

SEVRAGE RAPIDE AUX OPIACÉS SOUS ANESTHÉSIE (RODA)

N. DUBOIS (1), C. HALLET (2), D. LUPPENS (3), M. ANSSEAU (4), C. CHARLIER (5)

RÉSUMÉ : Le sevrage rapide aux opiacés sous anesthésie implique l'utilisation d'antagonistes aux opiacés associée à une anesthésie et à une pharmacothérapie pour réduire la sévérité des symptômes de manque. L'objectif de notre étude est de vérifier les concentrations plasmatiques des métabolites de l'héroïne et de la méthadone durant toute la durée du séjour du patient à l'hôpital afin d'évaluer la quantité de substances actives encore présentes lors des différentes étapes de la procédure. Les concentrations plasmatiques de naloxone et de naltrexone sont également déterminées et comparées aux valeurs cibles conseillées pour ces médicaments. Des prélèvements de sang ont été réalisés chez 10 patients, à différents moments de la procédure d'anesthésie, à l'unité de soins post-anesthésiques et durant le séjour du patient en Psychiatrie. Les concentrations plasmatiques des métabolites de l'héroïne, de méthadone et d'antagonistes ont été mesurées par une méthode précédemment décrite. Les métabolites actifs de l'héroïne ne sont plus retrouvés dans le sang du patient à sa sortie de l'hôpital; par contre, la méthadone est encore retrouvée à des concentrations significatives 3 jours après le début de la procédure de sevrage. La mesure des concentrations plasmatiques de naltrexone nous a permis d'en adapter la posologie afin que les récepteurs aux opiacés soient bloqués durant la période critique du sevrage aigu.

MOTS-CLÉS : *Opiacés - Sevrage rapide - Suivi thérapeutique - Plasma*

INTRODUCTION

La consommation d'héroïne, en particulier par injection, est associée à une morbidité et à une mortalité importantes dans l'Union européenne où les estimations de la prévalence de l'usage problématique d'opiacés varient entre 1 et 7 cas pour 1.000 individus âgés de 15 à 64 ans. Quarante-huit % des personnes entamant un traitement spécialisé pour dépendance sont consommatrices d'opiacés, surtout d'héroïne. En Europe, le type de traitement le plus courant de la dépendance aux opiacés consiste en une substitution, généralement intégrée dans un programme d'aide psychosociale. Le traitement par sevrage représente moins de 10% du total des prises en charge des personnes dépendantes

RAPID OPIATE DETOXIFICATION UNDER ANESTHESIA (RODA)

SUMMARY : Rapid Opiate Detoxification under Anesthesia (RODA) involves the use of opiate antagonists combined with anesthesia and pharmacotherapy to reduce withdrawal symptoms. The aim of our study was to measure the plasma concentrations of heroin metabolites and methadone during anesthesia and patient stay at the hospital in order to assess the amount of active substances at each protocol step. Plasma concentrations of antagonists were also quantified and compared to the recommended target values. Blood samples were drawn in 10 patients undergoing RODA at different times of the procedure (during anesthesia, in post-anesthesia care unit and in psychiatry unit). The plasma concentrations of heroin metabolites, methadone and antagonists were measured using a previously described method. Heroin active metabolites were no longer detected in the patient blood when he/she left the hospital; by contrast, methadone was still present at significant concentrations 3 days after the beginning of the detoxification procedure. Naltrexone analysis allowed us to adjust doses to insure opiate receptor blockade during acute withdrawal, which is a critical period.

