

LE FLYER

Bulletin de liaison des CSAPA et CAARUD, médecins et pharmaciens d'officine
impliqués dans l'accompagnement des usagers de drogues et autres conduites addictives,
services d'addictologie, équipes de liaison et services de soins en milieu pénitentiaire

Septembre 2021

N° 80

- **Editorial :**
Overdoses en France, des kits naloxone insuffisamment disponibles auprès
des usagers et de leur entourage page 3
- **Troubles liés à l'usage d'alcool chez les patients sous MSO** page 4
Cas cliniques et prises en soin ?
*Dr Karima KOUBAA, Toulouse ; Dr Catherine BENNER, Lons-le-Saunier ;
Dr Céline JEHANNE, Lisieux ; Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg.*
- **Réduction des Risques ou Réduction de la consommation** page 10
Dry January : Retour sur une opération pavée de bonnes intentions
Collectif Modus Bibendi et Mustapha BENSLIMANE
- **Quelles sont les structures et fonctions cérébrales impliquées dans le** page 15
rétablissement des sujets souffrant d'un comportement addictif à l'alcool
Dr Eric PEYRON, Dr Quentin SARRON, Genève
- **Mise à disposition d'un kit naloxone pour les patients d'un SSR-A** page 19
Dr Pascale MARDON, Amboise
- **Réflexions autour de 3 cas-patients d'addiction au tramadol** page 23
Dr Auriane POISSON, Reims

Comité scientifique du Flyer

Rédacteur en chef : Mustapha BENSLIMANE, Paris.

Comité de rédaction : Pr Olivier COTTENCIN (Lille), Pr Philippe JAURY (Paris), Pr Benjamin ROLLAND (Lyon), Dr Béatrice CHERRIH (Charleville-Mézières), Dr Stéphane ROBINET (Strasbourg), Dr Morgane GUILLOU (Brest), Dr Yves CAER (Saint-Avé), Dr Maroussia WILQUIN (Abbeville), Salomé CAMPOS (Montargis), Dr Jacques POUYMAYOU (Toulouse), Dr Christian LUCAS (Lille), Dr Virginie PIANO (Draguignan), Dr Marion GOBRECHT (Besançon), Dr Nolwenn ASTRUC (Brest), Dr Hélène DONNADIEU RIGOLE (Montpellier)

Comité de lecture : Dr Richard LOPEZ (Saint-Denis), Dr Pierre LAUZON (Montréal), François LAFRAGETTE (Paris), Dr Nelson FELDMAN (Genève), Dr Xavier AKNINE (Paris), Fabrice OLIVET (Paris), Dr Jean-Pierre JACQUES (Bruxelles), Dr Olivier POUCKET (Metz), Dr Thierry LEDENT (Deauville), Dr Catherine PEQUART (Paris), Dr Colette GERBAUD (Nice).

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

**Mustapha BENSLIMANE
NOVA DONA
12, allée Gaston Bachelard
75014 PARIS**

E-mail : revue.leflyer@gmail.com

Liens d'intérêt : Les membres des Comités de rédaction et de lecture du Flyer ne perçoivent aucune rémunération liée à la réalisation du Flyer*. Les auteurs d'article bénéficiant d'une rémunération pour leur rédaction en précisent la provenance, si tel est le cas. En l'absence d'une telle déclaration, les articles ont été rédigés sans contrepartie financière.

Les Numéros de la Revue LE FLYER, ainsi que les « Hors-série » et « Spéciaux » peuvent être téléchargés sous format PDF à l'adresse suivante :

www.rvh-synergie.org/

*** : Les membres des comités de rédaction et de lecture ainsi que le rédacteur en chef de la revue Le Flyer sont entièrement bénévoles. La revue ne dispose d'aucune ressource provenant de firmes ou de financements publics. Elle est produite à coût zéro, garantie de son indépendance, et son accès est de ce fait gratuit. Les auteurs ne perçoivent aucune rémunération quand ils nous font l'honneur de proposer leurs articles. La reproduction des articles du Flyer et l'impression de tout ou partie des numéros disponibles en format pdf est autorisée sans aucune demande préalable.**

"En application de la Loi Informatique et Libertés du 6 Janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit auprès de la Rédaction du Flyer"

Overdoses en France, des kits naloxone insuffisamment disponibles auprès des usagers et de leur entourage

Le 31 août 2021 a été la énième édition de la journée mondiale de sensibilisation aux overdoses.

L'occasion de rappeler la nécessité, sinon l'obligation morale de tous les acteurs du champ de l'addiction, de mettre à disposition des kits naloxone dans les mains des usagers d'opiacés et de leur entourage.

Comme cela est clairement dit dans l'article de Pascale Mardon dans cette livraison du Flyer, la naloxone est un antidote efficace en cas de dépression respiratoire, conséquence d'une overdose, et sauve des vies. A condition que les usagers, leur entourage ou tout témoin potentiel d'une overdose en soit doté.

Avec une diffusion de près de 10 000 kits naloxone par an, quelles que soient les disponibilités, on est loin du compte. Trop loin en tous cas pour infléchir de façon significative la courbe des overdoses.

Alors pourquoi, alors qu'on dispose d'un outil efficace à presque 100%, semble-t-il si difficile d'atteindre cet objectif souhaitable par tous, à commencer par les usagers eux-mêmes, jusqu'aux Autorités de Santé ?

On peut retenir pêle-mêle quelques freins à la diffusion de la naloxone.

- La mise sur le marché du premier kit nasal dans des conditions d'abord confiscatoires (ATU) puis incertaines (*péremption courte, incertitudes sur la pérennité*).
- Des plaidoyers, parfois contre-productifs, pour une forme nasale non disponible (*ou à la disponibilité incertaine*) contre une forme intramusculaire disponible. Ces plaidoyers ayant parfois plus contribué à l'attentisme ou à la réserve qu'à la mise en œuvre d'une diffusion efficace.
- Des campagnes one-shot menées par les Autorités de Santé, dont elles n'ont pas pris la peine de vérifier l'impact réel en matière de diffusion : référencement dans tous les hôpitaux comme cela était prévu et mise à disposition dans les services concernés, commandes effectives par les CSAPA et CAARUD, en première ligne pour la diffusion des kits...
- Des problèmes de financement au niveau régional nous ont été quelques fois rapportés.
- Des 'obligations' de formation, elles-aussi parfois contre-productives, quand on connaît la simplicité à utiliser l'antidote aux overdoses.

Du côté des professionnels, il y a encore une sensibilisation à faire. Quelques-uns sous-estiment le risque d'overdose, notamment chez leurs patients sous MSO, parce qu'ils n'ont pas été récemment confrontés eux-mêmes à une overdose ou parce qu'ils estiment que le suivi d'un patient sous MSO suffit à réduire significativement le risque d'overdose. Ce qui n'est pas faux en soi... Pour les patients en difficulté avec des antalgiques opioïdes, suivis en médecine de ville ou par des médecins de la douleur, le réflexe n'existe pas, pas plus que pour des patients algiques à domicile avec des doses de morphine importantes...

Enfin, disons-le clairement, il n'est pas normal qu'un usager avec un passé de consommation de drogues opiacées sorte de prison sans un kit naloxone, alors que le risque d'overdose dans ces conditions a parfaitement été établi depuis des décennies.

La diffusion communautaire n'existe pas non plus, comme elle se fait dans certains pays anglo-saxons, certes plus touchés par les overdoses, et l'information au grand public est inexistante.

Nous appelons de nos vœux, depuis la mise à disposition du premier kit naloxone, une diffusion large et non conditionnelle des kits disponibles aux usagers et à leur entourage, dans une approche Réduction des Risques et des Dommages pro-active. Tous les professionnels de santé, du médecin généraliste aux personnels des CSAPA et CAARUD, de l'addictologue aux spécialistes de la douleur doivent mettre à disposition des usagers à risques et de leur entourage un kit naloxone, même si celui-ci ne devait jamais être utilisé.

Pour finir, merci aux auteurs qui nous ont soumis leurs articles pour ce numéro 80. Le très intéressant article sur la prise en soins pour un trouble lié à l'usage d'alcool chez des patients sous MSO, sujet clinique récurrent. La prise en soin des patients avec une addiction aux antalgiques opioïdes, de plus en plus nombreux dans les lieux où l'on reçoit des patients avec une addiction. La suite d'une série d'articles sur le Rétablissement. Et, pour couronner le tout, une réflexion sur la Réduction des Risques liés à l'alcool, pas si consensuelle que cela, entre Dry January et une approche détachée des niveaux de consommation.

Mustapha Benslimane et Stéphane Robinet

Les articles du FLYER reflètent l'opinion et l'expérience de leurs auteurs qui ont souhaité faire partager leurs connaissances dans un souci d'échange des pratiques en matière de prise en charge des conduites addictives et de la douleur. Les articles n'engagent que leurs auteurs.

Troubles liés à l'usage d'alcool chez des patients sous MSO

Cas cliniques et prises en soin ?

Dr Karima KOUBAA, Toulouse ; Dr Catherine BENNER, Lons-le-Saunier ;
Dr Céline JEHANNE, Lisieux ; Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg.

1. Introduction

La fréquence élevée de TUA (Troubles liés à l'Usage d'Alcool) auprès de patients sous MSO (Médicaments de Substitution Opiacée) et, plus généralement, auprès de patients avec une addiction aux opioïdes est constatée au quotidien par les professionnels de santé qui accompagnent ces mêmes patients.

On évoque des co-addictions, parfois des transferts d'addiction, des prises compensatoires ou une recherche d'effets synergiques (*ex : effet-turbo de l'association méthadone + alcool*).

Quel que soit le cas de figure, le couple alcool + MSO ne fait pas bon ménage.

En premier lieu, il augmente le risque d'overdose.

En second lieu, la consommation d'alcool, notamment quotidienne et avec des quantités élevées, augmente les risques pour la santé des individus concernés (*maladies cardiovasculaires, psychiatriques, hépatiques, neurologiques, etc.*) et génère des risques pour l'entourage (*violences familiales en particulier*) et la société (*accidents de la route*).

Si la consommation d'alcool, même excessive, passe parfois au second plan (« *un moindre mal* ») pour des patients qui se sont sortis de trajectoires difficiles avec les opioïdes illicites, elle risque rapidement d'être une cause majeure de dégradation de l'état de santé pour des patients stabilisés sous MSO. On pourrait dire la même chose pour l'addiction au tabac...

Le fait que beaucoup d'entre eux fassent déjà l'objet d'une prise en soins pour des problèmes d'addiction devrait faciliter la prise en charge du « problème avec l'alcool » plutôt que d'en être un frein.

2. Fréquence des co-addictions Alcool et Opiïdes

La littérature est très riche sur le sujet ;

Dans l'étude française OPAL (1), publiée en 2019, 69 % des 240 patients sous MSO ont une consommation d'alcool quotidienne supérieure à 2 ou 3 verres standard par jour, juste derrière ceux qui fument du tabac (76 %) et juste devant la co-consommation de cannabis (65 %). Si, en l'occurrence, on ne peut pas parler de co-addiction, ces patients ont bien une consommation à risque.



Qu'il s'agisse de CSAPA à orientation alcool (ex CCAA) ou de CSAPA à orientation drogues illicites (ex-CSST), de CSAPA dits généralistes ou encore de CAARUD, la problématique alcool est souvent au premier plan, quel que soit le produit à l'origine de l'addiction initiale (2).

La consommation d'alcool à des niveaux élevés ou une véritable addiction à l'alcool au cours d'un TSO peut avoir plusieurs origines :

- **La recherche d'effets (ivresse, anxiolyse, désinhibition, effets antalgiques, etc.) liés à l'alcool lui-même**

Les usagers de drogues opioïdes, comme tous les patients avec une addiction, recherchent des effets (*positifs pour eux*) dans la consommation des substances. Cette recherche permanente peut expliquer, en partie, que certains d'entre eux soient passés du stade de la consommation à celui de l'addiction. L'alcool ne fait pas exception. Il peut s'agir d'effets (auto-)thérapeutiques ou d'effets psychotropes. Dans la très sérieuse revue *The Journal of Pain*, les auteurs décrivent très précisément l'effet antalgique de l'alcool, mis en évidence dans une méta-analyse de 18 études regroupant plus de 400 patients (3). Cette publication avait suscité, dans la presse grand public, des titres comme : « **Bière : Un meilleur antidouleur que le paracétamol ?** » (4).

- **La préexistence d'une addiction à l'alcool qui a précédé l'addiction aux opioïdes illicites**

Dans la biographie des patients dépendants aux opioïdes, il n'est pas rare que la consommation d'alcool ait précédé celle des opioïdes et ait pu progresser vers une addiction, avant ou au cours de l'installation de l'addiction aux opioïdes. Celle-ci a pu alors passer au second plan, l'addiction aux opioïdes étant manifestement plus visible (*injections, désinsertion, etc.*) et plus 'spectaculaire', autant pour les patients que pour les soignants. Il en est de même au moment de la mise en œuvre du premier MSO. Il n'est pas rare que le problème alcool soit tu par le patient lui-même, car il lui paraît plus prioritaire de régler le problème de l'héroïne que celui de l'alcool.

