

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25 octobre 2022
Par Monsieur REZKI Mohamed**

TRAMADOL ET RISQUE ADDICTOGENE

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Gressier Bernard
Professeur des Universités, Pharmacien biologiste
Praticien hospitalier
Centre Hospitalier D'Armentières

**Directeur, conseiller
de thèse :**

Madame le Docteur Zawadzki Élisabeth
Pharmacien - Praticien hospitalier
EPSM de L'agglomération Lilloise

Assesseur(s) :

Monsieur le Professeur Garçon Guillaume
Professeur des Universités en Toxicologie et Santé publique

Monsieur le Docteur Hocini Rafik
Médecin généraliste

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Gressier Bernard,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider et d'évaluer ma soutenance de thèse. Sachez mon plus grand respect à votre égard, vos enseignements transmis m'ont permis de nourrir ma réflexion autour de la Pharmacologie.

À Monsieur le Professeur Garçon Guillaume,

C'est un honneur pour moi de vous compter parmi mon jury. J'espère, à travers ce travail, me montrer digne des enseignements reçus.

À Madame le Docteur Zawadzki Élisabeth,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse. Merci pour vos conseils avisés, votre bienveillance et tout ce que vous m'avez appris durant le semestre passé à vos côtés. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Hocini Rafik,

Tu n'as pas hésité une seule seconde à faire partie de mon jury. Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

À mes amis,

À mon frère et ma sœur,

À mes adorables neveux,

À mes parents

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMA : Agence Mondiale Antidopage

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : American Psychiatric Association

CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-
Addictovigilance

CIM-11 : Classification Internationale des Maladies 11^{ème} version

COMM : Current Opioid Misuse Measure

CPIC : Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium

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

DPWG : Dutch Pharmacogenetics Working Group

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5^{ème} version

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

EM : Métaboliseur Extensif

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IDPC : International Drug Policy Consortium

IM : Métaboliseur Intermédiaire

IMAO : Inhibiteurs de MonoAmine Oxydase

INR : International Normalized Ratio

IRSN : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

MSO : Médicament de Substitution aux Opioïdes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

ORT : Echelle Opioid Risk Tool

PharmGKB : Pharmacogenomics Knowledge Base

PM : Métaboliseur Pauvre

POMI : Échelle Prescription Opioid Misuse Index

SOAPP-R : Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised

SNC : Système Nerveux Central

TUO : Trouble de l'usage d'opioïde

UM : Métaboliseur Ultra-rapide

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Éléments de la prévention du trouble de l'usage d'opioïdes (TUO) et des surdoses (28)	70
Annexe 2 : Prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde (28)	71
Annexe 3 : Prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde chez les patients traités par médicament de substitution aux opioïdes (28)	72
Annexe 4 : Prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par traitement antalgique opioïde (28)	73
Annexe 5 : Prise en charge d'une douleur chronique liée au cancer par traitement antalgique opioïde (28)	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation moléculaire du tramadol (8).....	21
Figure 2 : Principales voies métaboliques du Tramadol (13).....	24
Figure 3 : Représentation schématique du tramadol (18).....	25
Figure 4 : Répartition mondiale des profils métaboliques du CYP2D6 (23).....	29
Figure 5 : Échelle analgésique de l'OMS (34)	30
Figure 6 : Circuit du système de récompense	37
Figure 7 : Les 5 types de profils d'usage, de mésusage et de dépendance au tramadol (62).....	39
Figure 8 : Répartition de la consommation d'opioïdes en France (6)	41
Figure 9 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France (6)	41
Figure 10 : Évolution de la consommation de tramadol en ville (6)	42
Figure 11 : Prévalence annuelle de la consommation d'opioïdes faibles de 2004 à 2017 (71).....	42
Figure 12 : Répartition d'utilisation des antalgiques dans 7 pays européens en 2015 (6).....	43
Figure 13 : Implication du tramadol dans les décès directs au cours des années par rapport aux autres médicaments antalgiques (DTA 2019)(2)	44

Figure 14 : Décès directement liés au tramadol selon l'enquête DRAMES (5,67)	45
Figure 15 : Ordonnances falsifiées contenant du tramadol (extrait des enquêtes OSIAP entre 2014-2020)(3).....	45
Figure 16 : Prévalence de mésusage aux opioïdes chez les patients douloureux chroniques (63).....	47
Figure 17 : Prévalence d'addiction aux opioïdes chez les patients douloureux chroniques (63).....	47
Figure 18 : Opioïdes les plus utilisés à des fins non médicales en 2020 (76)	47
Figure 19 : Saisies - détournement et itinéraires du trafic de tramadol (sur la base des saisies déclarées 2013 - 2017)(87).....	50
Figure 20 : Échelle ORT (Opioid Risk Tool)(95).....	51
Figure 21 : Échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index)(96)	52
Figure 22 : Organisation du réseau français d'addictovigilance (104).....	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite M1 (O-desméthyl tramadol) en fonction de la voie et du mode d'administration (11).....	22
Tableau 2 : Recommandations d'utilisation du tramadol en fonction du phénotype CYP2D6 (CPIC – 2021)(22,23).....	27
Tableau 3 : Recommandations d'utilisation du tramadol en fonction du phénotype CYP2D6 (DPWG – 2021)(23,24).....	28
Tableau 4 : Équianalgésie des principaux opioïdes de pallier II et III de la classification de l'OMS (12,29,35–37).....	30
Tableau 5 : Principaux effets indésirables du tramadol (12,16,28,29,42–46).....	32
Tableau 6 : Mésusage du tramadol dans le monde.....	48
Tableau 7 : Cas de décès liés au tramadol.....	50

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES ANNEXES	16
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX.....	17
TABLE DES MATIERES	18
I. INTRODUCTION	20
II. GÉNÉRALITÉS	21
A. Tramadol	21
1. Historique.....	21
2. Structure chimique	21
3. Formes et spécialités disponibles en France	21
4. Paramètres pharmacocinétiques	22
5. Paramètres pharmacodynamiques	24
6. Polymorphisme génétique	26
7. Indications thérapeutiques	29
8. Pouvoir analgésique	29
9. Posologies	31
10. Effets indésirables	31
11. Interactions médicamenteuses	32
12. Contre-indications.....	33
B. Risque d'addiction	34
1. Définition de l'addiction	34
2. Mécanismes neurobiologiques de l'addiction et phénomène de tolérance.....	36
3. Facteurs de risque d'addiction et de mésusage	37
4. Profils des usagers	38
5. Définition et effets du sevrage	40
III. CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE.....	41
A. Statistiques en France et en Europe	41
1. Évolution des consommations de tramadol	41
2. Mise en évidence de la menace liée au tramadol.....	43
B. Statistiques dans quelques régions du monde.....	46
1. Non-medical use of tramadol (mésusage).....	46
2. Cas particulier du sport	49
3. Trafic de tramadol	49

4. Décès.....	50
IV. MOYENS DE DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE	51
A. Outils d'évaluation du mésusage	51
1. Échelle "Opioid Risk Tool" (ORT)	51
2. Échelle "Prescription Opioid Misuse Index" (POMI).....	52
B. Prise en charge d'un trouble de l'usage du tramadol.....	52
1. Sevrage progressif.....	53
2. Médicament de substitution aux opioïdes (MSO)	53
C. Moyens de prévention.....	54
1. Intérêt de placer le tramadol sous contrôle international	54
2. L'organisation du système d'addictovigilance en France.....	55
3. Rôle du médecin	56
4. Rôle du pharmacien.....	57
5. Gestion des intoxications et antidote	58
V. CONCLUSION.....	59
BIBLIOGRAPHIE :	60
ANNEXES :	70

I. INTRODUCTION

Le tramadol est un opioïde faible largement utilisé dans la prise en charge de la douleur. Afin d'en limiter le mésusage et les risques de dépendance, la durée maximale de prescription pour la voie orale des médicaments antalgiques contenant du tramadol a été réduite de 12 à 3 mois depuis le 15 avril 2020 (1).

Plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance français montrent un mésusage croissant du tramadol. De nombreux rapports d'abus et de dépendance ont été signalés, probablement parce que le tramadol est considéré comme plus sûr et moins addictogène que les autres opioïdes de courte durée d'action, et qu'il posséderait un profil d'effets secondaires favorable (2–6). Il est peu inclus dans les essais cliniques sur les opioïdes entraînant ainsi peu de données de sécurité.

Une meilleure compréhension de sa pharmacologie, de ses effets secondaires et des rapports cliniques sur les cas de surdoses et d'intoxications au tramadol pourraient contribuer à réduire ce mésusage. Il est donc important de sensibiliser le corps médical et la population générale sur l'usage de cet opioïde faible, qui a en effet démontré son efficacité dans les douleurs modérées à sévères, afin de renforcer son bon usage et de limiter les risques potentiels.

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux de l'utilisation du tramadol et des risques liés à sa consommation à partir de la bibliographie disponible à ce jour.

La méthode retenue est la suivante : identification dans un premier temps, des articles scientifiques et des références émanant des bases de données Embase et Medline, puis sélection sur lecture du titre et du résumé. Dans un second temps, lecture intégrale et synthèse des données.

D'autres documents de référence ont été utilisés tels que :

- Les données du réseau national d'addictovigilance
- Les rapports nationaux et internationaux
- Les référentiels émanant d'autorités compétentes
- Le manuel diagnostique DSM-5.

II. GÉNÉRALITÉS

A. Tramadol

1. Historique

Le chlorhydrate de tramadol est un antalgique central synthétisé pour la première fois par la firme pharmaceutique allemande Grünenthal GmbH en 1962. C'est un antalgique opioïde faible dit de « palier II » de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il a été introduit sur le marché pour la première fois en 1977 en Allemagne (7). Il a fallu attendre 1994 en Grande-Bretagne, 1995 aux Etats-Unis et 1997 en France pour l'obtention de leurs AMM respectives.

2. Structure chimique

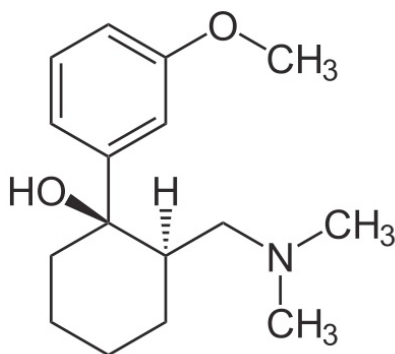


Figure 1 : Représentation moléculaire du tramadol (8)

Le tramadol est commercialisé sous forme de mélange racémique de deux énantiomères. Il a pour formule chimique (1RS,2RS)-2-(diméthylamino)méthyl-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol et pour formule brute C₁₆H₂₅NO₂. C'est une base faible avec un pKa de 9,41. Le tramadol a l'aspect d'une poudre blanche cristalline (9).

3. Formes et spécialités disponibles en France

Le tramadol est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Il est donc délivré uniquement sur prescription médicale. Il peut être administré par voie orale sous forme

de comprimé, gélule ou solution buvable, à libération immédiate ou à libération prolongée, et sous forme injectable. Il est disponible seul, en association avec du paracétamol ou en association avec du dexkétoprofène. En France, 98 spécialités pharmaceutiques contenant du tramadol sont actuellement commercialisées (10).

4. Paramètres pharmacocinétiques

a. Absorption

Le tramadol est absorbé à plus de 90% dans l'intestin, sa biodisponibilité est de l'ordre de 70%. Après administration d'une dose orale unique de 100mg de tramadol, la C_{max} de 308 $\mu\text{g/L}$ est obtenue au bout de 1,6h (t_{max}), la C_{max} du métabolite M1 est de 55 $\mu\text{g/L}$ au bout de 3 heures. Pour une administration 4 fois par jour pendant une semaine, on obtient une C_{max} de 592 $\mu\text{g/L}$ au bout de 2,25h (t_{max}). Les C_{max} étaient de 374,4 $\mu\text{g/L}$ après une dose intraveineuse unique de 50 mg et de 193 $\mu\text{g/L}$ (t_{max} 0,75 heure) après une dose intramusculaire unique de 50 mg (11). Les propriétés pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite M1 chez des volontaires sains sont résumées dans le Tableau 1.

Voie d'administration Paramètres	Oral				IV ^(a)	IM
	Dose unique de 100mg		Doses multiples de 100mg ^(b)		Dose unique de 50mg	Dose unique de 50mg
	Tramadol	M1	Tramadol	M1		
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	308	55	592	110	347.4	193
t_{max} (h)	1.6	2.97	2.25	2.43	NR	0.75
AUC_{∞} ($\mu\text{g/L.h}$)	2649	722	3679	835	1556	1582
$t_{1/2\beta}$ (h)	5.64	6.69	6.71	6.98	5.5	5.5
CL_T (L/h)	NR	NR	NR	NR	34.8	35.7
CL_R (L/h)	6.6	11.3	4.38	8.04	NR	NR
Vd (L)	NR	NR	NR	NR	262	261

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite M1 (O-desméthyl tramadol) en fonction de la voie et du mode d'administration (11)

(a) Administré en perfusion intraveineuse de 30min

(b) Tramadol 100mg 4 fois par jour pendant 1 semaine

AUC_∞ Aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps de zéro à l'infini

C_{max} Concentration maximum plasmatique

CL_T Clairance totale

CL_R Clairance rénale

NR non rapporté

t_{max} temps pour atteindre la C_{max}

t_{1/2β} demi-vie d'élimination

Vd volume de distribution

b. Distribution

Le volume de distribution du tramadol est de 3 à 4 L/kg, ce qui lui confère une forte affinité tissulaire. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%. Le tramadol et son métabolite M1 traversent la barrière placentaire et passent en très faible quantité dans le lait maternel (12).

c. Métabolisme

Le tramadol subit une biotransformation par le foie via 2 voies enzymatiques principales impliquant le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Environ 80% du tramadol est métabolisé par le CYP2D6 (13). Lors de la réaction de phase 1, les composés N et O- déméthylés sont formés puis lors de la réaction de phase 2, les métabolites O- déméthylés (M1, M4 et M5) sont conjugués à des glucuronides et des sulfates (Figure 2)(9). Chez l'homme, 23 métabolites différents actifs et inactifs du tramadol ont été identifiés dont voici les principaux (14) :

- Le **O-déméthyl tramadol (M1)** et ses conjugués ;
- Le di- N,O-déméthyl tramadol (M5) et ses conjugués ;
- Le N-déméthyl tramadol (M2) ;

Les métabolites formés en quantités mineures sont le N,N- didéméthyl tramadol (M3) et le O-déméthyl-N,N didéméthyl tramadol (M4) et ses conjugués.