KEYWORDS : *Opiates - RODA - Therapeutic monitoring - Plasma*

des opiacés (1). Le syndrome de manque est associé aux symptômes suivants : irritabilité, anxiété, appréhension, douleurs musculaires et abdominales, frissons, nausées, diarrhée, bâillements, larmoiement, transpiration excessive, éternuements, rhinorrhée, fatigue générale et insomnie. Ils apparaissent habituellement 2 ou 3 temps de demi-vie après le dernier usage d'opiacé, c'est-à-dire après 6 à 12 heures pour les opiacés à demi-vie courte comme l'héroïne, et après 36 à 48 heures, pour les opiacés à demi-vie longue comme la méthadone. Ils disparaissent endéans 7 à 14 jours. Le syndrome de sevrage aigu est suivi d'un syndrome de sevrage prolongé qui dure environ 6 mois. Il est caractérisé par une sensation de mal-être associée à une envie impérieuse de reconsommer (craving), cette période comporte souvent un risque de rechute important (2). L'héroïne peut être injectée ou fumée. L'inhalation est, à l'heure actuelle, le mode de consommation le plus courant en Europe occidentale (1). L'héroïne est déposée sur un papier aluminium qui est chauffé par la flamme d'un briquet. Les vapeurs d'héroïne sont inspirées à l'aide d'un petit tuyau (3). Après absorption, l'héroïne est rapidement désacétylée, par des estérases, en 6-monoacétylmorphine (6MAM). La 6MAM est, en partie, excrétée dans l'urine et, en par-

(1) Ingénieur industriel, (5) Chef de Service, Service de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service d'Anesthésie et de Réanimation, CHU de Liège.

(3) Médecin spécialiste en formation, (4) Chef de Service, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU de Liège.

tie, hydrolysée en morphine. La morphine est ensuite glucuroconjugée par plusieurs sous-types d'uridine 5'-diphosphateglucuronosyl-transférase (UGT) dans le foie pour donner de la morphine-3-glucuronide (M3G) et de la morphine-6-glucuronide (M6G), métabolites hydrophiles éliminés dans l'urine (4, 5). Les métabolites actifs de l'héroïne sont la 6MAM, la morphine et la M6G. La méthadone est surtout résorbée par voie orale et est oxydée au niveau du foie par des cytochromes P450 (CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4) en EDDP (2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidone) qui est un métabolite inactif (3).

L'utilisation d'antagonistes aux opiacés (naloxone, naltrexone) pour induire le syndrome de sevrage associée à une anesthésie et à une pharmacothérapie (clonidine, notamment) réduirait la sévérité des symptômes de manque et permettrait d'éviter aux patients des souffrances inutiles et des complications médicales (6). Cette procédure est, à l'heure actuelle, sujette à controverse du fait des risques potentiels encourus lors de l'anesthésie (2, 6). Pour répondre à cette controverse, une équipe multidisciplinaire (psychiatres, anesthésistes) du CHU de Liège a mis en place, en 2000, un protocole rigoureux permettant de proposer aux patients dépendants de l'héroïne et/ou de la méthadone l'induction d'un traitement préventif à base de naltrexone par l'intermédiaire d'un sevrage rapide sous anesthésie générale (7).

L'objectif de notre étude est de vérifier les concentrations plasmatiques des métabolites de l'héroïne et de la méthadone durant toute la durée de l'anesthésie, mais également pendant le séjour du patient à l'hôpital afin d'évaluer la quantité de métabolites actifs encore présents lors des différentes étapes de la procédure. Les concentrations plasmatiques d'antagonistes (naloxone et naltrexone) sont également déterminées et comparées aux valeurs cibles conseillées pour ces médicaments.

MÉTHODE

Protocole RODA : les patients souhaitant être traités par un sevrage rapide sous anesthésie doivent répondre à des critères très stricts : être âgés de plus de 18 ans, présenter une dépendance avérée aux opiacés, montrer une motivation suffisante pour une désintoxication et être insérés dans un réseau de soins structuré. Ils ne doivent pas être polytoxicomanes et ne doivent souffrir ni de troubles psychopathologiques graves, ni d'une pathologie pour laquelle une