- **Un transfert d'addiction, possible pour des patients maintenus longtemps sous TSO avec un sous-dosage ou ayant arrêté trop tôt le TSO**

La persistance d'un craving important, lié à un sous-dosage de méthadone ou de buprénorphine, peut être la cause de consommation d'alcool (*d'opioïdes illicites ou de benzodiazépines*) pour atténuer ce craving (12). La répétition de ces consommations compensatrices peut, dans certains cas, conduire à une addiction à l'alcool.

Heroin Add & Rel Clin Probl 2002; 4(2): 11-18

Research report

Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients?

**Sonia Lubrano¹, Matteo Pacini^{1,2}, Giuseppe Giuntoli^{1,2},
Icro Maremmani^{1,2,3}**

3. Cas cliniques

1. *Patient de 48 ans, avec 10 années de consommation d'héroïne et de sulfate de morphine en injection. Pas de consommation d'alcool visible lors de l'entrée en soin. Premier MSO par buprénorphine sublinguale en 2000 et persistance des injections (du MSO). Après 10 années de mésusage non contrôlable par des augmentations de posologie (jusqu'à 24 mg) et un suivi pluridisciplinaire appuyé, passage à la méthadone en 2010. Arrêt quasi-immédiat des injections et stabilisation de la posologie à 80 mg/jour. Depuis 5 ans, consommation d'alcool à la hausse. Au cours des échanges avec lui dans les mois qui suivent, nous apprenons qu'il partage son traitement avec sa compagne (40 mg chacun). Sa compagne est alors prise en soin par buprénorphine sublinguale (6 mg/jour, pas d'injection) et, avec son concours, il repasse progressivement à 70 mg/jour. Très vite, sa consommation d'alcool diminue et le couple ne boit de l'alcool (une bouteille de vin) que le week-end.*

2. *Patiente de 51 ans, suivie en médecine générale puis en CSAPA, depuis l'âge de 30 ans. Antécédents d'addiction aux opioïdes antalgiques (dextropropoxyphène, codéine, tramadol) depuis l'âge de 18 ans, après un accident de voiture et des séquelles douloureuses de fractures multiples. La consommation d'alcool est très vite associée aux antalgiques opioïdes. Premier traitement, en 1999, par buprénorphine sublinguale (6 mg par jour) qui permet d'arrêter la consommation d'antalgiques opioïdes. La consommation excessive d'alcool perdure (5 à 6 verres par jour). 1 an plus tard, elle accepte un sevrage hospitalier pour l'alcool. Rechute 3 semaines après sa sortie, malgré un traitement par acamprosate et diazépam, initié pendant le sevrage hospitalier. Reprise d'une consommation élevée d'alcool (> à 6 verres/jour). Le traitement par BHD est maintenu pendant 6 mois. Ses douleurs chronicisées sont toujours présentes et, en 2001, il lui est proposé un traitement par sulfate de morphine, 20 mg 2 fois par jour, qui soulagent ses douleurs (« pour la première fois »). La consommation d'alcool baisse à moins de 2 verres/jour. Elle arrête son suivi en CSAPA. En 2005, elle décide d'arrêter le sulfate de morphine avec l'accompagnement de son médecin traitant. Il lui prescrit du tramadol pour traiter les douleurs qui réapparaissent. La consommation d'alcool repart à la hausse (10 verres par jour). Son médecin traitant la ré-adresse au CSAPA, en 2019, pour un problème d'addiction au tramadol. A l'interrogatoire, nous identifions rapidement une addiction à l'alcool avec une consommation dès le matin. La buprénorphine est introduite rapidement (jusqu'à 8 mg/jour en 2 prises – matin et soir) et permet d'arrêter la consommation de tramadol. Un traitement prescrit de paracétamol à 3 g/jour est instauré en parallèle. La patiente n'a plus de douleur mais la consommation d'alcool persiste avec une baisse (6 à 7 verres par jour). Un traitement par baclofène est instauré progressivement et la posologie de 90 mg est atteinte en 5 semaines, avec arrêt de la consommation d'alcool. Le traitement par buprénorphine est réparti en 3 prises de 2 mg (matin, midi et soir) pour rechercher l'effet antalgique et de substitution. Une tentative de baisse (par la patiente elle-même) se traduit par la réapparition de ses douleurs. Elle reprend donc son traitement, toujours en cours à ce jour. Elle est adressée à un confrère algologue pour mieux identifier l'origine de ses douleurs.*
3. *Homme de 45 ans, séparé avec 2 enfants. Début de consommations de benzodiazépines et antalgiques (codéine) dans la pharmacie maternelle, dès l'âge de 12 ans, pour être « bien ». Vers 13-14 ans, consommation régulière de tabac, cannabis et alcool quotidien à la recherche de « défonce ». Consommation d'héroïne pendant 2 ans (sniff et IV) qui entraîne une baisse de la consommation d'alcool. Arrêt de l'héroïne et prise de codéinés, puis tramadol. Il est pris en soin en SSRA avec du tramadol à 1 200 mg/jour. Sevré du tramadol grâce à la méthadone jusqu'à 120 mg/jour. Pas de rechute alcool ou cannabis. Reprise de liens de qualité avec ses enfants et son entourage familial.*
4. *Homme de 29 ans, célibataire, héroïne à 18 ans, méthadone de rue à 19 ans, puis régularisation du traitement par méthadone avec posologie qui monte de 60 à 100 mg. Alcool et cocaïne (fumée) en festif tous les week-ends, tabac quotidien et bières le soir après le boulot, « comme les autres » en quittant le chantier. Il travaille comme conducteur d'engin et est souvent en déplacement. Tempérament assez « speed » et cannabis quotidien avec 8 joints par jour en moyenne, depuis ses 15 ans. Plusieurs tentatives de sevrage méthadone car les contraintes sont trop difficiles avec les déplacements : il diminue progressivement et s'alcoolise de plus en plus souvent. 2 prises en soins résidentiels (SSRA puis Communauté) après des soucis de justice/alcool au volant et stupéfiants à 24 et 25 ans pour se sevrer de la méthadone. En 2018, arrêt complet méthadone (perdu de vue) pendant une année, avec un temps en détention nous dit-il, mais re-consommations abusives d'héroïne et d'alcool, donc il revient au CSAPA pour ré-initialisation méthadone à 80 mg. Baisse en 2 mois, de 80 mg à 30 mg, mais abus d'alcool avec consommation dès le réveil. Il accepte de remonter à 60 mg et prend conscience de la diminution de l'alcool consommé en parallèle, au moins de moitié. Il parvient à limiter la consommation de cannabis à un joint le soir. Depuis, il accepte le traitement. Il demande du baclofène pour diminuer encore l'alcool pendant le confinement, car il est « coincé » avec sa mère sans travail, posologie de 2 x 20 mg avec succès. Malheureusement, il pense qu'il lui faudra se libérer de la méthadone / travail en BTP après la crise.*
5. *Jeune homme arrivé sur la structure en 2011 (26 ans), pour polyconsommation (héroïne (sniffée), THC (fumé), cocaïne et MDMA en festif, alcool ivresse en festif). Mis dans un premier temps sous buprénorphine (l'héroïne devient une consommation hebdomadaire), malheureusement des douleurs lombaires liées à des hernies discales importantes rendent*

difficile la prise en charge de la douleur (2013). Il est mis en arrêt de travail prolongé >18 mois qui conduira à son licenciement en 2015 (avec reconnaissance handicap qu'il refuse, préfère le chômage à l'invalidité). En 2014, la décision est prise de le mettre sous méthadone pour permettre une meilleure gestion des douleurs chroniques lombaires (prend du Tramadol). Malheureusement, les consommations d'alcool deviennent quotidiennes (12 verres standards par jour). Il refuse, dans un premier temps, l'augmentation de la posologie de méthadone (70 mg à l'époque, souhaitant même la diminuer). Il perd son travail (licenciement en 2015), ne veut pas reprendre une activité ou se reconvertir pour profiter des droits chômage durant les 2 années où il y a droit. A noter que les consommations d'héroïne et des autres produits s'espacent malgré tout. En juin 2015, il fait une 1^{ère} crise convulsive (surconsommation de produits : cocaïne, OH et héroïne). Il commence les benzodiazépines au marché noir et, après négociation et explication de l'interaction avec l'alcool, accepte une prise d'oxazépam que le matin (pas d'augmentation de la posologie 10 à 20 mg/j). En février 2016, il est hospitalisé pour une ivresse aigue sur la voie publique (consomme alors 16 à 24 verres standards par jour le soir). Il refuse le passage en gélule de méthadone (peur d'une moindre efficacité et plus cher, faute de mutuelle) mais accepte finalement l'augmentation (de 70 à 80 mg/j). Une nouvelle ré-augmentation des consommations OH conduit, en 08/2017, à lui proposer le baclofène (refus sevrage et cure) : efficacité intéressante sur les pulsions de consommation qui se stabilisent autour de 9 verres standards/j à une posologie de 90 mg de baclofène par jour. Mi 2020, il note une plus grande difficulté à gérer ses consommations et le lien est fait avec une mauvaise observance du baclofène (40 à 60 mg pris par jour au lieu de 90 mg). A noter que depuis la mise sous baclofène en 2017, les consommations des autres produits se sont fortement réduites. Début 2021, on lui propose un passage au baclofène – nouvelle présentation avec des dosages plus forts (moins de comprimés quotidiens) - afin de faciliter l'observance. Malheureusement, il avait un tel stock de baclofène qu'il n'a pas encore essayé. Il a aujourd'hui 36 ans, consomme de l'alcool plutôt en soirée et pour occuper le temps, au RSA et CMU (ne souhaite pas être accompagné par l'éducateur vers le réemploi), les consommations héroïne et THC sont de 1 à 4 fois par mois (au gré des rencontres), refuse l'accompagnement psychologique pour le moment, mais réfléchit à un projet de cure.

4. Conduites à tenir

Les cas cliniques évoqués ci-dessus illustrent bien la problématique décrite dans cet article, celle des co-addictions alcool et opioïdes, ou encore addiction aux opioïdes avec consommation problématique d'alcool et d'autres produits.

Ainsi, il peut être intéressant de proposer des conduites adaptées :

- **Il y a probablement lieu d'évaluer de potentielles co-addictions dès l'entrée en MSO (alcool, tabac et autres substances).** L'addiction à l'alcool est un facteur important de consommations d'opioïdes hors-prescription (5). La non-prise en compte de la co-addiction à l'alcool peut être à l'origine de l'échec du Traitement de Substitution Opiacée et du suivi psychosocial, associé avec perte de vue du patient et aggravation des 2 addictions.
- **Il paraît aussi primordial de s'assurer qu'une posologie trop faible du MSO ne laisse pas trop de place à des épisodes de craving (aux opiacés),** même en l'absence d'une co-addiction à l'alcool (12). Une fois la posologie adaptée aux besoins de chaque patient, il sera temps d'évaluer ce qui occasionne les prises d'alcool, soit une co-addiction, soit une recherche d'effets, ce qui nécessitera une prise en soin différenciée.
- **L'existence de pathologies sous-jacentes avec persistance de douleurs doit être recherchée.** Les douleurs persistantes occasionnent des prises d'opioïdes illicites ou d'alcool qui elles-aussi, peuvent altérer l'efficacité des traitements mis en œuvre. Dans l'étude d'Ellis et al. (6), un tiers des 14 449 patients suivis dans 225 centres de soin, souffrent de douleurs chroniques, dont 2 tiers d'entre eux rapportent que leur douleur est insuffisamment prise en charge.

Original Reports

Assessment of Chronic Pain Management in the Treatment of Opioid Use Disorder: Gaps in Care and Implications for Treatment Outcomes

Matthew S. Ellis, Zachary Kasper, and Theodore Cicero

Department of Psychiatry, Washington University in St. Louis School of Medicine, St. Louis, Missouri

- **L'association de deux traitements pharmacologiques, MSO + traitement de l'alcool-dépendance doit être envisagée en cas de co-addiction sévère alcool + opioïde** en gardant à l'esprit que les antagonistes opiacés, naltrexone et nalméfène, sont strictement contre-indiqués (*risque de syndrome de sevrage sévère*).
- **La réintroduction d'un traitement de substitution opiacée peut être une solution efficace pour des patients ayant arrêté leur MSO**, même il y a longtemps, et pour lesquels on a observé une augmentation progressive de la consommation d'alcool, jusqu'à l'addiction (*transfert d'addiction*). La publication de Maremmani et al. (7), traduite en français dans la revue Le Flyer (8), rapporte le cas d'un patient chez lequel un traitement par buprénorphine a été initié avec succès, 5 ans après l'arrêt d'un traitement méthadone qui avait conduit le patient à un trouble lié à l'usage d'alcool.



