

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation de la validité de l'échelle ORT pour prédire le risque de mésusage du tramadol par le patient lorsqu'il est prescrit par des médecins généralistes libéraux dans le Nord-Pas-de-Calais dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses : une étude observationnelle rétrospective.

Présentée et soutenue publiquement le 20 novembre 2023 à 18H
au Pôle Formation
par **Coline CABAL**

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :
Monsieur le Docteur Ludovic WILLEMS
Monsieur le Docteur Damien SCLIFFET

Directeur de thèse :
Madame le Docteur Laure-Hélène ROUSSEAU

Travail en collaboration avec l'URC du CH de Roubaix

AVERTISSEMENT :

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTES DES ABRÉVIATIONS

ACE	Adverse childhood experience
ASE	Abus sexuels pendant l'enfance
CH	Centre hospitalier
CYP	Cytochrome
DDJ	Dose définie journalière
DIRE	Diagnostic, Intractability, Risk, Efficacy
DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
HAS	Haute Autorité de Santé
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IRSN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MSU	Maître de stage universitaire
OFMA	Observatoire Français des Médicaments Antalgiques
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ORT	Opioid Risk Tool
ORTm	Opioid Risk Tool modifié
POMI	Prescription Opioid Misuse Index
SOAPP - R	Screen and Opioid Assessment for Patients with Pain - Revised
TUO	Trouble de l'usage d'opioïde
URC	Unité de recherche clinique

TABLE DES MATIERES

RESUME	8
INTRODUCTION	9
I - Tramadol	9
A. Epidémiologie	9
1) Morbi-mortalité	9
2) Prescription et mésusage	9
B. Propriétés pharmacologiques	10
II - Mésusage	11
A. Définitions	11
B. Mesures pour limiter le mésusage	12
C. Echelle POMI 5 F	13
D. Echelle ORT	13
III - Objectifs de l'étude	14
A. Objectif principal	14
B. Objectifs secondaires	14
IV - Rationnel de l'étude	14
A. Objectif principal	14
B. Objectifs secondaires	16
1) Modification de l'item sur les abus sexuels pendant l'enfance	16
2) Impact de l'indication du tramadol sur le risque de mésusage	17
3) Applicabilité de l'échelle ORT selon les médecins généralistes	18
METHODE	19
I - Type d'étude	19
II - Population	19
A. Critères d'inclusion et d'exclusion	19
B. Recrutement des patients et des médecins généralistes	20
C. Inclusion des patients	21
III - Questionnaires	21
A. Questionnaires à destination des patients	21
B. Questionnaires à l'intention des médecins généralistes	22
IV - Critères de jugement	22
A. Principaux	22
B. Secondaires	22
V - Traitements des données	22
A. Recueil	22

B.	Analyse.....	23
C.	Déclarations légales.....	23
RÉSULTATS	24	
I -	Population	24
A.	Médecins généralistes	24
B.	Patients.....	25
II -	Objectif principal	27
III -	Objectifs secondaires.....	29
A.	Modification de l'item sur les ASE	29
B.	Impact de l'indication du tramadol sur le risque de mésusage	30
C.	Applicabilité de l'échelle ORT selon les médecins généralistes	31
DISCUSSION.....	32	
I -	Analyse des résultats	32
A.	Objectif principal	32
B.	Objectifs secondaires.....	32
II -	Validité interne	33
A.	Significativité, puissance et faisabilité	33
B.	Biais.....	34
1)	De sélection	34
2)	De classement.....	35
3)	De confusion :	36
III -	Validité externe	37
A.	Générale.....	37
B.	Transposabilité des résultats à l'échelle nationale	38
C.	Echelle ORT	39
D.	Item sur les violences	39
E.	Impact de l'indication sur le risque de mésusage	41
F.	Applicabilité de l'échelle ORT selon les médecins généralistes	42
IV -	Perspectives et limites	43
A.	Le cas particulier de la dépression.....	43
B.	Etudes de validation.....	44
CONCLUSION.....	45	
BIBLIOGRAPHIE	46	
ANNEXES	57	

Listes des tableaux :

Tableau 1	Caractéristiques des médecins généralistes et de leurs cabinets.....	25
Tableau 2	Caractéristiques épidémiologiques des patients.....	26
Tableau 3	Caractéristiques du traitement.....	27
Tableau 4	Comparaison du score ORT en fonction du POMI 5F.....	27
Tableau 5	Comparaison du score ORT modifié en fonction du POMI 5F.....	29
Tableau 6	Motif de prescription en fonction de l'échelle POMI 5F.....	30
Tableau 7	Comparaison des outils d'évaluation des risques de comportements aberrants dans les traitements par opioïdes au long court.....	42

Listes des figures :

Figure 1	Décès liés au tramadol, enquête d'addictovigilance, DRAMES 2018.....	9
Figure 2	Evolution de la consommation des principaux opioïdes faibles, en ville, en France, entre 2006 et 2017.....	10
Figure 3	Illustration du mésusage et des troubles liés à l'usage, basée sur le référentiel de psychiatrie et d'addictologie.....	11
Figure 4	Proposition d'algorithme de prise en charge pour la primo-prescription et le renouvellement des médicaments opioïdes, basée sur les recommandations de la HAS.....	11
Figure 5	Les principaux antalgiques opioïdes consommés en France en 2017.....	16
Figure 6	Diagramme de flux du recrutement des médecins généralistes.....	24
Figure 7	Diagramme de flux de l'étude.....	25
Figure 8	Courbe ROC de l'échelle ORT.....	28
Figure 9	Courbe ROC de l'ORT modifié.....	29
Figure 10	Carte de la prévalence de la prise en charge des troubles addictifs en France.....	38
Figure 11	Effectifs et proportions de victimes de violences avant l'âge de 15 ans....	40
Figure 12	Effectifs et proportions de victimes de violences commises par partenaire après 15 ans.....	41
Figure 13	Effectifs et proportions de victimes de violences commises par non partenaire après 15 ans.....	41

RESUME

Contexte : En France, depuis plus de 15 ans, les prescriptions de tramadol et les décès en lien avec son abus sont en augmentation. En 2022, la HAS cite le score ORT comme un outil d'évaluation intéressant avant la primo-prescription de médicaments opioïdes. Or cette échelle n'est pas validée en France et les résultats sur sa validité à l'international sont très contrastés.

Objectifs : Cette étude a pour objectif principal de vérifier la validité de l'échelle ORT pour prédire le risque de mésusage du tramadol. L'évaluation porte également sur l'intérêt d'une modification de l'item sur les ASE, les indications augmentant le risque de mésusage et l'applicabilité de l'échelle selon les médecins généralistes.

Méthode : Il s'agit d'une étude quantitative, observationnelle, rétrospective et multicentrique. Les participants ont été inclus par des médecins généralistes installés en libéral dans le Nord-Pas-de-Calais à partir de leurs patientèles du 20 janvier au 31 août 2023. Les patients devaient prendre du tramadol depuis au moins 90 jours dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses. L'évaluation s'est faite à travers un double questionnaire comprenant le score ORT et l'appréciation du risque de mésusage via l'échelle POMI 5F.

Résultats : Le score ORT a démontré une bonne valeur prédictive du risque de mésusage du tramadol avec une association significative. La spécificité était de 88.1% pour une sensibilité de 56%. 2/3 des médecins généralistes considéraient que cette échelle était utilisable en pratique quotidienne. En revanche, il n'est pas possible de trancher sur la plus-value du score ORT modifié ou sur les indications augmentant le risque de mésusage car l'échantillon est trop restreint (67 patients).

Conclusion : Les résultats de cette étude vont dans le sens des recommandations de la HAS avec une bonne performance du score ORT pour prédire le risque de mésusage du tramadol. La meilleure option pour améliorer encore la sensibilité de l'échelle parait être l'exclusion des patients prenant du tramadol dans le cadre de leur fibromyalgie.

INTRODUCTION

I - Tramadol

A. Epidémiologie

1) Morbi-mortalité

En France, entre 2000 et 2017, le nombre d'hospitalisations et de décès liés à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus par prescription médicale a fortement augmenté pour atteindre quatre décès par semaine en 2015 (1). La proportion des cas de décès imputables à l'abus de tramadol n'a cessé de croître de 2013 à 2018 (2). En 2021, il était le deuxième médicament opioïde (hors traitements substitutifs aux opiacés) impliqué dans les décès liés aux abus (3).

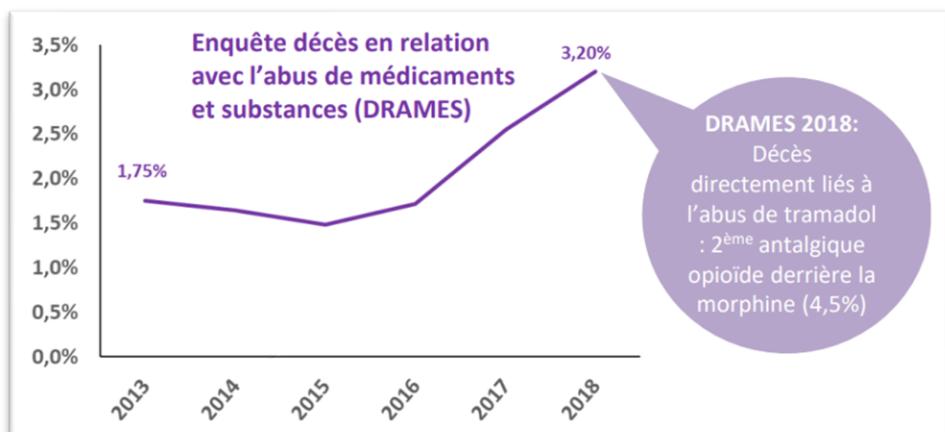


Figure 1 : Décès liés au tramadol, enquête d'addictovigilance, DRAMES 2018 (4, 5)

2) Prescription et mésusage

Le tramadol est commercialisé en France comme médicament depuis 1997 et fait l'objet d'un suivi national d'addictovigilance depuis 2010 (6 – 7). Entre 2013 et 2018, on retrouve à la fois un doublement du nombre d'usagers consommant du tramadol pris en charge dans des structures spécialisées en addictologie et un doublement des notifications pour usage problématique (5). Malgré cela, il reste le

traitement opioïde le plus prescrit en France avec une augmentation de 68% entre 2006 et 2017, liée exclusivement à l'augmentation des prescriptions en médecine de ville (8).



Figure 2 : Evolution de la consommation des principaux opioïdes faibles, en ville, en France, entre 2006 et 2017 (8)

B. Propriétés pharmacologiques

Ce médicament a des caractéristiques pharmacologiques atypiques pour un antalgique de palier 2 (classification OMS). En effet, il a un double mécanisme d'action synergique, l'un, opioïde, en étant agoniste partiel et non sélectif des récepteurs μ et l'autre, non opioïde, par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (9 – 16).

D'un point de vue pharmacocinétique, il est métabolisé par le cytochrome P450 2D6, ce qui confère à ses effets une variabilité interindividuelle en fonction du profil de métabolisation des patients (9, 17, 18).

Ces deux particularités pourraient modifier le profil des personnes qui mésusent avec potentiellement une surreprésentation des patients avec des troubles de l'humeur ainsi que des patients métaboliseurs rapides, sachant que la proportion de métaboliseurs rapides varie en fonction des ethnies (19 – 25).

II - Mésusage

A. Définitions

Pour bien repérer le mésusage, il faut d'abord le définir. Dans le référentiel de psychiatrie et d'addictologie, lorsqu'il concerne les substances psychoactives, il est défini comme « *toute conduite de consommation d'une ou plusieurs substances psychoactives caractérisée par l'existence de risques et/ou de dommages et/ou de dépendance* » (26). Cette caractérisation inclut donc les troubles liés à l'usage répondant à des critères diagnostiques précis contenus dans le DSM-5, mais aussi l'usage à risque (27) (annexe 1). Ce dernier usage est plus proche du facteur de risque que de la « condition médicale » ce qui peut rendre ses contours flous (26). Cette définition est plutôt utilisée pour les substances psychoactives non médicamenteuses, mais les troubles liés à l'usage sont un terme également employé pour les médicaments et, particulièrement, les opioïdes.

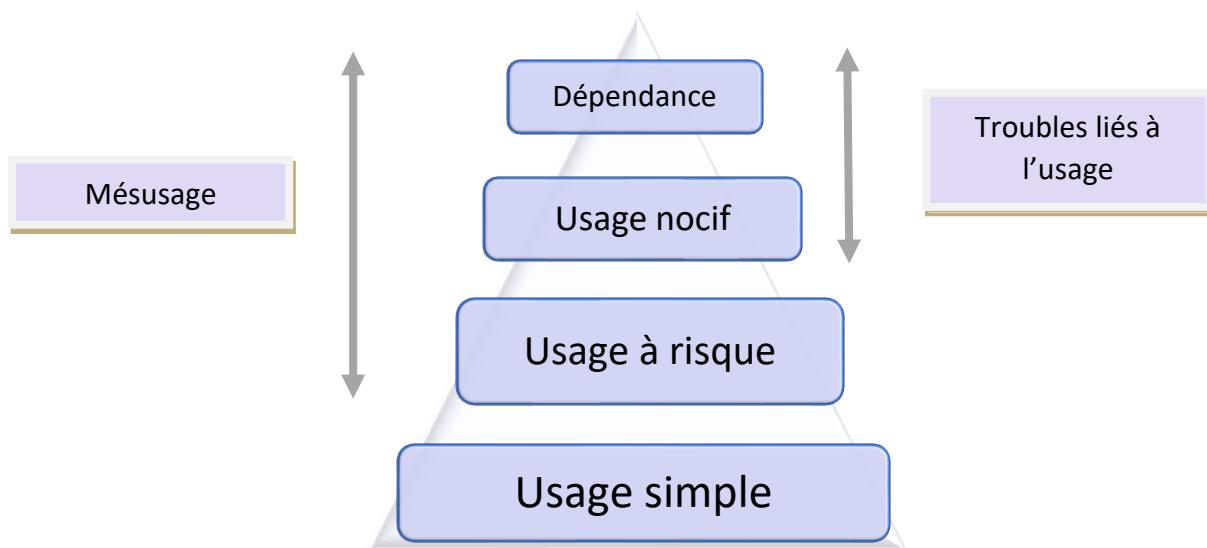


Figure 3 : Illustration du mésusage et des troubles liés à l'usage, basée sur le référentiel de psychiatrie et d'addictologie (26)

Dans le cas spécifique des substances médicamenteuses, les considérations sont surtout règlementaires. La définition du mésusage est ainsi notifiée dans le code de la santé publique comme « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* » (28). Bien

que d'apparence simple, définir le mésusage par ce qu'il n'est pas (l'absence de conformité) ouvre le champ à une infinité de possibilités de mésuser, autant pour le patient que pour les autres acteurs aboutissant à la prise du médicament (médecins, pharmaciens, infirmiers ...).