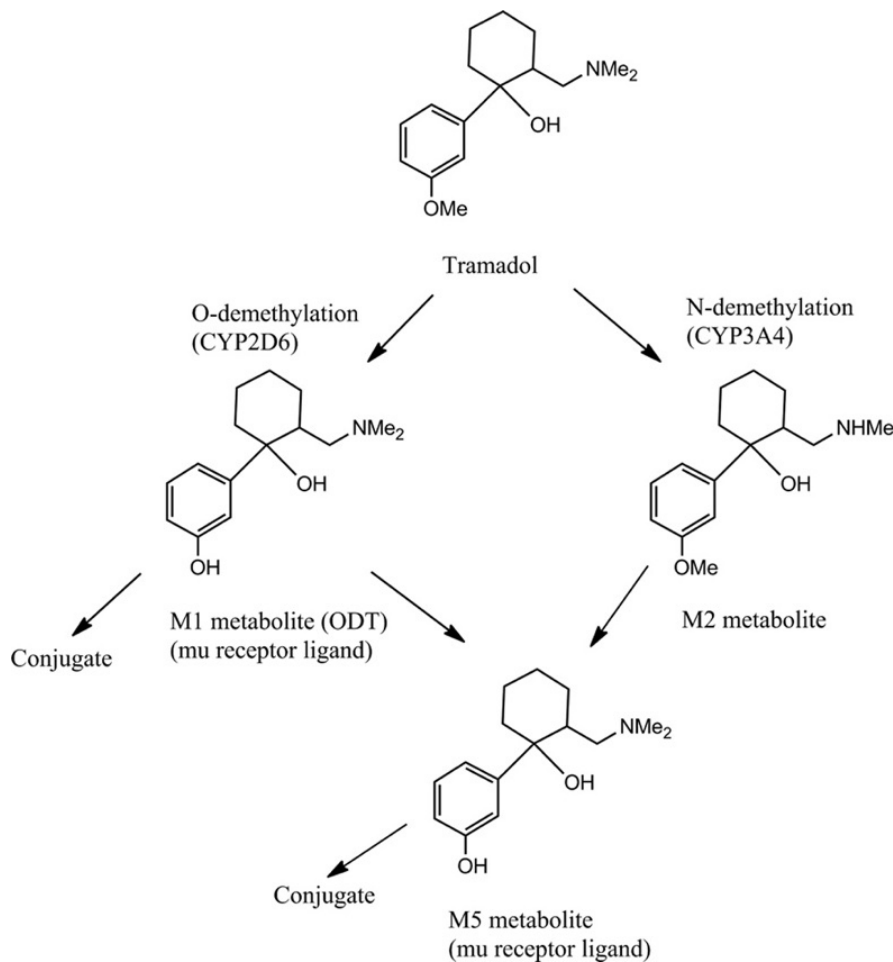


Figure 2 : Principales voies métaboliques du tramadol (13)

d. Élimination

L'excrétion du tramadol et de ses métabolites se fait presque exclusivement par voie rénale. Les premières études utilisant des isotopes ont montré qu'au moins 90% du radiomarqueur est excrété dans l'urine, l'activité résiduelle a été retrouvée dans les fèces (15,16). Sa $t_{1/2}$ est comprise entre 5 et 7h chez le volontaire sain, le métabolite M1 a une $t_{1/2}$ du même ordre que le tramadol (11).

5. Paramètres pharmacodynamiques

Le chlorhydrate de tramadol est commercialisé sous forme de mélange racémique (+) et (-) (11). Ses effets antalgiques de type centraux peuvent être expliqués par son action sur diverses cibles pharmacologiques. Il possède un double mécanisme

d'action synergique, l'un opioïde, l'autre non opioïde (11,17). Son affinité pour le récepteur μ est environ 6000 fois inférieure à celle de la morphine.

Le métabolite **M1 (O-desmethyl-tramadol)** est le **seul pharmacologiquement actif**, il présente une affinité 200 fois supérieure aux récepteurs opiacés que le composé parent (11,18,19).

- L'énantiomère (+) a une affinité plus élevée avec le récepteur μ , il inhibe la recapture de la sérotonine (5-HT) et stimule sa sécrétion.
- L'énantiomère (-) inhibe de la recapture de la noradrénaline (11).

La part opioïde de son mécanisme est de l'ordre de 30%. L'effet antalgique anti-nociceptif du tramadol est expliqué par une inhibition des voies ascendantes de la douleur, lié à son effet agoniste partiel et non sélectif sur les récepteurs morphiniques μ , δ et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ .

Son mécanisme d'action non opioïde est de l'ordre de 70%. L'effet antalgique est lié à l'altération corticale de la douleur et à une action au niveau des voies descendantes inhibitrices (CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par des stimulations Nociceptives) provenant de ses actions sérotoninergiques et noradrénergiques (Figure 3)(19).

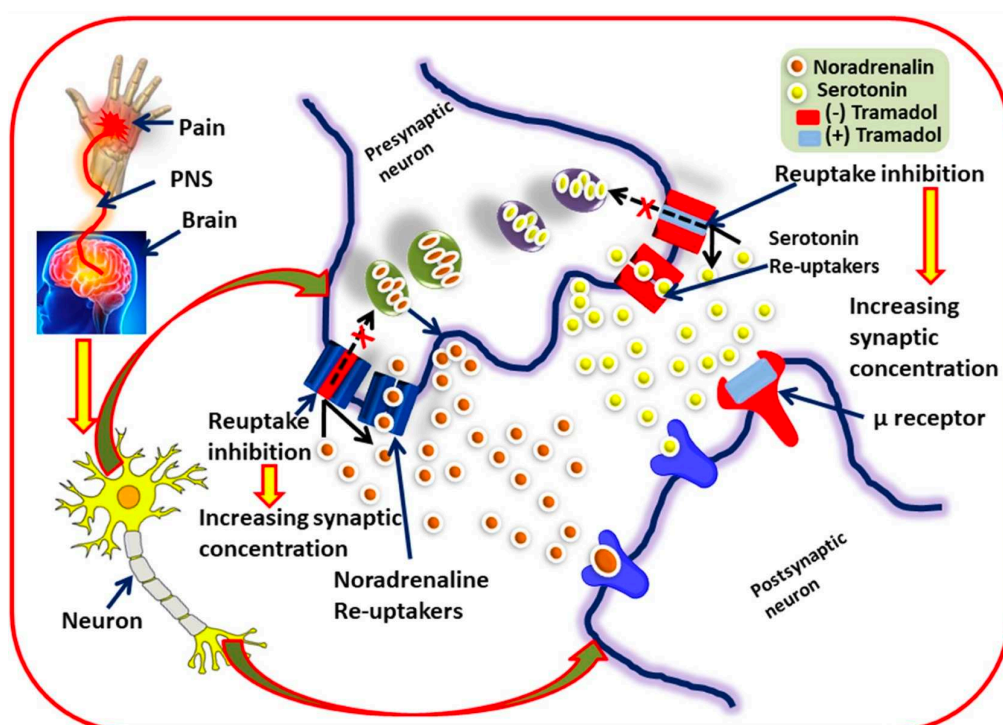


Figure 3 : Représentation schématique du tramadol (18)

6. Polymorphisme génétique

a. Définition

Au niveau génétique, chez certains individus, des mutations peuvent être présentes et altérer la qualité et la quantité des enzymes métabolisant le tramadol. L'intensité des effets pharmacologiques du tramadol varie selon le niveau de production du métabolite actif, l'**O-desméthyltramadol (M1)** par le cytochrome CYP2D6 dont l'activité est soumise à un polymorphisme génétique. Selon la classification attribuée par le CPIC (Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium), quatre phénotypes sont utilisés pour décrire la capacité individuelle du métabolisme du CYP2D6 (20). Ces différents profils métaboliques permettent d'expliquer la variabilité interindividuelle observée en termes d'efficacité et de tolérance. Nous retrouvons (20,21) :

- Les **métaboliseurs ultra-rapides (UM)** : présentant une activité enzymatique augmentée avec plus de deux allèles fonctionnels
- Les **métaboliseurs extensifs (EM)** : présentant une activité enzymatique normale avec au moins un allèle entièrement fonctionnel ou deux allèles à fonction réduite.
- Les **métaboliseurs intermédiaires (IM)** : présentant une activité enzymatique réduite avec un allèle à fonction réduite et un allèle non fonctionnel
- Les **métaboliseurs pauvres (PM)** : présentant une activité enzymatique considérablement réduite avec deux allèles non fonctionnels.

b. Recommandations selon le profil métabolique du CYP2D6

Des recommandations sur l'utilisation du tramadol ont été émises par la FDA (Food and Drug Administration), le CPIC et le DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group : groupe de travail néerlandais sur la pharmacogénétique), en fonction de chaque profil.

La FDA recommande d'éviter l'utilisation du tramadol chez les métaboliseurs ultrarapides. Pour le CPIC, les recommandations se rejoignent avec des spécificités supplémentaires comme selon le Tableau 2 (22,23) :

Phénotype	Score d'activité	Conséquences	Génotype	Recommandations
Métaboliseur ultrarapide	> 2,25	Augmentation de la formation du métabolite M1 entraînant un risque plus élevé de toxicité	Plus de 2 copies d'allèles de fonctionnement normal	<u>Toxicité potentielle : éviter l'utilisation de tramadol</u> Si l'utilisation d'opioïdes est justifiée, envisager un opioïde non codéiné.
Métaboliseur extensif (normal)	1,25 – 2,25	Formation attendue de métabolite M1	2 allèles de fonction normale, ou un allèle de fonction normale et un allèle de fonction diminuée, ou combinaisons d'allèles dupliqués donnant un score d'activité de 1,25 à 2,25	Utiliser un dosage adapté à l'âge ou au poids
Métaboliseur intermédiaire	0,25 – 1	Réduction de la formation de métabolite M1	Un allèle à fonction réduite et un allèle sans fonction, ou 2 allèles à fonction réduite	Utiliser un dosage adapté à l'âge ou au poids. Si aucune réponse clinique, envisager un opioïde non codéiné.
Métaboliseur pauvre	0	Formation de métabolite M1 considérablement réduite, provoquant une diminution de l'analgésie.	2 allèles sans fonction	<u>Possibilité d'une diminution de l'analgésie : éviter l'utilisation de tramadol</u> Si l'utilisation d'opioïdes est justifiée, envisager une option autre que la codéine.

Tableau 2 : Recommandations d'utilisation du tramadol en fonction du phénotype CYP2D6 (CPIC – 2021)(22,23)

Le DPWG précise que chez les métaboliseurs ultra-rapides, il est nécessaire d'ajuster la dose de tramadol à utiliser, comme le montre le tableau ci-dessous (23,24) :

Phénotype du CYP2D6	Recommandation de dose
Métaboliseur pauvre (dose génique 0, absence d'activité enzymatique)	<p>L'effet analgésique total change lorsque le rapport entre le composé mère et le métabolite actif change : pas de recommandation de dose. Il faut :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Être attentif à une efficacité réduite 2. En cas d'efficacité insuffisante : <ul style="list-style-type: none"> - Essayer une augmentation de dose. - Si cela ne fonctionne pas, choisir une alternative autre que la codéine 3. Si aucune alternative n'est choisie : conseiller à la personne de signaler une analgésie inadéquate
Métaboliseur intermédiaire (dose génique 0,5-1, diminution de l'activité enzymatique)	
Métaboliseur ultrarapide (dose génique ≥ 3) (activité enzymatique accrue)	<p>L'effet d'une réduction de dose ne peut pas être prédit avec certitude.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choisir une alternative autre que la codéine 2. Si une alternative n'est pas possible : <ul style="list-style-type: none"> - Utiliser 40% de la dose standard - Conseiller à la personne de signaler les effets secondaires (tels que somnolence, confusion, constipation, nausées et vomissements, dépression respiratoire ou rétention d'urine).

Tableau 3 : Recommandations d'utilisation du tramadol en fonction du phénotype CYP2D6 (DPWG – 2021)(23,24)

En conséquence, la **connaissance du profil métabolique du patient avant toute prescription de tramadol** est un élément essentiel à son adaptation posologique (25). La réalisation de tests pharmacogénétiques est un outil précieux mais cependant difficile à réaliser en pratique courante.

c. Répartition mondiale des profils métaboliques du CYP2D6

Il existe une base de connaissance pharmacogénomique appelé PharmGKB. Celle-ci permet la compréhension de la variation de la réponse aux médicaments dû aux polymorphismes génétiques (26,27).

Environ 1 à 2% de la population mondiale aurait un phénotype UM (Figure 4). Il est à noter que cette répartition est variable dans le monde. En effet, les phénotypes UM sont par exemple retrouvés chez plus de 28% des nord-africains, des éthiopiens et

des arabes, plus de 10 % des caucasiens, 3% des afro-américains et jusqu'à 1% des hispaniques, des chinois et des japonais (23).

