années quatre-vingts. L'amélioration des issues des grossesses: Le taux de prématurité est passé de 30% avant les TSO à 12% aujourd'hui. De plus ils améliorent la qualité du lien mère-enfant. Une baisse de la pratique de l'injection intraveineuse et un meilleur suivi médical des patients notamment pour l'hépatite C ont également été notés.

De plus on a constaté une amélioration de la situation « socio-sanitaire » des usagers grâce au TSO, sur le plan du logement, de l'activité professionnelle, de l'accès aux droits et aux soins, de la vie familiale, sociale et relationnelle. Ceci est démontré par plusieurs enquêtes qui renseignent sur la perception qu'ont les usagers de leur qualité de vie, comme celle d'AIDES / Inserm parue en 2002, bien que l'amélioration soit inégale selon les profils sociaux des usagers, et le type de démarche dans lequel ils s'inscrivent. Par exemple « 79 % apprécient un médicament qui « enlève l'envie de prendre d'autres substances » ; 70 % déclarent prendre le traitement conformément à la prescription et plus de 60 % estiment que leur qualité de vie s'est améliorée.» A noter aussi que la délinquance a fortement diminué, passant de 17 000 infractions à la législation des stupéfiants concernant l'héroïne en 1995 à 5 000 en 2003.

Enfin, les cas de décès par surdose d'héroïne, dits « directement liés à la drogue », ont été divisés par plus de cinq entre 1994 et 2002.

(iv) Inconvénients et limites des TSO

Les principaux impacts négatifs de l'introduction des TSO sont essentiellement liés à des pratiques de « mésusage » de ces médicaments.

L'injection de BHD a été, et reste la forme de mésusage la plus préoccupante. En 2008, l'injection de ce produit a été pratiquée par 56,4 % des usagers récents de BHD rencontrés dans les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues). Ce qui a engendré de nouveaux problèmes de santé comme le « syndrome de Popeye » (gonflement important des mains et des avant-bras dû aux injections), et abcès. La probabilité de présence d'abcès ou de ces gonflements est deux fois plus élevée chez les personnes s'injectant de la BHD que chez celles s'injectant d'autres produits.

On assiste à la naissance d'un marché parallèle des TSO. À partir de 2001, le dispositif TREND (12) observe l'apparition de petits trafiquants non usagers (Paris et Marseille). Puis à partir de 2002, il constate l'apparition de petites scènes ouvertes de Subutex®, dans lesquelles vendeurs et usagers se rencontrent aisément sans avoir recours à des intermédiaires. Le marché noir a connu une croissance importante en 2004 parallèlement à la chute du prix du comprimé de Subutex. Ceci peut s'expliquer pour les raisons suivantes : la plus grande facilité d'accès à la prescription en médecine de ville que la méthadone, la demande soutenue par une population très marginalisée, notamment de migrants, qui n'a pas ou ne souhaite pas avoir accès au système de soins, l'insatisfaction de certains concernant le dosage du traitement, qui le complètent en s'approvisionnant dans la rue, une offre abondante due à l'impécuniosité fréquente de la population sous traitement.

Entre 2000 et 2004 le Subutex® devient ainsi moins cher au marché noir qu'en pharmacie. On estime, à la fin de l'année 2002, que les quantités revendues dans ce cadre représentaient entre 21 et 25% des doses prescrites, avec des disparités importantes entre sites (et un maximum de 40 % à Paris).

Les contrôles successifs des CPAM visant à identifier les trafiquants et à surveiller plus étroitement les patients recourant à plusieurs prescripteurs ou recevant une dose moyenne

importante (supérieure à 32 mg), ainsi qu'à repérer certains prescripteurs jugés abusifs, modifient cette situation à partir de 2006. De fait, la part des bénéficiaires d'un remboursement de BHD recevant des doses supérieures à 32 mg, estimée à 6 % en 2002, est tombée à 2 % en 2006, puis à 1,6 % en 2007.

La BHD, en revanche, est considérée par de nombreux usagers comme une substance très addictive, au sevrage pénible et difficile, qui peut engendrer des dommages au cours de l'injection. Ce produit, enfin, est souvent assimilé à une drogue de rue, ce qui entraîne une disqualification croissante et une dévalorisation des consommateurs tant à leurs propres yeux qu'à ceux des autres usagers.

Par contraste, tout au long de cette même période, la méthadone conserve une image globalement positive auprès des usagers. Dans cette représentation positive, les usagers mettent en avant tant son efficacité contre le manque physique et psychique que le protocole plus rigoureux par lequel est organisée sa délivrance. Ces deux aspects renforcent son statut de médicament. Par ailleurs, sa moindre disponibilité sur le marché parallèle, contrairement à la BHD, fait de la méthadone un produit dont l'image est associée à des usagers plus intégrés socialement.

Un pourcentage non négligeable des personnes substituées perçoit les TSO comme plus problématiques que l'héroïne elle-même. En 2008, la BHD apparaît comme le premier produit problématique aux usagers interrogés dans les CAARUD. Elle est en effet citée comme telle par 22,1% des usagers de ces structures. Pour 6,2 % des patients suivis dans les Centres de soins spécialisés (CSST) en 2007, le produit posant le plus de problème est un médicament de substitution aux opiacés (la buprénorphine en règle générale).

Il est parfois suggéré que les TSO pourraient favoriser un accroissement de la consommation ou de la dépendance à l'alcool. De fait, les consommations problématiques ou l'alcoolodépendance observées parmi les usagers des structures de soins ou de première ligne sont significatives chez ceux qui bénéficient d'un TSO. Ainsi, le dispositif TREND note que « parmi les usagers de buprénorphine dans les structures de première ligne en 2006, l'usage quotidien d'alcool concerne 28 % de ceux qui en ont un usage thérapeutique uniquement ; 41 % de ceux qui l'utilisent "pour se défoncer" ou réguler une autre consommation uniquement et 45 % de ceux qui en ont un usage mixte ». Pour la méthadone, une analyse bibliographique

internationale concluait à l'absence de modification dans les comportements de consommation plutôt qu'à une augmentation de la consommation d'alcool après initiation du TSO.

Enfin, si la mortalité par surdose d'héroïne s'est considérablement réduite ces dix dernières années, on a vu apparaître, dans le même temps, des décès liés à la méthadone et à la BHD. Cependant, si le risque lié au détournement de méthadone est patent, celui associé à l'injection de BHD apparaît tout de même comme considérablement moindre que celui présenté par l'injection d'héroïne.

L'AFFSSAPS a reçu, entre Janvier 2007 et décembre 2009, 519 notifications de professionnels de santé, dont 50 % concernaient des cas de mésusage, 47 un décès, 6 des atteintes hépatiques, et 77 des symptômes de sevrage.

(v) Point de vue éthique

La substitution en France a donc réellement démarré dans le contexte de la lutte contre le sida, qui a créé un contexte historique particulier. Il y a eu une dynamique réelle à laquelle les acteurs de terrain ont participé. Les bénéfices en terme de santé publique (et de coût social) sont conséquents. Il persiste cependant des interrogations, mais qui, plus que des échecs, sont des pistes pour améliorer les pratiques. Les usagers de drogues eux-mêmes se sont impliqués dans le développement des TSO. L'association ASUD (Auto-Support des Usagers de Drogues) s'est créée en juin 1992. Son manifeste prône : « le droit desdits UD (*usagers de drogues*) à choisir librement entre l'abstinence, la continuation de leur mode de vie clandestin ou la prise de produits de substitution ». Les patients soulignent donc eux-mêmes les enjeux de leurs perceptions de ces médicaments. Il est nécessaire pour les professionnels d'être à l'écoute de ces débats qui traversent à juste titre la population des usagers de drogues.

Pour la plupart des auteurs, il n'est pas possible d'identifier des buts et des attentes communs à tous les patients. Les objectifs des patients traduisent des besoins différents en fonction de la trajectoire avec les produits licites et illicites et de l'itinéraire thérapeutique. Même quand la perspective d'un arrêt de la drogue ou de sa « substitution » sont désignés comme but, les

mots ont plusieurs sens. Avoir une vie normale et sortir de la « galère », peut aussi être une attente suffisante vis-à-vis des TSO.

Certains « objectifs » des patients sont par ailleurs rarement définis comme tels par les patients : la recherche d'effets comparables à ceux de la drogue n'est pas citée comme but en soi dans les enquêtes, alors que cela peut être le moteur de la poursuite de la substitution. Les patients peuvent s'inscrire dans certains objectifs de la substitution définis par les soignants et la société et pas dans d'autres : la réduction des risques peut par exemple être un objectif commun, alors que le patient poursuit en même temps des objectifs de plaisir et de « défonce » à travers les TSO, associé ou non à d'autres produits. La recherche de plaisir est parfois un objectif dans la substitution qui est souvent non perçu par les soignants. Cette dimension ne doit cependant pas être occultée totalement. Lors des premiers ÉGUS (États Généraux des Usagers de la Substitution) le débat entre usagers et soignants a fait émerger un espace entre contrainte et plaisir : il peut donc y avoir à la fois une frustration et un plaisir dans la capacité à la gérer. La notion de recherche de plaisir est aussi à prendre en compte dans la réduction des risques : le manque de plaisir éprouvé dans la substitution est une des motivations aux usages détournés et aux co-dépendances.

Il faut souligner aussi que les TSO peuvent eux-mêmes être générateur de souffrance. Le manque existe aussi et il est souvent rappelé par les patients. Cependant il est en partie contrôlé par le cadre thérapeutique. Mais la souffrance avec les TSO, provient surtout des conséquences des usages détournés et plus particulièrement de la voie injectable. Cet aspect de la souffrance des toxicomanes est probablement sous-estimé car les usagers ont souvent tendance à taire leurs « stigmates » aux soignants. De volumineux abcès peuvent être dissimulés au médecin car le patient « n'est pas censé » détourner le produit. Dans des situations de précarité importante, les patients peuvent aussi s'abstenir de se rendre à l'hôpital, bien que connaissant les complications infectieuses possibles, la probable hospitalisation qui peut découler du passage aux urgences étant encore considérée comme génératrice d'une plus grande souffrance que ce qui est visible. Les impératifs de la survie dans la rue (précarité du « logement », des circuits de survie) peuvent aussi influencer ces refus de soins.

Les patients soulignent enfin des différences entre les traitements en ce qui concerne la souffrance psychologique. L'étude AIDES-INSERM (2001) avait mis en évidence une faible

capacité de la BHD pour répondre aux troubles d'origine psychologique, la méthadone était apparue comme un médicament aux « effets intermédiaires » et les sulfates de morphine comme ayant un effet psychotrope important.

L'ambivalence et l'ambiguïté importantes contenues dans ces traitements en font encore des médicaments qui ne sont peut-être pas tout à fait comme les autres. Ces particularités nous interrogent autant que les patients sur notre rapport à la dépendance, au plaisir et au contrôle social. Ils questionnent aussi de façon très pragmatique notre rapport à la prescription, à la demande du patient et notre propre définition de ce qui est « normal » et de ce qui est « pathologique ».

III SEVRAGE ULTRA RAPIDE AUX OPIACES (SURO)

1. Historique

Nous l'avons vu précédemment, certains patients présentent une fragilité biologique générant une sévérité accrue de la symptomatologie de sevrage. Pour ces patients, ou encore ceux n'osant rentrer dans des programmes de désintoxication classiques, des protocoles de sevrage sous sédation forte vont être conçus. Cette méthode envisageait, dans ses débuts, une sédation forte durant une période de trois à quatre jours, jusqu'à extinction de la symptomatologie de sevrage. Cette sédation étant prolongée et réalisée de manière relativement hasardeuse, elle a finalement été abandonnée pendant de nombreuses années.

Dans les années soixante, on note la production d'antagonistes aux opiacés efficaces. Resnick et Kastenbaum rapportent, en 1977, que la naloxone (antagoniste spécifique des récepteurs aux opiacés) peut être utilisée afin d'accélérer le sevrage au sein d'un traitement par la naltrexone, suggérant un raccourcissement de la période de sevrage chez des patients dépendants à de faibles doses d'opiacés. Ils démontrent ceci en utilisant des injections prolongées de naloxone afin de provoquer et accélérer le processus de sevrage. L'on découvre ensuite que l'agoniste adrénergique alpha-2, la clonidine, permet d'atténuer la symptomatologie de sevrage aux opiacés, notamment utilisé en combinaison avec des benzodiazépines. Le sevrage brutal utilisant la clonidine seule (ou un autre agoniste

adrénergique alpha-2 comme la lofexidine) a été largement utilisé mais ne réduisait pas l'inconfort comme pouvait le faire un traitement par la méthadone. Riordan et Kleber, en 1980, réussissent à sevrer quatre patients par l'emploi concomitant de naloxone et de clonidine. Le but de ce traitement est de raccourcir la durée et l'intensité du sevrage. En 1982, Charney *et al* utilisent la naltrexone et la clonidine afin de sevrer des patients dépendants à la méthadone avec un résultat de 91 % de réussite en 6 jours. Kleber *et al.*, un an plus tard, rapportent un taux de réussite similaire (86 %) en une période de 5 jours chez 14 héroïnomanes, mais les moyens de vérifier l'abstinence des patients en période de post-sevrage sont pauvres.

C'est en 1988 que Brewer *et al.* publient une étude dans laquelle 56 patients sont sevrés des opiacés en 72 heures. L'emploi du diazépam s'ajoute à celui de la naltrexone et de la clonidine, afin d'induire une sédation plus profonde et de réduire l'inconfort du sevrage de plus en plus intense et rapide. Néanmoins, il apparaît particulièrement difficile d'obtenir une sédation suffisamment importante chez certains patients en utilisant des benzodiazépines per os malgré l'emploi additionnel des phénotiazines ou de chlométhiazole. Comparées avec des substances utilisées en anesthésie, les sédatifs oraux ont une longue durée d'action et sont cumulatifs. Le concept de « sédation consciente » utilisé dans ces techniques, implique que les patients sont « conscients », peuvent aisément être éveillés et répondre à de simples demandes. On notera alors que les effets de la sédation peuvent perdurer pendant de nombreux jours, et cette sédation prolongée sera souvent mal vécue par les patients subissant des effets résiduels du sevrage. Par ailleurs, les patients souffrant de dépendance supplémentaire aux benzodiazépines ou à l'alcool peuvent avoir besoin de doses sédatives particulièrement élevées. La même année, dans une étude de Loimer *et al* puis, l'année suivante, dans celle de Presslich *et al.*, apparaît pour la première fois l'emploi de l'anesthésie générale par administration de barbituriques sous intubation endotrachéale dans le sevrage des opiacés. Dans l'étude de Presslich *et al*, la narcose dure au moins 3 heures durant lesquelles le patient reçoit, après une première injection intraveineuse de 10 mg de naloxone, 0,4 mg par heure en perfusion intraveineuse de ce même antagoniste. Les auteurs soulignent dans cette étude que la naloxone ne semble pas induire de symptômes massifs de sevrage durant la période d'anesthésie générale. La technique de désintoxication accélérée fait donc référence à l'utilisation d'une combinaison d'agonistes adrénergiques (clonidine) et d'antagonistes des récepteurs aux opiacés (naloxone, naltrexone) pour permettre une réduction de la durée du processus de désintoxication alors que la symptomatologie de sevrage est maintenue à des niveaux tolérables.

Loimer *et al.* démontrent à nouveau en 1990, lors d'une étude contrôlée par placebo, le phénomène paradoxal de la naloxone administrée sous anesthésie générale chez 18 patients. L'antagoniste n'induit, en effet, que peu de symptômes de sevrage sous et après l'anesthésie, comparativement au groupe contrôle non anesthésié. À partir de cette constatation, plusieurs équipes, tels Legarda et Gossop, Azatian *et al.* en 1994 et San *et al.* en 1995, tenteront d'élaborer ou d'améliorer les procédures anesthésiologiques afin d'accroître la qualité du traitement et la sécurité du patient (32, 33). Legarda déclarera en 1995 avoir traité au travers de sa société CITA (*Centro de Investigacion y Tratamiento de las Adicciones*) près de 3 500 patients sous anesthésie générale, et ce sans complication (34). Enfin, Gooberman en 1996, puis Brewer *et al.* en 1998, exposeront leurs études portant respectivement sur 278 et 510 patients sevrés avec succès par cette méthode. Brewer rapportera ainsi une abstinence de 76 % à 4 mois. En 2001, Pinto *et al.*, équipe liégeoise, publient une étude de sevrage ultra rapide aux opiacés chez 45 patients : à six mois, le taux d'abstinence s'élève à 67%, et à 46% à un an (35).

2. Bases pharmacologiques

De manière générale, toutes les substances opiacées sont des dérivées de l'opium, contenu en grandes quantités dans la fleur du pavot. Toute substance se liant à un récepteur aux opiacés est couramment appelée « substance opioïde », et toutes ces substances ont une action dite centrale, c'est à dire sur le système nerveux central.

Les opioïdes peuvent être divisés en deux grands groupes, aux profils pharmacologiques différents. Les opioïdes seront donc définis comme des agonistes soit « entiers », soit « partiels », et d'autres comme des antagonistes des récepteurs. La différence entre un agoniste et un antagoniste est importante à connaître, afin de comprendre le mode d'action des opioïdes (36, 37):

- *Un agoniste* est une substance capable de reconnaître, de se fixer, et de stimuler un

récepteur: après fixation au récepteur, il mimera de façon partielle ou entière l'action du neurotransmetteur endogène. Quand tous les récepteurs sont occupés et que l'effet est total, l'agoniste est dit « *entier* », alors que quand l'effet est sub-maximal, l'agoniste est dit « *partiel* ». *E_{max}*, c'est-à-dire la « hauteur » du plateau atteinte par le ligand, dépend de *l'activité intrinsèque* de la molécule. Cette activité intrinsèque est égale à 1 pour les *agonistes entiers*, comprise entre 0 et 1 pour les *agonistes partiels*, et égale à 0 pour les *antagonistes*.