Ainsi, l'absence de définition avec un contour précis rend complexe l'élaboration d'un gold standard.

B. Mesures pour limiter le mésusage

Devant les données statistiques soulignant les liens entre tramadol, mésusage et mortalité, des recommandations de bonnes pratiques et des outils ont vu le jour ces dernières années.

En avril 2020, la durée maximale de prescription du tramadol par voie orale sur une même ordonnance a été limitée à 12 semaines (29, 30). En 2022, la HAS a recommandé de rechercher un risque de trouble de l'usage d'opioïde avant la première prescription et le renouvellement des médicaments opioïdes. Elle propose respectivement comme support le score ORT et le POMI 5 F (31 – 33).

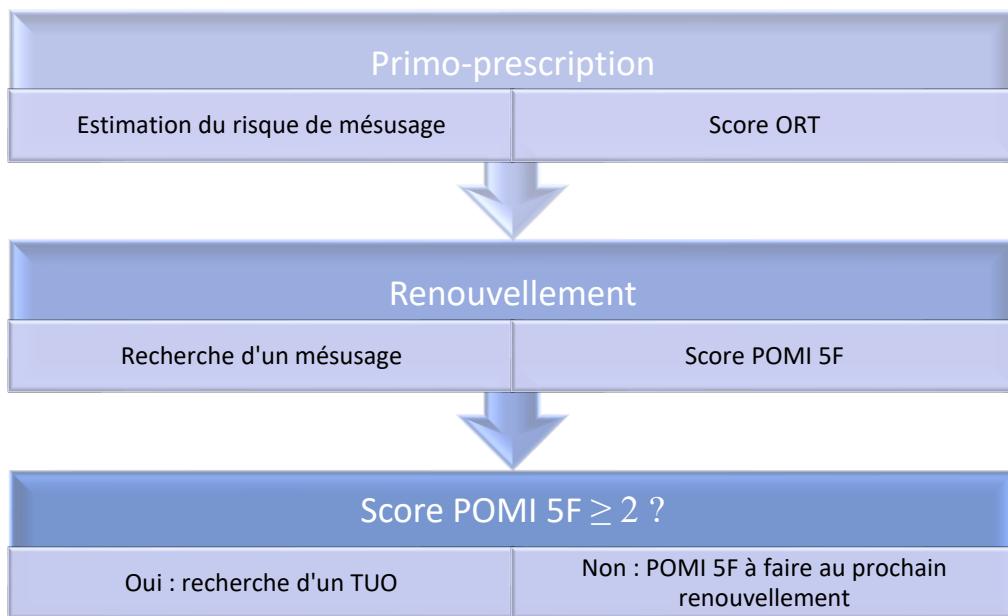


Figure 4 : Proposition d'algorithme de prise en charge pour la primo-prescription et le renouvellement des médicaments opioïdes, basée sur les recommandations de la HAS (31)

C. Echelle POMI 5 F

L'échelle POMI a été créée aux Etats Unis en 2008 pour évaluer le mésusage des opioïdes chez les patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses. Contrairement au DSM-5 qui est plus complexe d'utilisation, cette échelle est rapide à passer, adaptée aux soins primaires et peut être utilisée en auto-évaluation (34).

En 2022, une version franco-européenne a été validée avec quelques modifications et porte le nom de POMI 5F (annexe 2). Dans cette étude, l'échelle a été testée avec pour gold standard le DSM-5 et a obtenu une sensibilité de 0,95 pour un seuil de positivité à 2/5 (33).

Ainsi, lors d'une consultation de renouvellement de traitements opioïdes, en cas de score POMI 5F ≥ 2 , un TUO est à rechercher, et en cas de forte suspicion, une confirmation diagnostique pourra être réalisée à l'aide du DSM-5.

D. Echelle ORT

La seconde échelle inscrite dans les dernières recommandations de la HAS est l'Opioid Risk Tool (31, 32) (annexe 3). Elle se veut prédictive du risque de mésusage des opioïdes (35 – 37). Tout comme le POMI 5F, elle s'adresse aux patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses. Avec ses 5 items et sa simplicité d'utilisation, elle est particulièrement adaptée à une utilisation en soins primaires (32, 35).

Bien que considérée comme ayant une bonne validité par l'American Pain Society et étant citée dans les dernières recommandations de la HAS, les résultats sur sa pertinence sont contradictoires, elle a été élaborée à partir de patients consultants dans un seul centre de la douleur aux Etats-Unis et tous les antalgiques opioïdes ont été étudiés simultanément (31, 32, 38 – 45).

III - Objectifs de l'étude

A. Objectif principal

Nous allons évaluer dans cette étude la validité de l'échelle ORT pour prédire le risque de mésusage du tramadol par le patient lorsqu'il est prescrit pour des douleurs chroniques non cancéreuses par des médecins généralistes installés en libéral.

B. Objectifs secondaires

Nous étudierons secondairement l'interchangeabilité de l'item « antécédents d'abus sexuels pendant l'enfance » avec celui de « victime de violences ou d'abus actuel(les) ou passé(es) », l'impact de l'indication du tramadol sur le risque de mésusage, et l'applicabilité de l'échelle ORT selon les médecins généralistes.

IV - Rationnel de l'étude

A. Objectif principal

L'échelle ORT fait partie intégrante de la stratégie de la HAS pour favoriser le bon usage des opioïdes, mais elle n'est pas validée en France (30). Sa validation fait d'ailleurs partie des objectifs listés par le ministère des solidarités et de la santé (37).

L'étude préliminaire de validation du score ORT s'est déroulée il y a 18 ans aux Etats Unis. Depuis, des études de réévaluation ont été menées, notamment dans d'autres pays, mais les résultats sont très contrastés (32, 39 – 45). Après analyse, cela revient notamment aux deux éléments suivants :

- Des biais de classement entre patients mésuseurs et non mésuseurs dus à différentes méthodes d'évaluation de l'échelle. Ceci est notamment dû au fait qu'il n'existe pas d'authentique gold standard pour diagnostiquer le mésusage car sa définition est trop large.
- Une grande variabilité de la population source, ce qui est particulièrement délétère lorsque le score s'établit justement à partir des caractéristiques de cette population.

Pour atténuer cette double problématique, deux décisions ont été prises pour cette étude :

- Le score ORT sera testé à travers l'algorithme de prise en charge proposé par la HAS, le gold standard choisi est donc le POMI 5 F. Aucune étude n'a utilisé précédemment cette échelle dans ce contexte, en lien, notamment, avec sa validation récente.
- Le recrutement des patients devra être réalisé exclusivement en cabinet de médecine générale car les prescriptions de médicaments opioïdes sont majoritairement rédigées par des médecins généralistes, le score ORT est surtout destiné aux soins primaires, et il est très probable qu'en médecine générale, les patients concernés présentent des caractéristiques testées dans le score ORT différentes des personnes consultant en centres de la douleur ou en structures d'addictologie (31, 46). De plus, les conditions de passation de cette échelle influence sa performance avec une meilleure valeur prédictive lorsqu'elle est remplie avec le dossier médical ou avec un clinicien, qu'en auto-questionnaire (40, 47). On peut même supposer une amélioration supplémentaire lorsque c'est le médecin généraliste qui est le clinicien en question, par meilleure connaissance du patient et de sa famille.

L'étude initiale, ainsi que les suivantes, ont étudié l'ensemble des médicaments opioïdes simultanément. Or leur consommation est variable en fonction des pays et des époques, avec notamment une prépondérance de l'utilisation de l'oxycodone en 2005 aux Etats Unis alors qu'en France, c'était le tramadol qui était le plus prescrit en 2017 (8, 48).

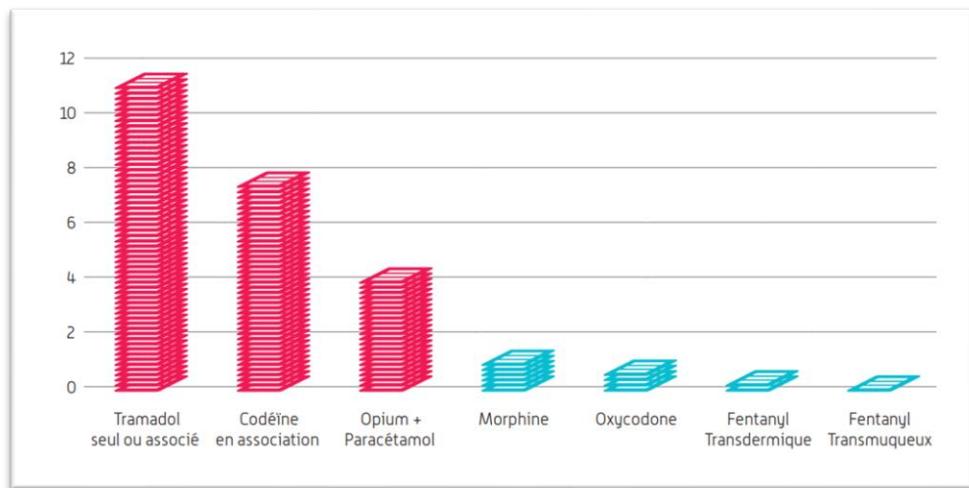


Figure 5 : Les principaux antalgiques opioïdes consommés en France en 2017 (DDJ¹/1000hab/J) (8)

Enfin, aucune étude n'a évalué le tramadol seul, alors qu'il est très prescrit en médecine générale, que la mortalité et le taux de mésusage sont élevés et que ses particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques pourraient modifier le profil des patients mésuseurs.

B. Objectifs secondaires

1) *Modification de l'item sur les abus sexuels pendant l'enfance*

L'échelle ORT s'appuie sur des facteurs de risque régulièrement cités dans la littérature : les antécédents familiaux et personnels d'abus de substances, l'âge, les abus sexuels pendant l'enfance (ASE) chez les femmes et certains troubles psychiatriques. On remarque qu'il s'agit davantage de facteurs de risque de TUO que de facteurs spécifiquement associés au mésusage (35, 49 – 61). Il existe évidemment d'autres facteurs de risque pertinents (35, 51, 52) mais c'est la rapidité de passation du score ORT qui fait en grande partie son intérêt par rapport à d'autres, plus aboutis mais plus longs comme le SOAPP-R (35, 42, 62 – 64) (annexe 4). Ainsi, cette étude, ne va pas chercher à ajouter un item mais plutôt à analyser si un ajustement n'augmentant pas la durée de passation du test est possible.

¹ Dose Définie Journalière : unité de mesure internationale reconnue, établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication pour un adulte de 70 kg (8).

L'item le plus tendancieux est celui sur les ASE. Il a été inclus dans l'échelle ORT sur la base de l'étude Kendler (n'incluant que des femmes) qui mettait en évidence que les antécédents d'ASE augmentaient le risque de troubles psychiatriques et d'abus de substances (55). Il a d'ailleurs été prouvé plusieurs fois qu'il existe une forte association entre ce type de violence pendant l'enfance et le risque de développer des addictions (65 – 68).

Mais faire une distinction de genre aussi radicale est discutable. Ainsi en 2019, une étude ayant élaboré une nouvelle version du score ORT a indiqué qu'il n'y avait pas de différence significative lorsque l'item sur les abus sexuels ne faisait pas de distinction entre les hommes et les femmes (39). Nous utiliserons le score non révisé pour étudier notre objectif principal, car c'est celui qui est indexé dans les dernières recommandations de la HAS, mais nous testerons le score sans distinction de genre dans un second temps (31).

Se pose également la question de la restriction aux seules violences sexuelles. En effet l'étude ACE, sortie deux ans avant l'étude Kendler, concluait que les expositions multiples à des violences pendant l'enfance (maltraitances psychologiques ou physiques, négligences, abus sexuels, témoins de violences conjugales, ménages dysfonctionnels ...), augmentaient le risque d'abus de substances dans les deux sexes (69).

On ira même plus loin en englobant tous les types de violences quel que soit l'âge. En effet elles coexistent toutes régulièrement avec les comportements addictifs (70 – 73) bien qu'une association de cause à effet statistiquement significative soit plus difficile à mettre en évidence qu'avec les ASE (66).

2) *Impact de l'indication du tramadol sur le risque de mésusage*

Dans l'étude initiale, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre la valeur du score ORT et le type de douleur présenté par les patients. En revanche, peu d'études ont évalué l'impact du type de douleurs présentées par les patients sur

le risque de mésusage alors que certaines indications font l'objet d'une attention particulière. C'est le cas par exemple de la fibromyalgie et des céphalées.

En ce qui concerne la fibromyalgie, les preuves d'efficacité sont insuffisantes pour soutenir l'utilisation du tramadol en pratique clinique et d'ailleurs la HAS recommande de n'utiliser ce traitement qu'après avis spécialisé auprès d'un médecin de la douleur (31, 74, 75). Pour la migraine, c'est l'ensemble des opioïdes qui ne sont plus recommandés car bien qu'ils améliorent la douleur en phase aiguë, ils aggravent l'allodynie et l'excitabilité corticale et favorisent ainsi le passage à la chronicité (31, 76, 77). Ce cercle vicieux favorise la surconsommation médicamenteuse, la dépendance et est associé à une augmentation de la prévalence des syndromes anxiodépressifs (78).

3) Applicabilité de l'échelle ORT selon les médecins généralistes

Enfin, cette étude s'intégrant dans une démarche centrée sur les pratiques, il est fondamental que les médecins généralistes susceptibles d'utiliser ce score le pensent intégrable à leur activité quotidienne. Une étude qualitative d'opinion est donc incluse à cette recherche. Les médecins évoquant parfois des réticences à évoquer la question des violences, une question lui sera spécifiquement dédiée (68).

METHODE

I - Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative, observationnelle, rétrospective et multicentrique. Le recueil des données s'est étendu du 20 janvier au 31 aout 2023 auprès de médecins généralistes libéraux installés dans le Nord-Pas-de-Calais qui ont recruté les patients éligibles de leurs patientèles pendant une durée de 6 mois.