Pacini Editore & AU CNS

Case Report

Heroin Addict Relat Clin Probl 2014; 16(2): 37-42

HEROIN ADDICTION & RELATED CLINICAL PROBLEMS
www.europad.org
www.wifod.org

Alcohol use disorder and past heroin addiction. A successfully treated 'masked heroinism' patient

Angelo Giovanni Iero Maremmani ^{1,2}, Giuseppe Quaranta ¹, Silvia Bacciardi ¹, Luca Rovai ¹, Fabio Rugani ¹, Matteo Pacini ^{1,3}, Cristiana Nisita ¹, and Iero Maremmani ^{1,2,3}

¹ VP. Dole Dual Diagnosis Unit, Department of Neurosciences, Santa Chiara University Hospital, University of Pisa, Italy, EU
² Association for the Application of Neuroscientific Knowledge to Social Aims (AU-CNS), Pietrusanta, Lucca, Italy, EU
³ G. De Lisio Institute of Behavioural Sciences Pisa, Italy, EU

- **L'impact de la buprénorphine a été évalué en tant que traitement des troubles liés à l'usage d'alcool.** L'équipe de Dematteis, à Grenoble, a publié, en 2018, les résultats d'une étude-pilote sur 17 patients sans troubles liés à l'usage d'opioïdes qui appelle à des recherches futures (9). Une publication plus récente va dans ce sens (10). L'impact de la buprénorphine en dernier ressort sur la consommation d'alcool pourrait suggérer son utilisation en tant que MSO, pour des patients avec des consommations d'alcool plutôt que la méthadone, d'autant que son métabolisme est moins perturbé par l'alcool que celui de la méthadone.



French Journal of Psychiatry

Volume 1, Supplement, November 2018, Pages S126-S127

ELSEVIER

Posters: Addictions

High-dose buprenorphine: a last resort drug for treatment-resistant alcohol use disorder. Preliminary results of a compassionate observational pilot study.

M. Dematteis ^{1,2}✉, L. Pennel ^{1,2}, C. Salas Toquero ^{1,3}, M. Maillebauu ¹, V. Martin-Gatignol ¹

- **Sortir du mythe « la méthadone fait boire »** (11), inopérant et qui fait porter la responsabilité de la consommation d'alcool sur un médicament, dont c'est surtout une prescription inadaptée et un arrêt prématuré qui peut occasionner la consommation d'alcool, voire une co-addiction ignorée à l'initiation du traitement.
- **Recourir le cas échéant à une hospitalisation** (*service d'addictologie, SSRA*), en cas de co-addiction, notamment face à un patient avec de nombreuses co-consommations (*alcool, opioïdes, benzodiazépines, etc.*).

5. Conclusion

La co-addiction alcool et opioïdes est très fréquente, quels que soient les lieux d'accueil des usagers, CSAPA, CAARUD, services hospitaliers et en médecine libérale.

La prise en soin des patients avec uniquement un trouble lié à l'usage d'alcool est entravée par le déni, la honte et la culpabilité et une insuffisance de repérage précoce. Cela conduit à un « treatment gap » (13) avec, en Europe, moins de 10 % de patients suivis pour leur problème alcool. Pour les patients déjà en soin pour une addiction, celle aux opioïdes, la prise de conscience est plus facile, même si cela nécessite, de la part de ceux qui les accompagnent, un dépistage, un diagnostic et une sensibilisation.

Les cas cliniques rapportés dans cet article montrent la diversité des solutions que l'on peut proposer : sevrage hospitalier, soins résidentiels, réintroduction d'un MSO même à distance de son arrêt, co-prescription MSO + traitement des troubles liés à l'usage d'alcool, adaptation fine des traitements (*posologie et rythme de prise notamment pour les MSO et le baclofène*), suivi de l'observance et éducation thérapeutique.

Le risque d'overdose étant majoré par la prise d'alcool, la remise (*ou la prescription*) d'un kit naloxone semble impérative pour les patients avec à la fois des troubles liés à l'usage d'alcool et d'opioïdes, y compris sous MSO.

Les messages de réduction des risques, plus souvent acquis pour les opioïdes, doivent aussi être orientés vers les risques liés à la consommation d'alcool. Ces risques, propres à l'alcool, sont présents dès les premiers verres et en cas de consommation quotidienne : risques cardio-vasculaires, cancer, cirrhose, risques sociaux, etc.

Bibliographie :

1. Grall-Bronnec M, Laforgue E-J, Challet-Bouju G, Cholet J, Hardouin J-B, Leboucher J, Guillou-Landréat M and Victorri-Vigneau C (2019) Prevalence of Coadditions and Rate of Successful Treatment Among a French Sample of Opioid-Dependent Patients With Long-Term Opioid Substitution Therapy :The OPAL Study. *Front. Psychiatry* 10:726. doi: 10.3389/fpsy.2019.00726
2. Palle C. et al. Les Centres De Soins, D'accompagnement Et De Prévention En Addictologie En 2016. OFDT (2018) [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxcpya.pdf>
3. Thompson T. et al. Analgesic effects of alcohol : A systematic review and meta-analysis of controlled experimental studies in healthy participants. *The Journal of Pain*. Vol 18, May 2017.
4. <https://www.20minutes.fr/sante/2060447-20170502-biere-meilleur-antidouleur-paracetamol>
5. McCabe et al. The relationship between past-year drinking behaviors and nonmedical use of prescription drugs: Prevalence of cooccurrence in a national sample. *Drug Alcohol Depend.* 2006 October 1; 84(3): 281–288.
6. Matthew S. Ellis, Zachary Kasper, and Theodore Cicero. Assessment of Chronic Pain Management in the Treatment of Opioid Use Disorder: Gaps in Care and Implications for Treatment Outcomes. *Journal of Pain*. November 2020.
7. Marenmani et al. Alcohol use disorder and past heroin addiction. A successfully treated 'masked heroinism' patient. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2014 ;16 :37-42
8. https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Flyer_59.pdf
9. Dematteis et al. High-dose buprenorphine: a last resort drug for treatment-resistant alcohol use disorder. Preliminary results of a compassionate observational pilot study. *French Journal of Psychiatry*. Volume 1, November 2018, Pages S126-S127
10. Albrecht Ulmer and Conny Meinhold. Buprenorphine for the treatment of alcohol dependence: 14 attempts, 3 successful cases. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2020; 22(2): 23-28.
11. <https://www.rvh-synergie.org/themes/138-le-flyer/203-cottencin-methadone-alcool-entre-mythe-et-realite.html>
12. Lubrano et al. Is craving for heroin and alcohol related to low methadone dosages in methadone maintained patients ? *Heroin Add & Rel Clin Probl* 2002; 4(2): 11-18.
13. Mann and al. Reduced drinking in alcohol dependence treatment, what is the evidence ? *Eur Addict Res* 2017;23:219–230. <https://www.karger.com/Article/FullText/481348>

Réduction des Risques liés à l'alcool (RdR Alcool) ou Réduction de la consommation

Mustapha BENSLIMANE pour la rédaction du Flyer

Depuis quelques années maintenant, le concept de RdR&D s'est exporté du champ des drogues illicites vers celui des addictions en général, alcool inclus. Pour autant, cette transposition s'est faite en pratique, nous semble-t-il, en occultant quelques préceptes fondamentaux de la RdR, telle qu'elle a été imaginée dans les années 80, depuis les pays anglo-saxons, à destination des usagers de drogues illicites.

En l'occurrence, l'abstinence ne devait pas être une proposition pour tous (*même si la possibilité pour certains n'était pas exclue*), ni même la réduction de la consommation, concept lui-aussi émergent pour les patients avec un trouble lié à l'usage d'alcool.

La priorité était avant tout de limiter les risques, notamment lors des injections d'opioïdes, et l'idée générale était de rendre 'sécures' les injections, fussent-elles pluriquotidiennes, en fournissant le matériel stérile nécessaire à l'utilisateur. La demande d'abstinence, ni même de réduction de la consommation, n'étaient pas un préalable à la remise du matériel stérile, quelle qu'en soit la quantité. C'est encore ainsi que cela se passe dans la majorité des CAARUD (et des CSAPA). La priorité de la RdR&D doit se concentrer sur ses objectifs initiaux : permettre un contact des usagers-patients avec des soignants, sans jugement sur leurs consommations, réduire les risques et les dommages en lien avec les consommations et, autant que possible, améliorer la qualité de vie des usagers, y compris ceux qui ne modifient pas leurs consommations à risque.

Le focus sur les risques réels liés à l'alcool, substance plus toxique que l'héroïne, notamment lors de la mise sur le marché de médicaments permettant d'aider à la réduction de la consommation (*nalméfène, baclofène*) a produit un syllogisme : la consommation d'alcool est à risque, réduire la consommation réduit les risques, donc la réduction de la consommation est une stratégie de RdR&D.

Si rien n'est faux dans ce syllogisme, il serait extrêmement sommaire de résumer une approche de réduction des risques à la réduction de la consommation. D'autres possibilités existent, notamment pour ceux chez lesquels l'objectif de réduction de la consommation ou d'abstinence n'est tout simplement pas atteignable.

Mais, il est vrai que ces usagers d'alcool, nombreux, ne sont pas vus dans les consultations de médecine ou d'addictologie qui reçoivent plus volontiers des patients en demande de soins et de réduction, contrôle de leurs consommations, voire d'abstinence.

C'est dans cet esprit, et suite à nos échanges avec Matthieu FIEULAINÉ du Collectif Modus Bibendi, que nous vous proposons cette lecture critique du Dry January ainsi que la charte exposant les principes et objectifs de la RDR Alcool, élaborée par ce même collectif.

Créé en 2017, Modus Bibendi réunit des personnes engagées dans la promotion et la mise en œuvre d'une même idée de la RDR Alcool. Issus d'horizons différents et avec des compétences diverses (médecine, travail social, droit, recherche, journalisme, sciences humaines, etc.), ses membres plaident pour un meilleur accompagnement des personnes en difficulté avec l'alcool, pour la fin des atteintes aux droits, aux soins et à la dignité dont elles sont trop souvent victimes, et pour la pleine reconnaissance de leurs choix, de leurs compétences et de leur autonomie.

Ici, le collectif propose un retour critique sur le Dry January et interroge l'absence de place dans une telle opération, pour celles et ceux qui ne peuvent ou ne veulent pratiquer cette abstention mensuelle.

Dry January : Retour sur une opération pavée de bonnes intentions

Une lecture critique par les acteurs et actrices de la RDR Alcool

Collectif Modus Bibendi

Autant commencer par cette clarification : Modus Bibendi n'a évidemment rien contre l'idée de proposer une pause dans les consommations d'alcool, ni contre les choix individuels, libres et éclairés, d'une abstinence passagère ou définitive.

Pour autant, l'initiative dite « Dry January » (*prudemment appelée en français « Le Défi de Janvier » pour éviter la traduction littérale « Janvier Sec »*) et la forme prise par sa campagne promotionnelle ont interpellé les acteurs de la RDR Alcool que nous sommes.

Disons-le tout net : valoriser les bénéfices d'une abstention mensuelle, en postulant qu'elle constitue le seul moyen de s'interroger sur ses consommations voire de prendre conscience de ses (*mauvaises bien sûr*) habitudes, est dans la lignée de tout ce que nous contestons. À savoir : l'injonction à l'arrêt comme seule voie de sortie lorsque l'alcool pose problème, l'abstinence, fusse-t-elle temporaire, comme traitement inévitable des effets négatifs d'un usage.

Cette campagne contrevient aux principes de la RDR : arrêtons de poser l'arrêt comme condition préalable nécessaire à la réorganisation de ses usages pour moins en souffrir. Arrêtons de considérer qu'il est nécessaire de cesser *une* pratique pour penser *ses* pratiques.

Nous, qui dans nos activités professionnelles et dans nos engagements, sommes confrontés au quotidien à la souffrance de personnes en difficulté avec leurs consommations, et à qui l'on impose par tous les moyens le devoir d'abstinence ou de tempérance, nous ne pouvons que nous inquiéter des orientations de telles campagnes. Malgré leur ton « cool », elles viennent encore renforcer la stigmatisation de celles et ceux qui ne peuvent ou ne veulent répondre à l'impératif « Boire moins, c'est mieux ». Et voici que, par cette initiative, le mois de janvier aura été, pour certains et certaines, la triste occasion de subir de leur entourage encore un peu plus reproches et stigmatisation :

« Si tu n'en es pas capable, essaie au moins une semaine ! »

« Si tu peux pas arrêter, c'est que tu es alcoolique !!! »

« Si tu ne le fais pas pour toi, fais-le pour les autres ! »

Certains arguments discutables, utilisés en faveur du zéro alcool de janvier sur un mode « pensée positive » (« *Madame, sans alcool vous aurez un meilleur teint et une plus belle peau puis vous économiserez de l'argent pour faire les soldes* », « *Monsieur, vous serez plus performant et efficace* »¹), semblent dire combien la non-consommation est une panacée (*on vit mieux, on dort mieux, on rigole plus, on prend mieux soin de soi, etc.*), et donc combien il faut être dénué de bon sens pour continuer à boire (*puisque donc on dort mal, on n'a pas d'énergie, on a une sale peau, etc.*).