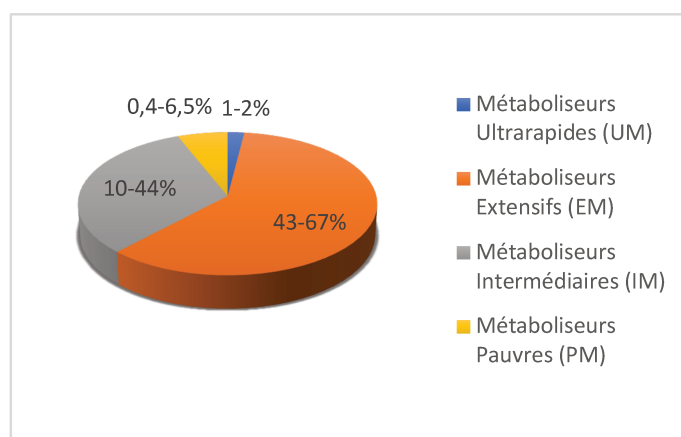


Figure 4 : Répartition mondiale des profils métaboliques du CYP2D6 (23)

7. Indications thérapeutiques

Le tramadol est **indiqué pour le traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte**, aiguës ou chroniques non soulagées par la prise de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par exemple en cas de douleur cancéreuse, post-opératoire, lombalgique / lomboradiculalgique, arthrosique, ou neuropathique (6,12,28–31).

Il trouve également une utilisation hors AMM dans le syndrome des jambes sans repos réfractaire et l'éjaculation précoce (32,33).

8. Pouvoir analgésique

L'OMS a défini une échelle analgésique contenant 3 paliers en fonction de l'intensité de la douleur et de la différence de puissance pharmacologique (Figure 5)(34) :

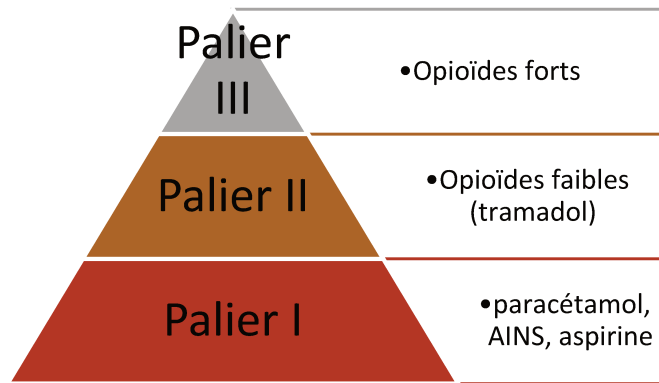


Figure 5 : Échelle analgésique de l’OMS (34)

Après conversion des doses avec les facteurs d’équianalgésie, leurs effets peuvent être comparables, tout comme le risque de surdosage et de dépendance qui est commun à tous les opioïdes. Les différences de pouvoir analgésique entre les médicaments opioïdes sont regroupées dans le Tableau 4 :

	Molécules	Rapport	Équivalences par rapport à la morphine orale
Opioides faibles	Poudre d’opium	1/10	IZALGI® (500 mg paracétamol + 25 mg poudre d’opium) = 2,5 mg de morphine orale LAMALINE® (300 mg Paracétamol + 10 mg poudre d’opium + 30 mg caféine) = 1 mg de morphine orale
	Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine orale
	Tramadol	1/5	50 mg de Tramadol = 10 mg de morphine orale
	Buprénorphine	30	0,2 mg de Buprénorphine = 6 mg de morphine orale
Opioides forts	Oxycodone	2	5mg d’oxycodone orale = 10mg de morphine orale
	Oxycodone SC et IV	3	10mg d’oxycodone IV - SC = 30 mg de morphine orale
	Morphine SC	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
	Morphine IV	3	10 mg de morphine IV = 30 mg de morphine orale
	Hydromorphone	7,5	8 mg d’hydromorphone = 60mg de morphine orale
	Méthadone	10	1 mg de méthadone = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	100	25 µg/h (600µg/24h) = 60 mg de morphine orale/j	

Tableau 4 : Équianalgésie des principaux opioïdes de pallier II et III de la classification de l’OMS (12,29,35–37)

9. Posologies

La forme à libération immédiate de tramadol est disponible à partir de 15 ans à la posologie de 50mg ou 100mg par prise sans dépasser 400mg par jour (12). Il existe également des formulations orales disponibles à partir de 12 ans associant 37,5mg de tramadol et 300mg de paracétamol, la posologie est de 2 comprimés par prise sans dépasser 8 comprimés par jour (38).

La forme à libération prolongée de tramadol est disponible à partir de 12 ans, à une posologie qui doit être répartie en 2 prises journalières sans dépasser 400mg par jour (39).

La solution buvable de tramadol est disponible à partir de 3 ans, à une posologie variant de 1 à 2mg/kg et par prise, sans dépasser 100 mg par prise et 400mg par jour. Chez l'enfant de plus de 50 kg, ces posologies ne doivent toutefois pas être dépassées (40).

La solution injectable de tramadol s'administre par voie IV lente en 2 à 3 minutes ou par un dispositif d'analgésie contrôlé par le patient. Elle est réservée à l'adulte, à une posologie de 50 à 100mg. Dans le cas de douleurs intenses il est possible d'administrer durant la première heure des doses additionnelles de 50mg toutes les 10 à 20 minutes sans dépasser la dose totale de 250mg (en comptabilisant la dose d'attaque). La dose maximale journalière est de 600mg (41).

10. Effets indésirables

Le tramadol cumule les effets indésirables communs à tous les opioïdes ainsi que des effets indésirables spécifiques dont les plus fréquents sont regroupés dans le Tableau 5.

Effets indésirables communs à tous les antalgiques opioïdes	Effet indésirable spécifique au tramadol
<ul style="list-style-type: none"> - troubles digestifs (constipation, nausées, vomissements) - altération de la conscience - sédation, somnolences, vertiges - bronchospasme, dépression respiratoire - rétention urinaire - affections de la peau et du tissu sous-cutané (rash, éruption, exanthème, érythème, prurit) - dépendance - syndrome de sevrage 	<ul style="list-style-type: none"> - crise convulsive - troubles visuels - syndrome sérotoninergique - hyponatrémie - hypoglycémie

Tableau 5 : Principaux effets indésirables du tramadol (12,16,28,29,42–46)

11. Interactions médicamenteuses

L'interaction médicamenteuse peut entraîner une potentialisation ou une diminution des effets thérapeutiques ou indésirables vu plus haut de l'un ou l'autre médicament, ou des deux (47).

Il est donc nécessaire de connaître les principaux médicaments ayant des interactions avec le tramadol afin d'éviter les risques associés.

- Le tramadol entraîne une inhibition de la recapture de la sérotonine, son association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les antidépresseurs tricycliques, les IMAO (y compris le linézolide et le bleu de méthylène), les ISRS, les IRSN, les triptans ou encore la mirtazapine peut provoquer l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Il est d'ailleurs le premier antalgique opioïde responsable de ce syndrome selon la base de données Vigibase de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (12,45,48).
- Son association avec des médicaments épiléptogènes (ISRS, IRSN, antipsychotiques) peut provoquer des crises convulsives (12).
- Son association avec l'alcool et/ou des médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés et gabapentinoïdes peuvent augmenter le risque de dépression respiratoire, de coma voire de décès (12).

- Une augmentation de l'INR est rapportée avec les dérivés de la coumarine.
- On peut observer une diminution de l'efficacité du tramadol lorsqu'il est associé à la carbamazépine qui est un inducteur enzymatique (18).
- Une diminution des effets du tramadol et de l'ondansétron peut être observée, lors d'une prise concomitante (13).

12. Contre-indications

Le tramadol possède des contre-indications retrouvées dans de nombreuses situations (12) :

- En cas d'hypersensibilité à son principe actif et/ou à ses excipients.
- En cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement du fait de son risque épiléptogène.
- En cas de traitement concomitant ou dans les 14 jours précédant la prise d'un IMAO (incluant le linézolide et le bleu de méthylène), afin de diminuer le risque de syndrome sérotoninergique.
- En cas d'insuffisance respiratoire sévère du fait de son mécanisme d'action opioïde dépresseur respiratoire.
- En cas d'intoxications aiguës par des dépresseurs du SNC tel que l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes.
- Dans le traitement de sevrage d'un trouble de l'usage d'opioïdes bien que l'on retrouve une utilisation pour cette indication dans la littérature (6,49–51).

Il n'est pas contre indiqué chez la femme enceinte mais ne doit généralement pas être utilisé devant le manque de preuve sur sa sécurité d'emploi pendant la grossesse.

B. Risque d'addiction

1. Définition de l'addiction

L'addiction aux opioïdes est un terme défini de plusieurs façons différentes. Certains organismes de référence en parlent comme un « trouble de l'usage des opiacés » (APA) ; d'autres comme un « trouble dû à la consommation d'opioïdes » (OMS). Selon les dernières recommandations de la HAS, il faut privilégier les critères du DSM-5 de l'APA qui sont plus adaptés à la pratique clinique que la classification de la CIM-11 de l'OMS (28,52,53).

a. Organisation mondiale de la santé

Dans le but de standardiser les informations mises à disposition des professionnels de santé, l'OMS a créé la Classification Internationale des Maladies (CIM). Nous en sommes aujourd'hui à la 11^{ème} version (CIM-11), parue en 2022. Elle permet l'enregistrement et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays.

Les troubles dus à la consommation d'opioïdes sont classés dans le chapitre **6C43** de la CIM-11, la dépendance aux opioïdes (**6C43.2**) se définit comme : *« un trouble de la régulation de la consommation d'opiacés résultant d'une utilisation répétée ou continue d'opiacés. Le trait caractéristique est une forte volonté interne d'utiliser des opioïdes, qui se manifeste par une altération de la capacité à contrôler l'utilisation, une priorité croissante accordée à l'utilisation par rapport à d'autres activités et une persistance de l'utilisation malgré les dommages ou les conséquences négatives. Ces expériences sont souvent accompagnées d'une sensation subjective d'envie d'utiliser des opioïdes. Des caractéristiques physiologiques de la dépendance peuvent également être présentes, notamment une tolérance aux effets des opioïdes, des symptômes de sevrage après l'arrêt ou la réduction de la consommation d'opioïdes, ou l'utilisation répétée d'opioïdes ou de substances pharmacologiquement similaires pour prévenir ou atténuer les symptômes de sevrage »* (53).

b. American Psychiatric Association (APA)

Afin de décrire et de classer les maladies mentales, l'APA publie le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, et des troubles psychiatriques (DSM). Nous en sommes aujourd'hui à la 5^{ème} version (DSM-5), c'est un ouvrage de référence permettant de parler un langage commun des pathologies psychiatriques.

Selon le DSM-5, le diagnostic d'un trouble de l'usage des opiacés est défini par la **présence d'au moins 2 des 11 critères suivants, après 12 mois (52) :**

- Prise de quantité importante ou pendant une période prolongée.
- Désir persistant, efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés.
- Temps important pour obtenir des opiacés, à utiliser des opiacés ou à récupérer de leurs effets.
- Envie impérieuse (*craving*), fort désir ou besoin pressant d'utiliser les opiacés.
- Usage répété d'opiacés conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures.
- Usage continu d'opiacés malgré des problèmes sociaux causés par les effets des opiacés.
- Abandon des activités sociales, professionnelles ou de loisirs à cause de l'usage d'opiacés.
- Usage répété d'opiacés dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
- Poursuite de l'usage malgré la reconnaissance du problème psychologique ou physique causé par les opiacés.
- Phénomène de tolérance, défini par l'un des symptômes suivants :
 - Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - Effet notablement diminué en cas d'usage continu de la même quantité d'opiacés (non valable pour ceux qui prennent les opiacés uniquement sous surveillance médicale).
- Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés.
 - Prise d'opiacés pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage (non valable chez les personnes consommant sous surveillance médicale).

Cette définition permet également d'estimer la sévérité de l'addiction grâce au nombre de symptômes (légère pour 2-3 symptômes, moyenne pour 4-5 symptômes, grave pour 6 symptômes ou plus).

2. Mécanismes neurobiologiques de l'addiction et phénomène de tolérance

Le système de récompense est un circuit en boucle qui part du cortex préfrontal, chemine dans le noyau accumbens (NA) puis dans l'aire tegmentale ventrale (ATV), et revient au cortex préfrontal via le thalamus (Figure 6).

Deux voies neuronales des récepteurs dopaminergiques (D1 et D2) vont du NA à l'ATV :

- La voie D1, voie activatrice qui favorise la réalisation des actions (flèche verte sur le schéma).
- La voie D2, voie inhibitrice qui freine les actions (flèche rouge sur le schéma).

Si le stimulus ne provoque pas de sensation de plaisir, cela renforce la voie D2 inhibitrice provoquant une sensation de rejet à ce stimulus.

Si le stimulus provoque un effet suffisant pour renforcer la voie D1 : le système de récompense enclenche une libération de dopamine qui atteint son maximum lors de la prise de la substance.

Ce schéma sera alors mémorisé avec satisfaction, et dès lors que la personne aura à l'esprit la substance, l'envie de consommer sera présente : c'est « **l'effet renforçant** » (la dopamine a un effet sur la prédiction de la récompense et accentue l'envie d'obtenir la substance).

Lors de répétitions de prise de la substance, une hyperactivité de la voie D1 va pousser la personne à la recherche et à la consommation compulsive de cette substance qui causera une perte de contrôle. Le phénomène de **tolérance** entraînera une **accoutumance** du cerveau aboutissant à un épuisement du système de récompense avec une perte progressive des effets, d'où la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets.

L'addiction se définit lorsque l'absence de la substance entraîne un manque qui sera levé lors de sa consommation (54,55).