- Les *antagonistes* des récepteurs sont des substances qui bloquent le récepteur en s'y fixant. L'antagoniste interagissant de façon directe avec le même site que l'agoniste, est dit « *compétitif* ». Par conséquent, selon la loi d'action de masse, l'augmentation progressive de la concentration d'antagoniste, va inhiber progressivement l'agoniste jusqu'à annulation de son effet.

Il est bon de savoir qu'il existe aussi des *agonistes inverses*, qui une fois fixés à un récepteur, vont le désactiver, n'entraînant ainsi pas la réaction physiologique habituelle.

Les récepteurs aux opiacés ont été mis en évidence en 1973, par utilisation d'etorphine et de naloxone, toutes deux marquées avec un isotope de l'hydrogène, le tritium. Ce n'est qu'au début des années 1990, que les récepteurs aux opiacés ont pu tous être clonés, par des techniques de biologie moléculaire.

On en distingue plusieurs familles :

- Récepteurs μ , aussi appelés MOP ou MOR (pour mu opioid peptide receptor),
- Récepteurs κ , aussi appelés KOP ou KOR (pour kappa opioid peptide receptor),
- Récepteurs δ aussi appelés DOP ou DOR (pour delta opioid peptide receptor),
- Récepteurs O/FQ pour Nociceptine / Orphanine FQ (pour récepteur orphelin) ou ORL1.

Les récepteurs μ comprennent 3 sous-types : μ_1 , μ_2 , et μ_3 .

D'une structure de 400 acides aminés, le gène codant pour ces récepteurs est le gène 6q24-q25. La structure du récepteur, de 398 acides aminés est conservée chez le rat et la souris. Les récepteurs μ possèdent de nombreux ligands, agonistes, ou antagonistes.

Voici quelques exemples de molécules agonistes, endo- et exogènes:

<u>Nom de la substance</u>	<u>Activité</u>	<u>Affinité pour le récepteur</u>	<u>Caractère endogène</u>
<u>Etorphine</u>	<u>Agoniste entier</u>	9.5	Non
<u>Fentanyl</u>	<u>Agoniste entier</u>	9.4	Non
<u>Levométhadone</u>	<u>Agoniste entier</u>	9.2	Non
<u>Met enképhaline</u>	<u>Agoniste entier</u>	9.2	<u>Oui</u>
<u>Buprénorphine</u>	<u>Agoniste partiel</u>	8.8	Non
<u>Dynorphine B</u>	<u>Agoniste entier</u>	8.5	<u>Oui</u>
<u>Leu enképhaline</u>	<u>Agoniste partiel</u>	8.1	<u>Oui</u>
<u>Dynorphine A</u>	<u>Agoniste entier</u>	8.1	<u>Oui</u>
<u>Morphine</u>	<u>Agoniste partiel</u>	7.9	Non
<u>Codeine</u>	<u>Agoniste entier</u>	6.9	Non

Figure 2 : Molécules agonistes es récepteurs μ

Les récepteurs possèdent aussi de nombreuses molécules antagonistes, endo- et exogènes, dont voici quelques exemples:

Nom de la substance	Activité	Affinité pour le récepteur	Caractère endogène
Naltrexone	Antagoniste	9.7	Non
Nalméfène	Antagoniste	9.5	Non
Naloxone	Antagoniste	9	Non
Nalorphine	Antagoniste	8.9	Non

Figure 3 : Molécules antagonistes des récepteurs μ

Les récepteurs κ comprennent 3 sous-types, $\kappa 1$, $\kappa 2$, et $\kappa 3$. D'une structure de 380 acides aminés, le gène les codant se trouve sur le chromosome 8q11.2.

Les récepteurs δ comprennent 2 sous-types, $\delta 1$, et $\delta 2$. D'une structure de 372 acides aminés, le gène les codant se trouve sur le chromosome 1p36.1- p34.3.

Le récepteur Nociceptine / Orphanine FQ ou ORL1 (opioïde récepteur-like), est le dernier récepteur à avoir été identifié, son ligand est la Nociceptine. Sa structure comporte 370 acides aminés, et le gène le codant se trouve sur le chromosome 20q13.33. Ce récepteur ORL1, bien que présentant de fortes homologues avec les autres récepteurs opioïdes (Hawkinson et al, 2000), ne présente pas d'affinité par exemple pour les ligands classiques de ces récepteurs, tels que des antagonistes comme la naloxone.

Tous les récepteurs opioïdes sont largement répartis dans diverses zones du système nerveux central.

Les récepteurs μ sont localisés de façon importante dans la substance grise périaqueducale, sous le noyau caudé au niveau du thalamus, les noyaux cunéiformes et graciles, le striatum, les collicules inférieurs, et enfin au sein de l'amygdale (noyau cortical et médial). Ce sont les récepteurs μ qui sont responsables du développement rapide des phénomènes de dépendance physique et de tolérance induits par les opiacés, nous le reverrons.

Les récepteurs κ se situent majoritairement dans l'hypothalamus, mais aussi dans le noyau accumbens, le tubercule olfactif, le noyau de l'amygdale, le noyau du lit de la strie terminale,

la substance noire compacte et l'aire tegmentaire ventrale. On en trouve aussi dans la corne postérieure de la moelle.

Les récepteurs δ sont eux fortement exprimés dans le striatum, le tubercule olfactif, le cortex et les noyaux basolatéral et médial de l'amygdale. Certains sont aussi localisés dans la moelle épinière.

Le récepteur ORL1 est fortement localisé dans le cortex, au sein de l'amygdale, de l'hippocampe (postérieur), de l'aire tegmentaire ventrale, du thalamus, de l'hypothalamus, des noyaux mamillaires, du locus coeruleus, et au niveau du noyau du raphé dorsal. On peut aussi trouver ces récepteurs, au sein même du tractus digestif.

Le rôle des *récepteurs μ* est essentiellement d'intervenir dans l'analgésie supra-spinale, par le biais des récepteurs $\mu 1$. Par les récepteurs $\mu 2$ et 3, ils induisent la dépression respiratoire, les effets euphorisants ainsi que gastro-intestinaux.

Le rôle des *récepteurs κ* est aussi impliqué dans l'analgésie, mais plutôt spinale.).

Le rôle des *récepteurs δ* est moins connu, mais ils semblent impliqués eux aussi dans l'analgésie spinale. Ils exercent également un rôle dans les effets gastro-intestinaux.

Enfin, les *récepteurs ORL1* sont impliqués dans l'analgésie et l'amplification de la douleur.

Un *ligand* est une substance qui se lie de manière réversible à une molécule, et ainsi forme un complexe avec celle-ci. Il en existe plusieurs sortes, comme des neurotransmetteurs, des substrats. Dans l'organisme, les ligands endogènes des récepteurs opioïdes sont des peptides dérivant par clivage enzymatique de peptides précurseurs de gros poids moléculaire. Ont ainsi été identifiés et clonés trois types de peptides précurseurs:

- La *pro-opiomélanocortine (POMC)*, qui génère la beta-endorphine (affinité pour les récepteurs μ)
- La *pro-enképhaline (A)*,
- La *prodynorphine (aussi appelée pro-enképhaline B)*

Circuit de la récompense:

L'élément essentiel de conduction de ce circuit est un faisceau dopaminergique méso-cortico- limbique ayant pour origine l'aire tegmentaire ventrale située dans le mésencéphale, d'où vont partir des prolongements axoniques innervant le système limbique et le cortex frontal. Ce circuit dopaminergique envoyant aussi des prolongements vers le noyau accumbens, situé sous le striatum. Celui-ci est constitué essentiellement de neurones GABA-ergiques et à dynorphines, avec présence d'interneurones GABA-ergiques inhibiteurs. Les pro-dynorphines, les peptides qui en découlent ainsi que leurs récepteurs associés (κ) modulent les influx dopaminergiques, par le biais d'un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de dopamine.

Le noyau accumbens projette ensuite ses axones sur plusieurs zones cérébrales (comme le thalamus, le striatum, le mésencéphale, le cortex préfrontal), mais aussi sur l'aire tegmentaire ventrale, permettant ainsi un rétrocontrôle des influx qu'il reçoit de cette aire. D'un point de vue fonctionnel, le noyau accumbens est une interface entre le système dopaminergique méso-limbique et le système moteur (cortex frontal, striatum et formation réticulée mésencéphalique intervenant dans les phénomènes de vigilance) afin d'assurer la conversion de la motivation en une action (ou aversion en répression d'une action).

On constate que le neurotransmetteur essentiel de ce circuit est la dopamine, mais de nombreux autres neurotransmetteurs semblent impliqués, dont notamment la noradrénaline. Toutes les substances addictives comme les opioïdes peuvent altérer le fonctionnement du circuit de la récompense en modifiant la neurotransmission dopaminergique entre les neurones de l'aire tegmentaire ventrale et les neurones cibles du noyau accumbens et du cortex frontal.

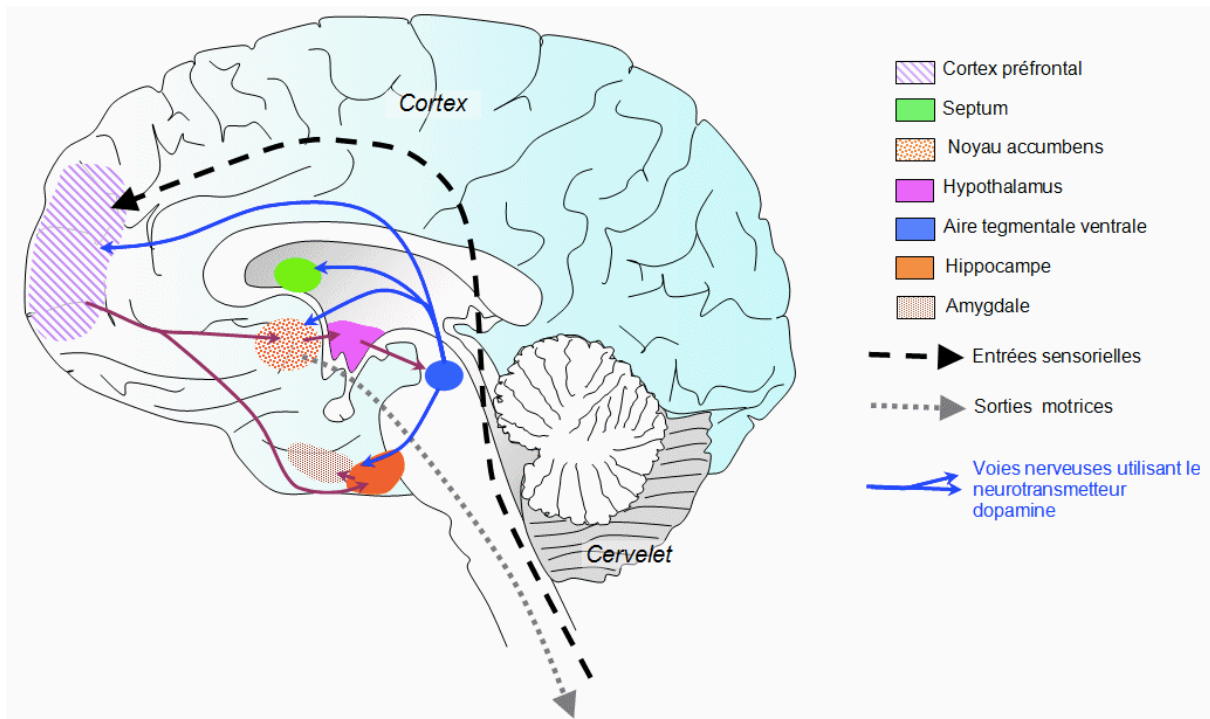


Figure 4: Circuit de la récompense

Mécanisme de la dépendance:

Les agonistes μ sont les principaux ligands impliqués dans les phénomènes de dépendance. L'utilisation de souris transgéniques, n'exprimant pas le gène du récepteur μ , a aidé à comprendre ce phénomène: elles présentaient une perte de l'analgésie induite par la morphine et une absence de signes de sevrage en présence de naloxone, lors d'un traitement continu par la morphine. L'implication de la désensibilisation du récepteur μ , ainsi que du phénomène de « down-régulation » des récepteurs, a longtemps été un mécanisme de tolérance et de dépendance supposé à la morphine (la « down régulation » ou « régulation négative » correspondant à la diminution du nombre de récepteurs sur les surfaces cellulaires).

Les drogues addictives agissent sur le système de récompense mésolimbique en augmentant, de manière directe ou indirecte, la quantité de dopamine dans le striatum ventral (nucleus accumbens). Contrairement aux récompenses naturelles, la dopamine libérée par les drogues

addictives ne signale pas un comportement pertinent pour l'individu. Chaque exposition libère de la dopamine, et il n'existe pas, contrairement aux récompenses naturelles, de période réfractaire.

Le mode d'action du sevrage ultra-rapide est alors relativement simple: les récepteurs opiacés d'une personne dépendante étant modifiés par l'occupation permanente des opiacés exogènes, le principe du SURO sera donc basé sur l'adjonction d'un antagoniste pur et spécifique (comme vu précédemment), la naloxone (dont le délai d'action est de trente minutes à deux heures par administration intra-veineuse, et la durée d'action de vingt à quarante-cinq minutes), dont l'affinité est cent fois plus importante que celle de l'héroïne ou de la méthadone. Les symptômes de manque sont donc plus intenses mais plus brefs que lors du sevrage par simple décroissance progressive. La naltrexone, poursuivie pour une durée de plusieurs mois, a une action préventive et antagoniste de l'ordre de vingt-quatre heures.

L'on constate, en ce qui concerne cette technique de sevrage, fortement controversée, la quasi absence d'études animales. La manière dont l'anesthésie générale interfère avec les molécules employées pour le sevrage demeure relativement obscure. Une étude parue en 2002 suggère que lors du sevrage ultra-rapide aux opiacés, les systèmes de neurotransmetteurs noradrénergiques, sérotoninergiques, GABAergiques, cholinergiques et glutamatergiques sont normalisés.

Il a été bien démontré qu'une exposition chronique aux opiacés entraîne une inhibition des cellules noradrénergiques, et l'arrêt des opiacés conduit donc à une désinhibition des cellules noradrénergiques dans le locus coeruleus (état d' "hyperadrénergie"). L'utilisation d'un agoniste alpha-2 adrénergique, la clonidine principalement en France (Catapressan), en réduisant l'activité noradrénergique et la libération de noradrénaline dans la fente synaptique, permet de diminuer cette activation dans le locus coeruleus, et ainsi les principaux signes de sevrage, tels que l'anxiété, l'irritation, les sueurs et sensations de "chaux-froids", les douleurs abdominales (38,39).

3. Expérience internationale

a) Université de Liège

Les services de psychiatrie et d'anesthésie du CHU de Liège (CHU Brugmann) proposent, depuis 1999, un programme de désintoxication ultra-rapide sous anesthésie générale. Celui-ci est assorti d'une évaluation rigoureuse des caractéristiques biopsychosociales prédictives, selon les praticiens, de l'efficacité de la technique à douze mois (40).

Les sujets sélectionnés pour ce programme doivent répondre à des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts, évalués sur une période d'environ trois semaines. Cette procédure consiste, outre un premier entretien psychiatrique, à deux entretiens psychologiques de testing, une consultation d'anesthésie et la réalisation d'examens paracliniques, pour déboucher sur une consultation de synthèse menée conjointement par le psychiatre et l'anesthésiste.

La population cible est définie par les patients rencontrant les critères diagnostics DSM-IV définissant la présence d'une dépendance aux opiacés, âgés de plus de 18 ans, montrant une motivation suffisante pour une désintoxication et insérés préalablement dans un réseau de soins structuré. L'existence d'une contraception efficace est requise pour les femmes. Tout patient doit signer un formulaire de consentement éclairé.

Les critères d'exclusion comprennent la présence d'un trouble psychopathologique grave, une polytoxicomanie importante avérée, une motivation personnelle insuffisante, la contre-indication à une anesthésie générale et l'existence d'une grossesse.

Les mesures de base réalisées sont :

- Histoire de la toxicomanie et anamnèse générale
- Au niveau biologique :
 - Examen médical
 - Statut Médical : échelle ASI (définie précédemment)
 - Radiographie du thorax
 - Electrocardiogramme
 - Bilan biologique sanguin classique

- Bilan toxicologique sanguin et urinaire
- Variation Contingente Négative et P300
- Au niveau psychiatrique :
 - Passation d'échelles : Composite International Diagnostic Interview (CIDI) de l'OMS, International Personality Disorder Examination (IPDE), Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), et le Temperament and Character Inventory (TCI) de Cloninger.
 - Addiction Severity Index (ASI)
 - Qualité de vie (inventaire de qualité de vie de Blau, 1977)
 - Tests de craving et de sevrage (Four-point withdrawal rating scale)

Le calendrier s'échelonne ainsi :

- J1 : Hospitalisation de 24 heures dans le service d'anesthésie avec passation du test de craving 1 et du test de sevrage
- Hospitalisation dans le service de psychiatrie : observation et prise en charge d'éventuels signes de sevrage, test de craving 2 et de sevrage. Instauration du traitement par Naltrexone et retour au domicile.
- J8 : Consultation psychiatrique avec tests toxicologiques, passation du test de craving 1.
- J180 : Visite de contrôle psychiatrique et psychologique : passation de la CIDI, de l'ASI (version limitée), du TCI/TPQ, du test de craving 1, bilan biologique et toxicologique urinaire et sanguin, évaluation de la prise de Naltrexone.
- J360 : visite de contrôle identique à la précédente.

Entre 1999 et 2003, ce protocole clinique, réalisé par le Professeur M. Lamy, les docteurs E. Pinto, S. Fuchs, I. Venneman, et le psychologue J. Reggers, a été suivi et a permis, quatre ans plus tard, de fournir des premiers résultats et donc un premier regard sur la technique de désintoxication rapide sous anesthésie. Cette méthode a donc fait l'objet d'un article paru dans *L'agenda Psychiatrique* en août 2003 : « Toxicomanes : sevrage ultrarapide aux opiacés sous anesthésie générale au C.H.U de Liège ». Nous reviendrons sur les résultats de cette étude dans la partie discussion.

b) Israël : Dr. Waismann Clinic

Le docteur André Waismann, médecin israélien, a mis en place un protocole de sevrage ultra-rapide aux opiacés, dès 1993, modifié en 1997 (41).