¹ Citations trouvées sur des comptes de réseaux sociaux, animant ou relayant la campagne Dry January.

Nous connaissons les souffrances endurées par les personnes ayant des consommations importantes, lorsqu'elles se voient contraintes à ne plus boire. La campagne Dry January, avec sa promotion d'un moi(s) « sobre », choisit de toute évidence de ne pas s'adresser à elles.

C'est ce qui pose ici question : ladite campagne est principalement portée par des intervenants de l'addictologie, dont la mission est justement de venir en aide aux personnes en souffrance avec leurs consommations, alors que dans son contenu, aucun message n'est adressé à ces dernières pour les soutenir dans leur impossibilité d'y participer.



Car ce n'est en fait, qu'aux personnes sans véritable difficulté avec leurs consommations d'alcool que cette campagne s'adresse : à celles et ceux qui boivent de temps en temps, modérément, toutes celles et ceux que la perspective de se passer de boire pendant plusieurs jours ne met pas en difficulté. Les supports et conseils quotidiens produits par la campagne ne laissent d'ailleurs aucune place à l'échec : pas un mot pour aider et soutenir celui ou celle qui ne tient pas le défi ou qui interrompt l'expérience.

Cette campagne « Dry January » ignore une population trop souvent oubliée : les 3 à 5 millions de personnes exposées aux effets négatifs de leurs usages, celles qui ne peuvent suspendre leur consommation parce que l'alcool et ses effets assurent des fonctions, des bénéfices, des aides à la vie ou à la survie, une diminution de souffrances de tous ordres dont la moindre n'est pas le manque.

C'est à elles que l'un des supports de la campagne vient affirmer : « *Un mois sans boire, c'est pas la mer à boire !* »

N'oublions pas que si les gens consomment, c'est parce qu'ils ont des raisons de le faire.

Lorsque l'on délivre un message en Santé Publique, soyons également attentifs à ne laisser personne au bord de la route, particulièrement celles et ceux pour qui les recommandations ne sont pas applicables et qui sont le plus susceptibles de solliciter notre soutien.

Nous proposerons, dans un prochain numéro du Flyer, une présentation par Modus Bibendi des fondements éthiques, des principes de base et des applications pratiques d'une approche de Réduction des Risques des usages d'alcool.

Contact : Matthieu FIEULAINÉ, coordonnateur du Collectif Modus Bibendi

contact@modus-bibendi.org

NDLR : Vous pouvez prendre connaissance de la charte de la RDR Alcool proposée par le Collectif Modus Bibendi à la suite de cet article. Si vous vous retrouvez dans les valeurs et principes qu'elle énonce, vous pouvez la signer et la retourner par mail à l'adresse ci-dessus.

Charte de la Réduction des Risques Alcool

Considérant la réalité des consommations d'alcool autorisées voire valorisées par nos sociétés, ainsi que leurs conséquences sur la santé et la vie sociale des personnes et des populations,

Considérant le droit de toute personne à définir pour elle-même ses besoins et ses souhaits en matière de qualité de vie et de santé,

Considérant que nul ne peut se voir privé d'une aide ou d'un soin en raison de ses choix de mode de vie et de consommations, sa situation sociale, administrative, financière, sa culture ou sa religion,

Qu'a contrario, nul ne peut se voir imposer par la contrainte, hors du strict cadre de la loi, aucune forme de soin, d'aide et d'accompagnement qu'il n'aurait pas choisie,

Considérant qu'une relation d'aide et de soin ne saurait constituer un droit ni un pouvoir à décider à la place des personnes qui en bénéficient,

Que toute entrave à ces principes produit de la maltraitance, car elle constitue une atteinte à la liberté des personnes qui en sont victimes ainsi qu'à leur dignité entendue comme capacité à décider pour soi.

Considérant la liberté de chacune et chacun à consommer ou non les boissons alcoolisées de son choix, dans le respect de la liberté et de l'intégrité d'autrui,

Considérant enfin que chaque usage est singulier, qu'il s'inscrit dans une logique qui remplit des fonctions et qui escompte des bénéfices et qu'il n'existe donc pas de « bonnes » ou de « mauvaises » manières de boire,

Nous dénonçons :

- **Toute discrimination, exclusion ou déni de droit au prétexte de consommations d'alcool**, toute attitude qui génère ou aggrave les effets négatifs des consommations d'alcool : stigmatisation, culpabilisation, refus de soins, refus d'hébergement, injonction, chantage, non-accès aux services...
- **Tout rapport de domination**, tout discours, toute norme ou pratique obligeant la personne à dissimuler ses consommations ou ses difficultés et de ce fait, à se priver de l'aide et du soin auxquels elle pourrait prétendre.
- **Toute entrave au pouvoir de décision** des personnes en difficulté avec leur consommation d'alcool.

Nous considérons pour toute personne, en difficulté (ou non) avec ses consommations (ou avec celles d'autrui) :

- qu'elle doit pouvoir bénéficier d'une information objective, complète, pertinente et personnalisée au regard de ses pratiques de consommation,

- qu'elle doit pouvoir accéder, lorsqu'elle le souhaite, à un accompagnement à la Réduction des risques et dommages liés à ses consommations, aussi bien dans le maintien, dans la régulation, dans la diminution, ou bien dans l'arrêt de ses consommations, sans exclure aucune de ces quatre propositions,
- que le choix parmi ces propositions non hiérarchisables n'appartient qu'à elle, et qu'il doit être rigoureusement éclairé.

Nous définissons ainsi les principes de la Réduction des Risques Alcool :

- La Réduction des Risques Alcool se fonde en premier lieu sur le choix, les compétences, l'expérience et l'expertise de la personne usagère,
- Elle s'attache à sécuriser les consommations sans contraindre au changement,
- Elle soutient les personnes dans la recherche et la préservation de leur « zone de confort » en accompagnant leurs parcours d'usage, avec pour objectif premier d'agir positivement sur leur qualité de vie,
- Elle œuvre à la juste évaluation des bénéfices, risques et dommages associés à leurs pratiques de consommations, en priorisant les risques et dommages qu'il convient de réduire ou prévenir, y compris en préservant les bénéfices dont la personne ne saurait se priver,
- La Réduction des Risques alcool n'est ni quantification ni tolérance des consommations. Elle ne peut être réduite à la « Réduction des consommations d'alcool »,
- Elle s'adresse à toute personne dont la vie est impactée par l'alcool, à tous les types d'usage et à tous les âges de la vie. Elle ne saurait être une option par défaut destinée uniquement aux personnes ne pouvant se conformer aux exigences thérapeutiques normatives,
- Elle est une approche transversale déclinable aussi bien en prévention qu'en pratiques cliniques, dans le champ professionnel spécialisé comme dans tout espace social où la question de l'alcool est présente.

J'adhère à ces énoncés, je m'engage à les promouvoir et à les mettre en œuvre dans le respect des droits fondamentaux des personnes ainsi que dans la limite du cadre légal en vigueur et/ou de mes obligations professionnelles.

Fait à le .../... / ...

Nom :
 Profession / objet social :
 Email :

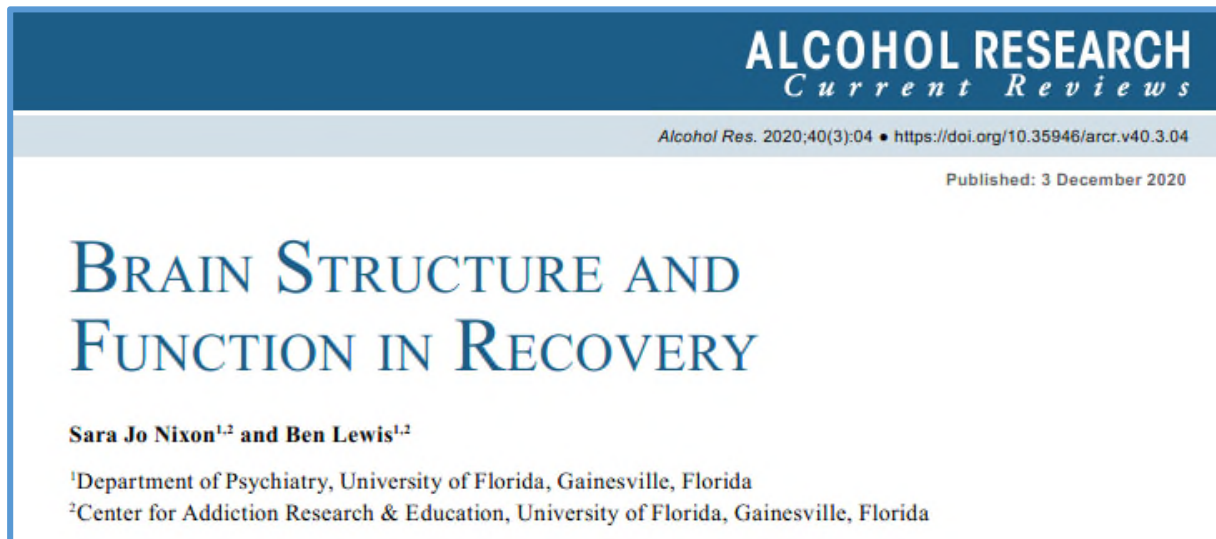
Signature (1)

(1) Par la signature de cette charte, j'accepte de voir mon nom cité comme adhérent aux valeurs et aux engagements de la Charte.

Quelles sont les structures et fonctions cérébrales impliquées dans le rétablissement des sujets souffrant d'un comportement addictif à l'alcool ?

Dr Eric PEYRON, Dr Quentin SARRON, Genève

D'après l'article *Brain Structure and Function in Recovery* de Sara Jo Nixon and Ben Lewis *Alcohol Research Current Reviews*, 2020, 40(3), 04



Introduction

Dans le précédent numéro du Flyer, nous avons évoqué les dimensions historiques et culturelles du rétablissement. Cette fois, nous vous proposons un article consacré aux structures cérébrales engagées dans le processus de rétablissement, et à leur reconstitution/restitution au cours de ce processus.

Le comportement addictif à l'alcool (CAAA) est caractérisé par des anomalies neurobiologiques et neurocomportementales. Au niveau neurocomportemental, on décrit des troubles neuropsychologiques, comme des difficultés pour la résolution de problèmes, des atteintes de la mémoire et de certaines fonctions motrices. Environ 50% à 80% des personnes ayant un CAAA souffrent de troubles cognitifs et comportementaux. Il est souvent constaté, au moins d'un point de vue empirique, que ces fonctions s'améliorent lors du processus de rétablissement.

Il est important de préciser d'emblée que le nombre d'études est limité, que le terme même de "rétablissement" (recovery) recouvre de nombreuses modalités, incluant des programmes centrés sur le maintien de l'abstinence ou des programmes de consommation contrôlée ou réduction des risques et que dans certains travaux, les termes "rétablissement" et "amélioration" sont synonymes. De plus, on décrit souvent des variations inter-individuelles, avec des biais en fonction du sexe, de l'âge, et de l'environnement.

Dans le CAAA, l'atteinte fonctionnelle du cortex frontal et préfrontal est particulièrement documentée, avec une altération des fonctions exécutives, comme l'attention, la mémoire de travail, la résolution de problème, l'inhibition et la flexibilité. Cependant, les déficits s'étendent à de nombreuses aires cérébrales, si bien que les auteurs parlent souvent d'une "légère dysfonction cérébrale généralisée". Il est aussi possible d'observer des atteintes des processus émotionnels et de la cognition sociale.

Au niveau structurel, on observe une perte de la substance grise et blanche ainsi qu'un élargissement des ventricules cérébraux et cérébelleux. La connectivité neuronale en réseau est également impactée. Cela peut avoir des conséquences pour la régulation de l'activité cérébrale et impacter les performances neuropsychologiques. L'activité électro-encéphalographique (EEG) est modifiée avec, entre autres, une baisse de l'amplitude des ondes.

Au niveau neurochimique, on observe une baisse des taux de N-acétylaspartate, des métabolites de la créatine et des complexes comprenant de la choline. D'autres modifications observées sont corrélées à des variations dans les taux de glutamate et d'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Ces atteintes doivent être prises en compte car elles peuvent avoir un impact sur le traitement, sur l'engagement du patient dans le processus thérapeutique, sur la phase de consolidation et lors d'une éventuelle rechute.

Quels sont les effets du rétablissement ?

Les changements neurocomportementaux :

Les principaux changements observés surviennent dans les 4 à 8 premières semaines d'abstinence mais peuvent s'étendre jusqu'à un an.

Ainsi, certaines équipes (Petit G. et al., 2017) ont montré qu'après trois semaines d'abstinence, la mémoire de travail restait altérée alors que le contrôle de l'inhibition était restauré. L'amélioration est plus importante en cas d'abstinence totale. D'autres études ne retrouvent cependant aucune amélioration (Cordovil De Sousa Uva M. et al., 2010).