II - Population

A. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients majeurs
- Patients ayant pris du tramadol pendant au moins 90 jours sur les 12 derniers mois
- Prescriptions de tramadol par un médecin généraliste exerçant en ambulatoire
- Prescriptions de tramadol dans l'indication de douleurs chroniques² non cancéreuses

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients atteints de cancer
- Patients ne pouvant répondre seul au questionnaire au verso :
 - o Patients ayant des troubles cognitifs modérés à sévères
 - o Patients souffrant de troubles visuels sévères non corrigés
 - o Patients non francophones
 - o Patients illettrés
 - o Patients atteints de déficiences mentales modérées à sévères
- Patients consommant d'autres médicaments opioïdes (dont traitement substitutif aux opiacés)

² Douleurs persistantes ou récidivantes pendant au moins 3 mois (79)

B. Recrutement des patients et des médecins généralistes

Bien que dans le cadre d'une étude non interventionnelle et exploratoire, il n'y ait pas de calcul du nombre de sujets nécessaires, nous espérions inclure au moins 160 patients grâce à 24 médecins généralistes. Ce nombre se base sur les éléments suivants :

- Une prévalence du score ORT supérieur ou égal à 4 (risque modéré à sévère) de 27% (80)
- 88 prescriptions incidentes de tramadol pour 1000 patients en soins primaires (81)
- 1060 patients suivis en moyenne par médecin généraliste (82)
- L'estimation basse que 25% des patients répondraient aux critères d'inclusion
- L'estimation haute que 20% des patients ne participeraient pas à l'étude

Pour inclure les patients, nous souhaitions faire intervenir des médecins généralistes exerçant en libéral dans le Nord-Pas-de-Calais, sans formation complémentaire en addictologie. Pour être représentatif, ils devaient présenter des caractéristiques d'âges et de territoires différents. A cette fin, le recrutement des médecins généralistes s'est déroulé en deux phases :

- La première d'octobre 2022 à janvier 2023 par de multiples méthodes de communication comprenant la rencontre directe ou indirecte (tiers chargés du recrutement), le téléphone, les mails et les réseaux sociaux. Le recrutement a été mené à partir de connaissances, par effet boule de neige, par rencontres de médecins à proximité, via des sites de remplacements médicaux, grâce à des listes de médecins ayant déjà participé à des thèses ainsi que des listes de MSU de la Faculté de Médecine Henri Warembourg et de l'Institut Catholique de Lille. Au total 273 demandes ont été formulées pour 18 acceptations (6.6%).
- La seconde s'est déroulée entre janvier et février 2023 via une liste APYCRYPT® de 2067 mails pour 6 acceptations (0,3%).

Chaque médecin participant a reçu une feuille de rappel sur l'étude (annexe 5), des notes d'information à destination des patients (annexe 6), un questionnaire à l'intention des médecins (annexe 7), des questionnaires pour les patients (annexe

8), des coupons de refus de participation (annexe 9), des enveloppes et en fonction de la distance géographique quatre timbres pour le renvoi des documents.

C. Inclusion des patients

Les patients ont été inclus par l'intermédiaire de médecins généralistes à partir de leurs patientèles. L'inclusion a duré 6 mois pour chaque groupe : du 20 janvier au 19 juillet 2023 pour le premier groupe et du 1^{er} mars au 31 aout 2023 pour le second.

Tous les patients éligibles devaient se voir proposer la participation à l'étude. En cas de refus, un coupon devait être rempli.

III - Questionnaires

A. Questionnaires à destination des patients

Il a été construit en deux parties (annexe 8) :

- La première, au recto, qui devait être remplie en coopération entre le médecin traitant et le patient, avec l'aide, si nécessaire, du dossier médical. Elle contenait des questions épidémiologiques sur le patient, le contexte et les modalités de prescription du tramadol, d'autres médicaments d'intérêt sur l'ordonnance, ainsi que l'échelle ORT. L'échelle ORT devait être remplie à partir de données rétrospectives car elle doit correspondre à la situation lors de la primo-prescription.
- La seconde partie, au verso, devait être remplie par le patient seul, sans que le médecin traitant n'ait connaissance des réponses du patient (remplie dans le cabinet du médecin ou dans la salle d'attente, puis remis au médecin traitant dans une enveloppe fermée). Elle contenait l'échelle POMI 5 F ainsi que des questions sur des potentiels détournements de l'indication initiale, la balance bénéfice risque et la recherche de signes de tolérance ou de sevrage.

Pour limiter les erreurs, il était clairement demandé au patient, s'il avait déjà rempli le questionnaire, s'il avait bien complété le verso de la feuille seul et les critères d'inclusion étaient redemandés. Si ces trois checkpoints n'étaient pas

respectés (cochés non ou non cochés), le questionnaire ne pourrait pas être pris en compte dans l'analyse.

B. Questionnaires à l'intention des médecins généralistes

Ce questionnaire devait être rempli par les médecins généralistes participants. Il visait à recueillir des données épidémiologiques ainsi qu'un avis sur les possibilités et limites d'utilisation du score ORT en pratique courante.

IV - Critères de jugement

A. Principal

Le critère de jugement principal était la présence ou non de signes en faveur d'un mésusage via l'échelle POMI 5 F, avec une positivité en cas de score supérieur ou égal à 2.

B. Secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Pour la modification de l'item sur les ASE, l'ORT modifié a été soumis aux mêmes analyses que l'échelle ORT classique, avec la recherche de signes de mésusage via le POMI 5F ainsi que le calcul de la sensibilité et de la spécificité.
- Une analyse du mésusage en fonction des données démographiques et de l'indication de prescription du tramadol.
- Pour l'applicabilité de cette échelle, une enquête qualitative via un questionnaire recueillant l'avis des médecins généralistes.

V - Traitements des données

A. Recueil

Un premier recueil des questionnaires à destination des patients ainsi que des questionnaires à l'intention des médecins a été réalisé en milieu d'étude et l'ensemble des documents restants a été récupéré à la fin de la période d'inclusion.

Chaque questionnaire s'est vu attribué un numéro d'identification anonymisé et a été codé dans un tableau de données brutes sur EXCEL®.

B. Analyse

Les calculs de performance (sensibilité, spécificité) de l'ORT et de l'ORT modifié ont été menés avec pour gold standard le POMI 5F. Des courbes ROC ont été produites.

Concernant les analyses comparatives, le test Chi2 a été utilisé pour les variables qualitatives (ou le test de Fisher en fonction des conditions de réalisation du test paramétrique) et le test de Student pour les données quantitatives (ou le test de Wilcoxon en cas de distribution non normale).

Pour les analyses descriptives, les variables quantitatives seront présentées soit par leur effectif et leur taux, soit par leurs moyennes et dérivations standards.

C. Déclarations légales

Il s'agit d'une étude menée sur données existantes, conformément à la MR-004 éditée par la CNIL. Le projet a été validé par le comité éthique interne du CH de Roubaix.

Toutes les réponses contenues dans les questionnaires-patients ont été notées en présence des patients après réception d'une note d'information individuelle sur l'étude. Elles ont été collectées de manière anonyme.

L'intégralité des frais engagés pour la réalisation de cette recherche provient des ressources personnelles de la personne soutenant la thèse qui, par ailleurs, ne déclare aucun conflit d'intérêt.

RÉSULTATS

I - Population

A. Médecins généralistes

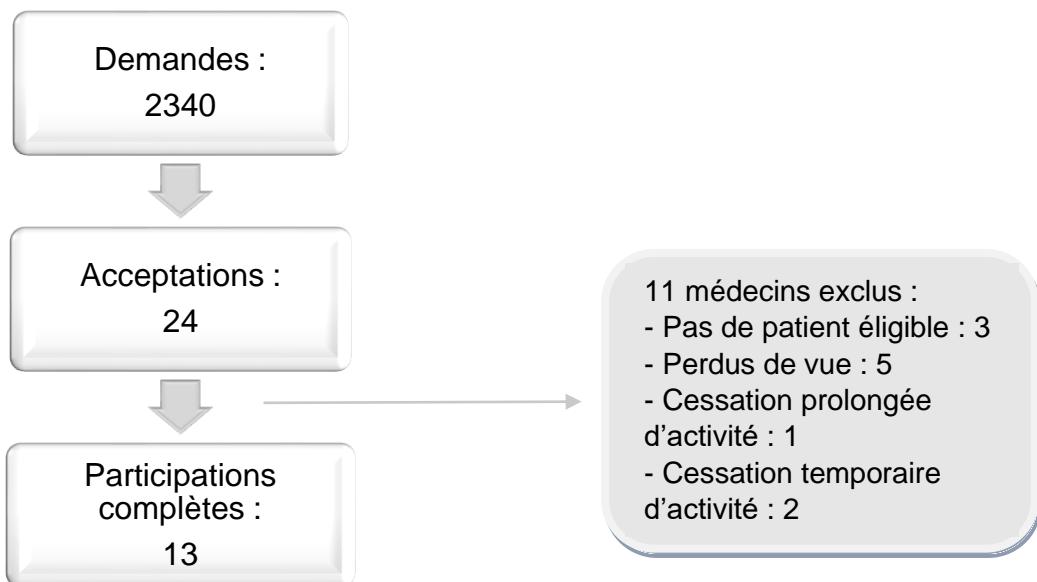


Figure 6 : Diagramme de flux du recrutement des médecins généralistes

Sur les 2340 demandes à l'intention des médecins généralistes, 24 ont débouché sur une réponse positive soit environ 1%. La majorité des refus sont en réalité des absences de réponse. Sur les 24 médecins inclus initialement, 11 n'ont recruté aucun patient et ont donc été exclus de l'étude. A noter que les 5 médecins perdus de vue ont été relancés 5 fois au cours de la période de recrutement avant d'être exclus (figure 6).

Tableau 1 : Caractéristiques des médecins généralistes et de leurs cabinets

Cabinets (N = 13)			
Département	Nord : 8 (62%)	Pas-de-Calais : 5 (38%)	
Urbanisation	Rural et semi rural : 4 (31%)	Urbain : 9 (69%)	
Médecins (N = 13)			
Genre	Femme : 6 (46%)	Homme : 7 (54%)	
Age	< 40 ans : 5 (39%)	40 – 50 ans : 2 (15%)	> 50 ans 6 (46%)
Statut MSU	MSU : 7 (54%)	Non MSU : 6 (46%)	

Les médecins généralistes participants provenaient majoritairement du département du Nord (62%) et des zones urbaines (69%). La répartition était équitable sur le genre et le statut de MSU. Presque la moitié des participants avaient plus de 50 ans (46%) (Tableau 1).

B. Patients



Figure 7 : Diagramme de flux de l'étude

Le taux de participation des patients était de 97% avec un total de questionnaires inclus dans l'analyse finale de 67, soit environ 5 patients inclus par médecin généraliste (Figure 7).

Tableau 2 : Caractéristiques épidémiologiques des patients

	N = 67
Sexe	
- Femme	35 (52.24%)
- Homme	32 (47.76%)
Age :	
- Moyen (SD)	56.72 (16.1)
- Médian [Q1, Q3]	56 [44.5, 69]
Ethnie :	
- Caucasiennes	63 (96.92%)
- Maghrébine	2 (3.08%)
Statut marital :	
- Célibataire	5 (7.58%)
- Mariage / concubinage	40 (60.61%)
- Divorcé / séparé	13 (19.70%)
- Veuvage	8 (12.12%)
Niveau scolaire :	
- Primaire	5 (8.20%)
- Collège	20 (32.79%)
- Lycée	24 (39.34%)
- Université	12 (19.67%)
Statut professionnel :	
- Employé	21 (32.31%)
- Sans emploi	16 (24.62%)
- Retraité	27 (41.54%)
- A son compte	1 (1.54%)

Quasiment autant d'hommes que de femmes ont été inclus. Ils étaient majoritairement caucasiens (96.92%), en couple (60.61%) et sans activité professionnelle (66.16%) (Tableau 2).

Tableau 3 : Caractéristiques du traitement

	N = 67
Durée (an) :	
- Moyenne (SD)	4.52 (4.63)
- Médiane [Q1, Q3]	3 [1, 5.5]
Dose cumulée (mg) :	
- Moyenne (SD)	137.5 (78.27)
- Médian [Q1, Q3]	150 [100, 200]
Autres médicaments :	
- Paracétamol	45 (67.16%) ³
- AINS	9 (13.43%)
- Prégabaline / Gabapentine	5 (7.45%)
- Antidépresseur	16 (23.88%)
- Anxiolytique	16 (24.62%)

La durée moyenne du traitement était d'environ 4 ans et demi pour une posologie journalière moyenne de 137.5 mg par jour. 16 personnes prenaient de manière concomitante un antidépresseur, soit autant que de patients sous médicaments anxiolytiques (Tableau 3).

II - Objectif principal

Tableau 4 : Comparaison du score ORT en fonction du POMI 5F

ORT \ POMI 5 F	Négatif (N = 41)	Positif (N = 26)	P value	
< 4	37 (90%)	11 (42%)	<0.001	Chi2
≥ 4	4 (10%)	15 (58%)		
Moyenne +/- DS	1 +/- 1.7	3.5 +/- 2.3	<0.001	Student
Médiane [Q1-Q3]	0 [0-1]	4 [1.25-6]	<0.001	Wilcoxon

Plus de la moitié des patients était considérée à faible risque et ne présentait pas de signe de mésusage (55,2%). Ceux avec un score ORT ≥ 4 affichaient des

³ Pourcentage en fonction du taux de réponse avec possiblement plusieurs médicaments différents pris pour un même patient.

signes de mésusage dans 79% des cas. Les résultats étaient tous significatifs (Tableau 4).

Parmi les patients considérés à tort comme à faible risque, 45% prenaient du tramadol dans le cadre de leur fibromyalgie, 64% souffraient d'une comorbidité psychiatrique (6 de dépressions et 1 de troubles anxieux) et un seul déclarait avoir été victime de violences (hors ASE).

En ce qui concerne les 4 patients avec un score ORT ≥ 4 mais ayant un POMI 5F négatif, tous ont rempli le questionnaire dans le cabinet médical, aucun n'a notifié de signe de tolérance ou estimé que le tramadol lui était plus délétère que bénéfique. En revanche 2 d'entre eux présentaient des signes de sevrage physique au décalage de prise, un autre détournait ce médicament pour ses troubles du sommeil et le 4^{ème} utilisait le tramadol pour des céphalées en plus des prises pour son affection rhumatologique.