Selon lui, le traitement devrait être adapté aux besoins de chaque patient, ces besoins étant liés au taux de récepteurs aux opiacés. Ce taux, d'après le Dr. Waismann, peut être évalué en fonction de plusieurs paramètres, comme notamment la durée de l'intoxication, le type d'opiacé, l'augmentation du dosage dans le temps, la structure osseuse et la masse grasse, et enfin la réponse physique lors de l'administration des premières doses d'antagonistes lors du sevrage. L'anesthésie administrée reste légère, de façon à pouvoir évaluer la réponse au sevrage de manière continue. Les résultats du Dr. Waismann seraient, à +/- 18 mois, une abstinence de 70% chez les patients dépendants uniquement aux opiacés, et de 60% chez les patients polytoxicomanes. Les patients sont, après la procédure, encouragés à exercer des activités stimulant la sécrétion d'endorphines endogènes (sport, relations sexuelles et autres activités de plaisir).

Le séjour à la clinique se déroule comme suit (décrit sur son site internet : www.anrclinic.com)

Consultation préliminaire:

Avant son hospitalisation, le patient sera reçu par le Dr. Waismann dans les bureaux de la clinique en compagnie de son accompagnateur pour une évaluation et des précisions sur le traitement, ainsi que l'administration de médicaments qui permettront au patient de passer une nuit calme sans avoir recours à la drogue.

Le matin :

Le patient sera hospitalisé dans le département NRA du Dr. Waismann au centre médical l'Hôpital Barzilai à Ashkélon (Israël). Il sera entouré d'une équipe d'infirmières et de médecins formés par le Dr. Waismann. Le patient subira ensuite les examens de laboratoire

nécessaires ainsi qu'un examen clinique de routine. Une prémédication permettant une préparation confortable à l'anesthésie sera administrée.

A midi :

Début de l'anesthésie par étapes – Le patient est endormi pour une période de trois à quatre heures. Durant cette période, les récepteurs opioïdes seront bloqués, le syndrome de manque apparaîtra, sera contrôlé et prendra fin définitivement.

La soirée et la nuit:

Après le réveil du patient, nous lui permettons de passer une nuit de sommeil normale sous surveillance médicale appropriée.

Le lendemain et la période de rétablissement :

Dès le matin le traitement est poursuivi par l'administration d'un cachet de naltrexone par voie orale (25-50 mg) pour continuer le blocage qui a été fait la veille, après quoi nous encourageons le patient à se lever, à boire, à manger et à reprendre un rythme de vie tout à fait normal. Dans La plupart des cas, le patient aura quitté l'hôpital à la mi-journée.

La plupart des patients prendront une dose normale de naltrexone a raison d'un cachet de 50 mg par jour et ce, durant une période de dix a douze mois en fonction de son évolution. Le naltrexone est un médicament approuvé par la F.D.A. (Food and Drugs Administration) ainsi que la totalité des substances utilisées lors du traitement. Il est utilisé depuis plus de trente ans dans le domaine médical et aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté à ce jour.

Chaque patient se voit administrer son traitement sous la supervision personnelle du Dr. André Waismann qui se rendra quotidiennement à l'hôtel du patient pendant son séjour.

Avant son départ, le patient rencontrera le Dr.Waismann afin de planifier la suite du traitement et si nécessaire, il recevra toutes les recommandations concernant un éventuel suivi psychosocial.

DEUXIEME PARTIE : EXPERIENCE TOURANGELLE

I. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS

1. Justification

Nous l'avons vu, plusieurs équipes ont pratiqué, depuis la fin des années 1980, différents protocoles de sevrages ultra-rapides aux opiacés, notamment Legarda et Gossop (31), Azatian *et al.* en 1994 et San *et al.* en 1995, puis Gooberman en 1996 et Brewer *et al.* en 1998 qui rapportent respectivement 278 et 510 patients sevrés avec succès par cette méthode. Brewer rapportera ainsi une abstinence de 76 % à 4 mois. Puis en 2001, Pinto *et al.*, équipe liégeoise dont nous avons décrit le protocole précédemment, publie une étude de sevrage ultra rapide aux opiacés chez 45 patients, avec, comme nous l'avons déjà mentionné, un taux d'abstinence de 67% à six mois, et de 46% à un an. En Israël, le Dr. Waissmann a lui aussi mis en place un protocole de « neuro-régulation accélérée » (41), décrit, là encore, dans la première partie de ce travail. Aux Etats-Unis, plusieurs centres lucratifs proposent ce type de traitement, de manière plus ou moins bien contrôlée.

Le sevrage ultra-rapide aux opiacés est réalisé au CHU de Tours depuis 2008. Devant la demande croissante des patients, ainsi que l'émergence de ces différents protocoles à travers le monde, il semble indiqué d'évaluer notre protocole et de le comparer à ce qui est, à ce jour, proposé à l'étranger.

2. Objectifs

a) Objectif primaire :

Il s'agit ici d'une étude naturalistique, descriptive, rétrospective, réalisée à partir de l'expérience des sevrages ultra-rapides aux opiacés conduits à Tours entre les années 2008 et 2014 dans le service de réanimation médicale du CHU François Rabelais.

L'objectif primaire sera alors d'apporter une idée de l'efficacité du sevrage ultra-rapide aux opiacés réalisé selon notre protocole.

L'efficacité correspondra ici au succès du sevrage, c'est à dire au maintien de l'abstinence, donc sans reconsommation d'opiacé (héroïne ou traitement de substitution). Nous fixons cette évaluation à 6 mois, le recueil des données étant possible dans son intégralité à cette date.

b) Objectifs secondaires :

Nous verrons que l'efficacité, même si nous l'avons définie précédemment comme un maintien de l'abstinence en ce qui concerne la consommation d'opiacés, peut être, dans la pratique, très discutée. Le « succès » et l'« échec » du sevrage ultra-rapide aux opiacés peuvent être définis de différentes manières en fonction des attentes de chacun et du point de vue duquel on se place. En effet, les attentes du patient peuvent, dans la réalité, différer de celles de son médecin référent, du psychiatre, ou du réanimateur. Nous reviendrons sur ces notions dans la discussion, mais, en ce sens, il semble nécessaire de définir ici des objectifs secondaires que nous tenterons de mettre en avant à partir des suivis des patients.

Ces objectifs seront donc :

- La présence d'un craving et/ou de symptômes de manque,
- L'amélioration de la qualité de vie,
- La consommation d'alcool ou autre substance psycho-active.

II METHODE :

1. Patients

Les 17 sujets auxquels nous allons nous intéresser sont des patients ayant eu recours au protocole de sevrage ultra-rapide aux opiacés, qui ont été et sont encore, pour la plupart,

suivis au CSAPA Port Bretagne à Tours. Les sevrages ont eu lieu dans le service de réanimation médicale du CHU François Rabelais, à l'hôpital Bretonneau de Tours. Tous les patients présentaient une dépendance aux opiacés (critères DSM-IV remplis). Deux étaient au moment du sevrage dépendants à l'héroïne, les quinze autres étaient sous traitement de substitution aux opiacés par Méthadone, buprénorphine ou Skenan.

a) Recueil de données

Les données générales concernant les patients sont résumées dans le tableau 1.

	Sexe	Age 1ère conso	Héroïne	Cocaine + Psychostimulant	Autre opiacé	THC	Alcool	Tabac	IV	Méthadone	Buprénorphine	Délinquance	Partenaire Toxicomane	Suivi médical	Stabilité professionnelle	Stabilité familiale	Stabilité sociale	Trouble psychiatrique	VIH	VHB	VHC
Laurent B.	H	18	O	N	N	N	N	O	N	N	O	N	-	O	O	O	O	O	N	N	N
Emzari K.	H	19	O	O	N	N	N	O	O	O	O	O	N	O	O	O	N	N	O	N	O
Geoffrey F.	H	23	O	O	O	O	N	O	O	N	O	O	-	N	N	N	O	N	N	N	N
Anissa B.	F	23	O	O	N	O	N	N	O	N	N	N	-	O	O	O	O	N	N	N	O
Patrick F.	H	19	O	N	O	N	N	O	O	N	N	N	N	O	O	O	O	N	N	N	O
Mohamed M.	H	20	O	N	O	N	N	O	O	O	O	N	N	O	O	N	O	O	N	N	N
Gilles P.	H	18	O	O	N	O	N	O	N	O	O	N	-	O	N	N	O	N	N	N	N
Sonia P.	F	15	O	O	N	O	N	O	O	O	O	N	-	O	N	N	O	O	N	N	O
Thierry B.	H	33	O	O	N	N	O	N	N	O	O	N	N	O	N	N	O	N	N	N	N
Sophie M.	F	31	O	O	N	O	N	O	N	N	O	N	-	O	O	N	O	O	N	N	N
Lydie C.	F	16	O	N	N	O	O	O	O	N	O	O	-	O	N	N	O	O	N	N	O
Ayhan P.	H	18	O	N	O	O	N	O	N	O	O	O	N	O	O	O	O	N	N	N	N
Jérémie V.	H	20	O	O	N	O	O	O	N	N	O	O	N	O	N	O	O	O	N	N	N
Vincent F.	H	19	O	N	N	O	O	O	N	O	N	O	-	O	N	O	O	O	N	N	N
Paul Emmanuel B.	H	20	O	N	N	N	N	O	N	N	O	N	-	O	O	O	O	N	N	N	N
Théo C.	H	15	O	N	N	O	N	O	N	O	O	N	N	O	O	O	O	N	N	N	N
Emmanuel G.	H	32	O	O	N	O	N	O	N	O	O	N	-	O	N	N	O	O	N	N	N

Tableau 1. Données générales sur la vie entière. N = Non, O = Oui. Remarque : La consommation d'alcool indiquée Oui signifie qu'il existe un abus ou une dépendance.

Nous avons établi ce recueil en nous basant sur les critères de l'échelle TMSP présentée précédemment, qui, rappelons-le, est utilisée pour évaluer le degré de stabilité des patients et représente une version simplifiée de l'ASI. Elle prend en compte, donc, l'histoire de la toxicomanie, le suivi médical, la situation personnelle et sociale et l'approche psychiatrique. Nous avons choisi de rajouter à ces critères des données concernant le statut viral des patients pour l'hépatite C, l'hépatite B et le VIH (ces comorbidités étant fréquentes).

Parmi les 17 patients étudiés ayant effectué le sevrage ultra rapide aux opiacés depuis l'année 2008, on retrouve 4 femmes et 13 hommes.

Consommations :

L'âge moyen lors de la première consommation d'opiacés est de 21,1 ans. Tous ont consommé de l'héroïne. Neuf patients sur dix-sept (soit 52,9%) ont été également consommateurs de cocaïne ou de psychostimulants (expérimentateurs ou usage festif). Onze patients (soit 64,7%) étaient à un moment donné consommateurs de cannabis. Quatre patients (soit 23,5%) présentaient une consommation d'alcool de type abus ou dépendance. Quinze patients étaient dépendants au tabac (88,2%). Sept patients (41,1%) avaient utilisé l'injection comme mode de consommation, exclusif ou non. Quatorze patients (82,3%) avaient consommé de la buprénorphine, en traitement ou en mésusage. Neuf patients (52,3%) avaient eu de la méthadone, et 4 patients (23,5%) avaient consommé d'autres opiacés (codéine ou skenan), en traitement ou en mésusage.

Stabilité socio-familiale et professionnelle :

Six patients (35,3%) avaient des antécédents de délinquance avec incarcération (peines courtes n'excédant pas quelques mois). Neuf patients (52,9%) étaient stables professionnellement, neuf également avaient une vie familiale stable, et un seul était instable socialement. Un seul patient n'avait pas de suivi médical régulier. Les conjoints connus des patients n'étaient pas consommateurs, les autres patients étaient célibataires ou le conjoint n'était pas connu.

Stabilité médicale et psychique :

Huit patients (47%) présentaient un trouble psychiatrique :

- Axe I : trouble dépressif 5 patients, trouble anxieux 1 patient
- Axe II : personnalité borderline 2 patients

Sur le plan sérologique, un patient était séropositif pour le VIH, et cinq patients étaient porteurs du virus de l'hépatite C. Aucun n'avait d'hépatite B (séronégatifs ou vaccinés).

b) Présentation de trois cas :

(i) Laurent B. (cas historique)

Laurent B. est le premier patient à avoir pratiqué un sevrage ultra-rapide aux opiacés au sein de l'équipe de Tours, c'est pourquoi il nous apparaît intéressant de développer son cas ici.

Né en 1966

- Antécédents médico-chirurgicaux :

Appendicectomie

Cure de hernie inguinale droite

- Antécédents psychiatriques :

On note un antécédent de trouble dépressif, ainsi que la présence d'éléments post-traumatiques en lien avec le décès de son père en 1993.

- Histoire des consommations :

Consommation d'héroïne entre les âges de 18 et 23 ans. Sevrage spontané, puis reprise d'une consommation d'héroïne à l'âge de 28 ans. A l'âge de 31 ans, début d'un traitement de substitution par Subutex à la posologie de huit milligrammes par jour, avec quelques prises sporadiques d'héroïne.

Tabagisme sevré depuis 2003.

SURO : 1^{er} au 5 septembre 2008

En 2008 (32 ans), proposition de réaliser le sevrage ultra-rapide du Subutex en réanimation médicale, M. B. désirant arrêter son traitement de substitution mais se montrant réfractaire à un sevrage « classique », ayant auparavant réalisé de lui-même un sevrage de l'héroïne, et appréhendant de façon majeure les symptômes de manque et le craving.

Dans les suites immédiates du sevrage ultra-rapide, on observait : une agitation, des crampes une faiblesse musculaire ainsi que la présence de « chauds-froids » et d'une insomnie, pendant huit jours. Il n'y avait pas de craving.

Sortie du service de réanimation le 5 septembre avec retour au domicile.

La durée de l'anesthésie chez ce premier patient avait été de sept heures, et compte tenu des signes de manque observés, elle a après été augmentée à 24 heures, ce qui a tout de suite paru plus adapté.

(ii) Emmanuel G.

Le cas d'Emmanuel G. nous a semblé représentatif d'un sevrage ultra-rapide aux opiacés sans complication, avec, jusqu'à ce jour, maintien de l'abstinence. Il est intéressant à développer en ce sens.

Né en 1971

- Mode de vie :

Patient sans emploi.

Séparé, deux enfants de 10 et 15 ans au moment du sevrage.

- Antécédents médico-chirurgicaux :

Asthme allergique dans l'enfance, ablation des dents de sagesse, appendicectomie, adénoïdectomie. Allergies à la Pénicilline et à la Doxycycline.

- Antécédents psychiatriques :

Trouble anxieux ayant nécessité un traitement par antidépresseur (IRS). Absence de trouble de la personnalité, absence de trouble thymique, absence de trouble psychotique ou dissociatif.

- Histoire des consommations :

Consommation d'héroïne en sniff depuis 2003, avec début du suivi au centre Port Bretagne. En 2011, mésusage de Subutex. Instauration en 2012 d'un traitement par Méthadone.

Consommation occasionnelle de cocaïne, consommation régulière de cannabis, usage festif d'ecstasy, LSD.

Tabagisme actif à 15 paquets/année.

SURO : 15 au 17 avril 2014

Devant l'appréhension majeure des symptômes de manque, et la demande du patient, il est décidé d'un sevrage ultra rapide en réanimation.

Le traitement à l'entrée en réanimation est : Méthadone 20 mg/j

Au décours du sevrage : patient calme, pas de douleur, pas de trouble digestif. Examen clinique sans particularité, et transfert le 17 avril dans le service de médecine.

En médecine, il existe une insomnie pendant quelques jours, aucun autre signe de sevrage n'est présent : pas de craving, pas de douleur, pas de chaud-froid, avec l'aide d'un traitement symptomatique.

M. G sort d'hospitalisation le 23 avril 2014.

Traitement de sortie : Naltrexone 50 x 1/jour, Tercian 25 x 1 le soir, Seresta 50 x 1 le soir, Nicopatch 21 mg x 1/jour.

Depuis, on note un usage léger de cannabis, ainsi qu'une consommation d'alcool qui reste ponctuelle. Emmanuel G. est toujours suivi au centre Port Bretagne.

(iii) Théo C.

Le cas de Théo C. nous a également paru intéressant à développer, car il diffère de tous les autres sevrages réalisés, puisque ce patient était à l'entrée en réanimation sous traitement par Skenan. L'issue du sevrage décrite ultérieurement est également à considérer, nous y reviendrons dans la partie résultats puis dans la discussion.

Né en 1987

Mode de vie :

Vit en concubinage, pas d'enfant

Etudiant à l'école de sophrologie de Toulouse

Sportif, très bon état général

- Antécédents médico-chirurgicaux :

Reflux gastro-oesophagien

Ablation des dents de sagesse sous anesthésie générale en 2013

- Antécédents psychiatriques :

Absence d'antécédent psychiatrique retrouvé, absence de trouble de la personnalité, absence de trouble thymique, absence de trouble anxieux, absence de trouble délirant ou dissociatif

- Histoire des consommations :

Début des consommations d'héroïne en sniff à l'âge de 15 ans. A l'âge de 18 ans, expérimentation du manque, reprise de consommations (environ 1,5 g/jour). A 21 ans, mise sous traitement de substitution à Toulouse par Subutex huit milligrammes par jour, avec rapidement décroissance et sevrage ambulatoire. A l'âge de 22 ans, rechute de la consommation d'héroïne. A l'âge de 23 ans, début du traitement de substitution par Méthadone, avec nombreux effets secondaires et surtout une gynécomastie. Un relai est donc effectué avec du Skenan, avec croissance progressive jusqu'à arriver à la posologie de 1200 milligrammes par jour en juin 2011. Lorsque Théo C. se présente au centre Port Bretagne en demande du sevrage ultra-rapide aux opiacés, il est en cours de décroissance progressive de Skenan (diminution de dix milligrammes par mois), et est à la posologie de 700 mg de Skenan par jour.