Dans des études s'intéressant à certaines fonctions cérébelleuses comme la démarche, l'équilibre ou le balancement, il n'a pas été noté d'amélioration, même sur une période comprise entre 4 et 16 mois d'abstinence. Les auteurs (Fein D. et Greenstein D., 2013) soulignent eux-mêmes que les améliorations auraient pu intervenir dans la période précédant les 4 mois.

Dans le champ des cognitions sociales, les travaux sont assez rares et apportent des résultats incertains. Il est possible que les améliorations soient plus lentes dans ce domaine. Cependant, on peut déjà mentionner que les patients retrouvent une amélioration de l'identification des émotions après trois mois d'abstinence.

Souvent, les patients cumulent plusieurs addictions. Ainsi, dans un travail original de T. C. Durazzo et al. (Durazzo T C et al., 2014), les auteurs objectivent que les améliorations des fonctions neurocognitives sont plus modestes pour les patients anciennement fumeurs et nulles pour les fumeurs actifs. Cette relation est d'autant plus importante que les patients sont âgés.

Les changements neurophysiologiques :

L'évolution de l'activité électrophysiologique est améliorée de manière variable par l'abstinence mais il n'existerait pas de différence en fonction du sexe. Les potentiels évoqués sensitifs précoces sont meilleurs après 4 mois d'abstinence qu'après un seul mois. L'amplitude du P3 reste altérée et l'est également chez les personnes ayant une histoire familiale de CAAA, c'est pourquoi certains auteurs évoquent un possible marqueur endophénotypique. Le P160, potentiel évoqué intervenant dans la reconnaissance faciale, reste altéré même après une longue période d'abstinence (Fein G. et al., 2013). De manière tout à fait intéressante, Gorka SM et al. ont étudié le potentiel ERN, indicateur de l'efficacité d'une performance (Gorka S. M. et l., 2019).

Les patients souffrant d'un CAAA actif avaient une plus faible intensité du potentiel ERN. Cela peut constituer des difficultés dans la détection des erreurs de comportement, avec des conséquences cliniques bien retrouvées chez les patients.

Les changements structuraux :

Une diminution de la quantité de liquide céphalo-rachidien, marqueur de l'élargissement des ventricules, et une augmentation de la quantité de matière grise est retrouvée chez les patients abstinentes depuis 5 semaines à 3 mois. Ces modifications sont annulées si le sujet maintient une consommation, quelque soit la quantité. Ces résultats sont confirmés par d'autres études qui montrent une relation inverse entre la quantité d'alcool consommée sur six mois et l'augmentation du volume cérébral.

Cependant, une augmentation de volume, bien que moindre, peut être observée en cas de consommation faible à modérée.

Par ailleurs, la substance blanche augmente de façon linéaire alors que la substance grise augmente essentiellement le premier mois. Cette dernière semble davantage liée aux améliorations neurocognitives et reste, hélas, inférieure aux sujets contrôles après près de huit mois d'abstinence (exception faite du lobe frontal). Concernant le volume cérébral en lui-même, il ne semble pas diminué initialement pour l'amygdale et se retrouve au niveau normal après huit mois d'abstinence pour la majorité des régions. Le volume de l'hippocampe reste altéré

De façon intéressante, les patients ayant un volume cérébral initialement plus altéré ont plus de chance de rechuter et cette rechute est d'autant plus précoce que le volume est diminué.

Enfin, ici encore le tabac semble amoindrir les améliorations observées lors de l'abstinence.

Changements au niveau neurochimique :

Les travaux dans ce domaine sont peu nombreux. Cependant, dans un travail tout à fait intéressant, Zahr N. M. et al. ont montré que les patients avec un taux réduit de NAA (N-acetyl aspartate) au niveau thalamique ont plus de risque de rechuter dans les trois mois (Zahr N. M. et al., 2016). Une autre équipe a pu montrer que les taux de GABA (à la différence du glutamate et de la glutamine) revenaient à la normale après un à trois jours d'abstinence, chez des patients qui avaient une consommation moyenne de 7,8 unités par jour.

De manière complémentaire, il est intéressant d'étudier l'impact des interventions thérapeutiques sur les déficits neuro-biologiques et neuro-comportementaux.

L'équipe de Rupp C. I. et al. a montré que les performances de l'attention et de la mémoire étaient améliorées chez les patients en traitement (Rupp C. I. et al., 2012). Gamito et al. ont retrouvé le même résultat chez des patients hospitalisés ayant un entraînement via une plateforme internet (Gamito P. et al., 2014). Il est intéressant de souligner que ces améliorations s'étendent à des tâches neuro-cognitives non entraînées via un phénomène dit de "transfert". De manière générale, les entraînements cognitifs peuvent avoir des conséquences favorables avec une accélération du rétablissement cognitif chez les patients avec CAAA.

Concernant les traitements médicamenteux, on peut noter un éventuel modeste effet positif de la naltrexone et de l'acamprosate, et un effet éventuel négatif du disulfiram. La mémantine, qui bloque le canal NMDAR (NMDA glutamate receptor) pourrait améliorer les déficits cognitifs liés au sevrage. Lors des essais cliniques, la mémantine améliore les symptômes comportementaux et les déficits cognitifs en cas de démence liée à l'alcool. Cependant, dans une étude récente en double aveugle, ce résultat n'a pas été retrouvé chez les patients en traitement (Lewis B. et al., 2020).

Les récepteurs nicotiques acétylcholine sont activés par l'alcool, et interviennent dans le relargage de la dopamine. Les modèles animaux montrent un éventuel rôle de ces récepteurs dans la consommation d'alcool et dans la rechute. La varénicline est un agoniste nAChR utilisé dans le sevrage tabagique. Elle diminue aussi la consommation d'alcool. L'utilisation de varenicline permet une amélioration dose-dépendante de la mémoire de travail et du temps de traitement d'une information après une semaine de traitement. La galantamine, qui est un agoniste nAChR et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, améliore l'attention et la mémoire de travail chez les sujets abstinents aux psychostimulants. Ces effets n'ont pas été étudiés chez les patients avec un CAAA, cependant, on note une possible baisse de la sévérité des rechutes associée à la galantamine.

En conclusion

Un nombre très important de recherches sont centrées sur les conséquences neurobiologiques et comportementales après un sevrage de l'alcool. Des données tout à fait encourageantes apparaissent avec une amélioration neuropsychologique après les premières semaines de sevrage, et même après plusieurs mois. Il est à noter que les améliorations dépendent largement d'un maintien de l'abstinence.

Ces changements semblent altérés par l'avancée en âge et l'impact éventuel du sexe est incertain. Actuellement, de nombreux travaux se concentrent sur l'interrelation entre la structure et la fonction. Ces recherches connaissent des limites, comme la difficulté à réaliser des études sur une longue période, la complexité des suivis, les différences interindividuelles, comme l'âge, le sexe, ou le statut nutritionnel ou l'histoire familiale.

Même les moyens thérapeutiques ne sont pas toujours identiques, entre l'abstinence, la consommation contrôlée, la réduction de risque. Souvent ces études sont menées en système hospitalier et donc éloignées de la vraie vie, d'une situation écologique. C'est ainsi qu'une personne dans son environnement, pourra être stimulée par son entourage, ses centres d'intérêt, sa propre motivation. L'ensemble de ces variables doit nous inviter à poursuivre les recherches, mais aussi à mieux affiner le concept de rétablissement.

Bibliographie

- Petit G, Luminet O, Cordovil de Sousa Uva M, et al. Differential spontaneous recovery across cognitive abilities during detoxification period in alcohol-dependence. *PLoS One*. 2017;12(8):e0176638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176638>
- Cordovil De Sousa Uva M, Luminet O, Cortesi M, et al. Distinct effects of protracted withdrawal on affect, craving, selective attention and executive functions among alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2010;45(3):241-246. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agq012>
- Fein G, Greenstein D. Gait and balance deficits in chronic alcoholics: No improvement from 10 weeks through 1 year abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(1):86-95. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01851.x>
- Durazzo TC, Pennington DL, Schmidt TP, et al. Effects of cigarette smoking history on neurocognitive recovery over 8 months of abstinence in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(11):2816-2825. <https://doi.org/10.1111/acer.12552>
- Fein G, Greenstein D. Gait and balance deficits in chronic alcoholics: No improvement from 10 weeks through 1 year abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(1):86-95. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01851.x>
- Gorka SM, Lieberman L, Kreutzer KA, et al. Error-related neural activity and alcohol use disorder: Differences from risk to remission. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;92:271-278. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.011>
- Zahr NM, Carr RA, Rohlfing T, et al. Brain metabolite levels in recently sober individuals with alcohol use disorder: Relation to drinking variables and relapse. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;250:42-49. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.01.015>
- Rupp CI, Kemmler G, Kurz M, et al. Cognitive remediation therapy during treatment for alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012;73(4):625-634. <https://doi.org/10.15288/jsad.2012.73.625>
- Gamito P, Oliveira J, Lopes P, et al. Executive functioning in alcoholics following an mHealth cognitive stimulation program: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2014;16(4):e102. <https://doi.org/10.2196/jmir.2923>
- Lewis B, Merlo L, Greene W, et al. Randomized trial to assess safety/feasibility of memantine administration during residential treatment for alcohol use disorder: A pilot study. *J Addict Dis*. 2020;38(2):91-99. <https://doi.org/10.1080/10550887.2020.1721404>

Mise à disposition d'un kit naloxone pour les patients sortant d'un SSR-A

Dr Pascale MARDON, Amboise (37)

Le Centre Malvau situé à Amboise est l'un des 4 services de soins de suite et de réadaptation addictologiques (SSR-A) de la région Centre Val de Loire, qui a élargi ses compétences initialement limitées à la prise en charge de l'alcool-dépendance vers l'ensemble des conduites addictives afin d'assurer notamment la prise en charge des usagers de drogues illicites.

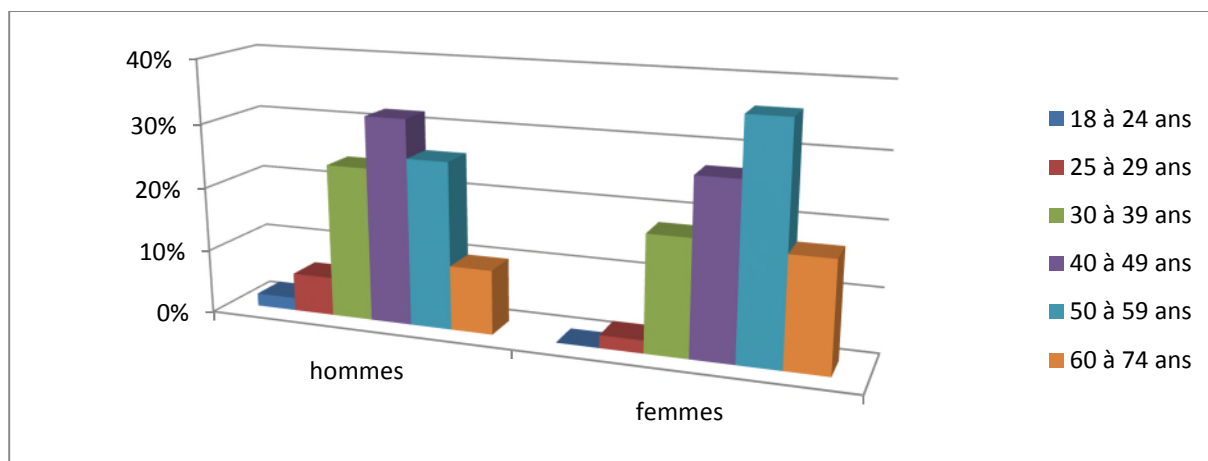
Le Centre Malvau qui appartenait auparavant à l'Association de la Santé de la famille des chemins de fer français a intégré en janvier 2017, la Fondation l'Élan Retrouvé qui représente une des plus importantes institutions du secteur privé à but non lucratif dans le domaine de la psychiatrie et de la santé mentale en Ile-de-France.



Le Centre a une capacité de lits permettant de recevoir une soixantaine de patients mais les restrictions d'admission imposées par l'ARS Centre, à causes des différentes mesures liées à la pandémie de Covid-19 (*chambres vides d'Unité Covid, distances de sécurité dans les chambres, les ateliers, etc...*) ont diminué la capacité d'accueil à une quarantaine de patients depuis 2 ans.

Profil des patients :

- La majorité des patients hospitalisés sont des hommes (84%) et seulement 16 % des femmes
- La majorité des patients est âgée de 40 à 49 ans ; mais les femmes sont plus âgées que les hommes



- Origine géographique en 2020 : La majorité (75 %) des patients réside dans la Région Centre, 6% viennent de l'Ile de France et 19 % des autres régions de France.
- La majorité (77%) des patients vit seule, seuls 23 % des patients sont en couple.
- La majorité (62 %) des patients a des enfants : surtout les femmes (71 %) et 61 % des hommes.