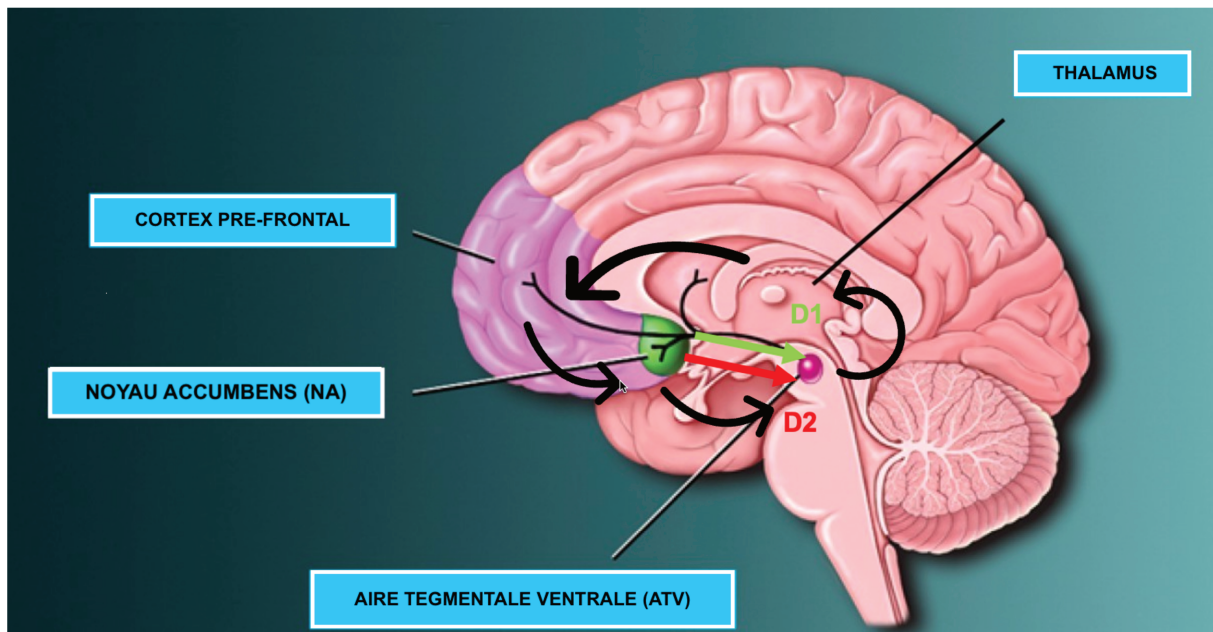


Figure 6 : Circuit du système de récompense

Après administration de tramadol, on constate une augmentation de l'activité neuronale dans le noyau accumbens lors de l'anticipation de la récompense, selon des résultats obtenus par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Une stimulation du système de récompense est observée, ce qui peut donc avoir un potentiel d'abus chez l'homme. Dans cette expérience, le tramadol a également réduit l'anxiété et induit un sentiment de détente (56).

3. Facteurs de risque d'addiction et de mésusage

Un facteur de risque d'addiction se définit comme tout élément pouvant conduire à l'addiction de la substance, ici du tramadol. Le DSM-5 décrit 2 composantes à ces facteurs, d'une part les composantes génétiques et d'autre part les composantes liées à l'environnement social (52).

Cependant, on retrouve dans la littérature d'autres études précisant certains facteurs orientant vers l'addiction au tramadol :

- La durée de prescription (57,58)
- La posologie (57,59,60)
- Le mésusage (61–63)
- Les prises post-chirurgicales (57,60)

- La prise d'autre(s) substance(s) psychoactive(s) (64)
- Les comorbidités psychiatriques (64)

Les personnes présentant une addiction comportent dans la majorité des cas un mésusage de la substance. En revanche, il est important de comprendre qu'un comportement de mésusage n'entraîne pas forcément l'addiction (65).

Le mésusage se définit comme une mauvaise utilisation de la substance, en dehors des indications de l'AMM. C'est un symptôme et non un diagnostic. Ainsi les facteurs de risque de mésusage sont tous les éléments pouvant conduire à une utilisation inappropriée du tramadol (61).

Dans la littérature, ces facteurs de risque de mésusages sont bien décrits et sont regroupés de manière générale avec les opioïdes. On retrouve (65,66) :

- La prescription d'antalgiques opioïdes et les antécédents de prescriptions d'opioïdes faibles
- La durée de prescription
- Les sujets jeunes
- Les personnes de sexe masculin
- Les antécédents de comorbidité psychiatrique ou maladie psychiatrique présente au moment de la prescription
- Les antécédents d'addiction et de mésusage de substances psychoactives (héroïne, alcool, cocaïne etc.)
- Le tabagisme actif
- La consommation de produits illicites
- Les antécédents familiaux d'usage problématique de substances psychoactives
- L'antalgie inadéquate
- Les antécédents légaux et comportementaux.

4. Profils des usagers

En fonction de la consommation des opioïdes dont le tramadol, 5 profils cliniques sont décrits dans la littérature (Figure 7)(62) :

- Profil 1 : Prise de tramadol en respectant la prescription du médecin puis un arrêt à la date souhaitée.
- Profil 2 : Prise de tramadol au long cours entraînant une dépendance, avec maintien d'une dose constante sans mésusage.
- Profil 3 : Prescription croissante de tramadol au long cours entraînant une dépendance, avec phénomène de tolérance sans mésusage.
- Profil 4 : Prise de tramadol avec mésusage par une personne dépendante.
- Profil 5 : Comportement de mésusage n'entraînant aucune dépendance.

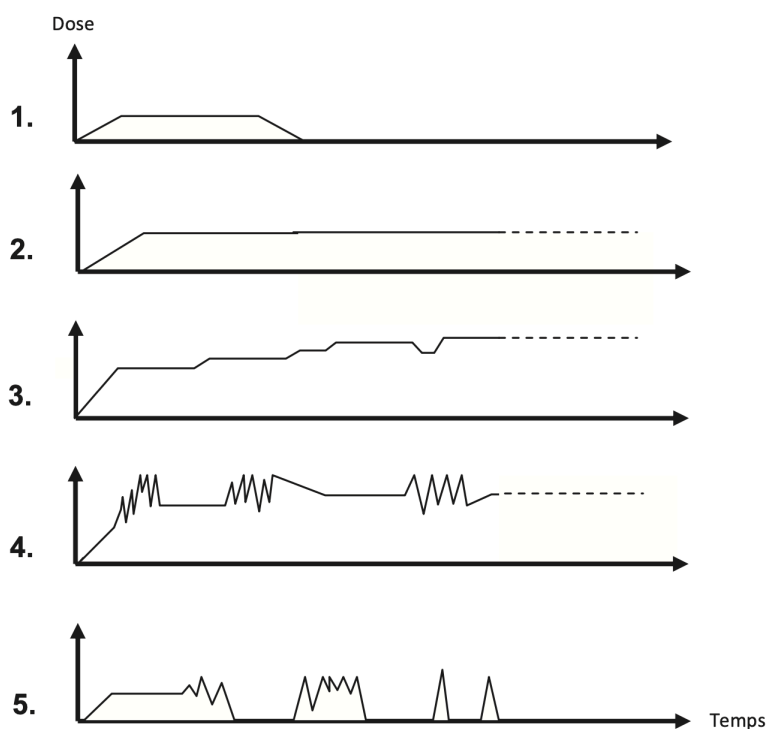


Figure 7 : Les 5 types de profils d'usage, de mésusage et de dépendance au tramadol (62)

Selon le bulletin d'addictovigilance de 2020, deux modes de consommations problématiques du tramadol ont été identifiés (67) :

- Les patients qui dans un contexte douloureux persistent à prendre du tramadol pour lutter contre les signes de sevrage que sont notamment l'anxiété, les états dépressifs et les troubles du sommeil (profil 4).
- Les patients ayant un usage détourné avec plus ou moins d'autres substances psychoactives en recherchant un effet d'anxiolyse, de sédation, d'euphorie ou d'un effet stimulant (profil 4).

Ces types de consommation entraînent une addiction et un abus de la substance pouvant conduire au décès.

5. Définition et effets du sevrage

Une fois l'addiction installée, un phénomène de sevrage peut apparaître à l'arrêt. Selon le DSM-5, le diagnostic de sevrage à un opiacé se définit par **au moins 3 signes cliniques** parmi les suivants (52):

- Humeur dysphorique
- Nausées ou vomissements
- Douleurs musculaires
- Larmolement ou rhinorrhée
- Dilatation pupillaire, piloérection, ou transpiration
- Diarrhée
- Bâillement
- Fièvre
- Insomnie

Il se manifeste d'une part pendant quelques minutes à quelques jours, après l'arrêt ou la réduction d'un usage massif et prolongé ou lors de l'administration d'un antagoniste opiacé. Ces symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou entraînent une dégradation des relations sociales ou professionnelles. Il n'est pas attribuable à une affection médicale (dont une intoxication par une autre substance) (52).

D'autre part, des symptômes de sevrages liés à l'activité noradrénergique et sérotoninergique du tramadol peuvent apparaître tels que des hallucinations, de la paranoïa, de la confusion et des anomalies sensorielles (59).

Selon les données du réseau d'addictovigilance, plus de **50% des signes de sevrage déclarés impliquent une prise de tramadol à doses thérapeutiques. Ils sont parfois ressentis après une prise inférieure à une semaine** (6,68). Les signes de sevrages psychologiques et psychiques tels que l'anxiété et la dépression sont plus

fréquemment décrits dans les déclarations spontanées que les signes physiques. Ils sont dû à la disparition de certains effets psychotropes du tramadol (6,69).

III. CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

A. Statistiques en France et en Europe

1. Évolution des consommations de tramadol

En France :

Selon les dernières données de la base Medic'AM disponible en libre accès, **plus de 34 millions de boîtes de tramadol ont été remboursées** par l'assurance maladie française en 2020 (13,9 millions de boîtes de tramadol seul ; 20 millions de boîtes de tramadol en association avec du paracétamol)(70).

En 2017, les consommateurs d'opioïdes faibles représentaient plus de 20% de la consommation globale d'antalgiques (Figure 8)(6).

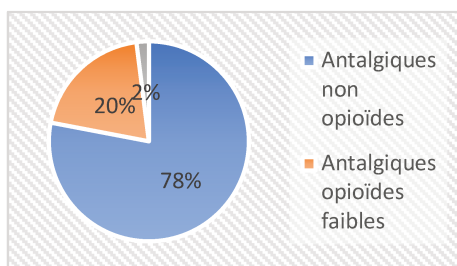


Figure 8 : Répartition de la consommation d'opioïdes en France (6)

Parmi tous les opioïdes, le tramadol est le plus consommé avec une **augmentation de plus de 49 %** entre 2006 et 2017 (Figure 9)(6).

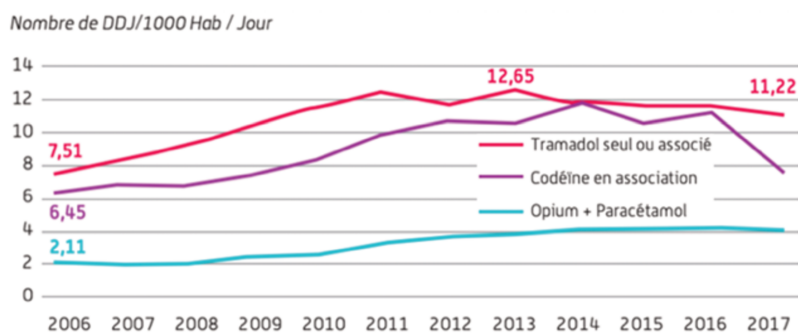


Figure 9 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France (6)

Depuis 2013, un nouveau profil de consommation se dégage (Figure 10) avec **une augmentation constante de la consommation de tramadol seul** et une diminution de la consommation de tramadol en association (6).

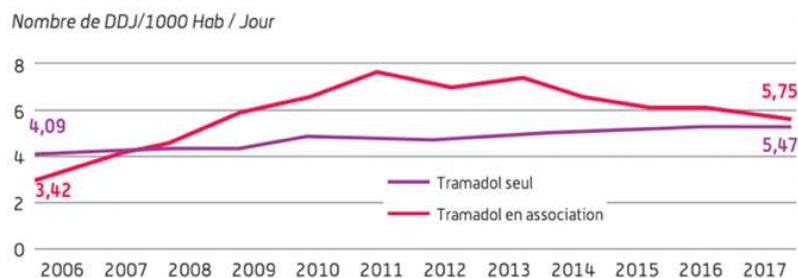


Figure 10 : Évolution de la consommation de tramadol en ville (6)

Chenaf et al. ont montré à travers une étude rétrospective entre 2004 et 2017 une **prévalence d'usage de tramadol passant de 4.1 à 8,4%** (Figure 11)(71).