Consommation occasionnelle de cannabis

Consommation occasionnelle d'alcool

Tabagisme actif à 3-4 cigarettes par jour

SURO : 15 au 18 avril 2013

Le sevrage ultra-rapide a donc été réalisé. Le traitement à l'entrée en réanimation était : Skenan 700 mg/jour. Au décours du sevrage, apparaît une diarrhée, sans vomissement ni douleur abdominale, mais on note la présence de signes de manque avec notamment une anxiété importante nécessitant l'instauration d'un traitement anxiolytique, une sensation de froid, et des épisodes de contractures intenses et brèves. La mauvaise tolérance du sevrage persistera pendant l'hospitalisation en médecine malgré le traitement anxiolytique et le traitement de gestion du manque. La réintroduction de Skenan sera nécessaire et le patient sortira sous Skenan LP 60 x 2/jour.

Lors de sa consultation de suivi au centre Port Bretagne, au augmentera la posologie du Skenan à : Skenan LP 100 x 2/jour.

Il est important, dans cet exemple, de noter que le patient, malgré la reprise d'un traitement par opiacé, s'est montré extrêmement satisfait de la prise en charge et du sevrage, notamment par rapport au fait que la posologie de son traitement étant maintenant relativement faible, une décroissance progressive lui apparaît bien plus réalisable qu'à la posologie antérieure au sevrage.

Ces trois cas sont détaillés à titre illustratif, ils seront repris dans la partie résultats ainsi que dans la discussion.

2. Protocole clinique :

Nous détaillerons ici le protocole du sevrage ultra-rapide aux opiacés (SURO) du service de réanimation médicale de l'hôpital Bretonneau du CHU de Tours. Il est à noter que ce protocole est soumis en permanence à des questionnements, voire remaniements et adaptations en fonction des patients.

a) Indications :

Le SURO est indiqué pour les patients dépendants aux opiacés et désirant effectuer un sevrage, que ce soit à partir de la drogue illicite (héroïne), ou, comme on le voit plus fréquemment, d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO). Les indications précises restent à préciser. Actuellement, l'indication est posée par accord entre le patient et le psychiatre (Dr. Bachellier ou collaborateur du CSAPA Port Bretagne), après discussion. La demande initiale peut parfois émaner du patient lui-même. Le projet de sevrage doit apparaître suffisamment solide.

b) Contre-indications :

Les contre indications au SURO sont :

- Patient ayant une atteinte somatique non stabilisée ou intercurrente
- Patient présentant un facteur de risque de complication liée à la procédure
- Patient dont le projet de sevrage n'apparaît pas suffisamment solide
- Patient non à jeun à l'entrée
- Patient alcoolisé à l'entrée

c) La procédure :

Une fois la décision prise collégialement de proposer au patient une procédure de SURO :

- Le psychiatre/addictologue expose au patient les avantages et inconvénients de la procédure
- Le patient est alors vu en consultation d'anesthésie-réanimation, au moins deux semaines avant la date prévue, afin de :
 - Lui expliquer les conditions concrètes de réalisation
 - Lui exposer les risques
 - Recueillir le détail des antécédents notamment somatiques
 - Vérifier les conditions d'intubation et de perfusion périphérique
 - Prescrire si nécessaire des examens complémentaires
- La décision ne sera définitive qu'à l'issue de cette consultation

Si la procédure est acceptée :

- Une date est proposée au patient
- Le patient est prévenu que cette date pourra être repoussée si nécessaire, en fonction de l'occupation des lits de réanimation
- La date du mardi est choisie car elle permet une hospitalisation de 4 à 5 jours au total avec une sortie pour le week-end

- Le médecin ou cadre contacte son homologue dans le service de médecine interne pour retenir un lit pour le mercredi ou jeudi J1 ou J2 du SURO

La procédure :

- Arrivée du patient dans le service le mardi à 07h30 (J0), à jeun depuis minuit.
- Installation dans le lit
- Vérification rapide de l'absence d'événement clinique significatif depuis la consultation et du respect du jeun
- Monitoring ECG, PBNI, SpO2 (prévoir respirateur avec capnographe pour le scope)
- Pose d'une voie veineuse périphérique, NaCl isotonique 1000 mL en 60 minutes

J0

- Prémédication orale à 08h30 :
 - Ondansétron (Zophren Lyoc) 8mg
 - Clonidine (Catapressan) 300 microgrammes
 - Patch de nicotine 21 microgrammes si tabagisme actif
- Induction à 09h00 :
 - Couverture chauffante si nécessaire
 - IVD :
 - Scopolamine 0,5 mg
 - Midazolam 0,1 à 0,2 mg/kg
 - Propofol 200 mg/20 cc 1 à 2 mg/kg IVD
 - Atracurium (Tracrium) 0,5 mg/kg
 - Intubation orotrachéale 3 à 5 minutes après le curare
 - Ventilation invasive : VAC 8 mL/kg FI02 0,3 Peep +6
 - Sonde naso-gastrique
 - Sonde vésicale
 - Contrôle radio de l'intubation

- Entretien de la sédation :
 - Propofol 400 mg/40 mL pour 4 à 12 mg/kg/h
 - +/- midazolam boli de 0,05 mg/kg si échec des objectifs de sédation
 - Surveillance de la sédation (échelle RASS), et de l'analgésie (échelle BPS)
 - Objectifs de RASS -4/-5, BPS < 4
- Perfusion
 - Bio 10% 2000 mL/24h avec B1 400 mg, B6 250 mg et Cernévit 1 ampoule
 - Remplissage adapté à l'hémodynamique
- Sevrage (dès le patient conditionné et stable)
 - Somatostatine (Sandostatine) 500 microgrammes dans 50 mL à 2,5 mL/h
 - Clonidine (Catapressan) ampoule de 1 mL à 150 microgrammes
 - 10 amp/50 mL à 30 mL/h pendant 60 minutes (dose de charge)
 - puis 2,5 à 3 mL/h jusqu'au lendemain matin
 - Une fois la dose de charge de clonidine terminée :
 - Antalgie IV par paracétamol 1g + kétoprofène 100 mg
 - Sevrage par naloxone 2 mg (5 amp) / 50 mL à 100 mL/h
 - Puis dans la SNG : Naltrexone (Revia, comprimés à 50 mg)
 - 25 mg 30 minutes après la fin de la naloxone
 - 50 mg 30 minutes plus tard
 - 25 mg 30 minutes plus tard
 - 100 mg 30 minutes plus tard (= 200 mg au total)

Surveillance standard du patient intubé/ventilé en réanimation jusqu'à J1 09h00 (l'anesthésie est prévue pour durer 24 heures).

Sevrage du respirateur et extubation

- Arrêt du propofol à J1 09h00, passage en VS-AI dès que possible
- Avant extubation :
 - Antalgie IV par paracétamol 1g et kétoprofène (Profénid) 100 mg
 - Traitement antiémétique par Ondansétron IVL (Zophren) 4 mg

- Extuber sous :
 - Somatostatine 0,5 mg (2 amp) dans 50 mL à 2,5 mL/h
 - Clonidine 1,5g (10 amp) / 50 mL 2,5 à 3 mL/h
 - Sédatif si agitation et sur prescription : loxapine (loxapac) 25 mg IVL (1/2 ampoule)
- Reprise d'alimentation légère en général possible le soir et boissons l'après-midi

J1

- Continuer
 - Somatostatine 0,5 dans 50 mL à 2,5 mL/h
 - Clonidine 1,5 g (10 amp) / 50 mL 2,5 à 3 mL/h
- Antalgie par paracétamol per os 1g x 4/j +/- néfopam (Acupan) 80 mg/50 mL 2 mL/h +/- kétoprofène per os 100 mg x 3/j
- Antiémétique si nécessaire (ondansétron 4 mg IVL)

J2

- Arrêt des seringues électriques
- Poursuite du traitement per os
 - Kétoprofène 100 mg x 3/j maximum 72 heures
 - Paracétamol 1g x 4 / 24h
 - Clonidine (Catapressan) 300 microgrammes (puis 150 microgrammes x 2 / 24heures)
 - Naltrexone (Revia) 50 mg (50 mg / 24h pendant 6 mois)
 - Somatostatine si besoin (Sandostatine) 1 ampoule à 500 microgrammes sous-cutanée (à renouveler éventuellement)

→ Transfert en Médecine interne, où le traitement de sevrage sera poursuivi au cas par cas (poursuite du Catapressan et du Revia), +/- traitement anxiolytique, traitement sédatif, traitement antalgique.

→ Sortie d'hospitalisation généralement pour le week-end

III. RESULTATS

Nous présenterons en premier lieu le recueil de données concernant les caractéristiques des patients au moment de l'entrée en SURO : tableau 2.

Puis dans le tableau 3., nous présentons un recueil de données concernant le suivi des patients après le sevrage. Compte tenu du fait qu'il s'agit d'une procédure relativement rare, et peu encore protocolisée, il n'a pas été possible d'obtenir des données aux mêmes temps dans les suites de la procédure de SURO. Néanmoins, ces données apportent un éclairage quant à la réponse à nos objectifs définis précédemment.

1. Données au moment du sevrage

Le tableau 2. reprend les principales caractéristiques des patients au moment de leur entrée en hospitalisation pour le sevrage ultra-rapide, notamment en ce qui concerne leurs consommations et l'existence ou non de tentatives de sevrage antérieures.

	Date du SURO	Age	Subutex	Méthadone	Durée de l'intoxication (année)	Sevrage antérieur (personnel ou hospitalier)	Persistence de consommation	Mésusage	Héroïne	Autre opiacé
Laurent B.	sept-08	42	O	N	27	O	N	N	N	N
Emzari K.	nov-09	28	N	O	10	O	O	N	O	N
Geoffrey F.	févr-10	31	O	N	15	O	N	N	O	N
Anissa B.	juil-10	37	N	N	5	N	O	N	O	N
Patrick F.	août-10	43	N	N	11	O	O	O	O	O
Mohamed M.	oct-10	40	O	N	21	O	O	N	O	N
Gilles P.	nov-10	22	N	O	5	O	O	N	O	N
Sonia P.	févr-11	35	N	O	14	O	O	N	O	N
Thierry B.	févr-11	49	O	N	6	O	O	N	O	N
Sophie M.	mars-11	36	O	N	10	O	O	N	O	N
Lydie C.	févr-12	37	O	N	20	O	N	O	N	N
Ayhan P.	févr-12	46	N	N	29	O	N	N	N	O
Jérémie V.	févr-12	32	O	N	12	O	N	N	N	N
Vincent F.	févr-13	29	N	O	10	O	N	N	N	N
Paul Emmanuel B.	mars-13	32	O	N	12	N	N	N	N	N
Théo C.	avr-14	26	N	N	11	O	N	N	N	O
Emmanuel G.	avr-14	43	N	O	11	N	N	N	N	N

Tableau 2. Caractéristiques au moment du sevrage

L'âge moyen d'entrée en sevrage était de 35,7 ans. En moyenne, le nombre d'années d'intoxication était de 13,4 ans. Douze patients étaient sous traitement de substitution. Deux étaient dépendants à l'héroïne, et trois étaient dépendants à un autre opiacé (skenan ou codéïne). Il nous semble important de noter que quatorze patients sur 17 (82,3%) avaient fait au moins une tentative de sevrage antérieurement à cet épisode, soit médical hospitalier, soit seul.

2. Recueil des données de suivi :

Dans le tableau 3, nous relevons les données de suivi connues : les données sont disponibles pour l'intégralité des patients en ce qui concerne le suivi à 6 mois. Pour le suivi à plus long terme, les informations disponibles sont exposées à titre informatif.

	Durée	Craving	Signe de manque	Stabilité sociale	Stabilité familiale	Méthadone	Buprénorphine	Héroïne	Alcool	Cannabis	Cocaine et psychostimulant	Abstinence	Suivi médical	Autre opiacé
Laurent B.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	N	N	N	O	O	N
Emzari K.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	O	N	N	O	O	N
	3 ans	N	N	O	O	O	N	N	O	N	N	N	O	N
Geoffrey F.	6 mois	N	O	O	N	N	N	O	N	O	N	N	O	N
Anissa B.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	N	O	N	O	O	N
Patrick F.	6 mois	N	O	O	O	O	N	N	N	N	N	N	O	N
Mohamed M.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	N	N	N	O	O	N
	3 ans	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	O	O
Gilles P.	6 mois	N	N	O	O	N	O	N	N	N	N	N	O	N
Sonia P.	6 mois	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	O	O
Thierry B.	6 mois	N	O	O	N	N	O	N	O	N	N	N	O	N
	1 an	N	O	O	N	N	O	N	O	N	N	N	O	N
Sophie M.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	N	N	N	O	O	N
Lydie C.	6 mois	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	O	O	N
	1 an	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	O	O	N
Ayhan P.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	N	N	N	O	O	N
	1 an	O	N	O	O	O	N	N	N	N	N	N	O	N
Jérémy V.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	O	N	N	O	O	N
	2 ans	N	N	O	O	N	N	N	O	N	N	O	O	N
Vincent F.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	N	O	N	O	O	N
Paul Emmanuel B.	6 mois	N	N	O	O	N	N	N	N	N	N	O	N	N
Théo C.	6 mois	N	O	O	O	N	N	N	N	N	N	N	O	O
Emmanuel G.	4 mois	N	N	O	O	O	N	N	N	O	N	O	O	N

Tableau 3. Données de suivi à 6 mois et plus en fonction des informations connues. Les lignes en bleu correspondent aux patients abstinents à 6 mois. La stabilité sociale comprend une situation professionnelle satisfaisante.

3. Résultats et analyse statistique :

Nous présentons dans le tableau 4 les caractéristiques des patients à six mois, en fonction de leur statut abstinente ou non abstinente, soit une synthèse des résultats.

		Ensemble des patients N°17	Abstinentes à 6 mois N°11	Non abstinents à 6 mois N°6
Age moyen		35.3	36.5	34.2
	Femme	4	3	1
	Homme	13	8	5
Alcool	Oui	4	3	1
	Non	13	8	5
Héroïne	Oui	2	0	2
	Non	15	11	4
Méthadone	Oui	1	0	1
	Non	16	11	5
Subutex	Oui	2	0	2
	Non	15	11	4
Autre opiacé	Oui	2	0	2
	Non	15	11	4
Cannabis	Oui	4	3	1
	Non	13	8	5
Cocaïne	Oui	0	0	0
	Non	17	11	6
Craving	Oui	0	0	4
	Non	17	11	2
Signes de manque	Oui	4	0	5
	Non	13	11	1
Stabilité sociale	Oui	15	10	5
	Non	2	1	1
Stabilité familiale	Oui	13	10	3
	Non	4	1	3
Suivi médical	Oui	17	11	6
	Non	0	0	0

Tableau 4 : synthèse des résultats de suivi à 6 mois

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est R 3.0.3. Nous avons testé toutes les variables en fonction du statut abstinent ou non abstinent à 6 mois. Les variables catégorielles (âge, sexe, âge lors de la première consommation) ont été testées grâce à un test non paramétrique de Fischer. Les variables quantitatives ont été testées avec deux tests: test de Mann-Whitney et test de Wilcoxon non paramétrique. Un test t a également été réalisé. Enfin, l'évolution des

consommations avant et après le sevrage a été testée pour chaque groupe (abstinents et non-abstinents) avec un test t et un test des rangs signés de Wilcoxon, tous les deux appariés, puisque l'on compare chaque patient avant sevrage à lui-même après le sevrage.

Consommations :

A six mois, onze patients sur dix-sept (soit 64,7%) étaient abstinents en ce qui concerne la consommation d'opiacés (traitement de substitution, héroïne, skenan ou codéine). Aucun patient, aussi bien parmi les patients abstinents ou les patients ayant rechuté ne décrivait de craving. Aucun patient parmi les patients abstinents ne décrivait de signe de manque. Par contre, on retrouvait des symptômes de ce type chez quatre patients parmi les six ayant rechuté. Parmi les patients ayant rechuté à six mois, un était à nouveau consommateur d'héroïne, un était sous Skenan (prescrit et avec suivi), un était sous Oxycontin (de même, prescrit et avec suivi médical), et trois avaient été remis sous traitement de substitution aux opiacés (deux sous buprénorphine et un sous méthadone). Parmi les patients abstinents aux opiacés, trois avaient une consommation d'alcool de type abus ou dépendance, deux d'entre eux ayant déjà été dans ce type d'usage auparavant (27% des patients abstinents). Les analyses statistiques n'ont pas retrouvé de différence chez l'ensemble des patientes, ainsi que dans les sous-groupes rechuteurs et non-rechuteurs (tous les p sont $> 0,05$). Notons qu'un des patients abstinents aux opiacés qui avait une consommation d'alcool de type abus avant le sevrage, était à six mois après l'hospitalisation dans une consommation d'alcool contrôlée. On ne retrouvait pas de consommation de cocaïne ou psychostimulant à six mois. Les tests réalisés montrent une différence significative chez l'ensemble des patients ($p = 0,003$) ainsi que dans le groupe non-rechuteurs ($p = 0,03$). Quatre patients (trois parmi les abstinents aux opiacés, un parmi les rechuteurs), consommaient du cannabis de façon contrôlée.

Globalement, donc, il y a moins de consommations toutes substances confondues parmi les patients abstinents à six mois. La puissance de nos tests n'est, par contre, pas suffisante pour montrer une différence entre les sous-groupes.

Une première remarque primordiale est, que, parmi les onze patients abstinents à six mois, on retrouve sept des huit patients chez qui on avait retrouvé un antécédent psychiatrique (trouble de l'humeur, trouble anxieux ou trouble de la personnalité).

Enfin, il peut être également important de remarquer, que, lorsque l'on s'intéresse aux patients pour lesquels le suivi à plus long terme a été possible, trois patients parmi les onze patients abstinents ne le sont plus (deux à trois ans et un à un an). En effet, deux patients ont du être remis sous méthadone après rechute, et un a été mis sous Skenan devant l'apparition de craving dans un contexte de difficultés familiales.