Au final, dans cette étude, l'échelle ORT atteignait une sensibilité de 56% pour une spécificité de 88.1%.

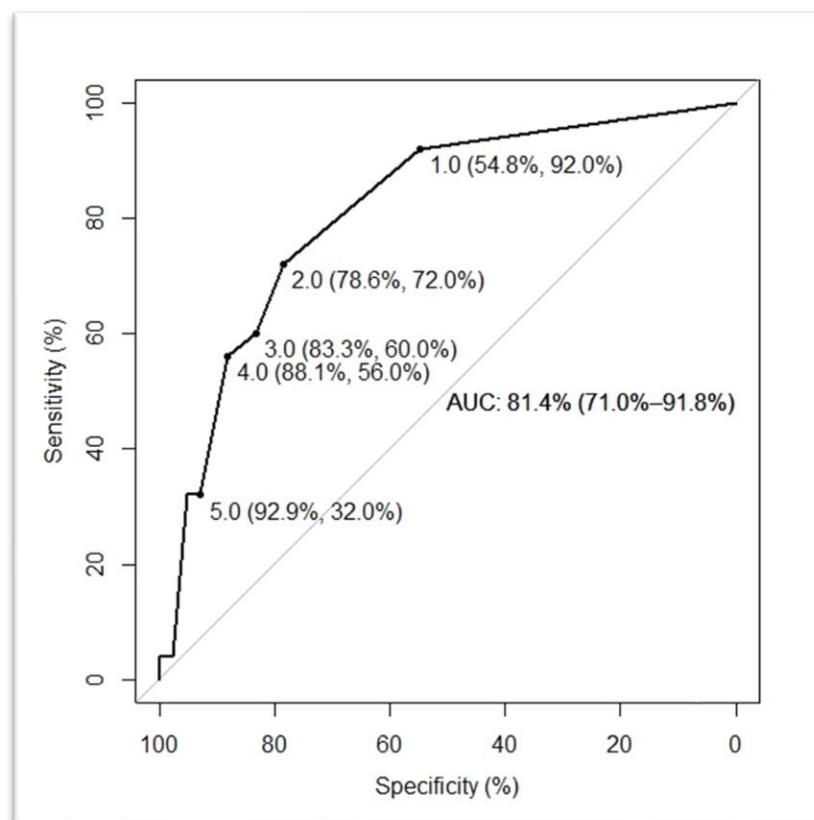


Figure 8 : Courbe ROC de l'échelle ORT

III - Objectifs secondaires

A. Modification de l'item sur les ASE

Tableau 5 : Comparaison du score ORT modifié en fonction du POMI 5F

ORTm \ POMI 5 F	Négatif (N = 41)	Positif (N = 26)	P value	
< 4	35 (85%)	10 (38%)	<0.001	Chi 2
≥ 4	6 (15%)	16 (62%)		
Moyenne +/- DS	1.4 +/- 1.9	3.8 +/- 2.5	<0.001	Student
Médiane [Q1-Q3]	0 [0-3]	4 [2-6]	<0.001	Wilcoxon

9 personnes ont déclaré avoir été victimes de violences, dont 3 pendant l'enfance, pour un seul cas d'ASE. 3 patients ont changé de catégories par rapport à l'échelle ORT classique. Les résultats restent significatifs (tableau 5), la sensibilité augmente légèrement à 60% et la spécificité est abaissée à 83,3%.

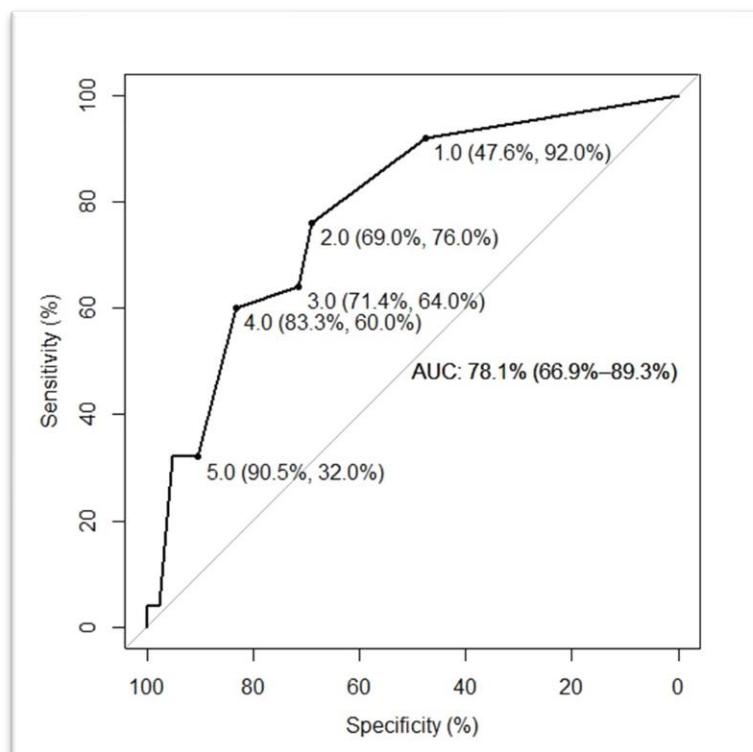


Figure 9 : Courbe ROC de l'ORT modifié

B. Impact de l'indication du tramadol sur le risque de mésusage

Tableau 6 : Motif de prescription en fonction de l'échelle POMI 5F

POMI 5 F Catégories	N = 67 (100%)	Négatif 41 (61.19%)	Positif 26 (38.81%)	P value P ⁴	P value NP ⁵
Age :					
- Moyen (SD)	56.72 (16.1)	61.59 (15.71)	49.04 (13.77)	0,001	
- Médian [Q1, Q3]	56 [44.5, 69]	63 [49, 74]	51 [39.8, 60.3]	0,002	Student Wilcoxon
Sexe :					
- Femme	35 (52.24%)	24 (58.54%)	11 (42.31%)	0.3	
- Homme	32 (47.76%)	17 (41.46%)	15 (57.69%)		Chi2
POMI 5 F Indications	N = 67 (100%)	Négatif 41 (61.19%)	Positif 26 (38.81%)	P value P	P value NP
Rhumatologique :					
- Non	24 (35.82%)	14 (34.15%)	10 (38.46%)	0,92	
- Oui	43 (64.18%)	27 (65.85%)	16 (61.54%)		Chi2
Neurologique :					
- Non	53 (79.10%)	32 (78.05%)	21 (80.77%)	1	
- Oui	14 (20.90%)	9 (21.95%)	5 (19.23%)		Chi2
Céphalées :					
- Non	62 (92.54%)	39 (95.12%)	23 (88.46%)	0.37	
- Oui	5 (7.46%)	2 (4.88%)	3 (11.54%)		Fisher
Fibromyalgie :					
- Non	59 (88.06%)	38 (92.68%)	21 (80.77%)	0.25	
- Oui	8 (11.94%)	3 (7.32%)	5 (19.23%)		Fisher
Douleur d'origine indéterminée :					
- Non	65 (97.01%)	40 (97.56%)	25 (96.15%)	1	
- Oui	2 (2.99%)	1 (2.44%)	1 (3.85%)		Fisher
Douleurs post traumatiques :					
- Non	61 (91.04%)	37 (90.24%)	24 (92.31%)	1	
- Oui	6 (8.96%)	4 (9.76%)	2 (7.69%)		Fisher
Douleurs post chirurgicales :					
- Non	61 (91.04%)	38 (92.68%)	23 (88.46%)	0,67	
- Oui	6 (8.96%)	3 (7.32%)	3 (11.54%)		Fisher
Autres :					
- Non	65 (97.01%)	39 (95.12%)	26 (100%)	0,52	
- Oui	2 (2.99%)	2 (4.88%)	0 (0%)		Fisher

⁴ Paramétré

⁵ Non paramétré

Aucune indication n'était significativement associée à une augmentation du risque de présenter une score POMI 5F positif. Le seul élément significatif était le jeune âge (Tableau 6).

L'élément le plus fréquemment associé à un score POMI 5F ≥ 2 était la dépression (15 personnes sur 22) avec environ 1/3 d'erreur de prédiction, majoritairement par sous-estimation du risque.

C. Applicabilité de l'échelle ORT selon les médecins généralistes

Aucun des médecins généralistes ayant participé à l'étude ne connaissait ce score. 2/3 des médecins interrogés estimaient que cette échelle était utilisable en pratique quotidienne dans les cabinets de médecine générale. Ceux qui émettaient des réserves considéraient tous que c'était l'aspect chronophage du test qui était bloquant. 2 médecins considéraient que l'item sur les violences pouvaient présenter un frein à l'utilisation de cette échelle.

DISCUSSION

I - Analyse des résultats

A. Objectif principal

Dans notre étude, l'échelle ORT a révélé une bonne valeur prédictive du risque de mésusage du tramadol avec une association significative.

La spécificité du score ORT est élevée, ce qui signifie que les patients classés comme à faible risque de mésusage au moment de la primo-prescription étaient peu nombreux à présenter des signes en faveur d'un mésusage en cours de traitement. La sensibilité est en revanche plus faible, ce qui renforce le fait que ce score intervient à titre indicatif, plus pour alerter que pour interdire. A noter qu'il est possible que cette sensibilité soit sous-estimée par le fait qu'un seul patient de notre échantillon ait été estimé à risque élevé de mésusage.

Dans le cas particulier de la fibromyalgie, le score ORT n'a pas eu une bonne valeur prédictive, ce qui souligne le fait que l'évaluation du risque de mésusage dans cette indication est particulièrement complexe et nécessite bien un avis spécialisé. L'échelle ORT ne paraît donc pas adaptée à cette indication.

B. Objectifs secondaires

Peu de patients ont révélé avoir été victimes de violences et l'ouverture de l'item sur les ASE à l'ensemble des formes de violences n'a fait changer que 3 patients de catégorie. L'ouverture des critères a logiquement provoqué une augmentation de la sensibilité et une diminution de la spécificité, mais de manière très modeste.

Aucune indication n'était significativement associée à une augmentation du risque de mésusage. Seul le jeune âge majorait significativement le risque de mésusage, mais ce paramètre est déjà pris en compte dans l'échelle ORT.

II - Validité interne

A. Significativité, puissance et faisabilité

Au sujet de notre objectif principal, la significativité des résultats a d'autant plus de poids que moins de 160 patients ont été inclus. En revanche, on ne peut pas trancher sur la plus-value de l'échelle ORT modifiée ou sur les indications augmentant le risque de mésusage par absence de significativité ce qui peut être corrélé à la faible taille de l'échantillon.

Se pose la question de la faisabilité de cette recherche en lien avec le fait que le nombre de patients qui devait théoriquement être inclus n'a pas été atteint.

Le type d'inclusion choisi est rare en cabinet de médecine générale, ce qui fait qu'il existe peu de données sur l'adhésion habituelle des praticiens et de leurs patients.

Ainsi, le calcul du nombre de médecins généralistes nécessaire s'appuyait en partie sur des estimations qui ne se sont pas toutes avérées exactes. La plus impactante a été la sous-estimation majeure du nombre de médecins généralistes n'ayant pas participé à l'étude malgré leur accord initial, et notamment ceux qui ont été perdus de vue avant même d'avoir recruté un seul patient. Le nombre important de centres pour une seule personne responsable de l'adhésion des praticiens a probablement favorisé ce phénomène.

La deuxième sous-estimation concernait le nombre de patients recruté par médecin. Elle est influencée par un nombre de patients éligibles légèrement en deçà de celui prévu. Cela a pu être favorisé par le recrutement de médecins d'avantage sensibilisés aux dangers du tramadol et donc moins prescripteurs. En parallèle, le nombre de patients non inclus était également légèrement supérieur à la prédiction, grandement lié aux absences de demandes de participation.

Pourtant, le risque de ne pas parvenir à recruter suffisamment de patients a influencé la conception de l'étude dès le commencement :

- Le nombre de patients éligible par médecin participant est un chiffre fixe. Donc il a été tenté d'inclure un maximum de médecins ne participant pas habituellement

aux recherches. Ce choix a également été fait pour limiter le biais de sélection, mais le pourcentage de refus a été considérable.

- Pour convaincre les médecins d'adhérer au projet, face au motif de refus principal qui allait être, de toute évidence, l'aspect chronophage, le questionnaire a été créé pour être rempli en environ 5 minutes et le nombre de questionnaires à compléter était estimé à moins de 10 par praticien grâce au choix de ne pas évaluer tous les opioïdes mais uniquement un seul soigneusement choisi : le tramadol.
- Pour minimiser le nombre d'absence de demande de participation, la durée d'inclusion des patients s'étendait sur 6 mois ce qui correspond à deux renouvellements d'ordonnance depuis la limitation de la prescription du tramadol à 3 mois (29, 30). Le fait de n'étudier que les patients sous tramadol et donc de limiter le nombre de patients éligible allait également dans ce sens.

C'est donc probablement d'avantage le déroulement de l'étude sur le terrain que sa conception méthodologique qui est responsable de la faible taille de l'échantillon final.

B. Biais

1) *De sélection*

Avec son recrutement en cabinets de médecine générale, notre étude permet d'éviter l'effet centre. Cependant, très peu de médecins ont accepté de participer à l'étude, ce qui a probablement sélectionné ceux avec un certain attrait pour les problématiques de mésusage du tramadol ou qui portaient plus d'intérêt à la recherche et aux publications scientifiques. La surreprésentation des MSU parmi les participants va dans ce sens. Cela a peut-être eu une incidence sur certaines caractéristiques des patients. Par exemple, un seul patient a été classé à risque élevé de mésusage, potentiellement en lien avec le fait que ces médecins limitent déjà leurs prescriptions de tramadol dans ces cas-là. On peut tout de même émettre l'hypothèse que les médecins qui seront le plus susceptibles d'utiliser cette échelle, en cas de validation, sont ceux qui présentent des caractéristiques proches des médecins participants.

Le taux de participation des patients a été très correct et ceux qui n'ont pas été inclus l'ont beaucoup plus été par oubli des médecins que par refus de participation, ce qui n'a donc pas dû provoquer de réel biais de sélection.