anesthésie générale est contre-indiquée. L'éligibilité du patient est évaluée par un psychiatre lors d'un examen médical et psychiatrique au cours duquel les risques associés au sevrage lui sont expliqués. Le patient est ensuite orienté vers une première consultation d'anesthésie durant laquelle l'anesthésiste prescrit des tests exploratoires (ECG, radiographie du thorax) et des examens biologiques et toxicologiques. Lors d'une deuxième consultation, l'anesthésiste fait le bilan des examens réalisés précédemment et explique au patient les risques liés à l'anesthésie générale. Le matin de la procédure, le patient doit être à jeun depuis au moins 8 heures pour les aliments solides. Il est pré-médiqué avec de la ranitidine, de l'alizapride, de la clonidine, du midazolam et de la scopolamine. L'induction de l'anesthésie est réalisée à l'aide d'hypnotiques et de curares, les morphiniques étant bien évidemment contre-indiqués. Les voies aériennes du patient sont sécurisées à l'aide d'un tube orotrachéal et le monitoring standard d'une anesthésie générale est instauré : la pression artérielle, la saturation, la température et l'index Bispectral® (BIS) sont monitorés et le patient est suivi grâce à un ECG et à un capnographe. L'index BIS est un moyen d'apprécier le niveau d'anesthésie, il s'agit d'une valeur sans dimension comprise entre 0 et 100, 0 correspondant au niveau de sédation le plus intense et 100 correspondant à un état d'éveil complet. Lorsqu'un index bispectral d'environ 10 est atteint, 2 mg de naloxone sont infusés en 30 minutes pour induire le sevrage. L'injection de naloxone est suivie par l'administration progressive de 200 mg de naltrexone via la sonde gastrique. De hautes doses de clonidine et de somatostatine, un AINS et du paracétamol sont administrés pour contrôler les effets du sevrage. Après 7 à 8 heures d'anesthésie générale, le patient est extubé et transféré dans l'unité de soins post-anesthésiques où il est sédaté et surveillé jusqu'au lendemain matin. Douze heures après la fin de la procédure, il reçoit 100 mg de naltrexone par voie orale et est transféré dans le Service de Psychiatrie pendant 48 à 72 heures pour consolider le sevrage. Le patient est ensuite traité quotidiennement par 50 mg de naltrexone pendant 6 mois pour prévenir la rechute.

Protocole de l'étude : la participation à l'étude a été proposée aux patients sur base volontaire. Tout patient inclus dans l'étude a signé un formulaire de consentement éclairé. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'Éthique de la Faculté de Méde-

cine de l'Université de Liège (Agrément n° B70720108831).

Patients : 10 patients ont été recrutés entre juin 2010 et septembre 2012. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau I.

Echantillons : 2 tubes de 4 ml de sang contenant 2,25 mg/ml de fluorure de sodium (NaF) ont été prélevés lors de l'admission du patient (J0), à l'induction de l'anesthésie et 0,5, 1, 2, 4 et 6 heures après l'induction. Des échantillons supplémentaires ont été prélevés à J+1 tôt le matin en salle de réveil et les 2 jours suivants (J+2 et J+3) dans le Service de Psychiatrie. Le nombre de prélèvements par patient ainsi que le délai entre la dernière consommation d'héroïne et/ou de méthadone et le premier prélèvement sont indiqués dans le tableau I.

Les échantillons ont été centrifugés immédiatement et le plasma a été conservé à -20°C avant l'analyse. La quantification des concentrations plasmatiques des métabolites de l'héroïne (6MAM, morphine, M3G et M6G), de la méthadone, de la naloxone, de la naltrexone et de son principal métabolite, le β -naltrexol, a été réalisée d'après une méthode décrite précédemment (8).

En résumé, l'échantillon de plasma est extrait sur une cartouche Oasis® MCX 1 cc, 30 mg (Waters). L'extrait est ensuite injecté sur un chromatographe en phase liquide ultra-haute pression couplé à un spectromètre de masse en