Stabilité socio-professionnelle et familiale :

Quinze patients sur dix-sept (88,2%) étaient stables sur le plan socio-professionnel. Dix sur onze (90%) des patients abstinents l'étaient. Les deux patients qui ne l'étaient pas étaient l'un abstinente, l'un rechuteur. Quatre patients avaient une vie familiale non stable (ou non satisfaisante). Trois de ces patients étaient parmi ceux ayant rechuté.

Craving et signes de manque :

Il ne semble pas y avoir de craving à 6 mois. Cinq patients décrivaient la persistance de signes de manque. Il faut noter qu'aucun patient n'a décrit de craving dans les suites immédiates du sevrage.

Enfin, l'on retiendra que les patients abstinents et non-abstinents ont les mêmes caractéristiques socio-démographiques et addictologiques. Notre étude, dont la principale limite était le faible nombre de patients, ne permet donc pas de mettre en évidence de facteur prédictif d'abstinence ou de rechute après un sevrage ultra-rapide aux opiacés, soit parce qu'il n'y en a pas, soit par manque de puissance.

4. Réponse aux objectifs

a) Principal

Nous avons donc choisi comme objectif principal, d'évaluer l'efficacité du SURO, que l'on avait définie par une abstinence, fixée à six mois.

L'abstinence est donc obtenue, à six mois, pour onze patients sur dix-sept, soit 64,7%.

L'antécédent de trouble psychiatrique (trouble de la personnalité, trouble de l'humeur ou trouble anxieux), ne semble pas être un facteur de rechute à 6 mois dans nos résultats.

Mais, si l'on regarde les données que l'on a pu obtenir pour certains patients à plus long terme, on s'aperçoit que ce pourcentage a tendance à diminuer, puisqu'à trois ans, on est déjà certains qu'au moins trois patients de plus reconsommement des opiacés.

b) Secondaires

Notre premier objectif secondaire consistait à évaluer la tendance, pour les patients effectuant un sevrage ultra-rapide aux opiacés, et maintenant une abstinence, à compenser celle-ci avec une éventuelle consommation d'autre substance psychoactive : parmi les trois patients abstinents ayant une consommation d'alcool de type abus ou dépendance, deux avaient déjà, avant le SURO, une consommation problématique, qui apparaissait comparable avec la consommation post-sevrage (il n'a pas été montré de différence significative). Un patient, par contre, semble avoir compensé la consommation d'opiacés en augmentant nettement sa consommation d'alcool, passant d'une consommation non problématique à une entrée dans la dépendance (avec nécessité d'une cure en centre spécialisé en 2013 (sevrage en 2009). Il ne semble pas, par contre, y avoir de compensation avec d'autres substances psychoactives, les taux post-sevrages en ce qui concerne la cocaïne et le cannabis étant bien inférieurs, tous patients confondus.

Ensuite, notre troisième objectif concernait l'évaluation de la qualité de vie. Celle-ci paraît, au vu de nos résultats, améliorée en post-sevrage puisque quinze patients sur dix-sept étaient stables à six mois tous patients confondus, et tous les patients abstinents l'étaient sauf un. De même, seulement quatre patients décrivaient une situation familiale non satisfaisante, dont un seul parmi les patients abstinents.

Une remarque nous semble malgré tout primordial : si l'on s'intéresse au cas de Théo C. présenté antérieurement, il est important de noter que, même si ce patient fait partie du groupe des patients ayant rechuté, il était sorti d'hospitalisation avec une posologie de Skenan de 120

mg LP au lieu de 700 mg à son arrivée. Ce patient est, à l'heure actuelle, extrêmement satisfait du sevrage, en cours de décroissance, et considère le SURO comme un succès lui ayant permis une nette amélioration de sa qualité de vie et une vision à beaucoup plus court terme de sa vie sans traitement. C'est pourquoi, nous le reverrons, une évaluation de la qualité de vie beaucoup plus fine semble primordiale si l'on veut parler de « succès » ou d' « échec », la perception des patients étant à prendre en compte, et les attentes différant entre les médecins somaticiens, psychiatres, et usagers. Cela ramène aussi au fait que, dans le domaine des addictions, les termes de succès et d'échec nécessitent encore d'être définis de manière claire, si tant est que cela soit possible.

Enfin, notre dernier objectif consistait en l'évaluation du craving et des signes de manque. Les patients ne décrivaient pas de craving dans les suites immédiates du sevrage, et un seul s'en plaignait à 6 mois. Des signes de manque étaient persistants chez 5 patients, ce qui a dans la plupart des cas motivé la reprise d'un traitement de substitution.

DISCUSSION

Nos résultats sont évidemment critiquables. Le nombre de patient est faible, le groupe de patients décrit comprend aussi bien des mono et polyconsommateurs, des patients sans trouble psychiatrique comme des patients ayant un trouble de l'humeur, un trouble anxieux ou une personnalité pathologique. Notons que deux patients ayant réalisé le sevrage n'ont pu être inclus, les données trouvées les concernant étant trop pauvres. Cela dit, on peut remarquer, que, malgré cette considération, le taux d'abstinence à six mois est relativement élevé et comparable aux données de la littérature. Il faut donc prendre ces chiffres comme une première approche concernant le sevrage ultra-rapide aux opiacés pratiqué au sein du CHU de Tours. Les données sont disponibles à six mois, mais le suivi est ensuite disparate. Le protocole clinique a, lui aussi, évolué depuis 2008, notamment en ce qui concerne la durée de l'anesthésie. Cela n'a pas été pris en compte dans l'analyse de nos résultats. Cette approche thérapeutique nous semble néanmoins intéressante et non négligeable. C'est pourquoi, nous nous intéresserons aux données de la littérature existant sur le sevrage ultra-rapide aux opiacés, ainsi qu'à la question du sevrage en elle-même et aux fondements de celui-ci. Nous proposerons dans un second temps un protocole d'évaluation basé sur des échelles validées, qui permettrait, à l'avenir, de réaliser des études d'efficacité ou de qualité de vie beaucoup plus fiables, ainsi que des études comparatives entre les différentes méthodes de sevrage.

I A PARTIR DE LA LITTÉRATURE

1. Pourquoi le SURO ?

La recherche dans la base de données Pubmed avec le terme « ultra-rapid opiate detoxification » retrouve 23 articles parus entre 1998 et 2014.

Une étude prospective parue en 1998, de Scherbaum et al., (42) qui s'intéresse à 22 patients sous méthadone ayant recours au sevrage ultra-rapide aux opiacés, décrit la procédure comme sûre (en terme de complications médicales), mais retrouvent des symptômes de manque significatifs durant la première semaine suivant le traitement. Ils concluent en suggérant le fait que cette technique devrait, pour eux, être réservée aux patients ayant pour seule addiction celle aux opiacés, et pour qui une autre méthode de sevrage ne peut être proposée.

O' Connor et Kosten s'interrogent, en 1998 dans une méta-analyse parue dans *JAMA* (43) et s'intéressant à neuf études concernant le sevrage ultra-rapide aux opiacés, sur, d'une part, les risques possibles liés à une telle technique, et, d'autre part, la nécessité de telles procédures. Ils remarquent qu'une seule étude avance que tous les patients sevrés sont restés compliants à la naltrexone après 30 jours. Ils rappellent également, que toutes les études publiées jusqu'alors ne font mention que d'un suivi de courte durée. En ce qui concerne les risques liés à la procédure, ils rapportent que parmi les neuf études (regroupant au total 484 sujets), l'une d'elle retrouvait un cas de détresse respiratoire en lien avec l'anesthésie chez un patient sans pathologie antérieure, et deux démontraient que de fortes doses de naloxone administrées pendant l'anesthésie générales pourraient être associées à une augmentation du risque cardiovasculaire. Dans cet article, les auteurs soulignent que la question principale, avant de s'intéresser à de nouvelles techniques de sevrage, est de savoir s'il existe une nécessité à ce sevrage par rapport au maintien d'un traitement de substitution aux opiacés. Selon eux, le traitement de substitution devrait être le choix principal, notamment pour les patients avec un niveau de dépendance élevé, les consommateurs journaliers, les patients ayant un environnement social instable, et ceux ayant rechuté après déjà plusieurs sevrages antérieurs. Ce type de sevrage serait donc, pour ces auteurs, une alternative pour les patients non éligibles pour un traitement de substitution, ou ne le souhaitant pas, ou encore ceux en demande d'un sevrage rapide pour des raisons sociales ou familiales, les risques de tels protocoles devant être pris en compte. Le coût d'une telle technique est également à considérer.

En 1998, Rabinowitz et al. (44) trouvaient un taux de rechute de 43% à 1 an, dans une étude naturalistique sans groupe contrôle. En 2000, Rabinowitz et al., toujours, dans une étude comparant les résultats entre un sevrage ultra-rapide aux opiacés suivi d'un traitement par naltrexone pendant neuf mois (groupe de 30 patients), et un sevrage par décroissance d'opiacés sans traitement par naltrexone au décours (groupe de 33 patients), retrouvaient une

différence non significative en terme de rechute entre les deux groupes (37,5% dans le groupe de sevrage ultra-rapide versus 30,8% dans le groupe de sevrage classique), la rechute étant définie comme une reconsommation d'opiacés d'au moins deux semaines continues.

Hensel et al., en 2000 (45), s'intéressent, dans une étude prospective de 72 patients dépendants à la morphine, à l'héroïne, à la codéine et à la méthadone, aux risques et à l'efficacité à long-terme du sevrage ultra-rapide aux opiacés. Ils ne retrouvaient aucune complication de l'anesthésie générale. Pour ces auteurs, il s'agit d'une technique somme toute relativement sûre. Un résultat intéressant de cette étude, est que les patients qui étaient dépendants à la méthadone avaient des signes de sevrage objectifs et subjectif (évalués par deux échelles) significativement bien plus importants que les patients dépendants aux autres opiacés. Ce résultat est finalement peu surprenant, car il est bien connu que depuis l'apparition des traitements de substitution, les durées de sevrages classiques en médecine ont quasiment doublé, et les patients rapportent une difficulté accrue à se sevrer des TSO par rapport à l'héroïne. Le taux d'abstinence à un an était de 68%.

Toujours en 2000, Albanese et al. (46) s'intéressent à l'efficacité et à la sécurité de la méthode de sevrage sous anesthésie. Les résultats de cette étude concordent avec les précédents. Parmi les 120 patients ayant recours à la technique, tous étaient sevrés après la procédure, les complications étaient minimales, et 55% étaient abstinents à six mois. Cette méthode était donc, pour les auteurs, à considérer pour les patients dépendant aux opiacés.

La même année, Lawental (47) mène une étude prospective dans laquelle 139 patients étaient sevrés des opiacés par sevrage ultra-rapide, et comparés à 87 patients menant un sevrage par décroissance sur trente jours. Dans cette étude, l'auteur ne retrouve pas de bénéfice significatif au sevrage ultra-rapide, dans aucun des sous-groupes étudiés. Il conclue donc à l'absence d'indication du sevrage ultra-rapide par rapport à une prise en charge habituelle bio-psycho-sociale, étant donné, selon lui, les risques encourus lors d'une anesthésie générale.

Plus récemment, en 2001, Fontaine et al. proposent une nouvelle revue de la littérature parue dans l'Encéphale. Les auteurs dégagent neuf études principales (en reprenant celles citées précédemment). Les résultats en post-sevrage immédiat étaient de 100% dans toutes les études. Seule trois études comportaient un groupe contrôle et deux étaient randomisées. Trois études exposaient un suivi des patients désintoxiqués de plus de trente jours. Ce qui en ressort

est que, même si cette technique semble sûre et efficace, plusieurs critiques peuvent être formulées : l'absence de modélisation animale, le manque de recul ainsi que le manque de systématisation d'un suivi médico-psychosocial. Cette technique nécessite donc d'être validée, notamment si l'on considère son coût et ses risques.

Peu après, en 2001 toujours, l'équipe de Liège dont nous avons exposé le protocole précédemment, publie un article concernant ses résultats préliminaires. Celui-ci se base sur l'évaluation de 45 patients dépendants aux opiacés. Selon le protocole d'inclusion, seulement 42% d'entre eux participèrent au sevrage ultra rapide. Aucun des patients inclus n'expérimenta de syndrome de sevrage sévère. Le taux d'abstinence était de 67% à six mois, et de 46% à un an.

En 2003, une étude menée par De Jong et al. aux Pays-Bas, prospective, contrôlée et randomisée, sur un total de 272 patients, ayant dans le passé effectué plusieurs tentatives de sevrage classiques infructueuses et effectuant après randomisation soit un sevrage sous anesthésie, soit un sevrage simple en médecine, ne retrouvait pas de différence significative en terme d'abstinence à un mois. Cette étude pointe la différence de coût des techniques, avec, pour l'université des Pays-Bas, un coût de 2517€ pour le sevrage classique, versus un coût de 4439€ pour le sevrage sous anesthésie générale.

En 2010, une étude menée en Iran par Naderi-Heiden et al., rétrospective (48), portant sur 45 patients ayant eu recours au sevrage ultra-rapide aux opiacés, s'intéressait, elle aussi, aux effets indésirables de la technique. Cette étude trouvait un patient dont l'état d'inconscience avait été prolongé, huit patients ayant eu une confusion transitoire au décours de la procédure, et six patients présentant des symptômes dépressifs au décours. 96% des patients avaient pu quitter le service le jour suivant le sevrage. Les signes de sevrage étaient modérés (mesurés par l'échelle objective *Objective Opiate Withdrawal Scale*). Une remarque intéressante est que les deux patients ayant présenté les symptômes de sevrage les plus importants étaient, l'un dépendant à l'héroïne par voie intraveineuse, et l'autre dépendant au cannabis. Les auteurs concluent, dans cette étude également, à une technique relativement sans danger et efficace pour les patients dépendant uniquement aux opiacés. Pour eux, elle ne devrait donc pas s'appliquer à des sujets polytoxicomanes.

La dernière étude, parue en 2014 et publiée par Salimi et al., (49) s'intéresse aux taux de rechute ainsi qu'à la durée avant celle-ci, à long terme, chez les patients ayant effectué un sevrage sous anesthésie. Les patients étaient suivis pendant deux ans après la procédure, avec des consultations tous les trois mois. 424 patients furent inclus dans l'étude, et 400 réalisèrent le sevrage ultra-rapide. Au total, 97 patients rechutèrent, et 303 maintinrent leur abstinence. Les auteurs montrent que le taux de chômage était significativement plus élevé dans le groupe rechute (76% versus 21%). A six mois de suivi, tous les patients du groupe rechute avaient tous arrêté le traitement par naltrexone. Le taux de rechute était de 14% à un mois, et de 26% après six mois de suivi. La conclusion des auteurs pour cette étude est, donc, que le SURO peut être une méthode efficace pour les patients dépendants aux opiacés, mais que la sélection des patients est primordiale, ainsi que le suivi psycho-social.

La principale idée que l'on peut dégager au vu de ces différentes publications, est qu'il n'existe, à ce jour, pas de consensus clair concernant le sevrage aux opiacés sous anesthésie générale. Les résultats de ces études concordent avec les nôtres en ce qui concerne les taux de rechute et d'abstinence, même si elles ne permettent pas d'avoir un regard à long terme. Par ailleurs, toujours au vu de ces différents résultats, cette technique de sevrage ne semble pas montrer de supériorité par rapport à un sevrage classique en terme d'abstinence. Cependant, toujours en s'appuyant sur ces différentes études en plus de nos résultats, le sevrage ultra-rapide aux opiacés apparaît comme une méthode de sevrage à prendre en compte, et se révèle une réelle option dès lors que les patients à qui elle est proposée sont sélectionnés de manière rigoureuse, selon des critères restant encore à définir, ou pour ceux à qui une autre technique ne peut être proposée pour diverses raisons, ou encore, pour les patients ayant la nécessité d'avoir recours au sevrage rapidement, là encore, pour des motifs qui peuvent être divers.

Il semble, une fois la méthode en elle-même considérée, et prenant en compte le fait, d'une part, qu'elle n'apparaît pas supérieure à une procédure classique, et d'autre part, qu'elle s'avère très probablement bien plus coûteuse, qu'il soit donc nécessaire de s'interroger, comme le soulignaient O'Connor et Kosten dans leur méta-analyse, sur la question du sevrage en lui-même. En effet, avant de s'intéresser à valider ces nouvelles méthodes, l'on peut se demander si le sevrage, en soi, a sa place dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés, alors qu'il existe des traitements de substitution permettant de stabiliser ces sujets.

Alors, pourquoi le sevrage ? C'est en s'intéressant aux résultats de nos objectifs secondaires que l'on peut avoir une ébauche de réponse à cette interrogation.

2. Pourquoi le sevrage ?

Rappelons tout d'abord que la conférence de l'HAS de 2004 aborde rapidement cette question de l'arrêt des TSO. Elle y précise que l'objectif du traitement prioritaire est son maintien et pas son arrêt. Mais la communauté scientifique dispose de peu d'éléments pour argumenter vis-à-vis de l'arrêt, sa pertinence et sa gestion (HAS, 2004).

Les études retrouvent un objectif d'arrêt de la substitution chez 50 à 70% des patients sous TSO. Cependant, au-delà d'un simple traitement, se pose la question de la dépendance, du lien au produit, et de tout ce que ces concepts sous-tendent.