Les critères d'inclusion et d'exclusion englobaient la population à laquelle s'applique les recommandations autour de cette échelle en médecine générale, à l'exception des affections entravant fortement la passation de la partie en auto-évaluation. Néanmoins, le mode de recrutement exclut, de fait, les patients non affiliés à un médecin généraliste ou obtenant du tramadol en dehors d'une prescription. C'est par exemple le cas des personnes falsifiant les ordonnances (280 ordonnances identifiées en France en 2020) ou ceux s'adonnant au nomadisme médical (1% des ordonnances incidentes de tramadol entre 2005 et 2013 contenait un chevauchement par différents prescripteurs) (6, 84, 85). Pour le fait de n'inclure que des patients majeurs, c'est justifié par le fait qu'il y ait peu de signal d'abus de tramadol par des mineurs en France, contrairement à l'Iran par exemple (6).

2) *De classement*

Les études précédentes qui ont évalué le score ORT ont utilisé différents critères d'évaluation et il y a plusieurs explications possibles à cela. Tout d'abord, il y a diverses définitions possibles au mésusage qui sont toutes marquées en pratique par une infinité de possibilité de mésuser (26, 28, 31, 51, 86). Il n'existe donc aucun réel gold standard capable de toutes les englober. Ensuite, on retrouve des variations de considération sur ce que cette échelle cherche réellement à prédire. Dans l'étude initiale, ce sont les « *comportements aberrants* » qu'ils soient liés ou non à un abus, ce qui est justifié par le fait que plus un patient présente de « *comportements aberrants* », plus il est à risque d'abus de substances. Il était donc listé 23 exemples de « *comportements aberrants* » choisis par les auteurs (32). Mais les items de l'échelle ORT ont été choisis à partir de données de la littérature qui étudiaient les TUO et la dépendance. Ainsi, ultérieurement, certains auteurs ont évalué l'échelle autant pour prédire les « *comportements aberrants* » (40), que le mésusage (42), les abus (42), ou encore les TUO (39). Personne n'a complètement

raison, mais on ne peut pas obtenir les mêmes résultats si on ne cherche pas la même chose.

Le choix d'étudier le score ORT pour rechercher s'il est un bon prédicteur du risque de mésusage vient d'abord de l'étude initiale. La terminologie « *comportements aberrants* » n'est pas très usité en France, mais les critères choisis correspondaient bien d'avantage à ceux du mésusage que du TUO (32). Ensuite, la traduction dominante pour la présentation de cette échelle est bien la recherche d'un risque de mésusage d'après l'OFMA, la société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) ainsi que le ministère des solidarités et de la santé (35 – 37).

De plus, la HAS propose l'utilisation du score ORT avant la primo-prescription d'opioïdes et du POMI 5F avant leurs renouvellements. Le POMI 5F est une échelle s'intéressant au mésusage, mais elle a également été testée avec les critères de TUO contenus dans les DSM-5 lors de sa validation française. Elle fait donc un pont intéressant entre le mésusage et les TUO (33). Le choix d'étudier le mésusage avec le POMI 5F est pertinent mais n'est pas infaillible et il y aura probablement des mésuseurs non identifiés et des non mésuseurs identifiés comme mésuseurs. Cette échelle est également soumise à l'effet déclaratif, mais ce biais est diminué par le caractère aveugle de la collecte.

Le score ORT est également soumis, en partie, à l'effet déclaratif mais cela n'entraîne pas forcément de biais car, en dehors du caractère rétrospectif, il est rempli dans les conditions prévues de pratiques courantes en soins primaires. En ce qui concerne le biais de mémorisation inhérent aux études rétrospectives, il devrait être plutôt faible car la majorité des items de l'échelle ORT sont assez intemporels (antécédents familiaux, ASE) ou normalement marqués dans le dossier médical (âge, antécédents personnels, troubles psychiatriques concomitants).

3) *De confusion :*

Le principal biais de confusion de l'étude est l'impact du médecin sur la limitation du risque de mésusage de ses patients. En effet, on peut supposer que les personnes ayant des troubles addictologiques et psychiatriques aient tendance à s'orienter vers des médecins plus sensibilisés à ces problématiques et donc qui

mettrons plus de moyens en œuvre pour limiter le mésusage médicamenteux. Bien que nous ayons exclu de l'étude les médecins ayant une formation en addictologie, ce biais ne peut être annihilé. Cette tendance a également pu favoriser l'absence de différence entre le score ORT et celui élargi à tous les types de violences. En effet, à la vue de la sous déclaration majeure sur ces questions, la possibilité pour les patients d'en parler à leur médecin est probablement influencé par leur capacité d'écoute et ces compétences relationnelles pourraient limiter le risque de mésusage ou permettre de plus facilement le détecter et agir dessus.

III - Validité externe

A. Générale

Cette étude a été conçue avec comme pilier fondateur une amélioration de la validité externe par rapport aux études antérieures sur le sujet. En effet, il est particulièrement paradoxal d'étudier une échelle dédiée aux soins primaires et s'appuyant sur les caractéristiques des patients en les recrutant dans des structures hyperspecialisés (32, 40 – 42). Ainsi l'étude à l'avantage de recruter exclusivement en soins primaires, en multicentrique, avec un très faible taux de refus de participation des patients.

Les conditions de passation du score visent également à être les plus proches possibles de la situation d'utilisation réelle. En effet, c'est le médecin généraliste et le patient qui remplissent l'échelle ensemble. Donc même si les informations données par le patient sont erronées, elles correspondent à ce que les patients sont prêts à dire à leur médecin.

B. Transposabilité des résultats à l'échelle nationale

Les dommages sanitaires et sociaux liés à l'alcool sont supérieurs dans le Nord-Pas-de-Calais, par exemple la mortalité imputable à la dépendance à l'alcool est 2 fois supérieure à la moyenne française, ce qui est un reflet des consommations d'alcool sur de nombreuses années (87). Ainsi, les antécédents familiaux d'abus d'alcool devraient être supérieurs aux taux sur l'ensemble de la France (88). C'est plus litigieux pour les personnes plus jeunes car les indices d'abus d'alcool à 17 ans sont inférieurs à la moyenne nationale. Les données sur les consommations de drogues illicites sont trop contrastées pour en tirer une tendance globale de consommation par rapport aux autres régions (87). Sur la problématique des troubles addictifs au sens large, soit elle est plus importante dans le Nord-Pas-de-Calais, soit elle est d'avantage prise en charge (89).

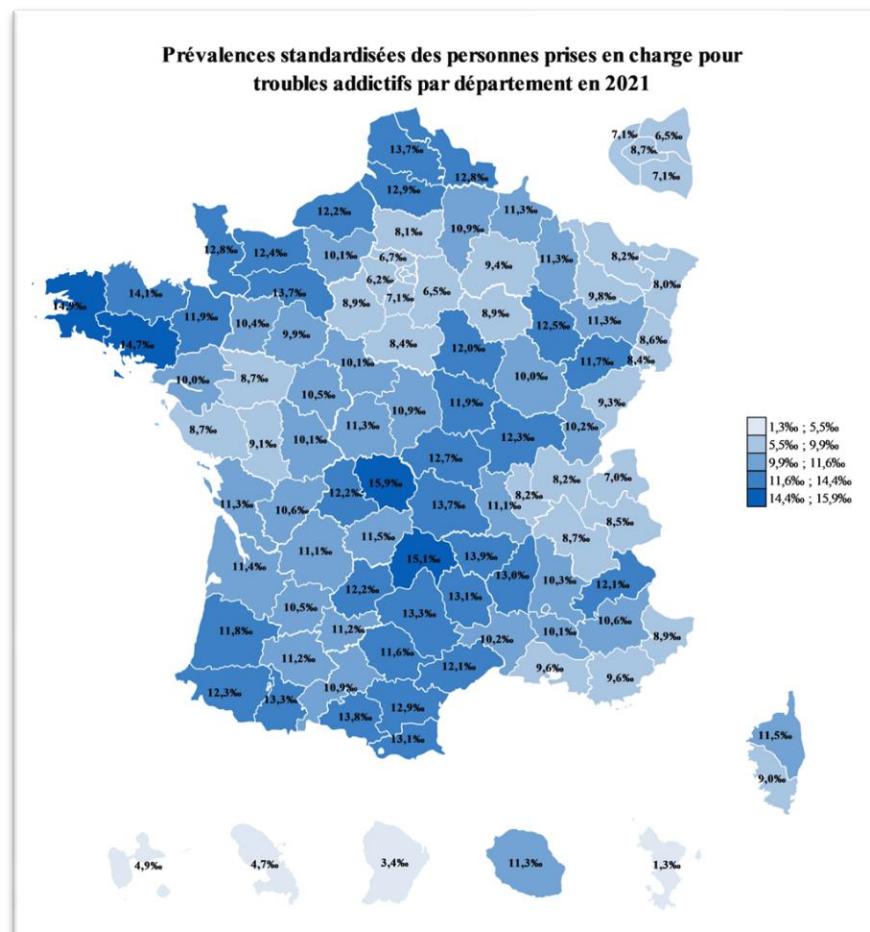


Figure 10 : Carte de la prévalence de la prise en charge pour des troubles addictifs en France (89)

La population du Nord-Pas-de-Calais est plutôt jeune, avec une part des plus de 60 ans inférieure à la moyenne (90).

Sur la notion d'ASE, en plus de la sous déclaration, les données sur ce sujet ne sont pas présentées de manière régionale.

En ce qui concerne les troubles psychiatriques, les résultats sont très variables, mais si on se base sur le nombre de patients pris en charge dans le Nord-Pas-de-Calais, on est relativement proche de la moyenne nationale (89).

C. Echelle ORT

La pertinence de notre étude actuelle s'appuie sur l'hétérogénéité des résultats des études antérieures ayant évalué l'échelle ORT. Ces différences de résultats étaient liées à quatre grandes problématiques : une période d'inclusion trop courte (41, 44), une taille insuffisante de l'échantillon (42 – 44), des critères d'évaluation différents et des variations importantes des caractéristiques de la population source (32, 40 – 42).

La proportion de patients avec un score ORT supérieur ou égal à 4 est fidèle à celui attendu en soins primaires, en France, chez les patients recevant une prescription de tramadol, mais le pourcentage de patient à risque élevé est plus faible (80). Le taux de patients mésuseurs est aussi plutôt proche des données de la littérature (91), mais inférieur à celui retrouvé dans l'étude de validation du POMI 5F, ce qui peut être en partie expliqué par son recrutement exclusivement en centres de la douleur (33).

D. Item sur les violences

Face à la probable étendue de la sous déclaration des ASE, il est actuellement illusoire d'avoir un chiffre précis sur sa prévalence. En France, il est estimé que le taux d'abus sexuels avant 15 ans oscille entre 4 et 11% pour les filles et 1 à 4% pour les garçons (92 – 95). Dans le cercle extrafamilial, il s'agirait majoritairement d'un évènement unique par une personne connue de la victime (95). Une seule participante a répondu par l'affirmative à cette question ce qui correspond à la partie basse de l'estimation préalable. Il est possible que ce soit lié à la faible taille de l'échantillon, mais on peut également se demander s'il n'y aurait pas une

aggravation de la sous déclaration dans les cabinets de médecine générale. En effet, les médecins généralistes, dont l'ancien nom est médecin de famille, connaissent souvent l'entourage de leurs patients et on peut émettre l'hypothèse qu'une proximité potentielle avec les agresseurs pourrait inquiéter les victimes, par exemple vis-à-vis du secret médical.

Si on élargit aux autres questions impliquant les membres de la famille, on retrouve ce même probable renforcement de la sous déclaration. Ainsi, deux fois moins de patients qu'attendus déclare avoir été témoin de violences conjugales et seulement deux personnes décrivent avoir été victimes de violences pendant l'enfance soit deux à trois fois moins que les statistiques nationales. Cette possible sous déclaration est moins importante dans le recueil des antécédents familiaux d'abus de substances, peut être en lien avec le fait qu'il s'agit d'une donnée médicale que le médecin traitant connaît peut être déjà s'il a suivi ou suit les proches du patient participant (96).

	Effectifs en milliers					
	Hommes		Femmes		Ensemble	
	Eff.	%	Eff.	%	Eff.	%
Victimes au moins une fois avant l'âge de 15 ans						
Climat de violence entre les parents	2 094	9,8	3 395	14,9	5 489	12,4
Humiliations entre les parents	1 032	4,8	2 109	9,3	3 141	7,1
Violences physiques entre les parents	1 674	7,8	2 579	11,3	4 253	9,6
Violences psychologiques	1 156	5,4	2 670	11,7	3 826	8,7
Humiliations répétées des parents ou harcèlement intrafamilial	667	3,1	1 733	7,6	2 399	5,4
<i>dont à la fois harcèlement intrafamilial et hors intrafamilial</i>	<i>SD</i>	<i>SD</i>	<i>114</i>	<i>0,5</i>	<i>160</i>	<i>0,4</i>
Harcèlement hors intrafamilial	547	2,6	1 122	4,9	1 670	3,8
Violences physiques exercées par les parents¹	2 611	12,2	2 737	12,0	5 348	12,1
Violences sexuelles	803	3,8	2 570	11,3	3 373	7,6
Violences sexuelles intrafamiliales	387	1,8	1 398	6,1	1 786	4,0
<i>dont à la fois violences sexuelles intrafamiliales et hors intrafamiliales</i>	<i>160</i>	<i>0,8</i>	<i>453</i>	<i>2,0</i>	<i>613</i>	<i>1,4</i>
Violences sexuelles hors intrafamilial	415	1,9	1 172	5,1	1 587	3,6

1. Les violences physiques subies avant 15 ans par des personnes autres que les parents ne sont pas recensées dans l'enquête.
SD : sous le seuil de diffusion.

Note : le terme intrafamilial fait référence aux membres de la famille : père/beau-père/père adoptif, mère/belle-mère/mère adoptive, frère/demi-frère, sœur/demi-sœur, un autre parent de sexe masculin (grand-père, oncle, cousin, neveu, etc.), un autre parent de sexe féminin (grand-mère, tante, cousine, nièce, etc.). Les personnes qui ont déclaré à la fois être victimes du même type de violences (harcèlement ou violences sexuelles) dans la sphère familiale et en dehors sont décomptées dans l'intrafamilial.

Figure 11 : Effectifs et proportions de victimes de violences avant l'âge de 15 ans (95)

Avec l'élargissement de la question sur les violences, 12% des participants déclaraient avoir subi au moins une forme de violence tout âge confondu. On est là encore en dessous des statistiques nationales, probablement encore une fois par sous déclaration.