tandem (UPLC/MSMS). La séparation chromatographique se fait sur une colonne Acquity HSS T3 (2,1*100 mm, 1,8 μ m, Waters). La phase mobile est délivrée selon un mode gradient, elle se compose d'un tampon formiate d'ammonium pH3 et de méthanol mis à pH3 avec de l'acide formique. Les composés sont ensuite analysés par le spectromètre de masse tandem en mode MRM. Deux transitions sont enregistrées par molécule (8).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Dix patients ont été recrutés pour cette étude, 3 femmes et 7 hommes, avec un âge moyen de 36 ans. Deux patients (P3 et P7) avaient consommé uniquement de la méthadone, 4 patients (P1, P8, P9, P10) uniquement de l'héroïne et les 4 autres patients (P2, P4, P5, P6) avaient consommé les deux produits. Les 8 patients héroïnomanes avaient choisi l'inhalation comme mode de consommation, ils avaient consommé de l'héroïne entre 65 et 2.650 minutes avant leur admission à l'hôpital. Les 6 patients recevant un traitement de substitution à la méthadone l'avaient consommée entre 570 et 2.965 minutes avant le début de la procédure de sevrage.

Seuls deux patients (P1 et P8) avaient encore des concentrations détectables de 6MAM dans le plasma lors de leur admission à l'hôpital. Il s'agit des deux patients pour lesquels le délai entre la consommation et le prélèvement était le

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ÉTUDE

	Sexe	Age (ans)	Héroïne Q (g) Δ T 1 Δ T 2	Méthadone Q (mg) Δ T 1 Δ T 2	P
Patient 1	F	35	0,5 65 515	- - -	J0
Patient 2	M	31	0,3 2480 2880	60 1390 1790	J0
Patient 3	M	38	- - -	70 1405 1770	J0
Patient 4	M	44	0,3 215 1620	70 575 1980	J0 J+1
Patient 5	M	35	0,5 205 3090	70 2965 5850	J0 J+1 J+2
Patient 6	F	40	0,5 2650 7020	90 1090 5460	J0 J+1 J+2
Patient 7	M	42	- - -	100 570 4890	J0 J+1 J+2
Patient 8	M	25	2,0 135 4515	28 - -	J0 J+1 J+2 J+3
Patient 9	F	34	0,3 330 4675	- - -	J0 J+1 J+2 J+3
Patient 10	M	35	2,0 470 3390	- - -	J0 J+1 J+2

Légende : Q = quantité d'héroïne et/ou de méthadone consommée, Δ T 1 = délai entre la consommation d'héroïne et/ou de méthadone et le premier prélèvement exprimé en minutes, Δ T 2 = délai entre la consommation d'héroïne et/ou de méthadone et le dernier prélèvement exprimé en minutes, P = jours auxquels les prélèvements ont pu être effectués.