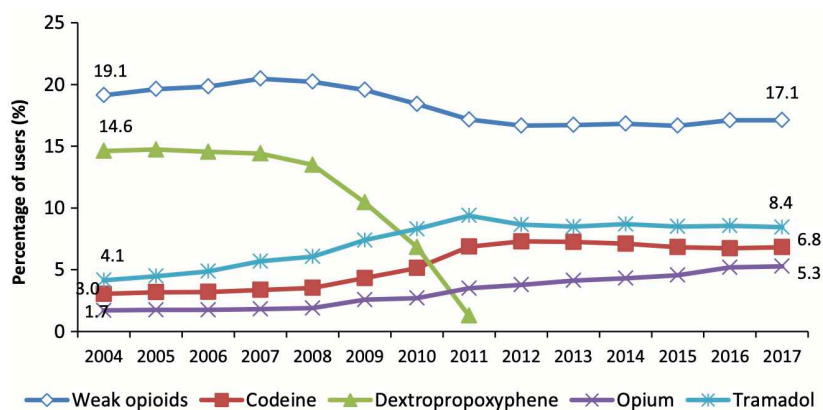
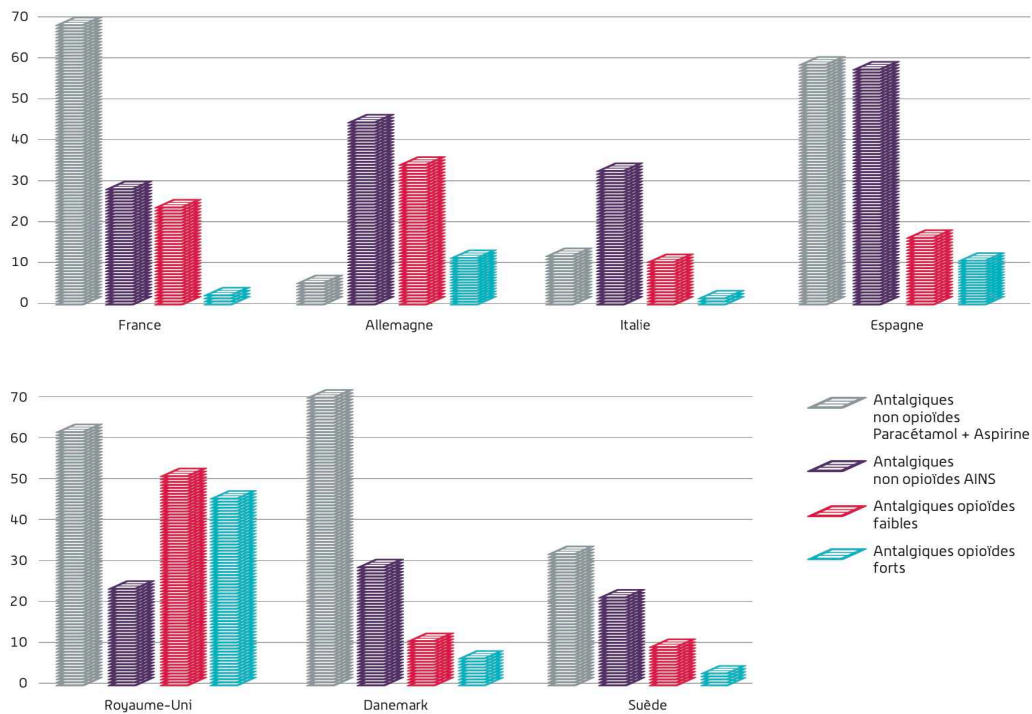


Figure 11 : Prévalence annuelle de la consommation d'opioïdes faibles de 2004 à 2017 (71)

En Europe :

En 2015, une analyse de la consommation d'opioïdes dans 7 pays européens a classé la France au 3^{ème} rang des consommateurs d'opioïdes faibles après le Royaume Uni et l'Allemagne (Figure 12).

Le tramadol était le plus consommé en France, en Allemagne, en Italie et au Danemark parmi les opioïdes faibles (6).



[1] La Dose Définie Journalière (DDJ) est une 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. Il ne s'agit ni de dose recommandée, ni de dose effectivement consommée ou prescrite.

Figure 12 : Répartition d'utilisation des antalgiques dans 7 pays européens en 2015 (6)

2. Mise en évidence de la menace liée au tramadol

Différents outils existent au niveau national, notamment des enquêtes annuelles (ASOS, OPPIDUM, DTA, DRAMES, OPEMA, OSIAP, SINTES, enquête sur la soumission chimique) ou ponctuelles, ou encore des notifications spontanées et des travaux de recherche sur le potentiel d'abus et de dépendance à ces substances psychoactives (72,73).

a. OPPIDUM

Le programme OPPIDUM est une étude annuelle menée dans les centres spécialisés de prise en charge de sujets pharmacodépendants. Il permet (74) :

- D'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration ;
- D'alerter sur des associations potentiellement dangereuses ;
- De surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes.

Depuis 2006, les différentes enquêtes OPPIDUM mettent en évidence l'augmentation de la part des citations de consommations d'antalgiques opioïdes, passant de 2,8% en 2006 à 4% en 2021 (4,73).

Le nombre d'utilisateurs ayant recours à des soins d'addictologie et évoquant la consommation de tramadol a plus que doublé entre 2013 et 2018, passant de 0,3% à 0,8% (73).

b. DTA et DRAMES

Les enquêtes annuelles DTA et DRAMES ont pour objectif de recueillir les cas de décès. Ces décès sont liés à l'abus de substances psychoactives au sens large pour le programme DRAMES, et sont liés à l'usage de médicaments antalgiques pour le programme DTA. Ces enquêtes permettent d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès. Ils sont notifiés par des médecins légistes, par les CEIP-A, ainsi que des toxicologues analystes volontaires et des experts judiciaires.

- Selon les résultats de l'enquête DTA (Figure 13), **le tramadol est le premier médicament antalgique impliqué dans les décès directs depuis 2013. Il représente en 2019 plus de 43% des décès directs (2).**

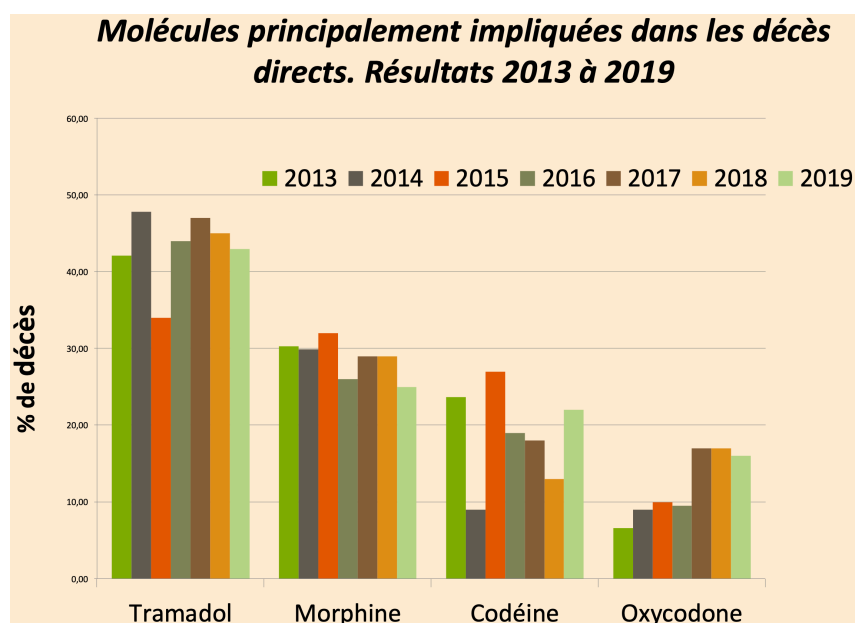


Figure 13 : Implication du tramadol dans les décès directs au cours des années par rapport aux autres médicaments antalgiques (DTA 2019)(2)

- Selon les résultats de l'enquête DRAMES (Figure 14), le tramadol représentait **3,2 % des décès analysés et notifiés en 2018, contre 1,75% en 2013**(5).

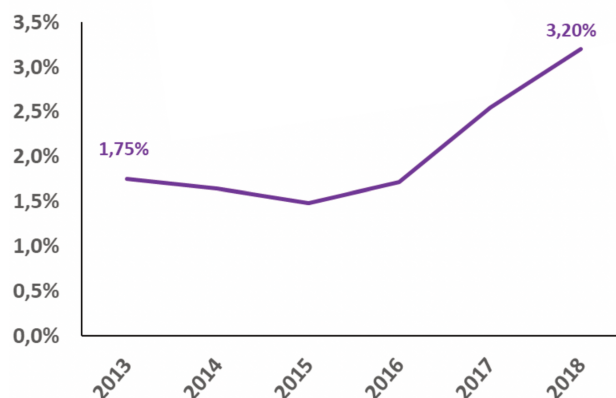


Figure 14 : Décès directement liés au tramadol selon l'enquête DRAMES (5,67)

c. OSIAP

L'enquête OSIAP (Figure 15) est un programme annuel qui vise à identifier les abus et les dépendances des médicaments détournés. Cette enquête repose sur la collecte d'ordonnances suspectes repérées par les pharmaciens d'officine.

Le taux de déclarations pour le tramadol seul ou en association est globalement en constante augmentation depuis 2014 ; il est le premier antalgique opioïde cité dans l'enquête en 2016 (9,7 %) et 2017 (12,3 %) puis le 2^{ème} antalgique opioïde cité depuis 2018 derrière la codéine (suite à l'arrêté du 12 juillet 2017 décidant d'inscrire l'obtention de codéine sur prescription)(3,73).

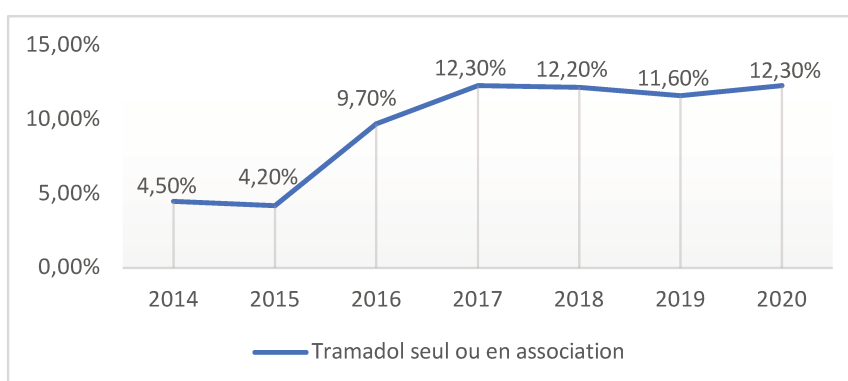


Figure 15 : Ordonnances falsifiées contenant du tramadol (extrait des enquêtes OSIAP entre 2014-2020)(3)

d. Intoxications selon la BNPV et le réseau d'addictovigilance

Entre 2005 et 2016, le taux de notifications d'intoxications par antalgiques opioïdes a doublé, passant de 44 à 87 pour 10 000 notifications selon la BNPV. Les intoxications accidentelles au tramadol ont quant à elles augmenté de 139% au cours de cette période (6).

En 2019, les mineurs ayant consommé du tramadol à visée récréative représentaient plus d'un tiers des cas graves d'addictovigilance tels que l'hospitalisation ou la perte de conscience (67).

e. Conclusion des enquêtes

Suite à ces différentes enquêtes du réseau d'addictovigilance, le tramadol est signalé comme étant le premier antalgique opioïde dans les notifications d'usage problématique. L'ANSM avait conclu en 2019 dans son état des lieux des antalgiques opioïdes que « *l'ensemble des informations converge vers le même constat qui est l'émergence d'un usage problématique du tramadol non négligeable en population générale dans le cadre d'une prise en charge de la douleur, mais également chez les usagers de drogues* » (6).

Après actualisation des chiffres de ces différentes enquêtes, la conclusion reste la même. Il existe un risque de décès lié au tramadol, une vigilance accrue concernant sa consommation est nécessaire afin d'éviter une crise des opioïdes.

B. Statistiques dans quelques régions du monde

1. Non-medical use of tramadol (mésusage)

Comme vu précédemment, le mésusage se définit par une utilisation inadaptée du médicament (hors autorisation de mise sur le marché) ainsi que de son effet recherché (75), et peut donc conduire à son addiction (61–63).

Chez les patients douloureux chroniques sous opioïdes, une revue systématique regroupant 38 études a estimée, une prévalence de mésusage allant de 21 à 29% et une prévalence d'addiction allant de 8 à 12% (Figure 16 et 17) (63).

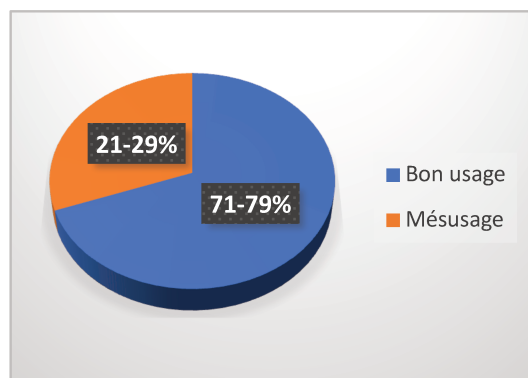


Figure 16 : Prévalence de mésusage aux opioïdes chez les patients douloureux chroniques (63)

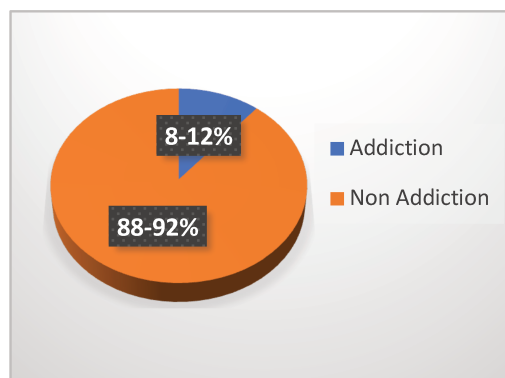


Figure 17 : Prévalence d'addiction aux opioïdes chez les patients douloureux chroniques (63)

Selon le rapport mondial sur les drogues (76), il existe actuellement deux principales épidémies de consommations non médicales d'opioïdes. Elles concernent les « fentanyl » en Amérique du Nord, et l'usage non médical (mésusage) de tramadol en Afrique du Nord, en Afrique de l'Ouest, au Proche et Moyen-Orient et en Asie du Sud-Ouest.

De nombreux pays déclarent le tramadol comme étant l'opioïde le plus utilisé pour un usage non médical, on peut citer le cas de l'Algérie, le Burkina Faso, l'Égypte, l'Irak, le Niger, le Nigeria, le Qatar, la Sierra Leone et le Togo (Figure 18).