	Effectifs en milliers					
	Hommes		Femmes		Ensemble	
	Eff.	%	Eff.	%	Eff.	%
Victimes au moins une fois depuis l'âge de 15 ans						
Violences psychologiques	4 012	18,7	6 164	27,0	10 176	23,0
Contrôle ou emprise	3 192	14,9	4 260	18,7	7 453	16,8
Harcèlement moral ou dénigrement	1 751	8,2	4 523	19,8	6 275	14,2
Intimidations ou menaces	1 656	7,7	3 822	16,8	5 477	12,4
Violences physiques ou sexuelles	1 192	5,6	3 622	15,9	4 815	10,9
Violences physiques exclusivement	891	4,2	1 750	7,7	2 642	6,0
Violences sexuelles exclusivement	SD	SD	626	2,7	786	1,8
Violences physiques et sexuelles	141	0,7	1 246	5,5	1 388	3,1

Figure 12 : Effectifs et proportions de victimes de violences commises par partenaire après 15 ans (95)

	Effectifs en milliers					
	Hommes		Femmes		Ensemble	
	Eff.	%	Eff.	%	Eff.	%
Victimes au moins une fois depuis l'âge de 15 ans						
Violences physiques	4 384	20,5	3 472	15,2	7 856	17,8
Violences physiques exclusivement	3 871	18,1	1 808	7,9	5 679	12,8
Violences sexuelles	703	3,3	3 833	16,8	4 535	10,3
Violences sexuelles exclusivement	190	0,9	2 169	9,5	2 359	5,3
Violences physiques et sexuelles	513	2,4	1 664	7,3	2 177	4,9

Figure 13 : Effectifs et proportions de victimes de violences commises par non partenaire après 15 ans (95)

E. Impact de l'indication sur le risque de mésusage

Les études antérieures n'ont pas identifié de manière reproductible un facteur de risque de mésusage lié à l'indication (61). D'ailleurs, lors de l'étude de validité du POMI 5F, aucune différence n'avait été mise en évidence.

F. Applicabilité de l'échelle ORT selon les médecins généralistes

La majorité des médecins généralistes ayant participé à l'étude pense l'échelle ORT intégrable à leur pratique quotidienne. Ceux qui émettent des réserves soulignent tous le caractère chronophage du test. Cependant il s'agit du score prédictif du mésusage des opiacés le plus court existant actuellement, avec un temps de passation estimé à 1 minute (35, 51) (Tableau 7).

Tableau 7 : Comparaison des outils d'évaluation des risques de comportements aberrants dans les traitements par opioïdes au long court (51)

Echelle	Nombre d'items	Temps de passation (minutes)
ORT (31)	5	1
SOAPP-R (62)	24	5
DIRE (82)	7	2

De plus, mis à part l'information sur les ASE, tous les autres items devraient déjà être inscrits dans le dossier médical. Même la notion d'ASE devrait, à l'avenir, être de plus en plus présente dans les dossiers. En effet on assiste ces dernières années à l'émergence de nouvelles recommandations pour que les médecins généralistes abordent plus souvent la question des violences auprès de leurs patient(e)s (97, 98). Il existe même un débat sur l'intérêt de demander à tous les patients s'ils sont ou ont été victimes de violences, quelles qu'elles soient et d'inclure la réponse dans le dossier au même titre que les antécédents (99), même si son intérêt n'est pas complètement prouvé (100).

Le calcul du score ORT pourrait en revanche être jugé chronophage à cause de son système de pondération. Cependant l'OFMA a mis sur son site, de manière très accessible, l'échelle ORT avec le calcul automatique du risque (36). De plus, à l'avenir, il est possible que le système de pondération, qui s'appuyait dans l'étude initiale sur un consensus d'expert, soit aboli, car il paraît ne pas présenter de supériorité par rapport à la même échelle non pondérée (31, 39, 40).

Pour les rares médecins qui considéraient que l'item sur les ASE pouvaient représenter un frein à l'utilisation de cette échelle, il est également possible qu'à l'avenir cet item soit tout simplement enlevé. En effet, deux études ont montré que les performances du test étaient améliorées lorsqu'il était supprimé, l'un avec pondération et l'autre sans (39, 40).

IV - Perspectives et limites

A. Le cas particulier de la dépression

L'échelle ORT est moins performante dans les cas de patients souffrant de dépression. On peut émettre l'hypothèse que la pondération est insuffisante car il s'agit du seul trouble psychiatrique coté à un point. Cependant, ce n'est peut-être pas valable pour l'ensemble des opioïdes. En effet, le tramadol est le seul d'entre eux ayant également une action inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ce qui pourrait accentuer le risque de mésusage chez les patients présentant des troubles de l'humeur. L'échelle ORT n'évalue que la vulnérabilité du patient et pas les autres éléments favorisant la dépendance comme les particularités du produit. Nous sommes dans cette situation typiquement au croisement des deux.

Mais la problématique de l'utilisation du tramadol chez les patients aux comorbidités dépressives ne s'arrête pas là. Les traitements médicamenteux de première intention en cas d'épisodes dépressifs caractérisés modérés à sévères sont les ISRS (26, 101). Or leur association avec le tramadol accentue le risque de syndromes sérotoninergiques potentiellement létaux (102 – 105) ou peut altérer le potentiel antalgique du tramadol lorsqu'ils sont inhibiteurs du CYP 450 2D6 (106). Choisir le tramadol chez ces patients, c'est les priver d'un traitement adapté à leur pathologie psychiatrique voire prendre le risque d'effets indésirables graves en cas d'association. Dans les recommandations, seuls les IMAO sont formellement contre-indiqués avec le tramadol (107), l'association avec les ISRS et les IRSN ne fait l'objet que d'une précaution d'emploi car le risque a été considéré comme acceptable (108). Cependant on pourrait légitimement se demander si la prescription de tramadol chez les patients atteints de dépression ne devrait pas être soumise à

un avis spécialisé comme pour la fibromyalgie ou carrément contre-indiquée en raison des alternatives thérapeutiques.

B. Etudes de validation

Malgré un échantillon limité lié à des difficultés de recrutement des médecins et de maintien de leur adhésion, les résultats sur les performances de l'échelle ORT sont prometteuses. Avec des moyens plus conséquents, il paraît pertinent d'envisager d'étudier la validité de ce score à l'échelle nationale, sur une étude de cohorte idéalement prospective, en testant l'intégralité des médicaments opioïdes avec un recrutement en soins primaires. Il serait également intéressant d'évaluer si cette échelle peut également estimer le risque de TUO à l'aide du DSM-5.

Se pose également la question d'une optimisation de l'échelle avant de conduire ce type d'étude. La spécificité est excellente, mais la sensibilité paraît améliorable. La meilleure optimisation retrouvée dans notre étude est l'utilisation de l'ORT modifié et l'exclusion des patients prenant du tramadol dans le cadre de leur fibromyalgie. Cela permet d'atteindre une sensibilité de 76.2% pour une spécificité de 84.2%. L'exclusion de tous les patients souffrant de fibromyalgie est parfaitement justifiée par le fait que le choix d'introduire un traitement opioïde dans ces cas paraît trop complexe pour s'adresser aux acteurs des soins primaires. C'est acté pour le tramadol mais c'est à confirmer pour les autres opioïdes (31).

CONCLUSION

Le score ORT est un élément intéressant à prendre en considération pour estimer la balance bénéfice risque avant la prescription de tramadol et peut aider à dessiner un projet de soins personnalisé. Sa brièveté et sa concision le rend applicable dans les cabinets de médecine générale. Mais c'est aussi sa plus grande limite. En effet, cette échelle ne s'intéresse qu'à la vulnérabilité du patient et pas aux autres facteurs favorisant le mésusage. Elle doit donc s'intégrer dans une prise en charge globale, lucide et éthique. Elle ne doit ni être un outil discriminatoire ou stigmatisant, ni un moyen de se dédouaner de sa part de responsabilité en cas de mésusage.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain* 2019;23(1):124-34.
- (2) Décès liés aux substances psychoactives en France, résultats de l'enquête DRAMES, Addictovigilance, bulletin de l'association des centres d'addictovigilance, N°15, juin 2020. Disponible sur : http://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_addictovigilance_drames_juin_2020_final.pdf
- (3) Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances : principaux résultats enquêtes DRAMES 2021, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance. Accessible sur : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2023/05/Resultats-DRAMES-2021.pdf>
- (4) Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances : principaux résultats enquêtes DRAMES 2018, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance. Visible sur : https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette_drames_2018.pdf
- (5) Centre d'addictovigilance de Toulouse, limitation de la durée de prescription du tramadol : comment en est-on arrivé là ? bulletin de l'association des centres d'addictovigilance N°14, avril 2020. Disponible sur : http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_national_d_addictovigilance_no_14_tramadol.pdf
- (6) Roussin A, Doazan-d'Ounce O, Géniaux H, Halberer C; French Network of Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (Addictovigilance Centres). Evaluation of abuse and dependence in addiction monitoring systems: tramadol as an example. *Therapie*. 2015 Mar-Apr;70(2):203-21.
- (7) Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance – CT022016043, compte rendu de séance, ANSM, septembre 2016. Accessible à : www.ofma.fr/wp-content/uploads/2017/11/CR-CT-CEIP-22092016-tramadol-fentanyl-LI-1.pdf
- (8) Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques, ANSM, février 2019. Disponible sur [Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques \(sante.fr\)](http://Etat_des_lieux_de_la_consommation_des_antalgiques_opioïdes_et_leurs_usages_problematiques_(sante.fr))

- (9) Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
- (10) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275–85.
- (11) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, Jacoby HI, Selve N. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Oct;267(1):331-40.
- (12) Dhesi M, Maldonado KA, Maani CV. Tramadol. 2023 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
- (13) Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2000 Aug;362(2):116-21.
- (14) Chen S, Argáez C. Tramadol for the Management of Pain in Adult Patients: A Review of Clinical Effectiveness — An Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Nov 16.
- (15) Driessen B, Reimann W, Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol*. 1993 Mar;108(3):806-11.
- (16) Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol [Pharmacology of tramadol]. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:18-24. French.
- (17) Maurice-Szamburski A. Faut-il avoir peur du Tramadol ? *Prat En Anesth Réanimation*. 1 juin 2021;25(3):138-41.
- (18) Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(3-4):235-9.
- (19) Miotto Karen, Cho, Arthur K, Khalil Mohamed A, Blanco Kirsten, BS Sasaki, Jun D, Rawson, Richard, Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse, *Anesthesia & Analgesia*: January 2017 - Volume 124 - Issue 1 - p 44-51.
- (20) Roy R Reeves, Randy S Burke, Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts, *Drugs Today (Barc)*, 2008 Nov;44(11):827-36.
- (21) Ipek Yalcin, Fazilet Aksu, Sylvie Bodard, Sylvie Chalon, Catherine Belzung, Antidepressant-like effect of tramadol in the unpredictable chronic mild stress

procedure: possible involvement of noradrenergic system, Behav Pharmacol. 2007 Nov;18(7):623-31.

(22) Ferrari A, Tiraferri I, Palazzoli F, Licata M. Tramadol abuse in a binge pattern in a young depressed woman. Eur Addict Res. 2014 ; 20 : 82-6.

(23) Hye Jin Cha, Min Ji Song, Kwang-Wook Lee, Eun Jung Kim, Young-Hoon Kim, Yunje Lee, Won-Keun Seong, Sa-Ik Hong, Choon-Gon Jang, Han Sang Yoo, Ho-Sang Jeong Dependence potential of tramadol: behavioral pharmacology in rodents, Biomol Ther (Seoul), 2014 Nov;22(6):558-62.

(24) Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prédiction du phénotype du CYP2D6 à partir du génotype à travers les populations mondiales. Genet Med. 2017 Jan;19(1):69-76. doi : 10.1038/gim.2016.80. EPUB 2016 Juil 7. Erratum dans: Genet Med. 2016 Nov;18(11):1167.

(25) Dean L, Kane M. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al., éditeurs. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 9 sept 2022].

(26) Référentiel de psychiatrie et d'addictologie, 3^{ème} édition.

(27) DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. American Psychiatric Association, 5^{ème} édition.

(28) Article R 5121 – 152, code de la santé publique, entrée en vigueur le 29 octobre 2013. Visible sur : [Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

(29) Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administré par voie orale, JORF janv 2020 n°0013. Visible sur : [Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

(30) Médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou en association), limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines, ANSM, 22 Janvier 2021. Accessible à :

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/22/b08494083e990e73d8bb1d17077006b8.pdf>

(31) Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdosages, HAS, 10 mars 2022. Disponible à : http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf

- (32) Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Medicine*. 2005; 6:432-42.
- (33) Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C, Chenaf C, Kerckhove N, Laporte C, Picard P, Roussin A, Authier N. Transcultural validation of a French-European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale (POMI-5F). *Can J Anaesth*. 2022 Aug;69(8):1042-1052. English.
- (34) Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioïd Misuse Index : a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat* 2008 ; 35 : 380-6.
- (35) Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Presse Médicale*. 1 avr 2016;45(4, Part 1):447-62.
- (36) Echelle ORT : évaluation du risque de mésusage avant prescription d'un antalgique opioïde, OFMA, accessible sur : <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-ort/>
- (37) Prévenir et agir face aux surdosages d'opioïdes : feuille de route 2019 – 2022, ministère des solidarités et de la santé. Disponible sur : [strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf \(sante.gouv.fr\)](strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf (sante.gouv.fr))
- (38) Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009 Feb;10(2):113-30.
- (39) Cheatle MD, Compton PA, Dhingra L, Wasser TE, O'Brien CP. Development of the Revised Opioid Risk Tool to Predict Opioid Use Disorder in Patients with Chronic Nonmalignant Pain. *J Pain*. 2019 Jul;20(7):842-851.
- (40) Clark MR, Hurley RW, Adams MCB. Re-assessing the Validity of the Opioid Risk Tool in a Tertiary Academic Pain Management Center Population. *Pain Med*. 2018 Jul 1;19(7):1382-1395.
- (41) Witkin LR, Diskina D, Fernandes S, Farrar JT, Ashburn MA. Usefulness of the opioid risk tool to predict aberrant drug-related behavior in patients receiving opioids for the treatment of chronic pain. *J Opioid Manag*. 2013 May-Jun;9(3):177-87.