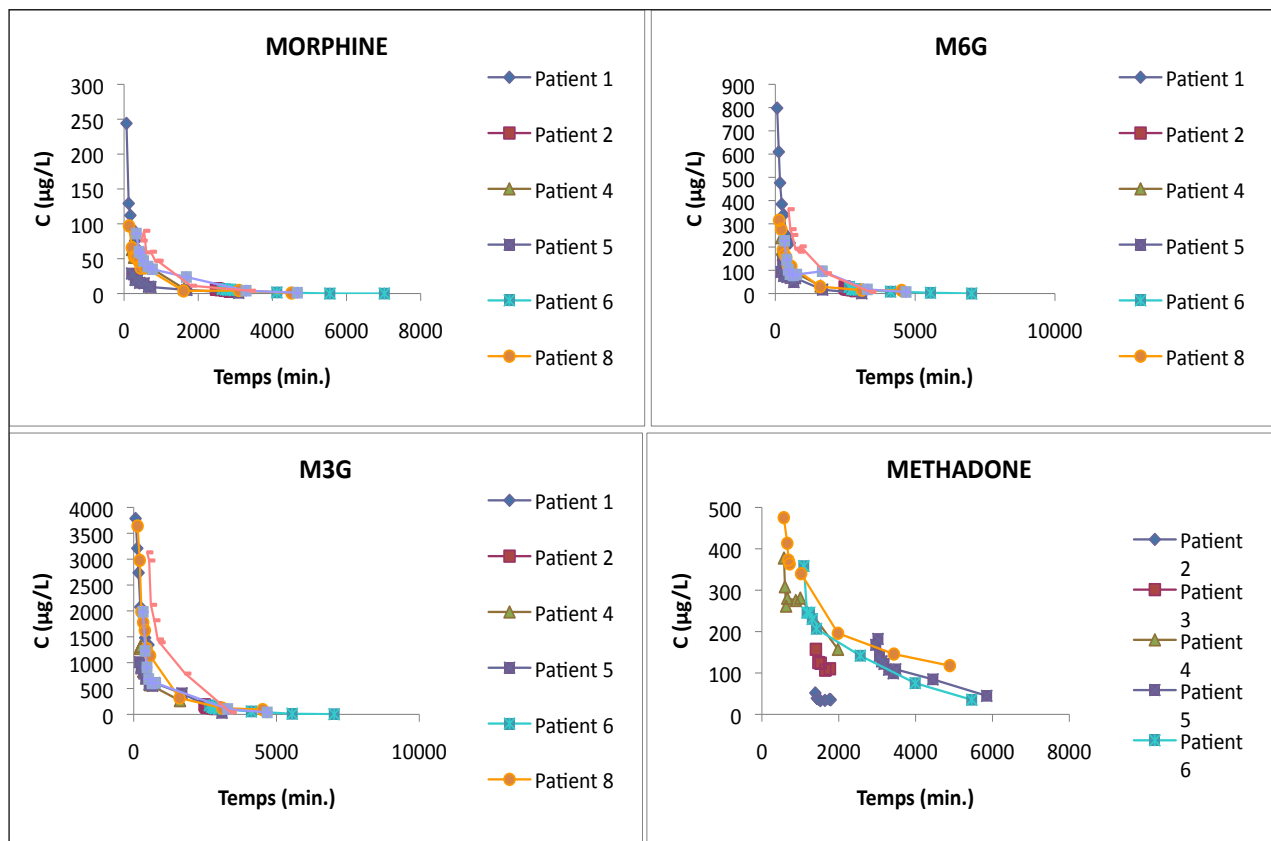


Figure 1. Courbes représentant les concentrations de morphine, de M3G, de M6G et de méthadone en fonction du temps.

plus court. Le temps de demi-vie de la 6MAM étant d'environ 26 minutes (7), il est normal de ne plus la retrouver dans le plasma 2 à 3 heures après la dernière consommation d'héroïne.

A l'admission, la morphine et la M6G sont présentes dans le sang de tous les patients ayant consommé de l'héroïne. Elles sont toujours détectables à la fin de l'anesthésie générale. La morphine n'est plus détectée chez 2 patients sur les 6 qui ont été prélevés à J+1. On ne la retrouve plus chez aucun patient à J+2 et à J+3. La M6G est détectable chez tous les patients prélevés à J+1 et chez 3 patients sur les 5 qui ont été prélevés à J+2. Elle n'est plus décelée chez les 3 patients qui ont été prélevés à J+3. La M3G a été retrouvée dans tous les prélèvements des patients qui avaient consommé de l'héroïne.

La méthadone était présente dans le sang des 6 patients qui en avaient consommé, à leur admission à l'hôpital, à la fin de l'anesthésie générale et dans le sang prélevé à J+1 et à J+2. Elle était toujours décelable dans le sang du seul patient concerné prélevé à J+3. Ceci s'explique par le temps de demi-vie très long de la méthadone (24 à 36 heures) (5) (fig. 1).

Les concentrations de naloxone décroissent très rapidement, elles sont non décelées ($<1 \mu\text{g/l}$) maximum 4 heures après le début de l'infusion de Narcan®. La naloxone a une demi-vie de 45 à 60 minutes et une durée d'action de 20 à 30 minutes après injection IV (9).