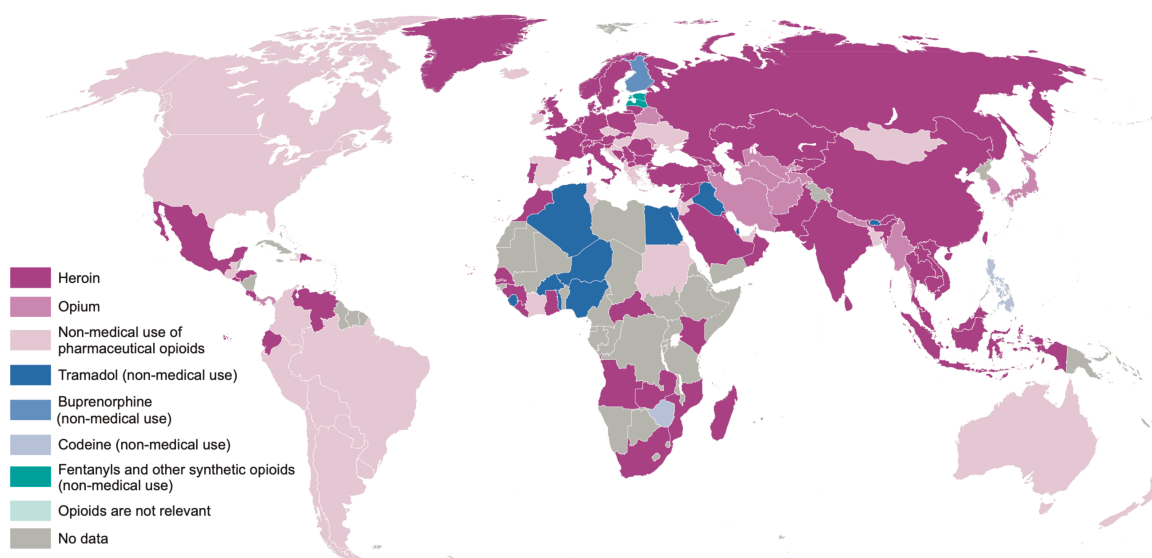


Figure 18 : Opioides les plus utilisés à des fins non médicales en 2020 (76)

Les autres pays ayant des preuves d'utilisations non médicales sont le Ghana, l'Iran, la Jordanie, le Liban, le Libéria, la Libye, l'île Maurice, le Maroc, l'Arabie saoudite, l'État de Palestine, les Émirats arabes unis et le Yémen. (76)

On retrouve des publications sur le mésusage du tramadol dans de nombreux pays, voici quelques données retrouvées dans la littérature (liste non exhaustive) :

USA (2020)	- Tramadol : classé au 4 ^{ème} rang en termes d'utilisation non médicale parmi les opioïdes pharmaceutiques, - 1,5 million de personnes déclarent une utilisation non médicale de la substance (73)
Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni (2018)	Estimation pondéré du mésusage de tramadol (77) : - Allemagne : 820 000 personnes - Italie : 175 000 personnes - Espagne : 1,15 million de personnes - Royaume-Uni : 870 000 personnes
Nigeria (2017)	- 4,6 millions d'utilisateurs d'opioïdes pharmaceutiques avec mésusage (à majorité de tramadol) - 20% des utilisateurs d'opioïdes pharmaceutiques répondaient aux critères de dépendance (76)
Égypte (2016)	- Environ 3 % de la population adulte a utilisé du tramadol à des fins non médicales - 1,4 % des élèves du secondaire ont déclaré en avoir consommé à des fins non médicales au cours de l'année écoulée (79)
Iran (2006-2018)	- Prévalence de l'usage non médicale de tramadol entre 3,7 et 6,0 % chez les hommes et entre 0,1 et 3,3 % chez les femmes (80)
Arabie saoudite (2018)	- 8,6 % des élèves du secondaire et universitaire ont déclaré avoir consommé du tramadol à des fins non médicales (79)
Australie (2016 -2019)	- Parmi les opioïdes, la proportion d'usage non médicale de tramadol au cours des 12 derniers mois est passé de 10 à 14% entre 2016 et 2019 (79)

Tableau 6 : Mésusage du tramadol dans le monde

2. Cas particulier du sport

Selon les chiffres de l'AMA, 122 706 échantillons d'urines ont été analysés tous sports confondus en 2017. Parmi tous ces échantillons, 900 contenaient du tramadol dépassant la concentration autorisée de 50 ng/mL. Ces échantillons positifs ont été détectés à plus de 61% dans le cyclisme, puis dans le football, l'athlétisme, le rugby, la natation et enfin le basketball, poussant ainsi, l'Union Cycliste Internationale à l'interdire de ses compétitions depuis le 1er mars 2019 (82).

L'intérêt que l'on porte aux risques de cette substance est d'autant plus pertinent qu'un cas de dopage a été rapporté lors du Tour de France 2022. En effet, cette substance procure un effet ergogénique, c'est-à-dire qu'elle améliore ou est susceptible d'améliorer les performances physiques de par son action antalgique et euphorique (83).

Malgré cela en 2022, l'AMA n'a toujours pas placé le tramadol sur la liste des substances interdites (80).

3. Trafic de tramadol

Il existe dans le monde une inégale répartition d'accès aux opioïdes favorisant les réseaux clandestins (85). En plus d'être détourné du marché légal, le tramadol est acheminé à des doses plus élevées que celles prescrites pour la gestion de la douleur, entraînant ainsi une multiplication du nombre de personnes atteintes d'un trouble lié à l'usage du tramadol (86).

Surtout orienté en Afrique, au proche et au moyen orient, le détournement de tramadol a connu une explosion de 2010 à 2017. Le nombre de saisies de tramadol est passé de **10 kilogrammes en 2010 à 125 tonnes en 2017** (Figure 19)(87).

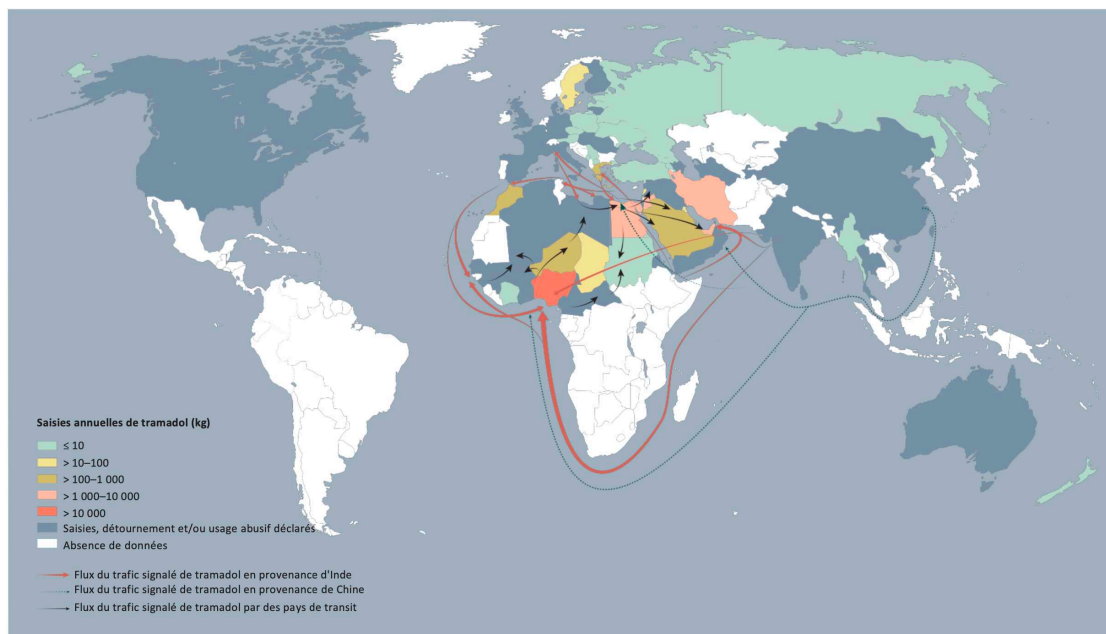


Figure 19 : Saisies - détournement et itinéraires du trafic de tramadol (sur la base des saisies déclarées 2013 - 2017)(87)

4. Décès

Voici une liste non exhaustive de quelques cas de décès liés au tramadol :

Afrique	- Peu ou pas de données : aucun suivi systématique des décès liés au tramadol n'existe dans la plupart des pays touchés (76)
États unies (2020)	- Le nombre de décès liés aux opioïdes synthétiques est de 56 000 en 2020. Néanmoins, il faut tenir compte que ces études regroupent le tramadol avec le fentanyl et ses analogues (76,88)
Europe (2020)	- Les rapports de décès par surdose sont concentrés dans quelques pays. En 2019/20, plus de 300 décès par surdose attribués au tramadol ont été signalés. La plupart ont été signalés au Royaume-Uni (76).
Norvège (2020)	- Augmentation du nombre annuel d'utilisateurs de tramadol (de 15/1000 en 2004 à 39/1000 habitants en 2020) - Tendance à l'augmentation des décès au tramadol : 3 % des décès par surdose enregistrés depuis 2000 (89)
Suède (2022)	- Le tramadol se classe en 3 ^{ème} position en nombre de décès par surdosage d'opioïdes en 2020 derrière l'héroïne et l'oxycodone (76)
Australie (2019)	- Les cas décès impliquant le tramadol sont regroupés avec le fentanyl et la péthidine : ils représentaient 21 % de tous les décès par surdose impliquant des opioïdes (76)
Iran (2006-2018)	- 13,1 % des intoxications médicamenteuses non mortelles et 5,7 % des intoxications médicamenteuses mortelles étaient dues au tramadol (80)

Tableau 7 : Cas de décès liés au tramadol

IV. MOYENS DE DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE

A. Outils d'évaluation du mésusage

Afin d'évaluer le mésusage des opioïdes, plusieurs outils simples et faciles d'utilisations sont disponibles. La HAS recommande l'utilisation de l'Opioid Risk Tool et de l'Échelle POMI (27). D'autres outils existent, on peut par exemple citer le SOAPP-R ou le COMM (90–92).

1. Échelle "Opioid Risk Tool" (ORT)

Elle doit être utilisée **avant l'initiation d'un traitement aux opioïdes** pour la gestion de la douleur. Selon le sexe du patient, il faut calculer la somme totale des 5 questions. Si le score est :

- Inférieur ou égal à 3 : le risque est faible
- Se situe entre 4 et 7 : le risque est modéré
- Supérieur ou égal à 8 : le risque est élevé.

La prescription de tramadol n'est pas contre indiquée pour les patients présentant un risque modéré ou élevé. En revanche, une attention particulière doit être prêtée pour ce type de patient associée à un suivi renforcé (93–95).

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)			TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score : <input type="text"/>			Score : <input type="text"/>		

Figure 20 : Échelle ORT (Opioid Risk Tool)(95)

2. Échelle “Prescription Opioid Misuse Index” (POMI)

Elle permet le repérage du mésusage **en cours de traitement**. Il faut faire la somme de chaque réponse positive qui compte pour 1 point.

La possibilité d’un mésusage est définie par un score supérieur ou égal à 2 (96,97).

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d’opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	Oui	Non
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 ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c’est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c’est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score :	<input type="text"/>	

Figure 21 : Échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index)(96)

B. Prise en charge d’un trouble de l’usage du tramadol

Le trouble de l’usage du tramadol se traite de la même manière que la morphine, l’oxycodone et tous autres opioïdes. Peu de données existent sur sa prise en charge, ce travail s’appuie donc sur le guide de bon usage des opioïdes de la HAS, les guides de pratique clinique canadiens et britanniques mais aussi certaines données issues de quelques cas de sevrage réussis que l’on retrouve dans la littérature.

La méthode de prise en charge dépend des antécédents du patient, de ses caractéristiques et de ses préférences. Une attention particulière est portée aux traitements associés afin d’éviter toute interaction médicamenteuse. Il est parfois nécessaire d’orienter le patient vers une équipe spécialisée en addictologie (28).

1. Sevrage progressif

Cette méthode est généralement utilisée en premier recours (69,98), mais **il n'existe à ce jour aucune stratégie thérapeutique officiellement validée en France pour un arrêt par diminution progressive** (28). De plus, aucun essai randomisé comparant les différentes méthodes de sevrage du tramadol n'a été publié.

Les guides de pratique clinique canadiens et britanniques recommandent deux options thérapeutiques :

- La première consiste en une diminution progressive des doses journalières de 10% à 5%, par palier pouvant durer 1 à 4 semaines en fonction des signes cliniques du patient.
- La deuxième option consiste en une réduction progressive de la fréquence des prises.

Ces guides préconisent de donner plus de contrôle au patient, en leur laissant le choix d'interrompre les prises les plus faciles. Un calendrier de sevrage est nécessaire afin de permettre un suivi et un contrôle, améliorant ainsi leur engagement et leurs chances de réussite (30,99).

Par ailleurs, il existe une méthode de sevrage rapide qui consiste en un arrêt de la prise de tramadol en moins d'une semaine (28). Cependant, aucun cas n'est à ce jour répertorié dans la littérature.

2. Médicament de substitution aux opioïdes (MSO)

Lorsque le patient perd le contrôle de sa consommation de tramadol ou lorsque la stratégie thérapeutique par diminution progressive est un échec, un traitement par MSO devient essentiel. Généralement, l'utilisation de buprénorphine est préférable à la méthadone qui est à risque de surdose (28,69).

La **buprénorphine** est un agoniste-antagoniste morphiniques disponible en comprimés sublinguaux (Subutex®) ou en lyophilisats oraux (Orobupré®). Pour débiter le traitement, il est nécessaire d'attendre les signes de sevrage du tramadol qui se manifestent fréquemment en moins de 24h après la dernière prise. En effet, un

syndrome de sevrage peut être provoqué par la buprénorphine lors d'une instauration prématurée en raison de son mécanisme d'action antagoniste, non comblé par ses effets agonistes sur les récepteurs aux opioïdes.

La dose initiale journalière est généralement de 2 mg avec possibilité d'une ou deux prises supplémentaires le premier jour en fonction des signes cliniques du patient, puis une adaptation posologique devra être réalisée par paliers progressifs (44,69,100,101).