Appuyons-nous sur les travaux du Docteur Jean-Pierre JACQUES, psychiatre et psychanalyste bruxellois, directeur d'un centre d'accueil et de soins pour toxicomanes, baptisé « Projet Lama ». Son livre « Pour en finir avec les toxicomanies : psychanalyse et pourvoyance légalisée des drogues », a été publié en 1999. Dans le cadre de l'usage des drogues, l'auteur tente de démythifier la notion de plaisir en lui substituant celle de réduction du déplaisir (« une jouissance sans bornes et une punition sans limites »), signifiant la présence constante d'une souffrance dans la recherche et l'usage d'un produit. La toxicomanie apparaît ainsi comme un dispositif d'adaptation à des douleurs, déniées ou inconscientes, préexistantes à l'entrée en drogues : ici les discours officiels qui posent douleur, misère et isolement comme effet des drogues escamotent et même, censurent leur rôle dans l'entrée dans la toxicomanie, cependant que bon nombre de campagnes publicitaires à visée « préventive » font paradoxalement le lit de l'usage de produits, que les propos sur l'"autodestruction" du toxicomane évacuent la responsabilité de la répression et de la stigmatisation et que l'usage de drogues vient connoter la non-symbolisation de la douleur et/ou l'effet pervers des blessures par la parole. Au niveau de la clinique du toxicomane, la drogue est "un dispositif antalgique d'adaptation à un stress imparable" : deuil mais aussi

sexualité, amenant à concevoir le produit comme protection contre la menace incestueuse, et l'injection IV des « accros de la seringue » à la fois comme métaphore de l'inceste et dispositif visant à le déplacer ou à s'y soustraire, sachant que, par l'intermédiaire des toxiques, le sujet se protège de tout rapport sexuel, toujours suspect d'être incestueux. Quant au "déficit de la fonction paternelle", allant du père carentiel au père "intégriste" en passant par le père apparemment "normal", il renvoie à un "déficit de transmission des valeurs" du couple parental au fils ou à la fille toxicomane : c'est la transmission transgénérationnelle qui se trouve en question.

Citons également l'aphorisme du psychanalyste Claude Olievenstein : « la toxicomanie est le fruit de la rencontre entre une personne, un produit et un moment socioculturel » ainsi que celui de Hugo Freda : « c'est le toxicomane qui fait la drogue ». On comprend alors qu'une causalité complexe est liée à l'entrée dans une toxicomanie et qu'elle est loin d'être uniquement « psychologique ».

"La dépendance n'est pas une maladie" a écrit Albert Memmi. Ce concept a été, et est toujours, débattu. Prenons comme exemple la prétendue toxicité de l'héroïne, pourtant finalement non-existante si l'on reste en deçà d'une dose létale.

Comme le mentionne Robert Berthelier dans un article intitulé « En finir avec les toxicomanies ? », la conception classique, traditionnelle, du traitement des dépendances met en jeu l'équation « guérison = abstinence » avec, en pratique, la succession désintoxication physique et désintoxication psychique. Or, la privation peut accroître l'hyperesthésie qui, elle-même, entretient la dépendance, antinomique de l'autonomie ou de la « liberté ». Cette valeur de notre société contraste avec une dépendance sociale des sociétés traditionnelles, dans lesquelles la soumission à la règle commune rivalise avec celle de l'héroïne. Cela amène en tout état de cause à légitimer un paradigme d'abstinence explicitement formulé dans les conventions internationales sur les stupéfiants. Ceci amène aussi à légitimer une soi-disant "clinique du toxicomane" dans le discours psy, une psychanalyse normative, une réponse institutionnelle mettant dans le même sac usage de drogues illicites, alcoolisme et tabagisme.

Les psychanalystes, se fondant sur le rôle civilisateur de l'interdit de l'inceste, ont contribué à une fascination par l'Interdit, largement reprise par les magistrats. Il se pourrait toutefois que le toxicomane, en réalité, mette en place une autre loi : celle, biologique, de la dépendance, évitant l'affrontement à celle du manque. Selon Jacques, « "Horloger de son propre corps », le toxicomane peut voguer de consommation de drogues illicites à comportements addictifs

(boulimie, jeu, anorexie, alcoolisme, médicaments...) au nom des « tyrannies de substitution ». Si l'amour, thérapeutique des drogues qui ne se prescrit pas, amène par son manque des "tyrannies de remplacement" socialement instituées, la dépendance construite ou adoptée par le sujet met en question sa servitude volontaire et invite le psychanalyste à l'interroger ». Les substitutions, et en premier la méthadone, se sont avérées pour les équipes de soins d'excellents moyens de remise en ordre. Cependant, n'existant pas de substitution à l'alcool, à la cocaïne, aux nouveaux produits, le modèle de la substitution interroge. .

Il semble, aujourd'hui, que la quête de l'abstinence à tout prix est remise en question, et que la prescription de substitution s'est organisée, tout comme la pratique de réduction des risques : « Le traitement de substitution ne vise pas prioritairement à supprimer la dépendance, mais à réduire ou supprimer ses effets néfastes ou destructeurs, en raison notamment de la prohibition qui l'affecte ».

« Cette médicalisation des questions de dépendance, implicitement pourvoyance légale et médicalisée des opiacés, la pose paradoxalement comme une médicalisation non thérapeutique permettant au médecin ou au travailleur social de travailler sur toutes les dimensions de la relation de pourvoyance, fantasmes du pourvoyeur inclus ».

Ensuite, les sujets de la durée optimale de prescription et des modalités d'arrêt des traitements de substitution dans le cadre de la dépendance aux opiacés sont très débattus. Deux points de vue, donc, s'opposent : les partisans du traitement au long cours, voire à vie, d'une part, et ceux d'un traitement qui devrait nécessairement être interrompu, avec entre ces deux positions les représentations et les attentes des patients. Il existe très peu de travaux permettant de trancher cette question, et notamment peu d'études ayant interrogé directement les patients sous traitement de substitution au sujet de leur traitement quant à leurs perceptions et leur objectif d'arrêt à plus ou moins long terme.

Intéressons-nous donc, à ce que la littérature retrouve en ce qui concerne différents points étayant nos objectifs secondaires : quelles connaissances avons-nous sur les effets de la prise d'un traitement de substitution au long terme ? Y a-t-il une différence, en terme de qualité de vie ou de santé mentale, entre les patients ayant un traitement de substitution, et les patients sevrés ? Observe-t-on une consommation d'autres drogues (et notamment d'alcool), accrue chez les patients sevrés ? Enfin, y a-t-il un bénéfice, en terme de coût, à réaliser un sevrage par rapport à une prise au long terme d'un TSO qui implique des rendez-vous médicaux très

réguliers ? Nous allons tenter de donner des débuts de réponse à ces questions qui nous semblent primordiales.

En ce qui concerne les effets d'un traitement au long cours par méthadone ou Subutex®, la littérature est pauvre. Cela est probablement lié au moins en partie au fait que ces traitements ne sont disponibles sur le marché seulement depuis une cinquantaine d'années, le recul étant donc limité. Il semblerait, cela étant, que ces traitements de substitution ne présentent pas de danger lors d'une utilisation au long cours, et n'aient pas, chez la majorité des patients, d'effets indésirables nécessitant un arrêt du traitement.

Comme effet indésirable attribuable à la méthadone, on trouve dans la littérature, notamment l'effet cardio-vasculaire avec allongement possible de l'espace QT. Ceci nécessite donc une attention particulière si d'autres traitements susceptibles également d'allonger l'espace QT doivent être prescrits.

Par ailleurs, Brown et Zuendorf retrouvent que, les TSO, surtout la méthadone, semblent être associés à la modification des taux sériques d'hormones liées à la fonction sexuelle normale. Chez les hommes, les opiacés peuvent agir par interaction avec la production normale d'hormones hypothalamiques et hypophysaires régulatrices (LH, FSH, GnRH), par augmentation de la prolactine sérique, ou encore par action directe sur les testicules pour inhiber la production de testostérone. Ceci peut conduire à une dysfonction sexuelle, pouvant conduire les patients à un désir d'arrêt du traitement de substitution.

Il y a, dans la littérature, peu d'études s'intéressant à la différence en terme de qualité de vie entre les patients ayant un traitement de substitution et ceux ayant eu recours à un sevrage. Une revue de la littérature, parue en 2010 (50), s'intéresse à la qualité de vie subjective d'une part, et à la santé physique, d'autre part, des patients dépendants aux opiacés. Trente-huit articles sont passés en revue. Les conclusions sont que premièrement, en se basant sur ces trente-huit études, la qualité de vie subjective et liée à la santé des patients dépendants aux opiacés apparaît relativement basse en comparaison avec la population générale, et même avec les personnes atteintes de diverses maladies. L'écart des scores est principalement retrouvé en santé mentale, il est plus faible en ce qui concerne la santé physique. Les auteurs remarquent également que les taux ont tendance à moins différer dès lors que l'on avance en

durée par rapport à l'initiation d'un traitement de substitution. Les troubles psychologiques, l'âge élevé et l'usage d'alcool semblent corrélés à des scores de qualité de vie plus bas.

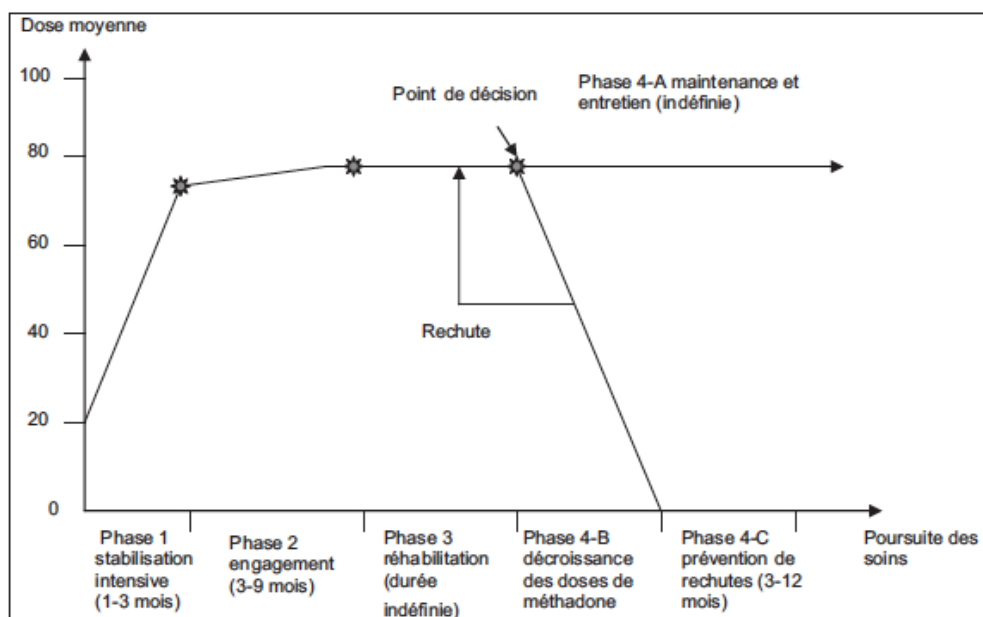
Arnold-Reed et al., (51) dans une étude parue en 2007, compare les admissions dans un hôpital psychiatrique dans une cohorte de patients dépendants aux opiacés, avant et après un sevrage aux opiacés suivi d'un traitement d'entretien par naltrexone. Ils retrouvent un pic d'admissions (en lien avec la dépendance ou non) dans les trois mois précédant le sevrage, et une décroissance jusqu'à la baseline dans les 36 mois qui suivent le sevrage aux opiacés. Ils concluent que le sevrage aux opiacés réduit le risque d'admissions hospitalières en santé mentale.

Cependant, dans un article plus ancien datant de 1995, Levinson et al. (52) suggèrent que l'arrêt d'un traitement de substitution par Méthadone est à haut risque de décompensation psychotique. Ils décrivent quatre cas de décompensation, un seul des quatre patients ayant eu un antécédent d'épisode délirant 21 ans plus tôt. Ces patients n'avaient développé aucun signe clinique typique de sevrage. Les auteurs, donc, mettent en garde par rapport à ce risque existant lors d'un sevrage de méthadone.

Si l'on s'intéresse, toujours, aux avantages et inconvénients d'un arrêt de TSO, citons un article paru en 2003 dans le *BMJ*. (53) Strang et al. montrent, dans une étude de suivi de 137 patients, que les héroïnomanes sevrés de tous opiacés, y compris des traitements de substitution, ont une durée de vie plus courte que les personnes sous substitution. Chappard suggère, en 2009, en s'appuyant également sur les résultats de l'étude du *BMJ*, que le traitement de substitution ne doit donc pas être arrêté à la légère, et que cette démarche nécessite une alliance thérapeutique et un accord entre le patient et le praticien.

Une équipe française, Skouda et al. (54) (hôpitaux Fernand Widai et Sainte-Anne), publie, en 2012, une revue de la littérature basée sur 23 articles et propose, au vu des différents résultats, des stratégies d'arrêt du traitement de substitution par méthadone. Cette revue s'intéresse à différentes questions : quand et comment arrêter le traitement par méthadone, comment définir le succès ou l'échec du sevrage, et enfin, savoir s'il existe des facteurs prédictifs de succès ou d'échec d'arrêt programmé du traitement de substitution.

Par rapport à la question de quand arrêter le traitement, Moolchan et Hoffman avaient décrit quatre phases du traitement par méthadone. Ces phases sont décrites sur la figure ci-dessous :



La décision de l'arrêt ne peut se faire qu'une fois la 4^e phase atteinte, et au minimum un an après l'initiation du traitement. Cette même équipe, ainsi que Lenné et al., ont chacune défini des critères de stabilité nécessaires avant d'entamer une décroissance du traitement. Il en ressort principalement le statut socio-professionnel stable et satisfaisant, l'absence de trouble psychiatrique, l'absence totale de consommation d'héroïne, et l'absence de co-addiction. Pour ce qui est de déterminer comment arrêter la méthadone, les avis divergent fortement quant à la rapidité de la diminution, le switch pour la buprénorphine, etc.

En ce qui concerne les critères d'échec ou de réussite du sevrage, les critères varient mais sont assez stricts pour chaque auteur. L'apparition d'une dépendance à l'alcool à l'arrêt du TSO étant un risque ayant été montré auparavant, pour Eklund et al., le succès se définit par une stricte abstinence de tout type de drogue et d'alcool. « *L'évolution extrêmement fréquente vers un éthylisme sévère parmi les patients prétendument « désintoxiqués » des opiacés, héroïne ou méthadone, doit faire partie des investigations, quand on se rappelle le pronostic funeste de cette dépendance, malgré sa dimension de normalisation sociale. En d'autres termes, s'il faut choisir entre une dépendance médicalement assistée à la méthadone et une abstinence assistée par un éthylisme chronique, de nombreux arguments, d'ordre médical aussi bien qu'inspirés par un souci de santé mentale, font préférer la maintenance à la méthadone. Par*

ailleurs, les sujets qui déjà en maintenance à la méthadone abusent d'alcool avaient un mauvais pronostic, avec ou sans désintoxication de la méthadone ». Pour Riordan et al., le succès signifie simplement l'abstinence en ce qui concerne les drogues illicites. Enfin pour la majorité des auteurs, le succès du sevrage se définit par l'absence de retour à un traitement de substitution, et l'absence de dépendance à une autre substance. La durée d'abstinence varie en fonction de ces études. L'échec est, pour tous les auteurs, défini par la reconsommation d'héroïne ou la nécessité de reprendre un traitement de substitution. Soulignons que plusieurs auteurs ont montré la nécessité d'un deuxième traitement par Méthadone plus long s'il est repris après un échec de sevrage, d'où, encore, la nécessité de sélectionner scrupuleusement les patients.

Enfin, par rapport aux critères éventuels prédictifs de succès ou échec d'un sevrage, une équipe californienne en propose trois : l'absence d'usage d'héroïne depuis au moins un an, peu ou pas de consommation d'héroïne ou d'autres drogues pendant la phase de maintenance du traitement, et la volonté du patient de se sevrer et son engagement dans les soins post-sevrage. D'autres auteurs suggèrent que plus la période de consommation d'héroïne a été courte avant la mise sous TSO, plus les chances de succès sont élevées (notamment car le patient serait moins déstabilisé socialement).

Malgré toutes les précautions, les taux de réussite restent faible, et les rôles de la motivation et de l'insight restent à préciser. L'engagement dans les soins post-arrêt semble être un facteur de réussite important.

Un article de Maddux & Desmond illustre également la question de la nécessité ou non du sevrage: selon que l'objectif prioritaire soit l'abstinence ou l'insertion sociale (« social performance »), la maintenance à la méthadone sera déconseillée ou recommandée.

La guérison, ou au moins l'apaisement du patient, ne se réduit finalement pas au sevrage, à l'obtention de l'abstinence. Le traitement de substitution s'inscrit donc très souvent dans une temporalité longue, voire une chronicité. *« Rien ne s'oppose à une prescription à très long terme, voire interminable, du substitut, pour un sujet qui peut s'appuyer sur ce recours pour s'émanciper de sa névrose, de son exclusion sociale ou contenir sa psychose ou sa mélancolie. Cette chronicité de la substitution est d'autant mieux défendable que les*

substituts, méthadone et buprénorphine, sont des molécules providentiellement dépourvues de toxicité médicale en usage chronique ».

Néanmoins, cette innocuité ne doit pas faire sous-estimer la contrainte, pratique et éthique, qu'un traitement médical à long terme comporte, cette sorte de « fil à la patte », qui irrite certains patients et les maintient dans une certaine « dépendance ».

En 2000, Sees et al. (55) publient dans *JAMA* un essai contrôlé randomisé, comparant un groupe de 91 patients en maintenance de traitement par méthadone avec un groupe de 87 patients ayant recours à un sevrage par décroissance progressive sur six mois. Les principaux résultats étaient que les patients du groupe ayant poursuivi le traitement de substitution reconsommaient moins d'héroïne, contractaient moins d'infection par le VIH par le biais de la toxicomanie, et avaient moins de problèmes légaux. Les auteurs ne retrouvaient par contre pas de différence significative entre les statuts sociaux et familiaux, ainsi qu'en terme de consommation d'alcool. Cette étude était donc clairement en faveur du maintien d'un TSO par rapport à un sevrage de celui-ci.