- (42) Esteve R, Reyes-Pérez Á, Ramírez-Maestre C, Gutiérrez-Extremera A, Fuentes-Bravo R, de la Vega R, Ruíz-Párraga GT, Serrano-Ibáñez ER, López-Martínez AE. Diagnostic and Predictive Capacity of the Spanish Versions of the Opioid Risk Tool and the Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised: A Preliminary Investigation in a Sample of People with Noncancer Chronic Pain. *Pain Ther.* 2022 Feb 7.
- (43) Petersen MJ, Adams KW, Siparsky NF. Avoiding Opioid Misuse After Surgery in the Era of the Opioid Epidemic: Defining the New Normal. *The American Surgeon™.* 2020;86(11):1565-1572.
- (44) Perry JS, Stoll KE, Allen AD, Hahn JC, Ostrum RF. The Opioid Risk Tool Correlates With Increased Postsurgical Opioid Use Among Patients With Orthopedic Trauma. *Orthopedics.* 2023 Jul-Aug;46(4):e219-e222.
- (45) Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA.* 2016 Apr 19;315(15):1624-45.
- (46) Pratiques de prescription d'antalgiques opioïdes en médecine générale, Laura Duprat, OFDT, avril 2023. Visible sur :
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxld2d4.pdf>
- (47) Jones T, Passik SD. A comparison of methods of administering the opioid risk tool. *J Opioid Manag.* 2011 Sep-Oct;7(5):347-51.
- (48) Kenan K, Mack K, Paulozzi L. Trends in prescriptions for oxycodone and other commonly used opioids in the United States, 2000-2010. *Open Med.* 2012 Apr 10;6(2):e41-7.
- (49) Savage SR. What to do when pain and addiction coexist. *J Fam Pract.* 2013 Jun;62(6 Suppl):S10-6.
- (50) Atluri SL, Sudarshan G. Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. *Pain Physician.* 2004;7:333–338.
- (51) Webster LR: Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesth Analg* 125:1741–1748, 2017.
- (52) Pergolizzi JV, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor R, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res.* 1 juin 2012;72(6):443-51.
- (53) Staines GL, Magura S, Foote J, Deluca A, Kosanke N. Polysubstance use among alcoholics. *J Addict Dis.* 2001;20(4):53-69.

- (54) Ross HE, Glaser FB, Germanson T. The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Nov;45(11):1023-31.
- (55) Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):953-9.
- (56) Nelson EC, Heath AC, Lynskey MT, Bucholz KK, Madden PA, Statham DJ, Martin NG. Childhood sexual abuse and risks for licit and illicit drug-related outcomes: a twin study. *Psychol Med*. 2006 Oct;36(10):1473-83.
- (57) Wilsnack SC, Vogeltanz ND, Klassen AD, Harris TR. Childhood sexual abuse and women's substance abuse: national survey findings. *J Stud Alcohol*. 1997 May;58(3):264-71.
- (58) Coyne KS, Barsdorf AI, Mazière JY, Pierson RF, Lanza ST, Farrar JT, Gelfand CHJ, Porter LN, Schnoll SH, Butler SF. Identification of prescription opioid misuse and abuse behaviors and risk factors in chronic pain patients using the Prescription Opioid Misuse and Abuse Questionnaire (POMAQ). *Curr Med Res Opin*. 2023 Mar;39(3):441-450.
- (59) Hah JM, Sturgeon JA, Zocca J, Sharifzadeh Y, Mackey SC. Factors associated with prescription opioid misuse in a cross-sectional cohort of patients with chronic non-cancer pain. *J Pain Res*. 2017 May 3;10:979-987.
- (60) Graham HL, Maslin J, Copello A, Birchwood M, Mueser K, McGovern D, Georgiou G. Drug and alcohol problems amongst individuals with severe mental health problems in an inner city area of the UK. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001 Sep;36(9):448-55.
- (61) Cragg A, Hau JP, Woo SA, Kitchen SA, Liu C, Doyle-Waters MM, Hohl CM. Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Emerg Med*. 2019 Nov;74(5):634-646.
- (62) Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain*. 2008 Apr;9(4):360-72.
- (63) Moore TM, Jones T, Browder JH, Daffron S, Passik SD. A comparison of common screening methods for predicting aberrant drug-related behavior among

patients receiving opioids for chronic pain management. *Pain Med.* 2009 Nov;10(8):1426-33.

- (64) Yasin JT, Leader AE, Petok A, Garber G, Stephens B, Worster B. Validity of the screener and opioid assessment for patients with pain-revised (SOAPP-R) in patients with cancer. *J Opioid Manag.* 2019 Jul/Aug;15(4):272-274.
- (65) Konkolý Thege B, Horwood L, Slater L, Tan MC, Hodgins DC, Wild TC. Relationship between interpersonal trauma exposure and addictive behaviors: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2017 May 4;17(1):164.
- (66) López-Martínez AE, Serrano-Ibáñez ER, Ruiz-Párraga GT, Gómez-Pérez L, Ramírez-Maestre C, Esteve R. Physical Health Consequences of Interpersonal Trauma: A Systematic Review of the Role of Psychological Variables. *Trauma Violence Abuse.* 2018 Jul;19(3):305-322.
- (67) Moncrieff J, Drummond DC, Candy B, Checinski K, Farmer R. Sexual abuse in people with alcohol problems. A study of the prevalence of sexual abuse and its relationship to drinking behaviour. *Br J Psychiatry.* 1996 Sep;169(3):355-60.
- (68) Kors S, Kurdziel-Adams G, Towers C, Fortner K, Macfie J. Sexual Abuse as a Risk Factor for Opioid Misuse in Pregnancy. *J Child Sex Abus.* 2022 Jul;31(5):538-549.
- (69) Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998 May;14(4):245-58.
- (70) Fédération Addiction. Guide de la collection Repères : Femmes et addictions. Accompagnement en CSAPA et CAARUD. Fédération Addiction. 2016. Accessible sur : <https://www.federationaddiction.fr/actualites/guide-femmes-et-addictions/>
- (71) Kingston S, Raghavan C. The relationship of sexual abuse, early initiation of substance use, and adolescent trauma to PTSD. *J Trauma Stress.* 14 janv 2009 ;22(1) :65-8.
- (72) Rice C, Mohr CD, Del Boca FK, Mattson ME, Young L, Brady K, Nickless C. Self-reports of physical, sexual and emotional abuse in an alcoholism treatment sample. *J Stud Alcohol.* 2001 Jan;62(1):114-23.
- (73) Strathearn L, Giannotti M, Mills R, Kisely S, Najman J, Abajobir A. Long-term Cognitive, Psychological, and Health Outcomes Associated With Child Abuse and Neglect. *Pediatrics.* 2020 Oct;146(4):e20200438.

- (74) Da Rocha AP, Mizzaci CC, Nunes Pinto ACP, da Silva Vieira AG, Civile V, Trevisani VFM. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. *Int J Clin Pract.* 2020 Mar;74(3):e13455.
- (75) Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, Clair AG. Opioid Use in Fibromyalgia: A Cautionary Tale. *Mayo Clin Proc.* 2016 May;91(5):640-8.
- (76) Bertels Z, Mangutov E, Siegersma K, Cropper HC, Tipton A, Pradhan AA. PACAP-PAC1 receptor inhibition is effective in opioid induced hyperalgesia and medication overuse headache models. *iScience.* 2023 Jan 10;26(2):105950.
- (77) Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Buse DC, Dodick DW, Lipton RB. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain.* 2018 May 24;19(1):38.
- (78) Buse DC, Pearlman SH, Reed ML, Serrano D, Ng-Mak DS, Lipton RB. Opioid use and dependence among persons with migraine: results of the AMPP study. *Headache.* 2012 Jan;52(1):18-36.
- (79) Aziz Q, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Giamberardino MA, Goebel A, Korwisi B, Perrot S, Svensson P, Wang SJ, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain.* 2019 Jan;160(1):28-37.
- (80) Evaluation des pratiques de prescription du Tramadol en médecine générale et repérage des patients à risque de mésusage, thèse d'exercice de médecine générale, 2017, Smaoui Malik. Disponible sur : <https://www.sudoc.fr/220971307>
- (81) Hedenmalm K, Slattery J, Skibicka-Stepien I, Kurz X, Morales D. Prescribing patterns of tramadol in adults in IMS® primary care databases in France and Germany between 1 January 2006 and 30 June 2016. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 May;75(5):707-716.
- (82) Les Médecins généralistes ne suivent-ils que 1000 patients en moyenne, Egora, conditions d'exercice, septembre 2022. Accessible sur : <https://www.egora.fr/actus-pro/conditions-d-exercice/76141-les-medecins-generalistes-ne-suivent-ils-que-1000-patients-en>
- (83) Belgrade MJ, Schamber CD, Lindgren BR. The DIRE score: predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain. *J Pain.* 2006;7:671–681.

- (84) Jouanjas E, Lapeyre-Mestre, Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2020. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/10/20221110-resultat-enquete-osiap-2020.pdf>
- (85) Chenaf C, Kabore JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, Eschalier A, Delage N, Authier N. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Sep;25(9):1088-98.
- (86) Katz NP, Adams EH, Chilcoat H, Colucci RD, Comer SD, Goliber P, Grudzinskas C, Jasinski D, Lande SD, Passik SD, Schnoll SH, Sellers E, Travers D, Weiss R. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterring formulations. *Clin J Pain.* 2007 Oct;23(8):648-60.
- (87) Addiction dans les Hauts-de-France, OFDT, Juillet 2018 (d'après les données de l'INSEMR-CépicDc, 2014). Accessible sur :
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxoly7.pdf>
- (88) Bulletin de santé publique alcool dans les Hauts de France, Santé Publique France, Janvier 2020. Disponible sur :
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/hauts-de-france/documents/bulletin-regional/2020/bulletin-de-sante-publique-alcool-dans-les-hauts-de-france.-janvier-2020>
- (89) Cartographie des pathologies et des dépenses de l'assurance maladie, CNAM, décembre 2022. Visible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie/cartes-prevalence-prise-en-charge-pathologies>
- (90) Estimation de population par sexe et âge au 1^{er} Janvier 2023 : comparaisons départementales, INSEE. Accessible sur :
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012692>
- (91) Jantarada C, Silva C, Guimarães-Pereira L. Prévalence de l'utilisation problématique des opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse: une revue systématique avec méta-analyse. *Douleur Pract.* 2021 juil.; 21(6):715-729.
- (92) Gorza M, Lasbeur L, la maltraitance pendant l'enfance et ses conséquences : un enjeu de santé publique, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Santé Publique France, N°26-27, octobre 2019. Disponible sur : <https://santepubliquefrance.fr/la-maltraitance-pendant-l-enfance-et-ses-consequences-un-enjeu-de-sante-publique-child-maltreatment-and-its-consequences-a-public-health-issue/>

- (93) Repérage et signalement des violences sexuelles intrafamiliales chez l'enfant, HAS, Juillet 2009. Accessible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/note_de_cadrage_violences_sexuelles_intrafamiliales - version finale.pdf
- (94) Enquête VIRAGE, Ined, 2015. Disponible sur : https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/26153/document_travail_2017_229_violences.sexuelles_enquete.fr.pdf
- (95) Panorama des violences en France métropolitaine, Enquête Genese 2021, service statistique ministériel de la sécurité intérieure, 2022. Accessible sur : [Panorama des violences en France métropolitaine : enquête Genese 2021 / Actualités / Interstats - Ministère de l'Intérieur \(interieur.gouv.fr\)](https://www.interieur.gouv.fr/Actualites/Interstats-Ministere-de-l-Intérieur/Panorama-des-violences-en-France-métropolitaine-enquête-Genese-2021)
- (96) Beck F, Richard JB, épidémiologie de l'alcoolisation en France, Emc – endocrinologie nutrition, 2013, mise à jour 2019, vol 10, n°1, p 1 – 9.
- (97) Repérage des femmes victimes de violences au sein du couple, HAS, juin 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3104867/fr/reperage-des-femmes-victimes-de-violences-au-sein-du-couple
- (98) Préparation à la naissance et à la parentalité, HAS, 2005. Accessible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/preparation_naissance_rap.pdf
- (99) Lazimi G, Piet E, Casalis MF. Violences faites aux femmes et rôle des professionnels de santé, tableaux cliniques et études de repérage systématique. Fondation Gabriel Peri. sept 2011;(1):9-18.
- (100) O'Doherty L, Hegarty K, Ramsay J, Davidson LL, Feder G, Taft A. Screening women for intimate partner violence in healthcare settings. Cochrane Database Syst Rev. 22 juill 2015;(7):CD007007.
- (101) Dépression de l'adulte – Repérage et prise en charge initiale, HAS, novembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf
- (102) Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc JL; Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France. Therapie. 2013 Mar-Apr;68(2):77-84. French.
- (103) Tashakori A, Afshari R. Tramadol overdose as a cause of serotonin syndrome: a case series. Clin Toxicol (Phila). 2010 May;48(4):337-41.

(104) Kesavan S, Sobala GM. Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. J R Soc Med. 1999 Sep;92(9):474-5.

(105) B.D. Beakley, A.M. Kaye, A.D. Kaye : Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review, Pain Physician, 18 (2015), pp. 395-400.

Accessible sur :

<http://scholarlycommons.pacific.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1533&context=phs-facarticles>

(106) Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, Sindrup SH, Brøsen K. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. Clin Pharmacol Ther. 2005 Apr;77(4):312-23.