La patientèle est beaucoup plus poly-consommatrice qu'auparavant car même si l'alcool reste le principal produit (76%), elle associe plus souvent l'alcool aux produits illicites (*cannabis, cocaïne, héroïne*) et aux médicaments (*benzodiazépines et antalgiques opioïdes*) que par le passé.

C'est pourquoi, la patientèle est plus précaire qu'auparavant (65 % ont un niveau scolaire inférieur ou égal au CAP, 70 % ne travaillent pas, 30 % n'ont pas de logement, 50 % ont des revenus mensuels inférieurs à 1000 euros, 60 % n'ont plus de permis de conduire donc pas d'autonomie de déplacement,

67 % ont des problèmes judiciaires, 32% bénéficient de la CMU et 12% de mesures de protection juridique...).

Elle présente aussi des comorbidités somatiques (*digestives, cardio-pulmonaires, neurologiques*) et psychiatriques plus lourdes (*troubles anxieux, troubles de l'humeur, bipolarité, schizophrénie*) ; d'où une prise en charge toujours plus complexe pour les équipes soignantes.

Le Centre Malvau, recevant davantage de patients dépendants des opiacés depuis 2018, a ajouté aux ampoules de Narcan du sac d'urgence, un kit de naloxone nasal en 2018.

En 2019, plusieurs journées nationales et articles ont porté sur le thème de la crise des opioïdes (*USA, Canada*) connue depuis quelques années et l'augmentation des décès en France dans la majorité des cas, liée à la méthadone, à l'héroïne, à la buprénorphine et aux antalgiques opioïdes: FPEA - France Patients Experts Addictions le 4/09/19 avec témoignages de patients et d'intervenants des CARRUD, CEIP-Addictovigilance et Naloxone, LE FLYER 76 octobre 2019 « Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? ».

C'est pourquoi, il a été proposé à l'équipe soignante:

- Une formation sur la prise en charge de l'overdose aux opiacés avec mise à jour des connaissances liés à la naloxone et plus particulièrement le kit injectable actuellement disponible (*antagoniste non sélectif des opioïdes*) qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en mai 2019 et disponible en pharmacie depuis septembre 2019. Cette formation a eu lieu le 5 novembre 2019 et a été réalisée par le Directeur Scientifique du laboratoire qui le commercialise ;
- L'achat de kits naloxone injectable, prête à l'emploi, avec formation des infirmières par la cadre des IDEs, à l'utilisation du kit en cas de besoin ; achats décidés secondairement pour chaque patient sous traitement de substitution aux opiacés ou sous antalgiques opioïdes au long cours ;
- Une formation mise en place secondairement dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) par l'ensemble des IDEs, leur cadre et le médecin addictologue, pour expliquer à chaque patient qui va bénéficier d'un kit Prenoxad, avec un diaporama et un livret délivrés par le laboratoire :
 - comment reconnaître une overdose ?
 - que faire en cas d'overdose aux opiacés ?
 - informations nécessaires pour les services de secours (15/112) ?
 - que contient un kit de Prenoxad et comment l'utiliser ?
 - comment mettre la victime en Position Latérale de Sécurité ?
 - que faire quand la victime reprend connaissance ?
 - quel est le rôle de la carte patient ?

Depuis novembre 2019, tous les patients sous opiacés (*traitement de substitution aux opiacés ou sous antalgiques opioïdes au long cours*) reçoivent de leur IDE référente, la sensibilisation concernant le risque d'overdose, puis la formation concernant l'antidote injectable et son utilisation ; **le kit naloxone (intramusculaire) lui est remis le jour de sa sortie avec l'ordonnance du médecin addictologue et les conseils correspondants.**

15% des patients du Centre Malvau ont une prescription d'opioïdes (*TSO ou antalgiques*) et reçoivent systématiquement leur kit.

Les patients concernés sont bien informés sur les mésusages, les abus et les décès liés à l'usage des opiacés ; ils sont très motivés par cette sensibilisation et très reconnaissants envers l'équipe infirmière et le Centre Malvau de leur fournir formation et kit.



Commentaires et réflexions de la rédaction

Le Flyer a reçu avec un grand plaisir la proposition d'article du Dr Pascale Mardon.

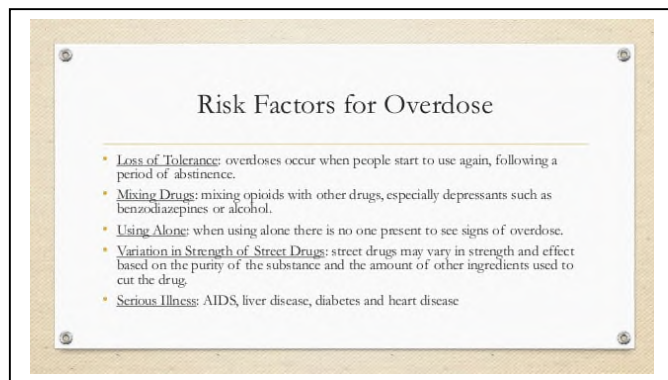
C'est à notre connaissance la première publication rapportant la remise systématique d'un kit naloxone en sortie de SSR-A, que nous appelons de nos vœux depuis plusieurs années.

Elle est systématique autant auprès des patients sous médicaments de substitution que pour des patients sous antalgiques opioïdes. Elle témoigne d'une volonté par les actes de réduire les risques de mort par overdose qui peut survenir dans ce contexte précis de sortie d'un lieu de soins résidentiel où la consommation a pu être considérablement réduite, voire amendée.

Effectivement, nous le savons depuis longtemps, dans les semaines qui suivent une réduction de la consommation d'opioïdes voire une abstinence, les usagers ayant perdu leur tolérance sont particulièrement exposés au risque d'overdose.

Il n'est donc pas étonnant que dans sa circulaire du 19 juillet 2019, la Direction Générale de la santé ait également proposé comme public prioritaire, parmi d'autres publics, « **les personnes devenues moins tolérantes aux opioïdes : usagers sortants de prison, sortants d'un sevrage (hospitalier ou ambulatoire), à l'arrêt d'un traitement de substitution.** ».

Ils nous arrivent probablement et à l'extrême de cibler pour la remise d'un kit naloxone, les usagers que nous considérons au premier regard comme les plus à risque, ceux qui s'injectent, ceux qui poly-consomment ou ceux qui prennent de grosses quantités d'opioïdes, licites (*MSO ou antalgiques*) ou illicites. C'est sans aucun doute ce qu'il y a à faire.



Mais, l'expérience acquise notamment au Royaume-Uni a montré que, même en cas de diffusion massive de kits naloxone (*près de 100 000 kits par an, loin des 15 à 20 000 kits en France*), il fallait toujours 'chercher l'aiguille dans une meule de foin', le patient ou usager qui ne nous saute pas aux yeux (« **Finding a needle in a haystack** », **take-home naloxone in England 2017/18**). On ne peut atteindre cet usager qu'en systématisant la diffusion des kits naloxone, pas en se focalisant sur ceux qui nous apparaissent comme étant les usagers les plus à risque.

A ce stade de la diffusion des kits naloxone en France, il faut probablement passer à la vitesse supérieure, **sans quoi elle sera inutile pour les usagers et vaine sur la courbe des décès par overdose**. Au-delà des usagers qui fréquentent les CAARUD, le public qui bénéficie aujourd'hui le plus facilement de la remise d'un kit, il faudrait désormais généraliser la remise d'un kit aux personnes suivantes.

- **En milieu pénitentiaire, et notamment pour les sortants.** Il n'est plus normal qu'un usager d'opiacés, sous MSO ou sevré, sorte de prison sans un kit naloxone, remis par des soignants avec l'éducation thérapeutique indispensable.
- **En milieu hospitalier.** Toute personne sortant des urgences (*après une hospitalisation pour une OD*), tout patient sortant d'un sevrage ou d'une hospitalisation, voire d'une consultation, avec un trouble lié à l'usage d'opioïde, doit lui aussi bénéficier de la remise d'un kit (*plutôt que d'une prescription, l'overdose pouvant malheureusement survenir avant la délivrance du kit en pharmacie*).
- **En médecine de ville,** où de nombreux patients sont suivis pour un traitement de substitution opiacée ou un traitement antalgique opioïde, notamment ceux avec des problématiques d'abus et d'addiction. Dans ce contexte, la prescription d'un kit est la seule solution, sauf à construire des solutions innovantes (*fournitures de kits par un CAARUD ou CSAPA partenaire par exemple*)

- **Dans les structures résidentielles et à leur sortie** pour les mêmes raisons qu'évoquées ci-avant, la perte de tolérance et la sensibilité accrue aux risques d'overdose fatale. A l'instar de l'expérience relatée par le Dr Pascale Mardon.

Il faut aussi s'appliquer des principes et adopter des stratégies qui, seules, peuvent permettre d'infléchir la courbe des décès par overdose.

Utiliser la métaphore de l'extincteur est une de ces stratégies

La prescription ou la délivrance d'un kit naloxone ne doit pas s'envisager comme celle d'un médicament qui répond habituellement au triptyque médecin-patient-pathologie ou symptôme. La naloxone est plus un antidote qu'un médicament.

Personne ne souhaite qu'il soit utilisé par le patient ou, plus souvent, par quelqu'un de son entourage. Comme un extincteur ou, pour rester dans le domaine médical, un défibrillateur, il doit être à disposition pour pouvoir être utilisé au cas où. Et s'il n'est pas utilisé, c'est tant mieux. Il faut accepter l'idée qu'il faille probablement diffuser des centaines de kits pour pouvoir sauver une seule vie et qu'ils arriveront à péremption avant usage (*et qu'il faudra alors les renouveler*).

La faible diffusion en France des kits naloxone auprès des usagers de drogue est en partie liée à la sous-estimation du risque d'overdose et parfois parce que le soignant n'a pas été confronté lui-même à une overdose. Attendre qu'un seul de ses patients décède d'une overdose pour délivrer des kits naloxone, c'est malheureusement trop tard pour celui-ci. Cela reviendrait à attendre un incendie pour se doter d'un extincteur, là où c'est utile.

La stratégie du 'bon samaritain'

Il n'est pas toujours facile de donner un kit naloxone à un usager, action qui le renvoie à sa consommation à risques, sa vulnérabilité, son statut de victime potentiel...

Dans certains pays, la stratégie du 'bon samaritain' a permis de lever cet obstacle. Pour ceux qui sont réticents à se voir délivrer un kit ou qui 'assurent' qu'ils vont faire attention, leur donner un kit pour qu'ils puissent sauver un autre usager (*au cas où*) est une bonne façon de s'assurer d'une diffusion communautaire. Qu'au final la naloxone soit utilisée pour eux-mêmes (*administrée par un tiers*) ou pour sauver un autre usager n'a pas d'importance.



En conclusion

La naloxone n'est pas un médicament nouveau ! Ce qui est nouveau, c'est le fait que sous la forme des kits commercialisés depuis peu, elle soit prête à l'emploi et qu'elle puisse être administrée par des non professionnels de santé.

Elle sort ainsi de sa réserve hospitalière et permet aux proches de patients exposés au risque d'overdose d'intervenir le cas échéant. Elle est d'un coup modique, un peu plus de 20 euros pour le kit intramusculaire actuellement seule forme disponible.

C'est un antidote efficace en cas de dépression respiratoire, conséquence d'une overdose et sauve des vies. A condition que les usagers, leur entourage ou tout témoin potentiel d'une overdose en soit doté.

Elle est aujourd'hui disponible partout, mais malheureusement pas toujours diffusée ou prescrite par ceux qui sont en capacité de la faire, souvent par méconnaissance.

Réflexions autour de trois cas-patients d'addiction au tramadol

Propos liminaire : Abandon du terme « toxicomane », de la responsabilité des professionnels travaillant en addictologie.

Dr Auriane POISSON, Reims (51)

Propos liminaire : L'abandon du terme « toxicomane », de la responsabilité des professionnels travaillant en addictologie

S'il y a bien une chose détestable, c'est entendre : « ahhh vous vous occupez des toxicos... », suivi de ce silence où se mêlent, peur, fascination et jugement. Non, nous ne nous occupons pas de « toxicos », nous soignons des personnes comme d'autres, des parents, des enfants, des frères, des sœurs, des amis qui souffrent d'addiction.

Nous travaillons en CSAPA et nous en sommes fiers car nous ne soignons pas des « toxicomanes », mais des personnes, des individus avec leurs histoires, leurs singularités et leurs diversités.

Nous sommes aussi là pour accompagner leur famille.

La toxicomanie enferme dans une case, colle une étiquette et stigmatise. L'addictologie, quant à elle, ouvre le champ des possibles, la voie des soins et du changement.

L'addictologie ne s'intéresse pas uniquement à un individu et à un produit, mais à un individu, à son environnement, à son histoire, à sa trajectoire de vie et à sa relation avec les substances psychoactives. Elle se pose également pour mission de réhabiliter les patients dans cette société qui les craint, les rejette, les juge et les marginalise.