Enfin, en ce qui concerne la représentation des traitements de substitution et leur arrêt, une étude d'une équipe française (équipe de Nantes, Guillo-Landr at et al.) parue en 2013 (56), rappelle que les objectifs des traitements se sont élargis, et qu'au-del a de l'arrêt des consommations d'héroïne, ils sont recentrés sur l'amélioration du fonctionnement psychosocial du patient et de sa qualité de vie. Ils sont désormais envisagés comme des prescriptions au long cours, ce qui modifie les devenir s des patients et leur profil clinique sous traitement. En effet, la population de sujets dépendants aux opiacés vieillit. Aux  tats-Unis, les maisons de retraite se trouvent confrontées à des sujets âgés traités par méthadone. Pour ces raisons, de nombreux auteurs préconisent donc l'utilisation du terme « traitement de maintenance » ou « traitement de maintien de l'abstinence » et non plus de « traitement de substitution ». Le travail de cette équipe se constitue en trois volets : un premier volet exploratoire sur les représentations des patients vis-à-vis de leur TSO, un deuxième concernant les représentations des médecins vis-à-vis des TSO et enfin un troisième volet abordant la question de l'arrêt des TSO chez les patients. Les auteurs soulignent l'importance de la variable « représentations des traitements » dans le domaine spécifique de la substitution aux opiacés. Le Sbutex et la méthadone sont des traitements dont la place aux yeux des patients et des prescripteurs est particulière. La majorité des patients interrogés considère

qu'il ne s'agit pas de médicaments comme les autres, et l'arrêt de la buprénorphine est un motif de demande de soins en addictologie tout comme les substances psychoactives non médicamenteuses. Notons que la majorité des médecins interrogés dans cette étude, expérimentés ou non dans le domaine, ont des avis très disparates et n'identifient pas clairement la buprénorphine comme un médicament. Un autre résultat capital de cette étude est que la majorité des patients sous traitements de substitution envisagent clairement l'arrêt de leur traitement : 63 % des patients déclarent désirer l'arrêt de leur traitement. Ces résultats vont dans le même sens que la littérature et ce que Mc Lellan *et al.* ont évoqué dans leurs études. Ils soutiennent l'hypothèse que les sujets sous traitement de substitution ont l'impression que ce traitement les maintient dépendants et qu'ils souhaitent le poursuivre à court ou moyen terme dans un objectif d'abstinence totale de tout opiacé ultérieure. Enfin, chez les patients poursuivant leur traitement de substitution, les auteurs retrouvent une perception dans l'ensemble positive de l'effet des traitements sur leur santé. Ils associent rarement la prise de traitement de substitution à une altération de leur état de santé. L'aide que peut apporter le traitement pour l'arrêt des consommations d'héroïne et l'aide au changement est perçue de façon.

Sur un plan plus pragmatique, on peut également se poser la question du coût d'un sevrage, qu'il soit réalisé en réanimation ou dans un service de médecine : en considérant une substitution par méthadone à la posologie de 80 mg par jour (arbitrairement), soit un flacon à 60 mg à 1,84€ + un flacon à 20 mg à 1,67€, on arrive à un coût pendant un an de 1270,2€ de 12 702€ pendant 10 ans, 25 404€ pendant 20 ans et 38 106€ 30 ans. Pour une substitution par Subutex® à une posologie de 12 mg par jour soit un comprimé à 8 mg à 17,65€ la boîte de 7 + deux comprimés à 2 mg à 6,18€ la boîte de 7, le coût revient à 30,01€ par semaine 128,6€ par mois, 1564,8€ par an 15 648€ pour 10 ans, 31 296€ pour 20 ans, 46 944€ pour 30 ans de traitement. Enfin pour une substitution par buprénorphine à 12 mg par jour soit un comprimé à 8mg/j à 15,79€ la boîte de 7 + un comprimé à 4 mg/j à 7,92€ la boîte de 7, le coût est de 101,6€ par mois, 1 236€ par an, 12 363€ pour 10 ans, 24 726€ pour 20 ans, et enfin 37 089€ pour 30 années de traitement. Ces molécules sont remboursables 65% par la sécurité sociale. Il faut bien entendu rajouter aux prix des traitements en eux même le coût de consultations médicales au moins mensuelles, prenons par exemple la consultation de médecine générale à 23€, soit 276€ pour un an, et 2 760€ pour 10 ans.

En considérant que le prix de journée en réanimation médicale en France varie entre 2000 à 2500€, et que le prix de journée dans un service de médecine est d'environ 800€, on peut estimer le coût maximal d'un sevrage (avec réanimation ou sans) à environ 5000€ (une semaine en médecine ou deux journées en réanimation suivies de trois journées en médecine). Bien entendu, il y aura également des consultations de suivi, ainsi qu'une prise en charge psycho-sociale, puisque, nous l'avons vu antérieurement, le suivi post-sevrage tient une part capitale dans le maintien de l'abstinence.

Néanmoins, il apparaît qu'un sevrage du traitement de substitution aux opiacés revient, en terme de coût de santé, bien moins onéreux que le maintien d'une substitution à très long terme.

Pour conclure cette première partie de discussion, l'on peut donc affirmer que, premièrement, les avis divergent parmi les auteurs en ce qui concerne le maintien ou l'arrêt d'un traitement de substitution aux opiacés, celui-ci se montrant relativement inoffensif à long terme sur le plan de la santé physique au vu des connaissances actuelles. Les patients, eux, sembleraient être, tout de même, majoritairement dans une logique d'arrêt à plus ou moins court terme, les représentations qu'ils ont des TSO étant globalement bonnes mais les maintenant dans un système de dépendance logistiquement et psychologiquement compliqué. Dans tous les cas, si un sevrage est souhaité et envisagé, il doit être proposé selon des critères stricts qui restent à définir de manière plus précise, et initié de manière précautionneuse, avec un suivi post-arrêt qui apparaît nécessaire et déterminant. Les taux de rechute restent élevés, et le risque d'apparition d'une dépendance à l'alcool est à prendre en compte. Enfin, se pose la question de la méthode de sevrage qui peut être proposée. Même si le sevrage ultra-rapide aux opiacés ne semble pas montrer de supériorité en terme d'abstinence, les résultats de la littérature concordant avec les nôtres, cette procédure mérite de faire partie de l'arsenal thérapeutique à disposition, mais nécessite une sélection extrêmement rigoureuse des patients. Il n'existe pas, dans la littérature, d'études comparant la qualité de vie, ou encore les consommations d'alcool ou autres substances psychoactives entre les patients ayant eu recours à un sevrage simple et ceux ayant réalisé un sevrage en réanimation. Pour l'instant, on pourrait donc proposer cette méthode, notamment, aux sujets ayant une appréhension majeure des symptômes de manque

ou du craving après échecs de sevrages antérieurs (57), comme c'est le cas parmi la majorité de nos patients, ou encore aux patients ayant besoin, pour des raisons professionnelles ou familiales, par exemple, d'effectuer un sevrage dans un délai très proche.

II PROPOSITION D'UN PROTOCOLE D'EVALUATION

Pour en revenir à notre protocole de sevrage ultra-rapide aux opiacés réalisé au CHU de Tours, il nous semble qu'un objectif de ce travail de thèse pourrait être, au vu de ce qui existe dans le monde et ce que l'on a considéré dans les paragraphes précédents, de proposer un protocole qui permettrait d'évaluer les patients sur certains facteurs importants, avant le SURO, après celui-ci, et pendant le suivi. D'une part, cela pourrait permettre, à terme et une fois un nombre suffisant de patients évalués, d'avoir une idée plus précise des sujets à qui cette méthode peut être effectivement proposée, et d'établir des critères d'inclusion précis. Et d'autre part, l'on pourrait envisager, en faisant passer la même évaluation aux patients pratiquant un sevrage simple en médecine, de comparer les deux groupes afin de pouvoir nous faire une idée de la supériorité de l'une ou l'autre des deux méthodes, même si, au vu des résultats de la littérature (relativement pauvre sur le sujet), il ne semblerait pas y avoir de différence significative en terme de réussite.

Les éléments à inclure dans l'évaluation seraient donc :

- Les caractéristiques des patients (toxicologiques et les consommations, socio-familiales, médicales et psychiatriques), le degré de motivation à l'arrêt
- Les signes de sevrage avant la procédure, après, et pendant le suivi
- Le craving avant, après et pendant le suivi
- La qualité de vie avant et pendant le suivi

Caractéristiques des patients :

- Echelle TMSP, que nous avons détaillée antérieurement, qui permet d'évaluer la gravité de l'addiction en prenant en compte les aspects sociaux, familiaux et médicaux, et de classer les patients en quatre stades de gravité différents.
- Evaluation de la consommation d'alcool : échelle AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) (Annexe 2) : de passation rapide, permet de détecter une éventuelle alcoolodépendance.
- Questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) : Le MINI est un outil qui permet d'identifier les troubles suivants selon les critères du DSM-III-R et de la CIM-10 : l'épisode de dépression majeure, les épisodes maniaques, le trouble panique, l'agoraphobie, la phobie simple et la phobie sociale, l'anxiété généralisée, les désordres obsessionnels compulsifs, les troubles psychotiques, le risque suicidaire, l'abus d'alcool et l'alcoolodépendance, l'abus et la dépendance de drogues, l'anorexie, la boulimie et l'ESPT. Le MINI permet de déterminer une prévalence actuelle ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles. Il ne s'agit pas d'un outil basé sur la vie entière. Toutefois pour certains troubles, le MINI peut faire des diagnostics sur la vie ; par contre, il n'identifie pas l'âge de début.
- Questionnaire de motivation à l'arrêt (Annexe 3): Il n'existait pas à notre connaissance de questionnaire validé évaluant la motivation à l'arrêt. On pourrait, cependant, utiliser le questionnaire de motivation à l'arrêt extrait du guide canadien de l'aide à la gestion du traitement de maintenance (Camh, 2008), utilisé dans une étude française de 2013 de Guillou-Landréat et al. Il contient 16 items à réponses binaires. Il interroge les facteurs psychosociaux favorables à l'arrêt: arrêt des consommations de substances, éloignement du milieu consommateur, insertion socioprofessionnelle, perception de l'état général. Une réponse positive cote 1 point, une réponse négative cote 0, le score est rapporté sur 16. Plus le score est élevé, plus la probabilité que le patient présente tous les facteurs psychosociaux favorables à l'arrêt du traitement est élevée.

Evaluation des signes de sevrage :

- Pour évaluer les signes de sevrage de manière objective, nous n'avons pas retrouvé d'échelle validée en français. L'échelle OOWS (Objective Opioid Withdrawal Scale), (Annexe 4) : utilisée dans de nombreuses études anglo-saxonnes, courte et simple d'utilisation, elle consiste à observer les patients pendant cinq minutes et à coter par oui ou par non les treize items. Cependant, elle est en anglais. Une validation en français pourrait être utile.
- Il en est de même pour une évaluation subjective des signes de sevrage par les patients eux-mêmes : il existe une échelle validée et utilisée par les anglo-saxons, qui mériterait d'être validée en français : SOWS (Subjective Opioid Withdrawal Scale) (Annexe 5).

Evaluation du craving :

- Contrairement à ce qui existe pour, par exemple, la cocaïne avec le CCQ (Cocaïne Craving Questionnaire), nous n'avons pas retrouvé de questionnaire spécifique d'évaluation du craving en ce qui concerne les opiacés. Il est évalué, dans la plupart des études, par une échelle visuelle analogique, et coté de 1 à 10. Nous proposons donc d'employer cette même méthode.

Evaluation de la qualité de vie :

- Plusieurs questionnaires sont validés permettant d'évaluer la qualité de vie des patients. Nous proposons d'utiliser en premier lieu l'échelle SF-36 (Annexe 6), auto-questionnaire validé, standardisé, simple et rapide (6 à 12 minutes), qui mesure huit domaines liés à la santé pour évaluer la qualité de vie.
- Ensuite, on pourra utiliser l'ISPN (Indicateur de Santé Perceptuelle de Nottingham) (annexe 7). Cet indicateur, validé par l'Inserm, fournit un profil de santé perçue permettant la mesure de la qualité de vie en rapport avec la santé. Il se compose de 38 items auquel le sujet devra répondre par oui ou par non.

Le protocole d'évaluation proposé serait donc:

- **J – 14 en consultation :**
 - **Evaluation du profil addictologique : échelle TMSP**
 - **Qualité de vie : ISPN et SF-36**
 - **Evaluation des comorbidités mentales : MINI, AUDIT**
 - **Evaluation de la motivation : questionnaire de motivation à l'arrêt**

- **J1 avant le SURO :**
 - **EVA craving**
 - **Evaluation du manque : OOWS et SOWS**

- **J4 en médecine interne et J8 en consultation:**
 - **EVA craving**
 - **Evaluation du manque : OOWS et SOWS**

- **M1 en consultation :**
 - **Nouvelle évaluation du profil addictologique : échelle TMSP**
 - **Evaluation des comorbidités: MINI, AUDIT**
 - **EVA craving**
 - **Evaluation du manque : OOWS et SOWS**

- **M3, M6 en consultation :**
 - **Qualité de vie : ISPN et SF-36**
 - **Evaluation des comorbidités mentales : MINI, AUDIT**
 - **EVA craving**
 - **Evaluation du manque : OOWS et SOWS**

- **A un an en consultation :**
 - **Qualité de vie : ISPN et SF-36**
 - **Evaluation des comorbidités mentales : MINI, AUDIT**
 - **EVA craving**

En s'appuyant donc sur les données de la littérature ainsi que sur ce qui est pratiqué par d'autres équipes, et notamment celle du CHU Brugmann de Liège, ce protocole permettrait, à plus long terme, de pouvoir apporter une idée plus précise en ce qui concerne différents axes en lien avec le SURO : son efficacité, les patients à adresser, le bénéfice en terme de qualité de vie, l'existence ou non d'une plus forte consommation d'alcool après un sevrage. Si, en plus, il était possible de faire passer ce protocole d'évaluation à des patients s'engageant dans un sevrage classique en médecine, l'on pourrait alors avoir des pistes concernant notamment les avantages/inconvénients du SURO par rapport à l'apparition du manque, de la différence ou non dans l'intensité du craving, et de la différence ou non en terme d'efficacité.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Pour conclure, nous retiendrons que, même si la question du sevrage versus traitement au long cours en ce qui concerne la prise en charge des patients dépendants aux opiacés n'est pas tranchée dans la littérature, l'arrêt, à long terme, des traitements de substitution semble être de plus en plus un objectif pour nos patients. Le sevrage ultra-rapide est une méthode qui mérite donc d'être prise en compte, car, bien que les résultats soient disparates en fonction des études et que les taux de rechute restent importants, elle permet d'envisager une vie sans dépendance et sans les contraintes d'un TSO pour des patients ayant une appréhension majeure du manque ou du craving, ou ayant déjà eu des échecs avec un sevrage classique. Les résultats que l'on a obtenus au CHU de Tours sont prometteurs même s'ils ne sont qu'une ébauche. Notre étude n'a pas, sans doute par manque de puissance, permis de mettre en évidence de facteurs prédictifs d'abstinence ou de rechute. Les indications, tout comme les attentes liées à une telle prise en charge restent à préciser, les critères d'inclusion et d'exclusion, à protocoliser davantage, et la technique en elle-même, à affiner. Pour ces raisons, nous proposons un protocole d'évaluation en pré et post-sevrage, qui pourrait permettre, dans les années à venir, de dégager des facteurs prédictifs de réussite et ainsi d'affiner les indications. D'autre part, ce protocole pourrait permettre de mener des études plus fines sur les avantages et inconvénients de la méthode par rapport au sevrage classique, et sur son efficacité en terme d'abstinence, de qualité de vie, et de la perception des patients.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle TMSP

Axe « TOXICOMANIE »

1 point si : mono toxicomanie par voie nasale ; peu ou pas d'utilisation de benzodiazépines, d'amphétamines ou de barbituriques et de cocaïne ; pas d'alcoolisme ; partenaire non toxicomane ; pas de deal ou délinquance induite par la dépendance.

2 points si : héroïnomanie par voie intraveineuse ou poly toxicomanie ; usage fréquent de cocaïne, de crack ou d'amphétamines ou partenaire toxicomane ou héroïnomanie supérieure à 10 ans ou deal et délinquance favorisée par la dépendance.

5 points si : poly toxicomanie par voie intraveineuse avec désocialisation majeure, antécédents ou risques actuels de complications médicales majeures ou de complications judiciaires à répétition ; ou alcoolisme grave associé.

Axe « suivi MEDICAL »

1 point si : suivi médical régulier et observance des traitements prescrits.

2 points si : suivi médical irrégulier et difficulté d'observance des traitements prescrits. 5 points si : pas de suivi médical.

Axe « SOCIOPERSONNEL»

1 point si : situation sociale, professionnelle et familiale non inquiétante ou satisfaisante.

2 points si : problèmes sociaux ou familiaux.

5 points si : errance quotidienne (SDF ou squat) avec marginalisation complète et situation « abandonnique » et risques judiciaires majeurs.

Axe « approche PSYCHIATRIQUE »

1 point si : pas de trouble notable de la personnalité.

2 points si : troubles modérés de la personnalité ou suivis et non décompensés (pas de TS ou passage à l'acte depuis au moins 6 mois).

5 points si : troubles importants de la personnalité nécessitant une prise en charge en milieu spécialisé.

L'addition des points définit, selon la note sur 20, quatre stades de gravité croissante :

Stade A : score < 8

Stade B : score < 12 Stade

C : score < 16

Stade D : score supérieur ou égal à 16.