Le choix peut se porter sur la **méthadone** lorsque l'effet antalgique est un élément essentiel du traitement. Son effet agoniste complet sur les récepteurs μ lui permet d'avoir une action antalgique plus marquée que celle de la buprénorphine. Pour débiter le traitement, il est nécessaire d'attendre la résurgence des douleurs ou des signes de sevrage avec une initiation à 10mg ainsi qu'une possibilité d'une ou deux prises supplémentaires le premier jour, puis une adaptation par paliers (69,102,103).

Pour les patients ayant un trouble de l'usage du tramadol, le fait de passer à un stade de traitement par MSO comme la buprénorphine ou la méthadone reflètent une image de « toxicomanie ». Le nom du médicament Orobupré® qui est une forme à dissolution plus rapide par rapport à la forme sublinguale (subutex®), ne reflète pas à cette image. Il est peu connu du grand public et des usagers de drogue et peut donc être une alternative de choix pour ces patients (44).

C. Moyens de prévention

1. Intérêt de placer le tramadol sous contrôle international

Le rapport mondial sur les drogues datant de 2022 nous indique une inégale disponibilité des analgésiques opioïdes. En effet, seulement 7% sont consommés par les pays à moyen et bas revenus alors qu'ils représentent 84% de la population mondiale. A titre d'exemple, l'Amérique du Nord a 7500 fois plus de doses de médicaments contre la douleur que l'Afrique centrale (76).

L'inscription du tramadol dans les conventions internationales sur le contrôle des drogues pourrait réduire le problème de santé publique associé à l'usage non médical.

Cependant, le rapport de la commission The Lancet a démontré que dans les pays en développement, le contrôle international réduit la disponibilité et l'accès aux médicaments (85). L'International Drug Policy Consortium (IDPC) a donc décidé de ne pas placer le tramadol sous contrôle international afin de ne pas limiter son accès. Une réglementation trop stricte pourrait avoir pour conséquence, d'une part une probable augmentation des douleurs non traitées au sein d'une population où les alternatives thérapeutiques sont faibles. Et d'autres parts pourrait recentrer le problème sur la fabrication illicite plutôt que son détournement (31).

2. L'organisation du système d'addictovigilance en France

Il existe un réseau de 13 CEIP-A chargés du recueil et de l'évaluation des cas de pharmacodépendance et de consommation abusives de substances psychoactives. Il participe à la politique de santé publique et à l'identification des risques. Leurs membres ont un rôle d'expert et de conseil auprès de l'ANSM. Depuis 2010, le CEIP-A de Toulouse est responsable du suivi annuel d'addictovigilance du tramadol (104).

Ce réseau pluridisciplinaire (Figure 22) permet de maintenir une surveillance constante et une détection précoce des problématiques. Les cas d'abus et de mésusage du tramadol sont probablement sous-estimés. Le repérage et la déclaration nous aideraient à mieux comprendre ce problème. L'importance du signalement est un élément primordial permettant une incrémentation des bases de données d'addictovigilance et de pharmacovigilance, améliorant ainsi les axes de prévention et de prise en charge de son addiction.

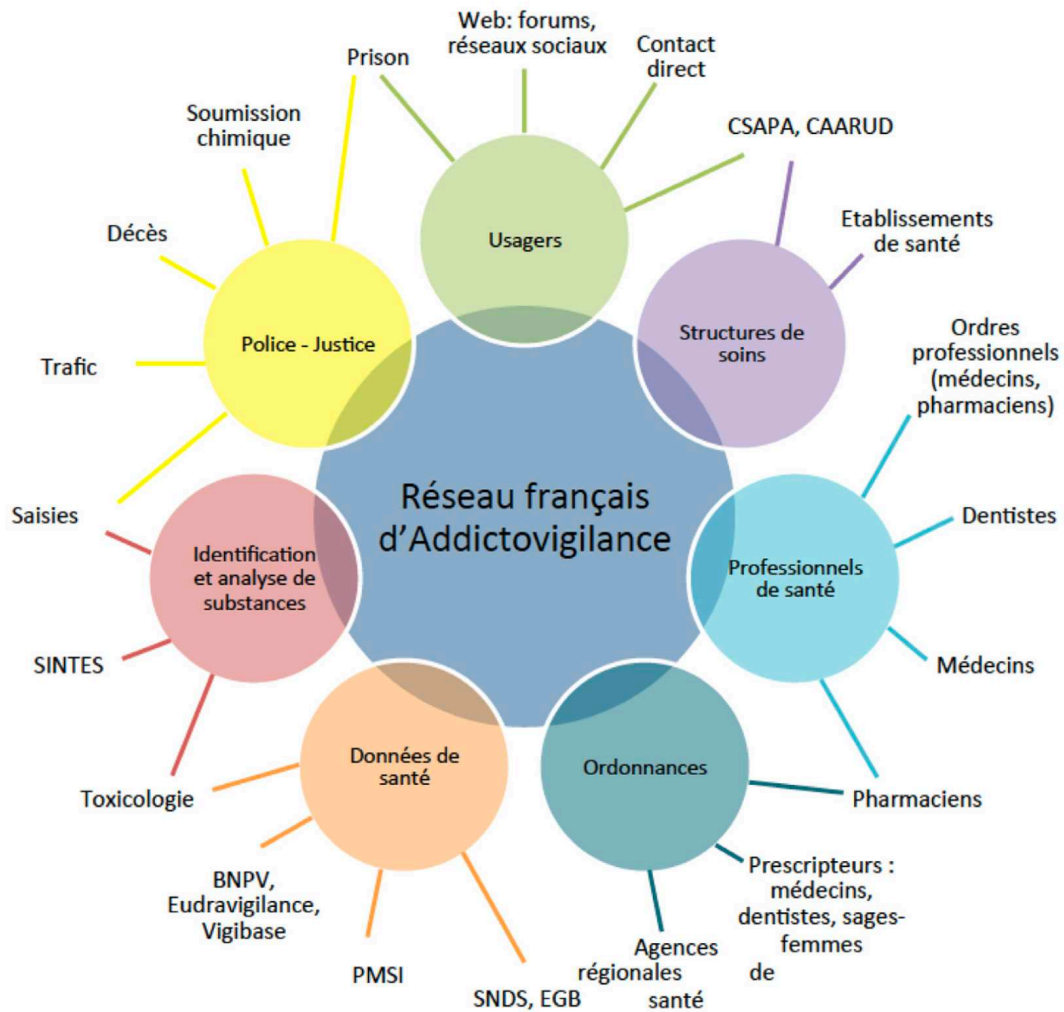


Figure 22 : Organisation du réseau français d'addictovigilance (104)

3. Rôle du médecin

La HAS a publié en mars 2022 un guide de bon usage des opioïdes comprenant des recommandations de bonnes pratiques cliniques (28). Le but de ces dernières étant d'optimiser leurs prescriptions et le suivi au long cours des patients traités par des opioïdes dans différents cas de figures. Ainsi, cela permettrait de minimiser les surdosages et les troubles de l'usage. Un récapitulatif des étapes nécessaires au suivi du patient se trouve en Annexe 1. Il présente la conduite à tenir en fonction de la situation du patient face à son utilisation.

La **juste prescription de tramadol** fait partie intégrante de la stratégie de prévention de son mésusage. En effet, une prescription en dehors des indications de l'AMM, le

non-respect d'une contre-indication, la poursuite du traitement lorsqu'il est inefficace ou le non repérage d'un facteur de risque font partie des potentiels mésusages. Des prescriptions inadaptées ont d'ailleurs entraîné des cas de dépendance primaire au tramadol selon le comité technique des CEIP-A (68).

Plusieurs algorithmes de prescription ont été mis en place par la HAS en fonction du type de douleur (aigüe Annexe 2, aigüe traitée par MSO Annexe 3, chronique non cancéreuse Annexe 4, chronique liée au cancer Annexe 5). Le médecin ne doit pas négliger et banaliser la prescription de tramadol. Elle doit être considérée comme un facteur de risque même lors d'une prescription dans le cadre des recommandations en vigueur (75). Cela passe par un **repérage au préalable du risque et d'une surveillance tout au long du processus de soin (via par exemple les outils ORT ou POMI)**.

Au cours du traitement, certains signes peuvent alerter le prescripteur quant à l'apparition d'une potentielle addiction aux opioïdes (99) :

- Demande de rendez-vous plus fréquents et plus précoces que prévu,
- Demande par le patient d'une augmentation de la dose associée à une intensité majorée de la douleur,
- Détérioration de l'état psychologique du patient,
- Prétexte d'ordonnances perdues,
- Utilisation continue malgré les effets secondaires.

En 2017, les prescriptions d'opioïdes faibles ont été réalisées à 86,3% par des médecins généralistes, avec pour principaux motifs la douleur aiguë (71,1% des cas) et la douleur chronique (13,4% des cas) (6). Le tramadol serait également majoritairement prescrit en sortie d'hospitalisation (68). Une action de sensibilisation peut donc être menée chez ces prescripteurs.

4. Rôle du pharmacien

Le pharmacien est un maillon essentiel dans la promotion du bon usage du tramadol et de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

Au moment de la validation pharmaceutique, les éventuelles erreurs de prescription, les interactions ou les contre-indications peuvent être détectées. Ces dernières peuvent mener à une modification de la prescription voire à un refus de dispensation. Certains signes peuvent alerter le pharmacien : les quantités dispensées, le recours à de multiples prescripteurs et les prétextes d'ordonnances perdues.

Dans le cas où la prescription est conforme aux recommandations en vigueur, des conseils de bon usage peuvent être prodigués au comptoir. Par ailleurs, il est aussi possible de mettre en place des séances d'entretien pharmaceutique afin d'approfondir les connaissances du patient quant au bon usage de son traitement et ainsi prévenir du risque de mésusage et de dépendance au tramadol.

Tout au long du parcours de soin du patient, le pharmacien peut repérer les comportements à risques et les mésusages. L'échelle POMI peut être un outil facilement utilisable, que ce soit en officine ou en milieu hospitalier. Une étude a été menée à ce sujet en officine dans le sud de la France et incluait 414 patients sous opioïdes. Les résultats ont montré que 45,4% des patients avaient un score compatible avec un mésusage (105). Au centre hospitalier de Valenciennes, elle est utilisée par les pharmaciens cliniciens chez les patients douloureux chroniques en cours de traitements opioïdes à domicile (106). L'identification de ces patients constitue un moyen de prévention efficace pouvant permettre leur orientation vers une structure spécialisée en addictologie ou dans le traitement de la douleur.

5. Gestion des intoxications et antidote

Face au contexte de surdosage d'opioïdes, le ministère de la santé et de la prévention a émis une feuille de route portant plusieurs objectifs. Parmi ceux-ci ; une large diffusion de la naloxone prête à l'emploi, et la nécessité d'impliquer le patient et son entourage sur la reconnaissance des signes cliniques de surdosages peuvent être cités (107). Ce kit est disponible gratuitement dans les structures d'addictologie et à l'hôpital, on peut aussi le trouver en pharmacie sans prescription médicale.

V. CONCLUSION

La prise en charge de la douleur est un enjeu de santé publique majeur. Le tramadol compte parmi les médicaments essentiels de cette prise en charge et il est donc indispensable de garantir son accessibilité aux patients qui en ont besoin.

Néanmoins, il s'agit d'un médicament à risque de mésusage et d'addiction, c'est pourquoi la sécurisation de son utilisation est primordiale (59). Les différentes études récentes ont montré que le tramadol possède un potentiel addictogène comparable aux opioïdes forts (57,60,89,108).

Ces risques étant de plus en plus reconnus (6), il est important de s'appuyer sur des systèmes de suivis performants. Dans certaines régions du monde, bien que l'épidémie de tramadol puisse être considérée comme un fléau, les défaillances des systèmes de recueil de données ne permettent pas d'obtenir des quantifications exactes et exploitables (76).

En France, ce réseau s'avère plutôt performant. Actuellement, les résultats des enquêtes nationales sont alarmants bien que cette situation puisse potentiellement s'aggraver en l'absence de mise en place de mesures dédiées efficaces. Pour ce faire, il est important de s'appuyer sur les professionnels de santé de premier recours tel que les médecins et les pharmaciens mais aussi de mettre en place des campagnes de sensibilisation. Ces dernières pouvant être aussi bien destinées aux professionnels de santé qu'au grand public.

En plus des efforts déployés en ville, des actions peuvent être menées dans le milieu hospitalier. La mise en place de consultations pluridisciplinaires (incluant le pharmacien clinicien) dédiées à la prise en charge de la douleur dans le cadre d'hospitalisations de jours peuvent être proposées.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale.
2. CEIP-A. Décès Toxiques par Antalgiques Résultats 2019. 2019; Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resultats-DTA-2019.pdf>
3. Centre d'Addictovigilance de Toulouse Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre-Mestre. OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible). 2020;
4. Centre Coordonnateur National : Centre d'ADDICTOVIGILANCE PACA-Corse. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). 2021;(33).
5. Centre d'Addictovigilance de Grenoble. Décès liés aux substances psychoactives en France - Résultats de l'enquête DRAMES. Juin2020;(n°15). Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_addictovigilance_dramas_juin_2020_final.pdf
6. ANSM. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques [Internet]. 2019 févr. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/19/20201019-rapport-antalgiques-opioides-fev-2019-3-pdf-2019-03-06.pdf>
7. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. Expert Opin Drug Discov. 2 déc 2017;12(12):1281-91.
8. STABILIS. Monographie - Tramadol hydrochloride - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=621>
9. Smyj R, Wang XP, Han F. Chapter Eleven - Tramadol Hydrochloride. In: Brittain HG, éditeur. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology [Internet]. Academic Press; 2013 [cité 6 mai 2022]. p. 463-94. (Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology; vol. 38). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124076914000113>
10. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. 2022 [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
11. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: A Review of its Use in Perioperative Pain. Drugs. juill 2000;60(1):139-76.
12. Résumé des Caractéristiques du Produit TRAMADOL ARROW 50 mg,

comprimé [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0140757.htm>

13. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. janv 2017;124(1):44-51.

14. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.