Parlons de Monsieur Z qui, lors de notre première rencontre, s'applique à expliquer qu'il est consommateur d'héroïne et de cocaïne, qu'il est aussi un dealer bien connu de la cité et a donc un passé judiciaire. C'est son identité, ou plutôt l'identité dans laquelle il s'est enfermé et, à ce jour, c'est le seul statut que notre société veut bien lui offrir.

Quand nous comprenons ça, nous comprenons que sans les produits, il n'est rien, donc comment oser lui demander de changer, d'abandonner ses consommations et le deal ? S'il arrête, il n'est plus personne. Qu'allons-nous lui apporter en lui disant qu'il est toxicomane ? Valider sa croyance et donc renforcer son comportement de consommation ?

Nous sommes convaincus que pour l'aider, nous devons l'accompagner pour qu'il puisse retrouver qui il est vraiment, ou tout du moins, trouver ce qu'il a envie d'être : un mari ? un père ? un travailleur, un artiste, un passionné de musique, et pourquoi pas tout ça à la fois ?

Depuis quelques mois, il parvient à comprendre ce mécanisme, mais le deuil de cette identité de « n'être qu'un toxico » est difficile pour lui. Cependant, il sourit et apprécie quand est pointé son changement vestimentaire. Il quitte progressivement les appareils casquettes-baggy-sweat-shirt pour un jean et une chemise. Il prend davantage soin de lui, de sa santé, et réinvestit sa relation de couple. Il commence à se laisser que d'autres consommateurs donnent son nom aux forces de l'ordre à chaque garde à vue, pour donner un nom et être « relâché ». Il commence à se laisser d'être interpellé à la moindre suspicion, car il est maintenant bien identifié comme « *toxicomane* » par les forces de l'ordre. Il accepte de reprendre son suivi psychologique et de demander de l'aide à une assistante sociale.

Monsieur Z avance. Le chemin est long, il y a toujours des épisodes de consommations malgré la bonne observance de son traitement de substitution. Il n'est pas encore sorti de son addiction mais il est au travail. Notre métier d'addictologue, c'est de l'accompagner dans cette reconstruction et de l'aider à lever les verrous que la « toxicomanie » a posé sur son chemin.

Voilà pourquoi, entre autres, nous ne devons pas appeler nos patients « *toxicomanes* », mais personnes souffrant d'addiction. Ceci parce que nous croyons que personne ne mérite d'être résumé à un produit ou à un mode de consommation.

À l'heure actuelle, ces éléments de considération nous semblent primordiaux, surtout que la clinique de l'addiction aux opiacés évolue, en témoignent les cas de plus en plus fréquents d'addiction au tramadol. Ces patients sont, pour la plupart, insérés socialement, travaillent, ont une vie familiale. Ils ne se reconnaissent donc pas dans le terme stigmatisant de « *toxicomane* », et si ce terme apparaît dans le nom d'une structure de soins, cela peut freiner leur demande de soins addictologiques.

Addiction au tramadol

1. Définition

Le tramadol est un analgésique synthétique à action centrale avec un mécanisme d'action mixte. Il agit comme un faible μ -agoniste des récepteurs opioïdes et comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (1).

Ce traitement est indiqué dans la prise en charge de la douleur modérée à sévère chez l'adulte depuis les années 1970. Il est devenu un antalgique très populaire. Il est prescrit dans le cadre des douleurs post-opératoires, mais également dans le cadre de la prise en charge des douleurs chroniques et cancéreuses (2). Il est souvent préféré aux autres morphiniques du fait du moindre risque de dépression respiratoire (3).

Malgré son efficacité sur les douleurs, le tramadol peut entraîner de graves effets indésirables sur les plans neurologiques (*altérations de la conscience, convulsions*), psychiatriques (*confusions, hallucinations*) et gastro-intestinaux (*nausées, vomissements*). Des effets indésirables « inattendus » semblent également émerger : hyponatrémies, hépatites cholestatiques, syndromes sérotoninergiques. Le tramadol peut occasionner, en cas de surdosage, des syndromes sérotoninergiques (4,5).

2. Mésusage et dépendance

Par ailleurs, Le réseau français d'addictovigilance a mis en évidence, depuis de nombreuses années, l'augmentation de la consommation des médicaments opioïdes et de ses complications sanitaires.

Certaines populations semblent plus à risques de dépendance au tramadol, comme les personnes ayant un antécédent de dépendance aux opiacés (6).

De plus, l'absence de recommandations sur la prise en charge de la pharmacodépendance à ces médicaments (*diminution de dose, switch ou traitement de substitution aux opiacés (TSO)*) au regard de la consommation croissante, implique qu'un travail pluridisciplinaire sur le sevrage et la prise en charge de l'addiction pourrait aider les professionnels de santé et leurs patients (7).

Cette situation peut faire écho à la crise des opioïdes que traversent actuellement les États-Unis. Depuis les années 2000, il existe aux États-Unis une « crise des opioïdes ». Cette crise est définie par l'augmentation massive et sans précédent du nombre de décès par overdose d'opioïdes. La particularité de ces overdoses réside principalement dans l'implication d'opioïdes prescrits initialement à visée antalgique et secondairement, objets de mésusage, alors que les overdoses des années 80-90 impliquaient majoritairement l'héroïne. En Europe et en France, on observe également, mais dans une bien moindre mesure, une augmentation de la consommation des opioïdes forts et de la morbi-mortalité liée à leur prescription. Cette situation que l'on peut qualifier de préoccupante aujourd'hui, et non de crise comme aux États-Unis, nécessite une prise de conscience de tous en amont (*prescription rationnelle des opioïdes*) et en aval (*savoir reconnaître et prendre en charge l'addiction*) de la prescription d'opioïdes (8).

3. Clinique du sevrage tramadol

L'arrêt brutal du tramadol précipite un syndrome de sevrage opiacé et sérotoninergique (9).

Le sevrage tramadol se caractérise par les signes de sevrage habituels aux opiacés : tremblements, hypersudations, larmoiement, agitation, anxiété, douleurs, diarrhée. Mais également par des signes de sevrage plus atypiques : paresthésie, anxiété sévère, attaque de panique, irritabilité, paranoïa, confusion, hallucination (10).

4. Prise en charge de l'addiction au tramadol

La prise en charge de l'addiction au tramadol n'est, à ce jour, pas consensuelle et ne fait pas l'objet de recommandations. En effet, nous pouvons observer plusieurs méthodes de traitements et de schéma de substitution, d'après quelques cas décrits dans la littérature. Certains auteurs décrivent une substitution par buprénorphine/naloxone (11), par méthadone (12), ou buprénorphine sous forme de lyophilisat (13).

D'autres auteurs proposent un sevrage sans substitution, que cela soit progressif sur quatre jours en hospitalisation (14) ou un sevrage plus « brutal » avec hospitalisation prolongée sur plusieurs semaines avec traitement symptomatique par courte prescription de benzodiazépines, clonidine et vitamines (15).

5. Cas cliniques de trois patients suivis au CSAPA CAST de Reims

5.1. Cas clinique Monsieur A :

Anamnèse

Monsieur A est âgé de 38 ans. Il est adressé au CSAPA - CAST par le médecin de l'Association Addiction France (anciennement ANPAA) pour une addiction au tramadol.

Le patient consomme des médicaments antalgiques opiacés depuis cinq ans. Il n'y a pas d'autre antécédent addictologique. Il ne consomme aucune autre substance psychoactive.

Initialement, son médecin traitant lui a prescrit une association paracétamol-codéine pour des lombalgies. Il y a ensuite eu un switch pour une prescription de tramadol, selon le patient dans un contexte de crainte pour sa fonction hépatique.

Une dépendance au tramadol puis une addiction s'est installée.

Au moment de la première consultation, Monsieur A consomme 16 à 20 comprimés de tramadol LP 200 mg par jour, soit une posologie quotidienne de 3 200 mg à 4 000 mg par jour.

Monsieur A suit également un traitement antidépresseur par miansérine 50 mg, introduit et prescrit par son médecin traitant. Cet homme est inséré professionnellement et a un projet de reconversion professionnelle en cours. Il est divorcé et père de deux enfants.

Lors de notre première consultation, le patient décrit son épuisement psychique. Il est épuisé par son angoisse quotidienne : ne pas réussir à se procurer suffisamment de tramadol. Il doit consulter plusieurs médecins et falsifie des ordonnances. Il souffre également des effets indésirables du tramadol et redoute les répercussions somatiques de cette surconsommation. Il s'expose aux risques de surdosage, d'atteinte hépatique et de syndrome sérotoninergique dont le risque est majoré par la prise du traitement antidépresseur.

Choix du traitement de substitution opiacé

Monsieur A a déjà entrepris plusieurs tentatives de sevrages progressifs du tramadol, qui ont toutes échoué.

La sévérité de la dépendance aux opiacés du patient et la posologie quotidienne de tramadol à libération prolongée nous ont rapidement orientés vers la mise en place d'un traitement de substitution opiacé par méthadone, compte tenu du risque de précipiter un syndrome de sevrage si la buprénorphine avait été utilisée.

Cependant, l'introduction de méthadone exposait le patient à un plus grand risque de surdosage au moment de l'initialisation du traitement. Un travail d'information thérapeutique a donc été mené et un kit naloxone intramusculaire a été remis au patient.

À noter qu'un ECG a été réalisé et ne présentait aucune anomalie. Un bilan biologique a été prescrit au patient afin de rechercher des complications somatiques de cette addiction, mais il a toujours refusé de réaliser le prélèvement, redoutant les résultats.

Initiation du traitement par la méthadone

Les signes de sevrage sont apparus 35 heures après la dernière prise de tramadol. La méthadone a alors été introduite avec une titration prudente, afin de réduire le risque de surdosage compte tenu de la forme « libération prolongée » du tramadol, pour arriver à une posologie quotidienne de 20 mg par jour sur les quatre premiers jours d'initiation.

Les premières semaines se sont révélées compliquées pour le patient. Les affects étaient labiles (exaltation de l'humeur, volubilité et dispersion de la pensée, euphorie transitoire), laissant place par moment à une ambivalence par rapport au traitement de substitution. L'hypothèse d'un trouble bipolaire sous-jacent s'est posée ; mais éludée par la normalisation de la thymie après majoration du traitement antidépresseur (90 mg/j de miansérine) et de la posologie de la méthadone.

Le traitement par méthadone a été progressivement augmenté jusqu'à 55 mg en une prise par jour, suite à des surconsommations.

Évolution clinique

Avec neuf mois de recul, le patient reste très investi dans sa prise en charge thérapeutique et n'a pas repris de tramadol. Il est stabilisé à une posologie de 55 mg de méthadone sirop. Il n'y a aucun mésusage ni surconsommation de son TSO.

Il poursuit son travail psychothérapeutique à raison d'un entretien mensuel avec sa psychologue et il est suivi médicalement tous les 14 jours.

Le patient fait un bilan positif de ses soins, il ne s'épuise plus à rechercher des médecins, à rajouter frauduleusement des mentions « renouvelable » sur ses ordonnances. Il note une amélioration de sa concentration, une moindre irritabilité. Il a débuté sereinement sa reconversion professionnelle.

5.2. Cas clinique Monsieur B

Anamnèse

Monsieur B est âgé de 35 ans, il consulte au CSAPA – CAST pour une addiction au tramadol LP. Le patient s'est adressé à notre structure après avoir trouvé nos coordonnées sur internet.

Il est marié, père d'un enfant et en formation professionnelle à distance. Il présente un antécédent de consommation au THC, de l'âge de 16 à 25 ans. Il ne consomme actuellement aucune substance psychoactive.

Il présente une dépendance au tramadol LP depuis trois ans. Le tramadol a été initié dans un contexte de gonalgie, suite à un traumatisme articulaire. Le patient a pris conscience de son addiction lors d'une tentative d'arrêt brutal, après six mois de traitement.

La posologie quotidienne était de 800 mg en libération prolongée. Il parvient à diminuer sa posologie quotidienne à 400 mg, mais à chaque tentative de nouvelle diminution, il se confronte à un échec.

Choix du TSO

Devant un échec d'une tentative de sevrage progressif, l'introduction d'un TSO apparaissait alors nécessaire. Les différents TSO ont été présentés au patient. Le choix s'est orienté vers un traitement par buprénorphine, qui présentait l'avantage d'avoir un cadre de prescription moins contraignant que la méthadone. Cependant, il était nécessaire de prendre en compte et d'expliquer au patient le risque de précipiter un syndrome de sevrage lors de l'initialisation.

Initialisation du TSO

Pendant le premier confinement lié à la crise de la Covid-19 en mars 2020, une première tentative d'initiation du traitement par buprénorphine a été réalisée mais elle fût compliquée, avec une précipitation d'un syndrome de sevrage opiacé. Devant les difficultés de prise en charge en lien avec le confinement, l'introduction du TSO a été temporisée.

Le tramadol a donc été maintenu, à une posologie quotidienne de 600 mg/jour pendant toute la période de confinement, tout en gardant pour objectif une réduction des risques et la mise sous TSO.