(107) Substance active Tramadol, Vidal, février 2015. Visible sur :

<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>

(108) Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? J Pharm Pract. 2014 Feb;27(1):71-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques du trouble de l'usage d'opioïdes d'après le DSM V (27), (31)

Mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes ;
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets ;
4. *Craving* ou une envie intense de consommer des opioïdes ;
5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;
6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes ;
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes ;
8. Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;
9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance ;
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notamment plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
 - b. effet notamment diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes ;
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes),
 - b. les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Présence de 2 à 3 critères : trouble de l'usage d'opioïdes léger

Présence de 4 à 5 critères : trouble de l'usage d'opioïdes modéré

Présence de 6 critères ou plus : trouble de l'usage d'opioïdes sévère

Annexe 2 : Version française de l'échelle POMI 5F (31), (33)

1/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	Oui	Non
2/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?	Oui	Non
3/ Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) anti-douleur plus tôt que prévu ?	Oui	Non
4/ Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	Oui	Non
5/ Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	Oui	Non

Annexe 3 : Echelle ORT (16), (31)

	Score si femme	Score si homme
Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s)		
Alcool	1	3
Drogues illicites	2	3
Médicaments prescrits	4	4
Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s)		
Alcool	3	3
Drogues illicites	4	4
Médicaments prescrits	5	5
Âge entre 16 et 45 ans	1	1
Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance	3	–
Trouble psychique		
TDAH, TOC, trouble bipolaire, ou schizophrénie	2	2
Trouble dépressif	1	1
Score total		

TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

Catégorie de risque de mésusage en fonction du score total :

- 0-3 : risque faible
- 4-7 : risque modéré
- ≥ 8 : risque élevé

Annexe 4 : SOAPP-R (62)

	Never 0	Seldom 1	Sometimes 2	Often 3	Very Often 4
How often do you have mood swings ?					
How often have you felt a need for higher doses of medication to treat your pain ?					
How often have you felt impatient with your doctors ?					
How often have you felt that things are just too overwhelming that you can't handle them ?					
How often is there tension in the home ?					
How often have you counted pain pills to see how many are remaining ?					
How often have you been concerned that people will judge you for taking pain medication ?					
How often do you feel bored ?					
How often have you taken more pain medication than you were supposed to ?					
How often have you worried about being left alone ?					
How often have you felt a craving for medication ?					
How often have others expressed concern over your use of medication ?					
How often have any of your close friends had a problem with alcohol or drugs ?					
How often have others told you that you had a bad temper ?					
How often have you felt consumed by the need to get pain medication ?					
How often have you run out of pain medication early ?					
How often have others kept you from getting what you deserve ?					
How often, in your lifetime, have you had legal problems or been arrested ?					
How often have you attended an AA or NA meeting ?					
How often have you been in an argument that was so out of control that someone got hurt ?					
How often have you been sexually abused ?					
How often have others suggested that you have a drug or alcohol problem ?					
How often have you had to borrow pain medications from your family or friends ?					
How often have you been treated for an alcohol or drug problem					

Score positif si ≥ 18

Annexe 5 : Feuille sur le déroulement de l'étude à destination des médecins participants

Participation à la thèse sur le Tramadol - déroulement de l'étude :

1/ Identifier les patients éligibles

Critères d'inclusion :

- Patient majeur
- Primo prescription de Tramadol ou renouvellement de la prescription par un médecin généraliste exerçant en ambulatoire
- Patient ayant pris du Tramadol pendant au moins 90 jours sur les 12 derniers mois
- Prescription de Tramadol dans l'indication de douleurs chroniques (persistantes ou récidivantes pendant au moins 3 mois) non cancéreuses
- Patient ayant reçu et compris la note d'information de l'étude
- Patient non opposé à sa participation à la recherche

Critères d'exclusion :

- Patient atteint de cancer
- Patient ne pouvant répondre seul au questionnaire au verso :
 - o Patient atteint de troubles cognitifs modérés à sévères
 - o Patient atteint de troubles visuels sévères non corrigés
 - o Patient illettré
 - o Patient non francophone
 - o Patient atteint d'une déficience mentale modérée à sévère
- Patient consommant d'autres antalgiques opiacés (dont traitement substitutif des opiacés)

2/ Informer le patient et remettre la note d'information :

Il s'agit d'une étude sur l'évaluation de l'usage du Tramadol.

L'analyse des données est faite par une tierce personne dans un but de recherche médicale.

- Le médecin traitant ne connaîtra pas les réponses du patient sur le verso de la feuille
- Le patient peut changer d'avis à tout moment et décider de retirer ses données de l'étude tant que celle-ci n'est pas publiée

3/ Faire passer le questionnaire

Si le patient accepte de participer à l'étude, démarrer le questionnaire :

- Le questionnaire n°1 (recto) doit être rempli par le médecin et le patient (+/- avec l'aide du dossier médical). Il contient le score ORT (fin de page) qui doit être rempli selon la situation lors de la primo-prescription : temps estimé de 3 à 5 minutes en moyenne
- Le questionnaire n°2 (verso) doit être rempli par le patient seul (sans que le médecin ait connaissance des réponses du patient), elle correspond à la situation actuelle : temps estimé à 3 minutes en moyenne
- Puis le patient met la feuille dans une enveloppe, la ferme et la met dans la boîte de recueil

→ Si un patient éligible refuse de participer à l'étude, remplir le coupon de refus de participation et le déposer dans la boîte de recueil.

4/ Remplir 3 mois après le début de l'étude la feuille d'avis sur le questionnaire

Annexe 6 : Note d'information à destination des patients



NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« Validité de l'échelle ORT pour prédire le risque de mésusage du Tramadol par le patient, lorsqu'il est prescrit par des médecins généralistes libéraux dans le Nord Pas de Calais, dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses : une étude observationnelle rétrospective »

Dr Laure Hélène ROUSSEAU et Mme CABAL Coline

Nom du patient:.....

Prénom du patient: (Ou étiquette du patient)

Date de naissance:.....

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Cette recherche porte sur l'usage du TRAMADOL par le patient lorsqu'il est prescrit de manière récurrente par des médecins généralistes libéraux. Cette étude cherche notamment à évaluer si une échelle permettant de prédire le bon ou le mauvais usage du Tramadol pourrait être utilisée avant d'initier la prescription de ce type de médicament. Pour cela il suffit de remplir un questionnaire pendant la consultation (une partie avec le médecin et une partie seul)

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité car du TRAMADOL vous est prescrit de manière récurrente. Pour participer à l'étude, il suffit de répondre à un questionnaire anonyme.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : des données épidémiologiques classiques (âge, genre, origine ethnique, ...) des informations sur les modalités de prescription du Tramadol (durée, dose ...), l'échelle ORT étudiée et des données sur votre usage du Tramadol.

Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CH de Roubaix, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement, sur le fondement de l'intérêt public. Les données sont anonymes.

La base de donnée ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée



pendant la durée légale autorisée (5 ans). Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur, auquel appartient le CH de Roubaix, à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin responsable de la recherche. Vous pouvez le contacter au 06 03 32 74 27

III. Acceptation et interruption de votre participation

Cette recherche fait l'objet d'une thèse en médecine générale de Mme Coline Cabal, médecin généraliste, et votre médecin traitant à accepter d'y participer. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

IV. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen ° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Cette recherche a fait l'objet d'un avis favorable par le comité d'éthique du CH de Roubaix.

Fait à : Roubaix Le : 14/12/2022

Signature du responsable de la recherche :

Annexe 7 : Questionnaires à l'intention des médecins participants



Avis sur le questionnaire (à remplir une seule fois par le médecin au bout de 3 mois d'étude)

Nom :

Age : ans

Genre : F H Ne se prononce pas

Zone d'installation : urbaine semi rurale rurale

Ville / Village d'exercice :

Type de structure : cabinet individuel cabinet de groupe maison médicale maison de santé pluriprofessionnelle Autre :

Date d'installation :

Nombres d'individus dans la patientèle :

Autour du questionnaire « situation au moment de la première prescription de TRAMADOL »

Connaissiez-vous ce questionnaire avant l'étude ? oui non

Si oui : aviez-vous déjà utilisé ce questionnaire ? oui non

Pensez-vous que l'item sur les violences pourrait freiner l'utilisation de ce questionnaire ?

oui non, si oui pourquoi :

Pensez-vous qu'il pourrait être utilisé en pratique courante avant la prescription de Tramadol ?

oui non, si non pourquoi :

Avez-vous eu des difficultés durant l'étude ? oui non, si oui lesquelles

Annexe 8 : Questionnaires patients

Questionnaire n°1 : à remplir entre le médecin et le patient

Avez-vous déjà rempli ce questionnaire : oui non

Age : ans

Genre : F H Ne se prononce pas

Origine(s) ethnique(s) : Caucasiennes Maghrébine Africaine subsaharienne Asiatique

Hispanique Antillaise Réunionnaise Autre :

Statut marital : Célibataire Mariage-Concubinage Divorcé-Séparé Veuf

Niveau scolaire : Ecole primaire Collège Lycée Université

Profession : Employé A son compte Sans emploi Retraité Télétravail

Indication du TRAMADOL : (plusieurs réponses possibles)

- Maladie principale :

- Douleur musculosquelettique, si oui localisation

- Douleur neuropathique, si oui localisation

- Douleur viscérale, si oui localisation

- Céphalées

- Fibromyalgie

- Syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie)

- Douleur d'origine indéterminée, si oui localisation

- Autre indication, si oui préciser :

- Post traumatique

- Post chirurgicale

Prescription (posologie, forme LP ou/et LI, nombre de prises par jour) :

Nombre d'années de prise de Tramadol :

Le patient est-il suivi par un autre médecin pour ses douleurs ? oui non,

si oui préciser : Addictologue Médecin de la douleur Rhumatologue autre

Autres médicaments d'intérêt sur l'ordonnance :

- Autres antalgiques oui non,

si oui préciser : Paracétamol AINS Acupan Lyrica Gabapentine autres :

- Antidépresseur oui non, si oui préciser lequel :

→ Indication : dépression anxiété trouble bipolaire douleur autre

- Anxiolytique/hypnotique oui non, si oui préciser

- Prescription antérieure à la primoprescription de Tramadol ? oui non, le(s)quel(s)

Situation au moment de la première prescription de TRAMADOL :

Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s) : oui non,

si oui préciser : alcool drogues illicites médicaments d'ordonnance

Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s) : oui non,

si oui préciser : alcool drogues illicites médicaments d'ordonnance

Age lors de la première prescription :

Victime de violences ou d'abus (actuel(les) ou passé(es)) : oui non

si oui préciser : psychologique physique sexuelle.

Période : enfance âge adulte.

Témoin de violences intra-familiales pendant l'enfance oui non

Troubles psychiques : oui non

TDAH Trouble bipolaire Syndrome de stress post traumatique

Schizophrénie Trouble dépressif Troubles de la personnalité

Trouble anxieux TOC Autres

Questionnaire n°2 : A remplir par le patient seul, les informations sont anonymes et ne seront pas portées à la connaissance du médecin traitant

Où remplissez-vous ce questionnaire ? cabinet du médecin salle d'attente

Avez-vous déjà pris du Tramadol en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ? oui non

Avez-vous déjà pris du Tramadol PLUS souvent que prescrit sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre 2 prises ? oui non

Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de Tramadol plus tôt que prévu ? oui non

Un médecin vous a-t-il dit que vous preniez trop de Tramadol ? oui non

Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris du Tramadol ? oui non

Avez-vous déjà pris du Tramadol pour une autre raison que pour vos douleurs oui non

Si oui laquelle : tristesse anxiété fatigue trouble du sommeil symptômes de manque
 autre

Avez-vous l'impression que la prise de Tramadol vous est plus délétère que bénéfique ? oui non

Si oui : avez-vous des difficultés à diminuer votre consommation de Tramadol ? oui non

Avez-vous déjà ressenti des effets désagréables (autre que la douleur) à la diminution, décalage, ou arrêt des prises de Tramadol ? (ex : sensation de mal être, irritabilité, palpitations, sueurs, tremblements, insomnies ...) oui non

Avez-vous l'impression qu'avec le temps, il vous faut augmenter les doses de Tramadol pour avoir les mêmes effets ? oui non

Avez-vous rempli cette page du questionnaire seul ? oui non

Annexe 9 : Coupon de refus

<p style="text-align: center;">CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION</p> <p style="text-align: center;">A REMETTRE DANS LA BOITE DE RECUEIL DES QUESTIONNAIRES</p> <p><i>Votre médecin généraliste est le seul à connaître votre identité. Elle n'est pas recueillie sur ce coupon de refus qui sera récupéré par le responsable du projet a des fins statistiques.</i></p> <p><i>N'oubliez pas d'informer votre médecin généraliste de votre décision afin que l'étude ne vous soit plus proposer.</i></p> <p>Je ne souhaite pas participer à cette étude</p> <p>Genre : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> Ne se prononce pas</p> <p>Age : ans</p> <p>Motif du refus de participation :</p> <p>Je ne souhaite pas transmettre ces informations <input type="checkbox"/></p>

AUTEURE : Nom : CABAL

Prénom : Coline

Date de soutenance : 20 novembre 2023

Titre de la thèse : Evaluation de la validité de l'échelle ORT pour prédire le risque de mésusage du tramadol par le patient lorsqu'il est prescrit par des médecins généralistes libéraux dans le Nord-Pas-de-Calais dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses : une étude observationnelle rétrospective.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Médecine générale

Mots-clés : échelle ORT, tramadol, mésusage, soins primaires

Résumé :

Contexte : En France, depuis plus de 15 ans, les prescriptions de tramadol et les décès en lien avec son abus sont en augmentation. En 2022, la HAS cite le score ORT comme un outil d'évaluation intéressant avant la primo-prescription de médicaments opioïdes. Or cette échelle n'est pas validée en France et les résultats sur sa validité à l'international sont très contrastés.

Objectifs : Cette étude a pour objectif principal de vérifier la validité de l'échelle ORT pour prédire le risque de mésusage du tramadol. L'évaluation porte également sur l'intérêt d'une modification de l'item sur les ASE, les indications augmentant le risque de mésusage et l'applicabilité de l'échelle selon les médecins généralistes.

Méthode : Il s'agit d'une étude quantitative, observationnelle, rétrospective et multicentrique. Les participants ont été inclus par des médecins généralistes installés en libéral dans le Nord-Pas-de-Calais à partir de leurs patientèles du 20 janvier au 31 août 2023. Les patients devaient prendre du tramadol depuis au moins 90 jours dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses. L'évaluation s'est faite à travers un double questionnaire comprenant le score ORT et l'appréciation du risque de mésusage via l'échelle POMI 5F.

Résultats : Le score ORT a démontré une bonne valeur prédictive du risque de mésusage du tramadol avec une association significative. La spécificité était de 88.1% pour une sensibilité de 56%. 2/3 des médecins généralistes considéraient que cette échelle était utilisable en pratique quotidienne. En revanche, il n'est pas possible de trancher sur la plus-value du score ORT modifié ou sur les indications augmentant le risque de mésusage car l'échantillon est trop restreint (67 patients).

Conclusion : Les résultats de cette étude vont dans le sens des recommandations de la HAS avec une bonne performance du score ORT pour prédire le risque de mésusage du tramadol. La meilleure option pour améliorer encore la sensibilité de l'échelle paraît être l'exclusion des patients prenant du tramadol dans le cadre de leur fibromyalgie.

Composition du Jury :

Président : Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs : Docteur Ludovic WILLEMS et Docteur Damien SCLIFFET

Directeur de thèse : Docteur Laure-Hélène ROUSSEAU