La naltrexone est hydroxylée dans le foie, essentiellement en 6- β -naltrexol. La naltrexone et le 6- β -naltrexol contribuent tous deux à l'activité pharmacologique observée. La naltrexone est éliminée principalement par voie urinaire sous forme conjuguée. La demi-vie plasmatique est de 4 heures environ pour la naltrexone et de 13 heures pour le 6- β -naltrexol (10). La concentration cible de naltrexone pour avoir un blocage complet des récepteurs est de $2 \mu\text{g/l}$ (11). Les 4 premiers patients de l'étude ont reçu 200 mg de naltrexone pendant l'anesthésie générale et 50 mg 12 heures après la fin du protocole. Il nous est rapidement apparu que cette posologie n'était pas suffisante pour atteindre la concentration recommandée de $2 \mu\text{g/l}$ durant les 2 jours qui suivent l'intervention, période critique durant laquelle, les métabolites actifs de l'héroïne et la méthadone étaient toujours présents en concentrations significatives. Les

patients suivants ont reçu une dose supplémentaire de 50 mg de naltrexone à 23 heures le jour de l'anesthésie. De cette manière, la concentration plasmatique de 2 µg/l de naltrexone est maintenue pendant la durée d'hospitalisation du patient. Les concentrations plasmatiques de β-naltrexol sont plus difficiles à interpréter puisqu'il n'existe pas, à notre connaissance, de concentration cible pour ce composé.

CONCLUSION

La morphine et la M6G sont présentes, parfois en concentrations importantes, dans le sang du patient à la fin de l'anesthésie générale. Par contre, on ne retrouve plus de métabolites actifs de l'héroïne (6MAM, morphine, M6G) dans le sang des patients maximum 3 jours après le début de la procédure de sevrage rapide. Il est donc très important que la concentration de naltrexone soit suffisante pour bloquer les récepteurs aux opiacés durant cette période critique. Il est également recommandé aux patients de ne plus consommer d'héroïne 6 à 8 heures avant l'intervention afin de limiter la période durant laquelle ils ressentent les effets des métabolites actifs de l'héroïne.

La problématique de la méthadone est plus compliquée puisqu'elle est présente dans le sang du patient pendant toute la durée du processus de sevrage et qu'elle est toujours présente à la sortie de l'hôpital. Il faut être particulièrement vigilant avec les patients subissant un sevrage à la méthadone et, éventuellement, leur proposer d'allonger de quelques jours leur durée d'hospitalisation.

La mesure des concentrations plasmatiques de naltrexone nous a permis d'en adapter la posologie afin que les récepteurs aux opiacés soient bloqués durant la période critique de sevrage aigu.

BIBLIOGRAPHIE

- Etat du phénomène de la drogue en Europe, Rapport annuel 2012. Observatoire européens des drogues et des toxicomanies, Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg, 2012.
- Gowing L, Ali R, White JM.— Opioid antagonists under heavy sedation or anesthesia for opioid withdrawal (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, issue 1, CD002022.
- Seidenberg A, Honegger U.— Méthadone, héroïne, et autres opioïdes. La prescription des opioïdes en milieu ambulatoire. Editions Médecine et Hygiène, Paris, 2001, **29**, 61.
- Blanken P, van den Brinck W, Hendriks V, et al.— Heroin-assisted treatment in the Netherlands: history, findings, and international context. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, **20**, 5105-5158.
- Rook E, Huitema A, van den Brinck W, et al.— Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites : review of the literature. *Curr Clin Pharmacol*, 2006, **1**, 109-118.
- Van den Brinck W, Haasen C.— Evidenced-based treatment of opioid-dependent patients. *Can J Psychiatry*, 2006, **51**, 635-645.
- Pinto E, Reggers J, Delhez M, et al.— Le sevrage ultra-rapide des toxicomanes aux opiacés sous anesthésie générale : résultats préliminaires du protocole liégeois. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 572-576.
- Dubois N, Debrus B, Hubert P, et al.— Validated quantitative simultaneous determination of cocaine, opiates and amphetamines in serum by U-HPLC coupled to tandem mass spectrometry. *Acta Clin Belg Suppl*, 2010, **65**, 75-84.
- http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_narcan.pdf - Consultation du 20/02/2013.
- Bristol-Meyers, résumé des caractéristiques du produit.
- Comer S, Sullivan M, Yu E, et al.— Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**, 210-218.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Mme. N. Dubois, Service de Toxicologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : nathalie.dubois@chu.ulg.ac.be