Le patient gardant un sentiment d'échec et décrivant l'inconfort en lien avec la galénique de la buprénorphine en forme sublinguale (*goût, durée de dissolution*), il lui a été proposé d'initier un traitement par buprénorphine orodispersible.

Afin de limiter le risque de précipiter un syndrome de sevrage, un relais de la forme LP du tramadol vers une forme à libération immédiate (LI) a été réalisé : J-3 : 400mg de tramadol LI, J-2 : 300 mg, J-1 : arrêt du tramadol.

Le traitement par buprénorphine orodispersible a été débuté à la posologie de 2 mg, avec titration progressive par paliers de 2 mg supplémentaires. Neuf jours après le début du traitement, la posologie était stabilisée à 16 mg/jour.

En revanche, le patient présentait une irritabilité en faveur d'un sevrage sérotoninergique. Un traitement par antidépresseur est alors initié par mirtazapine, associé à une prescription d'hydroxyzine. Le but étant d'éviter la prescription de benzodiazépine, du fait du risque de pharmacodépendance et du risque d'interaction avec le TSO.

Deux semaines après l'introduction de l'antidépresseur, le patient décrit une nette amélioration clinique, mais il décrit des effets indésirables attribuables à la mirtazapine. Un switch vers la sertraline est réalisé, dont la posologie a progressivement été augmentée jusqu'à 100 mg/jour.

Evolution clinique

Par la suite, il n'y a eu aucun mésusage de son traitement. Monsieur B ne présente aucun effet indésirable. La stabilisation se consolide et son discours à propos de son addiction est clair et sans ambivalence. Il fait un bilan positif de la mise en place du TSO et pointe spontanément tous les bénéfices obtenus depuis qu'il a arrêté le tramadol : disparition de l'angoisse permanente de recherche de traitement, ne falsifie plus d'ordonnance, arrêt de l'hypersudation et de la constipation. Sa concentration et ses facultés cognitives se sont améliorées, il a réussi sa formation professionnelle à distance.

Le patient est suivi médicalement une fois par mois. Il a pour objectif de réaliser une baisse progressive de la buprénorphine, même s'il présente une appréhension à réaliser cette diminution. Un accompagnement psychologique lui a été proposé à plusieurs reprises mais il refuse, argumentant qu'il n'en ressent pas le besoin.

Sept mois après l'initiation de la buprénorphine orodispersible, une première baisse de posologie de 2 mg a été réalisée et bien tolérée par le patient.

5.3. Cas clinique Monsieur C

Anamnèse

Monsieur C a pris rendez-vous de lui-même au CSAPA – CAST sur les conseils d'un ami. Il ne rapporte aucun antécédent somatique, psychiatrique ni addictologique. Il est inséré professionnellement avec un poste à responsabilités et souhaite rester discret au sujet de sa pathologie addictive. Il est marié et père de famille.

Le traitement par tramadol a été instauré il y a 12 ans dans le cadre d'une prise en charge de douleurs rachidiennes. La dépendance puis l'addiction se sont progressivement installées. Il est déjà parvenu à arrêter ses consommations sans accompagnement spécialisé pendant un an, mais a repris ses consommations et est actuellement à une posologie de 500 mg de tramadol LP par jour.

Du fait d'un refus de son médecin de renouveler son traitement, il a falsifié des ordonnances. Il a également acheté de la méthadone de rue de manière ponctuelle à une posologie de 10 mg.

Dans un premier temps, et avant de construire un projet de soins et d'accompagnement, son traitement par tramadol lui est renouvelé sur une ordonnance sécurisée et un contact est pris avec la pharmacie qui assurera la délivrance hebdomadaire. Il est ensuite envisagé avec le patient, soit de réaliser un sevrage progressif, soit d'introduire un TSO.

Evolution clinique

Le suivi fut compliqué du fait de la situation de premier confinement dû à la crise de la COVID 19. Le patient présente un discours addictologique teinté d'ambivalence. Il ne parvient pas à diminuer progressivement les posologies de tramadol et appréhende également la mise en place d'un TSO à cause de la connotation « toxicomane » de ce type de traitement.

Un accompagnement psychologique lui est proposé, mais le patient le refuse, ne pensant pas en avoir besoin. Au fil des entretiens, le discours devient plus clair, et l'objectif d'arrêt des consommations de tramadol semble s'affirmer.

Finalement, lors de l'avant-dernière consultation, le patient rapporte qu'il a arrêté le tramadol depuis trois jours. Il s'est automédiqué avec du diazépam afin de contenir les signes de sevrage. Le risque de dépendance et d'addiction aux benzodiazépines lui est rappelé.

Un rendez-vous deux semaines plus tard lui est proposé. L'arrêt des consommations de tramadol était toujours effectif. Le patient annula par la suite ses prochains rendez-vous, en précisant qu'il ne ressentait plus le besoin de poursuivre son suivi.

6. Discussion

Tramadol, un enjeu de santé publique

À la lumière des données pharmacologiques, épidémiologiques et cliniques que nous avons pu recenser, le potentiel addictogène du tramadol est évident.

Par ailleurs, ce médicament présente un risque important d'effets indésirables, ainsi qu'un risque d'overdose (16) impliquant un risque de décès. Dans ce contexte, la large délivrance de la naloxone semble de plus en plus indispensable, afin d'éviter les décès par overdose (17). C'est en ce sens que nous devons suivre les recommandations en termes de prévention et de réduction des risques, et contribuer à la large diffusion de la naloxone auprès de nos patients.

Questionnement sur le mode de prise en charge et sur l'accueil des patients présentant une addiction au tramadol

Les trois cas cliniques présentés posent la question de la prise en charge de l'addiction au tramadol mais questionnent également le « type » de profils de ces patients. En effet, il est intéressant de souligner que la dépendance aux opiacés peut concerner chaque sujet de la population générale. Nous avons vu que deux des trois patients étaient des hommes qui ne présentaient aucun antécédent addictologique (le troisième présentait un antécédent de consommation au THC ancienne et résolue). Ils étaient tous les trois pères de famille, et bien insérés socialement et professionnellement.

Les traitements de substitution ne sont plus réservés aux seuls consommateurs d'héroïne. Ceci a un impact sur la prise en charge de ces patients devenus dépendants puis addicts à un médicament, au départ prescrit par un médecin et délivré par une pharmacie, avant de devenir une substance psychoactive mésumée, objet de falsification d'ordonnance ou de deal dans la rue.

Les trois patients ont d'ailleurs pu verbaliser leurs difficultés à venir demander de l'aide auprès d'une structure qui a la réputation de prendre en charge les « toxicomanes ». De même qu'il leur est difficile d'accepter la mise en place d'un traitement « traditionnellement » indiqué pour une substitution d'une dépendance à l'héroïne.

Il est donc indispensable que notre société progresse dans l'arrêt de la stigmatisation des personnes souffrant d'addiction.

Par ailleurs, l'utilisation d'une forme lyophilisat de buprénorphine orodispersible, plus récente sur le marché pharmaceutique, permet d'éviter la prescription de formes sublinguales de buprénorphine plus connues ou de méthadone qui stigmatisent les patients souffrant de dépendance aux opiacés, ces médicaments étant connotés « *patient toxicomane* ». Cette spécialité pharmaceutique présente un confort pour le patient : sa dissolution est plus rapide et le goût est décrit comme plus agréable par les patients. Néanmoins, les baisses de posologies seront peut-être plus compliquées par les deux seules posologies existantes : 2 et 8 mg.

À ce jour, les structures d'addictologie ambulatoire comme les CSAPA semblent les plus adaptées pour répondre à cette demande de soins dont nous pouvons redouter une majoration de la prévalence dans les prochaines années. Une prise en charge multidisciplinaire apparaît comme indispensable pour accompagner ces patients.

Par ailleurs, il n'existe actuellement aucune recommandation validée pour la prise en charge de la dépendance au tramadol. Ceci impose à chaque professionnel de s'adapter en fonction de la demande du patient, de la clinique addictologique ainsi que des moyens thérapeutiques dont il dispose.

Concernant la prise en charge pharmacologique, il faut souligner le caractère complexe dû au profil pharmacologique du tramadol : il a une action, à la fois sur le système opiacé, mais également sur le système sérotoninergique. Il semble donc parfois nécessaire de réaliser une co-prescription TSO et antidépresseur de type inhibiteur de recapture de la sérotonine ou inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Concernant le choix du TSO, la réflexion doit s'articuler autour de la posologie de tramadol, des médicaments associés, des antécédents du patient et doit prendre en compte le risque de précipitation du syndrome de sevrage opiacé lors de l'initiation d'un traitement par buprénorphine et, d'un autre côté, le risque majoré de surdosage avec une prescription de méthadone.

Nécessité d'une prise de conscience du risque d'addiction au tramadol lors de la primo-prescription et de la mise en place de moyens de prévention primaire et secondaire

La prescription de tramadol a été banalisée et a exposé un grand nombre de patients au risque de dépendance et d'addiction. Ayant maintenant conscience de ce risque, il semble indispensable que le patient en soit informé lors de la primo prescription de ce traitement.

En effet, les trois patients présentés en cas clinique dans cet article ont confié ne pas avoir été informés de ce risque, et ont précisé que s'ils en avaient été informés, soit ils auraient refusé de prendre ce traitement, soit ils auraient été plus vigilants sur la durée de la prise de ce traitement.

Les médecins sont, quant à eux, souvent mal informés du potentiel addictogène du tramadol, ce qui entraîne un manque de vigilance et de surveillance de leur prescription de tramadol. Il serait donc nécessaire d'améliorer la formation des professionnels de santé dans le domaine de l'addictologie.

C'est en effet l'une des pistes de prévention primaire qui pourrait être mise en place, afin d'éviter le développement de l'addiction au tramadol.

Dans ce sens, une lettre « d'informations – sécurité patients » a été adressée, le 20 janvier 2021, aux professionnels de santé par l'ANSM pour les informer de la limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines du tramadol, depuis le 15 avril 2020. Elle rappelle également les points de vigilance lors de la prescription du tramadol.

De plus, une prise de conscience des risques de surdosage lié à ce traitement est nécessaire. En effet, les conséquences d'un surdosage (*overdose, syndrome sérotoninergique, répercussion cardiaque et hépatique, etc.*) peuvent être létales. Il est donc indispensable de sensibiliser les professionnels de santé, les patients et leur entourage à la prévention et à la réduction des risques, et notamment à l'utilisation des kits naloxone.

BIBLIOGRAPHIE

1. An D, Ge B, Rk L, Ec S. Discriminative stimulus effects of tramadol in humans [Internet]. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2011 [cited 2020 Nov 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21467190/>
2. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A Risk-Benefit Assessment of Tramadol in the Management of Pain. *Drug Saf*. 1996 Jul 1;15(1):8–29.
3. Cossmann M, Kohnen C, Langford R, McCartney C. Tolérance et sécurité d'emploi du tramadol. *Drugs*. 1997 Jun 1;53(2):50–62.
4. Moulis F, Rousseau V, Abadie D, Masmoudi K, Micallef J, Vigier C, et al. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2011–2015 de pharmacovigilance en France. *Therapies*. 2017 décembre;72(6):615–24.
5. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med*. 2018 Nov 1;131(11):1382.e1–1382.e6.
6. Zm L, Wh Z, Z L, Y M, Zh R, Jq C, et al. Drug dependence and abuse potential of tramadol [Internet]. *Zhongguo yao li xue bao = Acta pharmacologica Sinica*. 1999 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10437125/>
7. Lacroix C, Spadari M, Pochard L, Frauger E, Micallef J. Dépendance aux antalgiques et antitussifs opioïdes : état des lieux et modalités de prise en charge. *Therapies*. 2018 décembre;73(6):568–9.
8. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? *Rev Médecine Interne*. 2019 juin;40(6):389–94.
9. K M, Ak C, Ma K, K B, Jd S, R R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse [Internet]. *Anesthesia and analgesia*. 2017 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861439/>
10. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar 1;111:443–51.
11. Cupples N, Moore TA. A case of tramadol dependence and successful treatment with buprenorphine/naloxone. *Ment Health Clin*. 2013 Dec 1;3(6):283–5.
12. Leo RJ, Narendran R, DeGuiseppe B. Methadone detoxification of tramadol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2000 Oct 1;19(3):297–9.
13. Addiction aux opioïdes antalgiques et traitement de substitution par la buprénorphine [Internet]. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/buprenorphine-hd/974-addiction-aux-opioides-antalgiques-et-traitement-de-substitution-par-la-buprenorphine.html>
14. Ojha R, Bhatia SC. Tramadol Dependence in a Patient With No Previous Substance History. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 [cited 2020 Oct 23];12(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882815/>
15. Prakash J, Saini R. Tramadol Dependence: A Case Report. *Med J Armed Forces India*. 2010 Jan;66(1):93–4.
16. H K, G AT, Gh D, S SS, A A, R A. Tramadol half life is dose dependent in overdose [Internet]. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2015 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888861/>
17. Mégarbane B. Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. *Bull Académie Natl Médecine*. 2016 avril;200(4):843–56.