Annexe 2 : Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) :

Questions	Score				
	0	1	2	3	4
1 Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	Jamais	1 fois/mois ou moins	2 à 4 fois/mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois/semaine ou plus
2 Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus
3 Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
4 Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
5 Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
6 Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
7 Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
8 Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Chaque jour ou presque
9 Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10 Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois

Annexe 3 : Questionnaire de motivation à l'arrêt :

Avez-vous complètement arrêté de consommer des drogues illégales telles que l'héroïne, la cocaïne et les amphétamines ? OUI / NON

Pensez-vous pouvoir faire face à des situations difficiles sans vous tourner vers la drogue ? OUI / NON

Travaillez-vous ou suivez-vous des études ? OUI / NON

Évitez-vous le contact avec les toxicomanes ou les activités illégales ? OUI / NON

Avez-vous jeté votre matériel d'injection ou de sniff ? OUI / NON

Habitez-vous dans un quartier où il n'y a pas beaucoup de toxicomanes et vous y sentez-vous à l'aise ? OUI / NON

Vivez-vous dans un milieu familial stable ? OUI / NON

Avez-vous des amis qui ne prennent pas de drogues et avec qui vous passez du temps ? OUI / NON

Pourriez-vous compter sur des amis ou de la famille au cours du processus de diminution progressive ou arrêt du traitement ? OUI / NON

Avez-vous été informé des avantages/inconvénients et des risques liés à un arrêt du traitement ? OUI / NON

Est-ce que votre médecin pense que vous êtes prêt à diminuer votre traitement ou à l'arrêter ? OUI / NON

Annexe 4 : Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS)

	SIGN	MEASURES		SCORE
1	Yawning	0 = no yawns	1 = ≥ 1 yawn	
2	Rhinorrhoea	0 = < 3 sniffs	1 = ≥ 3 sniffs	
3	Piloerection (observe arm)	0 = absent	1 = present	
4	Perspiration	0 = absent	1 = present	
5	Lacrimation	0 = absent	1 = present	
6	Tremor (hands)	0 = absent	1 = present	
7	Mydriasis	0 = absent	1 = ≥ 3 mm	
8	Hot and Cold flushes	0 = absent	1 = shivering / huddling for warmth	
9	Restlessness	0 = absent	1 = frequent shifts of position	
10	Vomiting	0 = absent	1 = present	
11	Muscle twitches	0 = absent	1 = present	
12	Abdominal cramps	0 = absent	1 = Holding stomach	
13	Anxiety	0 = absent	1 = mild - severe	
TOTAL SCORE				

Annexe 5 : Subjective Opioid Withdrawal Scale (SOWS)

Assessment of Withdrawal from Opioids

The Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)

Date Time

		PLEASE SCORE EACH OF THE 16 ITEMS BELOW ACCORDING TO HOW YOU FEEL NOW (CIRCLE ONE NUMBER)				
	SYMPTOM	NOT AT ALL	A LITTLE	MODERATELY	QUITE A BIT	EXTREMELY
1	I feel anxious	0	1	2	3	4
2	I feel like yawning	0	1	2	3	4
3	I am perspiring	0	1	2	3	4
4	My eyes are teary	0	1	2	3	4
5	My nose is running	0	1	2	3	4
6	I have goosebumps	0	1	2	3	4
7	I am shaking	0	1	2	3	4
8	I have hot flushes	0	1	2	3	4
9	I have cold flushes	0	1	2	3	4
10	My bones and muscles ache	0	1	2	3	4
11	I feel restless	0	1	2	3	4
12	I feel nauseous	0	1	2	3	4
13	I feel like vomiting	0	1	2	3	4
14	My muscles twitch	0	1	2	3	4
15	I have stomach cramps	0	1	2	3	4
16	I feel like using now	0	1	2	3	4

Range 0-64. Handelsman, L., Cochrane, K. J., Aronson, M. J. et al. (1987)
Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal, *American Journal of Alcohol Abuse*, 13, 293-308.

2. Der comparison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé ?

aujourd'hui ?

A peu près comme il y a un an — *Un peu moins bonne qu'il y a un an*

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour

↓

↓ ↓

↓

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.

Annexe 7 : Indicateur de santé perceptuelle de Nottingham (ISPN) :

INDICATEUR DE SANTE PERCEPTUELLE DE NOTTINGHAM :		
La liste ci-dessous évoque quelques problèmes rencontrés dans la vie quotidienne. Cochez d'une croix la réponse OUI ou NON selon votre état actuel. Si vous hésitez, cochez ce qui correspond le mieux à votre état aujourd'hui. Certaines questions ne s'appliquent peut-être pas à vous, mais répondez-y quand même. MERCI.		
AFFIRMATION	OUI	NON
1 - Je me sens tout le temps fatigué(e)		
2 - J'ai des douleurs la nuit		
3 - Je suis de plus en plus découragé(e)		
4 - J'ai des douleurs insupportables		
5 - Je prends des médicaments pour dormir		
6 - Je me rends compte que plus rien ne me fait plaisir		
7 - Je me sens nerveux(se), tendu(e)		
8 - J'ai des douleurs quand je change de position		
9 - Je me sens seul(e)		
10 - Pour marcher, je suis limité(e) à l'intérieur (de mon domicile, du bâtiment, etc.)		
11 - J'ai des difficultés à me pencher en avant (pour lacer mes chaussures ou ramasser un objet par exemple)		
12 - Tout me demande un effort		
13 - Je me réveille très tôt le matin et j'ai du mal à me rendormir		
14 - Je suis totalement incapable de marcher		
15 - J'ai des difficultés à rentrer en contact avec les autres		
16 - Je trouve que les journées sont interminables		
17 - J'ai du mal à monter ou à descendre les escaliers ou les marches		
18 - J'ai du mal à tendre le bras (pour attraper les objets)		
19 - Je souffre quand je marche		
20 - Je me mets facilement en colère ces temps-ci		
21 - J'ai l'impression de n'avoir personne de proche à qui parler		
22 - Je reste éveillé(e) une grande partie de la nuit		
23 - J'ai du mal à faire face aux événements		
24 - J'ai des douleurs quand je suis debout		
25 - J'ai des difficultés à m'habiller ou à me déshabiller		
26 - Je me fatigue vite		
27 - J'ai des difficultés à rester longtemps debout		
28 - J'ai des douleurs en permanence		
29 - Je mets beaucoup de temps à m'endormir		
30 - J'ai l'impression d'être une charge pour les autres		
31 - J'ai des soucis qui m'empêchent de dormir		
32 - Je trouve que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue		
33 - Je dors mal la nuit		
34 - J'ai des difficultés à m'entendre avec les autres		
35 - J'ai besoin d'aide pour marcher dehors (une canne, quelqu'un pour me soutenir, etc.)		
36 - J'ai des douleurs en montant ou en descendant les escaliers ou les marches		
37 - Je me réveille déprimé(e) le matin		
38 - Je souffre quand je suis assis(e)		

Votre sexe : Masculin ☐ Féminin ☐

Votre âge : _____ ans

MERCI

BIBLIOGRAPHIE

- 1) AUGEL P. RICHARD. VALLEDR M. CHAGNARD E. Toxicomanie. 2^{ème} édition. Paris : Masson, 2003, 150 p
- 2) ROZENSWEIG M. Les drogues dans l'histoire. Paris : De Boeck, 1998, 80 p.
- 3) SEIDENBERG A. HONEGGER U. Méthadone, héroïne et autres opioïdes. Paris : Médecine et hygiène, 2001, 190 p.
- 4) REYNAUD M. Traité d'addictologie, 2^{ème} édition. Paris : Flammarion, 2006, 800 p.
- 5) American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington: American Psychiatric association; 2003.
- 6) Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Drogues et dépendances. Paris : Inpes, 2006, 177 p.
- 7) NL4 – DSM-5 et addictologie, Congrès Français de Psychiatrie 6^{ème} édition, <http://www.congresfrancaisdepsychiatrie.org>
- 8) American Psychiatric Association : DSM-5 Development, <http://www.dsm5.org>
- 9) Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Dépendance. <http://www.drogues.gouv.fr>
- 10) Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogue. Expertise collective. Inserm, 2010.
- 11) Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). Héroïne et autres opiacés, août 2013. <http://www.ofdt.fr>
- 12) Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005. Septième rapport national du dispositif TREND. Paris: OFDT; 2007
- 13) Politiques publiques de réduction des risques. <http://www.inserm.fr>

- 14) LLORCA P-M. Traité d'addictologie : Les réseaux en addictologie. Paris : Flammarion S.A, 2006
- 15) MEUNIER D. Pratiques professionnelles autour des traitements de substitution aux opiacés en CSAPA. Paris : Anitea, 2010, 65 p.
- 16) MROZIEWICZ M, TYNDALE RF., Pharmacogenetics: a tool for identifying genetic factors in drug dependence and response totreatment. Addiction Science and Clinical Practice 2010, 5:17-29.
- 17)) BEER et al., Association of Polymorphisms in Pharmacogenetic Candidate Genes (OPRD1, GAL, ABCB1, OPRM1) with Opioid Dependence in European Population: A Case-Control Study, PLOSONe volume 8, issue 9, septembre 2013.
- 18) Loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses.
<http://www.legifrance.gouv.fr>
- 19) LOWENSTEIN W., SANCHEZ M. Addiction aux opiacés et traitements de substitution. Montrouge : John Libbey, 2003, 91 p.
- 20) LEJOYEUX M. Abrégé d'Addictologie, Paris : Elsevier-Masson, juillet 2013, 408 p.
- 21) WHELAN P-J., REMSKI K. Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. Journal of Neurosciences in Rural Praticce, Jan-Apr 2012, vol.3, p. 45-50.
- 22) MERILL O.J., JACKSON T.R., SCULMAN B.A., et al. Methadone Medical Maintenance in primary Care. Journal of general internal medicine, April 2005, vol 20 (4), p.344-349.
- 23) KARILA L. Les Addictions. Editions Le Cavalier Bleu, 2008, 126 p.
- 24) SIMOENS S., MATHESON C., BOND C., at al. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. British Journal of General Practice, Feb 2005, vol 55 (511), p. 139-146
- 25) MOREL A. Traitement de substitution à la buprénorphine : l'expérience française. Revue documentaire. Toxibase, 2000, vol. 3

- 26) LERT F. Les traitements de substitution par la buprénorphine haut dosage des sujets usagers d'héroïne en France. Le courrier des addictions, 1999, vol 1, n°2
- 27) AFSSAPS. Traitement substitutif aux opiacés, mise au point sur le bon usage de la buprenorphine haut dosage, octobre 2011.
- 28) Prescrire Rédaction. Buprénorphine et methadone en France. Revue Prescrire 2001, 21, p. 223-224.
- 29) HAS-Commission de transparence: avis de la commission Buprénorphine / Naloxone, avril 2008.
- 30) CAPLEHORN, J R et al.,. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose . Substance Use & Misuse 31, no. 2 (janvier 1996): 177–196.
- 31) DAVID L. SIMON, Rapid Opioid Detoxification Using Opioid Antagonists: History, Theory and the State of the Art, Journal of Addictive Diseases, 2008, 16:1, 103-122
- 32) FONTAINE E. et al., Ultra-rapid detoxification of opiate dependent patients: review of the literature, critiques and proposition for an experimental protocol. Encephale. Mars-Avril 2001;27(2):187-93.
- 33) LEGARDA JJ. Ultra-rapid opiate detoxification under anesthesia. Lancet. Mai 1998, 16;351(9114):1517-8.
- 34) PINTO E. et al., Le sevrage ultra-rapide des toxicomanes aux opiacés sous anesthésie générale: résultats préliminaires du protocole liégeois. Revue Médicale de Liège, Août 2001, volume 56.
- 35) GAVERIAUX-RUFF C. Récepteurs opioïdes mu/delta et analgésie. Douleurs vol. 8 n° S1, février 2007.
- 36) FLETCHER D. Pharmacologie des opioïdes. Anesthésie-Réanimation, 2011:1-22, 2011
- 37) Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Action sur le cerveau. <http://www.drogues.gouv.fr>
- 38) GOWING L. et al. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database System Review 2014 March 31;3:CD002024.

- 39) ELMER Y. et al. A Phase 3 placebo-controlled, double-blind, multi-site trial of the alpha-2-adrenergic agonist, lofexidine, for opioid withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence*. Volume 97, Issues 1–2, 1 September 2008.
- 40) PINTO E. Université de Liège. SURO, protocole expérimental, 1999
- 41) WAISSMAN A. ANR Clinic <http://www.anrclinic.com>, et communication téléphonique.
- 42) SCHERBAUM N et al., Alternative strategies of opiate detoxification: evaluation of the so-called ultra-rapid detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Nov;31(6):205-9.
- 43) O'CONNOR PG et al., Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques, *JAMA* 1998, 279(3):229-34
- 44) RABINOWITZ J. et al., Outcomes of naltrexone maintenance following ultra-rapid opiate detoxification versus intensive inpatient detoxification. *American Journal of Addiction*. 2002 Winter;11(1):52-6.
- 45) HENSEL M. et al., Safety, efficacy, and long-term results of a modified version of rapid opiate detoxification under general anaesthesia : a prospective study in methadone, heroin, codeine and morphine addicts. *Acta Anaesthesiologia Scandinavica*, Mars 2000, 44(3) :326-33.
- 46) ALBANESE, A P et al., Outcome and six month follow up of patients after Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD). *Journal of Addictive Diseases* 19, no. 2 (2000): 11–28.
- 47) LAWENTAL E. Ultra rapid opiate detoxification as compared to 30-day inpatient detoxification program--a retrospective follow-up study. *Journal of Substance Abuse*. 2000;11(2):173-81.
- 48) NADERI-HEIDEN A. Ultra-rapid opiate detoxification followed by nine months of naltrexone maintenance therapy in Iran. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jun;43(4):130-7.
- 49) SALIMI A. et al., Long-term relapse of ultra-rapid opioid detoxification. *Journal of Addictive Diseases* 2014;33(1):33-40.
- 50) AMATO et al., Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews. *Drug and Alcohol Dependence* 2004, 73, p. 219-226.

- 51) ARNOLD-REED D. et al., A Comparison of Mental Health Hospital Admissions in a Cohort of Heroin Users Prior to and After Rapid Opiate Detoxification and Oral Naltrexone Maintenance American Journal of Drug and Alcohol Abuse. Septembre 2007.
- 52) LEVINSON I. et al., Methadone withdrawal psychosis. Journal of clinical Psychiatry, février 1993; 56(2):73-6
- 53) STRANG J. et al., Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow-up study. BMJ 2003; 326(7396):959-60.
- 54) SKOUDA K. et al. Stratégies d'arrêt du traitement de substitution par méthadone. La presse médicale, Volume 42, Janvier 2013.
- 55) SEES K. et al., Methadone Maintenance vs 180-Day Psychosocially Enriched Detoxification for Treatment of Opioid Dependence : A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2000;283(10):1303-1310.
- 56) GUILLOU LANDREAT M. et al., Représentation des traitements de substitution aux opiacés et de leur arrêt. Regards croisés patients/médecins. Psychotropes 2013/2, volume 19.
- 57) SAFARI F. et al., Effect of Ultra-Rapid Opiate Detoxification on Withdrawal Syndrome. Journal of Addictive Diseases 2010.
- 58) ROSENBLUM et al.,. Ambivalence toward methadone treatment among intravenous drug users. Journal of Psychoactive Drugs 1991, 23, p. 21 -27
- 59) JACQUES J-P. De l'opportunité d'arrêter, ou non, la méthadone. Le Flyer n°16, avril 2004
- 60) STREEL E Ultra-rapid opiate detoxification : from clinical application to basic science. Addict Biology. 2003 Jun;8(2):141-6.
- 61) DE JONG et al., General anaesthesia does not improve outcome in opioid antagonist detoxification treatment: a randomized controlled trial. Addiction, février 2005, 100 (2): 206-15.

Figures :

Figure 1 : Critères d'addiction selon Goodman

Figure 2 : Molécules agonistes des récepteurs μ

Figure 3 : Molécules antagonistes des récepteurs μ

Figure 4: Circuit de la récompense

Tableaux:

Tableau 1: Données générales des patients sur la vie entière

Tableau 2 : Caractéristiques des patients au moment du sevrage

Tableau 3 : Données de suivi à 6 mois

Tableau 4 : Synthèse des résultats de suivi à 6 mois

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Faculté de Médecine de TOURS**SPINNER-FRAITAG Delphine****Thèse n°**

134 pages – 4 tableaux – 4 figures

Résumé :

Contexte : L'addiction aux opiacés et principalement à l'héroïne est un trouble biopsychosocial, se manifestant par un cycle rémission-rechute important. Les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés sont commercialisés depuis la fin des années 1960 aux États-Unis et depuis 1996 en France. Ils sont envisagés comme des prescriptions au long cours. Mais, est-il possible d'envisager l'arrêt de ce traitement? A quels patients est-il opportun de recommander la cessation d'un traitement de substitution aux opiacés, et comment procéder? La désintoxication conventionnelle hospitalière ou en ambulatoire est la méthode la plus utilisée. Dans les années soixante, avec la production d'antagonistes aux opiacés efficaces, des équipes vont développer le sevrage ultra-rapide aux opiacés (SURO) sous anesthésie générale. Cette méthode est à l'heure actuelle utilisée principalement en Israël et en Belgique. **Objectifs** : L'objectif principal de notre étude est l'évaluation de l'efficacité du SURO, définie par une abstinence en opiacés à six mois. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la consommation d'alcool et de la qualité de vie à six mois. **Méthode** : Il s'agit d'une étude naturalistique, descriptive et rétrospective. Les dix-sept patients sont ceux ayant réalisé un sevrage ultra-rapide aux opiacés au CHU de Tours depuis 2008. **Résultats** : À six mois, le taux d'abstinence est de 64%. 27% des patients abstinent ont une consommation d'alcool de type abus ou dépendance (pas de différence significative). 90% des patients abstinent ont une situation socio-professionnelle satisfaisante. Il n'y avait pas de craving. Notre étude ne permet pas de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'abstinence ou de rechute. **Conclusion et perspectives** : Notre méthodologie est critiquable, mais ces résultats restent comparables avec les données de la littérature. Le SURO nécessite une évaluation plus précise, des objectifs plus clairs notamment en ce qui concerne les attentes et les patients à qui le proposer. Nous proposons un protocole d'évaluation qui permettra à l'avenir de réaliser des études plus précises sur l'efficacité et la place de cette technique, et d'en affiner les indications.

Mots clés :

- *Sevrage ultra-rapide aux opiacés*
- *Traitement de substitution aux opiacés*
- *Craving*
- *Qualité de vie*
- *Signes de manque*

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD
Membres : Monsieur le Professeur Wissam EL-HAGE
Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER
Monsieur le Docteur Jérôme BACHELLIER
Madame le Docteur Sandra Hervé