15. Lintz W, Erlačin S, Frankus E, Uragg H. [Biotransformation of tramadol in man and animal (author's transl)]. *Arzneimittelforschung*. 1981;31(11):1932-43.

16. Doostmohammadi M, Rahimi HR. ADME and toxicity considerations for tramadol: from basic research to clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2 juill 2020;16(7):627-40.

17. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an « atypical » opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. janv 1992;260(1):275-85.

18. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 1 mars 2019;111:443-51.

19. Maurice-Szamburski A. Faut-il avoir peur du Tramadol ? *Prat En Anesth Réanimation*. 1 juin 2021;25(3):138-41.

20. Hicks J, Swen J, Gaedigk A. Challenges in CYP2D6 Phenotype Assignment from Genotype Data: A Critical Assessment and Call for Standardization. *Curr Drug Metab*. 31 mars 2014;15(2):218-32.

21. Lassen D, Damkier P, Brøsen K. The Pharmacogenetics of Tramadol. *Clin Pharmacokinet*. août 2015;54(8):825-36.

22. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *CYP2D6* , *OPRM1* , and *COMT* Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2021;110(4):888-96.

23. 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]. Disponible sur:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>

24. Matic M, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet.* 15 juill 2021;1-9.
25. Xu M, Zheng L, Zeng J, Xu W, Jiang X, Wang L. Physiologically based pharmacokinetic modeling of tramadol to inform dose adjustment and drug-drug interactions according to CYP2D6 phenotypes. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mars 2021;41(3):277-90.
26. Gong L, Whirl-Carrillo M, Klein TE. PharmGKB, an Integrated Resource of Pharmacogenomic Knowledge. *Curr Protoc.* août 2021;1(8):e226.
27. PharmGKB [Internet]. PharmGKB. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/>
28. Haute Autorité de santé. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l’usage et des surdoses [Internet]. 2022 mars. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf
29. Respadd : réseau de prévention des addictions. Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu’il faut savoir, ce qu’il faut faire. 2018.
30. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. *Can Fam Physician.* nov 2011;57(11):1257-66.
31. Contribution to the 41st WHO Expert Committee on Drug Dependence: IDPC recommendations on cannabis and tramadol.
32. Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 1 janv 2021;18(1):140-55.
33. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 30 janv 2015;15(1):6.
34. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? *J Pain Res.* févr 2020;Volume 13:411-7.
35. LAVAL DAK– DMF– PG. Table pratique d’équiantalgie des opioïdes forts dans

la douleur cancéreuse par excès de nociception [Internet]. 2016. Disponible sur: https://sfap.org/system/files/table_pratique_dequiantalgie_octobre_2016.pdf

36. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit IZALGI 500 mg/25 mg, gélule [Internet]. 2014 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0246538.htm>

37. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit LAMALINE, gélule [Internet]. 2015 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0253510.htm>

38. Résumé des Caractéristiques du Produit IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232450.htm>

39. Résumé des Caractéristiques du Produit TRAMADOL ZENTIVA LP 100 mg, comprimé à libération prolongée [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213943.htm>

40. Résumé des Caractéristiques du Produit TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199206.htm>

41. Résumé des Caractéristiques du Produit TRAMADOL SANDOZ 100 mg/2 ml, solution injectable [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0142358.htm>

42. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2011—2015 de pharmacovigilance en France.

43. De Canecaude C, Rousseau V, Sommet A, Montastruc JL. Tramadol-induced hypoglycemia: A pharmacovigilance study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(5):933-6.

44. Benner C, Robinet S. Addiction aux opioïdes antalgiques et traitement de substitution par la buprénorphine. Réflexions autour de 4 cas-patients avec une addiction au tramadol traités avec succès par Orobupré. *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* févr 2021;22(1):28-33.

45. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol.* 2018;175(3):532-43.

46. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 1

août 2021;95(8):2627-42.

47. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. :109.
48. Bulletin d'information toxicologique, volume 34, numéro 1. 34:26.
49. Dunn KE, Tompkins DA, Bigelow GE, Strain EC. Efficacy of Tramadol Extended-Release for Opioid Withdrawal: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2017;74(9):885-93.
50. Lofwall MR, Babalonis S, Nuzzo PA, Siegel A, Campbell C, Walsh SL. Efficacy of extended-release tramadol for treatment of prescription opioid withdrawal: a two-phase randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2013;133(1):188-97.
51. Sarkar S, Lal R, Varshney M, Kumar S, Singh Balhara YP. Can Tramadol be Used for Maintenance Treatment of Opioid Dependence? *Subst Use Misuse*. 23 févr 2019;54(3):506-13.
52. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
53. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f590211325>
54. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. 13 août 2015;162(4):712-25.
55. Administration (US) SA and MHS, General (US) O of the S. The neurobiology of substance use, misuse, and addiction [Internet]. Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health [Internet]. US Department of Health and Human Services; 2016 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424849/>
56. Asari Y, Ikeda Y, Tateno A, Okubo Y, Iijima T, Suzuki H. Acute tramadol enhances brain activity associated with reward anticipation in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 2018;235(9):2631-42.
57. Thiels CA, Habermann EB, Hooten WM, Jeffery MM. Chronic use of tramadol after acute pain episode: cohort study. *BMJ*. 14 mai 2019;365:l1849.
58. Zhang H, Liu Z. The Investigation of Tramadol Dependence with No History of Substance Abuse: A Cross-Sectional Survey of Spontaneously Reported Cases in Guangzhou City, China. *BioMed Res Int*. 12 sept 2013;2013:e283425.
59. World Health Organization. World Health Organization, WHO Expert Committee on Drug Dependence: Forty-First Report, WHO Technical Report Series;1018

- (Geneva: World Health Organization, 2019), <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325073>. Geneva; 2019. Report No.: 1018.
60. Goyal A, Payne S, Sangaralingham LR, Jeffery MM, Naessens JM, Gazelka HM, et al. Incidence and risk factors for prolonged postoperative opioid use following lumbar spine surgery: a cohort study. *J Neurosurg Spine*. 6 août 2021;35(5):583-91.
 61. Gelot B, Fatséas M, Auriacombe M. Mésusage, addiction et dépendance. Douleur et addiction. In 2018. p. 315-35.
 62. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. août 2017;38(8):539-46.
 63. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. avr 2015;156(4):569-76.
 64. Bassiony MM, Youssif UM, Hussein RA, Saeed M. Psychiatric Comorbidity Among Egyptian Patients With Opioid Use Disorders Attributed to Tramadol. *J Addict Med*. août 2016;10(4):262-8.
 65. 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.
 66. 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.
 67. Centre d'Addictovigilance de Toulouse. Limitation de la durée de prescription du tramadol : comment en est-on arrivé là ? n°14 [Internet]. avr 2020; Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_tramadol.pdf
 68. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance. CT CEIP pharmacodépendance-Addictovigilance. 2018 sept. Report No.: CT022018033.
 69. Arrêter un usage prolongé de tramadol : Proposer un accompagnement avec diminution progressive des doses, voire une substitution. *Rev Prescrire*. déc 2021;41(458):917-21.
 70. CNAMTS - Direction de la stratégie, des études et des statistiques. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - en

- cumul annuel 2020 (série labellisée) [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam-2020>
71. 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*. janv 2019;23(1):124-34.
 72. Roussin A, d'Ouince OD, Géniaux H, Halberer C. Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol. *Therapies*. mars 2015;70(2):203-11.
 73. Roussin A, Soeiro T, Fouque C, Jouanjus E, Frauger E, Fouilhé N, et al. Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3789-802.
 74. Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, et al. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Therapies*. sept 2017;72(4):491-501.
 75. Dr Célian Bertin, Dr Chenaf Chouki, Pr Nicolas Authier. Connaître les risques de mésusage pour une juste prescription des antalgiques opioïdes. 2019;(41(3)):227-31.
 76. United Nations publication. UNODC, World Drug Report. 2022.
 77. Iwanicki JL, Schwarz J, May KP, Black JC, Dart RC. Tramadol non-medical use in Four European countries: A comparative analysis. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2020;217:108367.
 78. UNODC and Nigeria, Drug Use in Nigeria 2018. Vienne; 2019.
 79. World drug report 2019 (3). Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2019.
 80. Rostam-Abadi Y, Gholami J, Amin-Esmaeili M, Safarcherati A, Mojtabai R, Ghadirzadeh MR, et al. Tramadol use and public health consequences in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. déc 2020;115(12):2213-42.
 81. Khadeejeh Khader PD, Alaa Mohamed PD, Nahla Almesned PD, Nourah Alrukiti PD, Alaa Zayed PD, Bashaier Alghamdi PD, et al. Prevalence and Vulnerability to Drug Abuse among Students of High School and Colleges in Riyadh, Saudi Arabia: Cross-Sectional Study. *Int J Innov Res Med Sci*. 23 févr 2019;4(02):128 to 132-128 132.

82. Baltazar-Martins JG, Plata M del M, Muñoz-Guerra J, Muñoz G, Carreras D, Del Coso J. Infographic. Tramadol: should it be banned in athletes while competing, particularly in road cycling? *Br J Sports Med.* janv 2020;54(2):120-1.
83. Zandonai T, Escorial M, Peiró AM. Codeine and Tramadol Use in Athletes: A Potential for Abuse. *Front Pharmacol.* 10 juin 2021;12:661781.
84. Agence Mondiale Antidopage. Code mondiale antidopage Standard international Liste des interdictions [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/2022list_final_fr_0_0.pdf
85. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, Lima LD, Bhadelia A, Kwete XJ, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *The Lancet.* 7 avr 2018;391(10128):1391-454.
86. LABOR UNOODA. World drug report 2021 (Set of 5 booklets). S.I.: UNITED NATIONS; 2022.
87. World drug report 2019 (1). Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2019.
88. Données sur les surdoses d'opioïdes synthétiques | Surdose de drogue | Centre de blessures CDC [Internet]. 2022 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/deaths/synthetic/index.html>
89. Birke H, Ekholm O, Sjøgren P, Fredheim O, Clausen T, Skurtveit S. Tramadol use in Norway: A register-based population study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(1):54-61.
90. McCaffrey SA, Black RA, Villapiano AJ, Jamison RN, Butler SF. Development of a Brief Version of the Current Opioid Misuse Measure (COMM): The COMM-9. *Pain Med.* 1 janv 2019;20(1):113-8.
91. Lindley B, Cox N, Cochran G. Screening tools for detecting problematic opioid use and potential application to community pharmacy practice: a review. *Integr Pharm Res Pract.* 19 juill 2019;8:85-96.
92. Bruehl S, Burns JW, Passik SD, Gupta R, Buvanendran A, Chont M, et al. The Contribution of Differential Opioid Responsiveness to Identification of Opioid Risk in Chronic Pain Patients. *J Pain Off J Am Pain Soc.* juill 2015;16(7):666-75.
93. 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.* 1 juill 2019;20(7):842-51.

94. Webster LR, Webster RM. Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.* 1 nov 2005;6(6):432-42.
95. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Echelle ORT (Opioid Risk Tool): évaluation du risque de mésusage avant prescription d'un antalgique opioïde.
96. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Echelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index): Dépistage du mésusage en cours de traitement.
97. Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C, et al. Transcultural validation of a French–European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale (POMI-5F). *Can J Anesth Can Anesth.* août 2022;69(8):1042-52.
98. Dr Bénédicte Apert, Dr Farid Benzerouk, Dr Alain Rigaud. Trouble de l'usage du tramadol chez un jeune adulte. 2015;(37 (4)):327-32.
99. Quinlan J, Hospitals OU. Guidance for opioid reduction in primary care. 2017;1:8.
100. BUPRENORPHINE ARROW 1 mg cp subling - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/buprenorphine_arrow_1_mg_cp_subling-86392.html#pharmacodynamie
101. OROBUPRE 2 mg lyoph oral - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/orobupre_2_mg_lyoph_oral-187799.html
102. METHADONE AP-HP 20 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/methadone_ap_hp_20_mg_gel-83046.html#pharmacodynamie
103. METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml sirop - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/methadone_ap_hp_1_33_mg_ml_sirop-10831.html#posologie_et_mode_d_administration
104. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance : méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Therapies.* 1 déc 2019;74(6):579-90.
105. Philip C, Roy S, Eiden C, Soler M, Georgin F, Müller A, et al. Opioid misuse in community pharmacy patients with chronic non-cancer pain. *Br J Clin Pharmacol.*

2022;88(5):2306-14.

106. Fulcrand J. Place du pharmacien clinicien dans l'évaluation du mésusage des opioïdes. 2019;27.

107. Ministère des Solidarités et de la Santé. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf

108. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use — United States, 2006–2015. *Morb Mortal Wkly Rep.* 17 mars 2017;66(10):265-9.

ANNEXES :

Annexe 1 : Éléments de la prévention du trouble de l'usage d'opioïdes (TUO) et des surdoses (28)

Début de prise en charge – avant toute prescription d'opioïde

- Rechercher d'éventuelles comorbidités associées, particulièrement psychiatriques et addictologiques et toute vulnérabilité particulière (sociojudiciaire, psychologique, etc.) :
 - si nécessaire, recourir aux échelles de dépistage ou d'évaluation du risque de TUO (échelle ORT, cf. annexe 2) ;
 - Prendre en charge ces éventuelles comorbidités et vulnérabilités dépistées, avant ou concomitamment à la prescription d'opioïde ;
 - Rechercher les co-consommations de substances (licites ou non) dépressogènes respiratoires pouvant favoriser un risque de surdose (alcool, benzodiazépines, gabapentinoïdes, autres opioïdes, etc.) ;
 - Informer le patient sur les bénéfices attendus et les risques potentiels, dont celui de dépendance physique, TUO et surdose, notamment pour les populations et situations plus à risque (cf. encadré « Populations à risque de surdose »).
-

Début de prise en charge – en présence de prescriptions actives d'un médicament opioïde

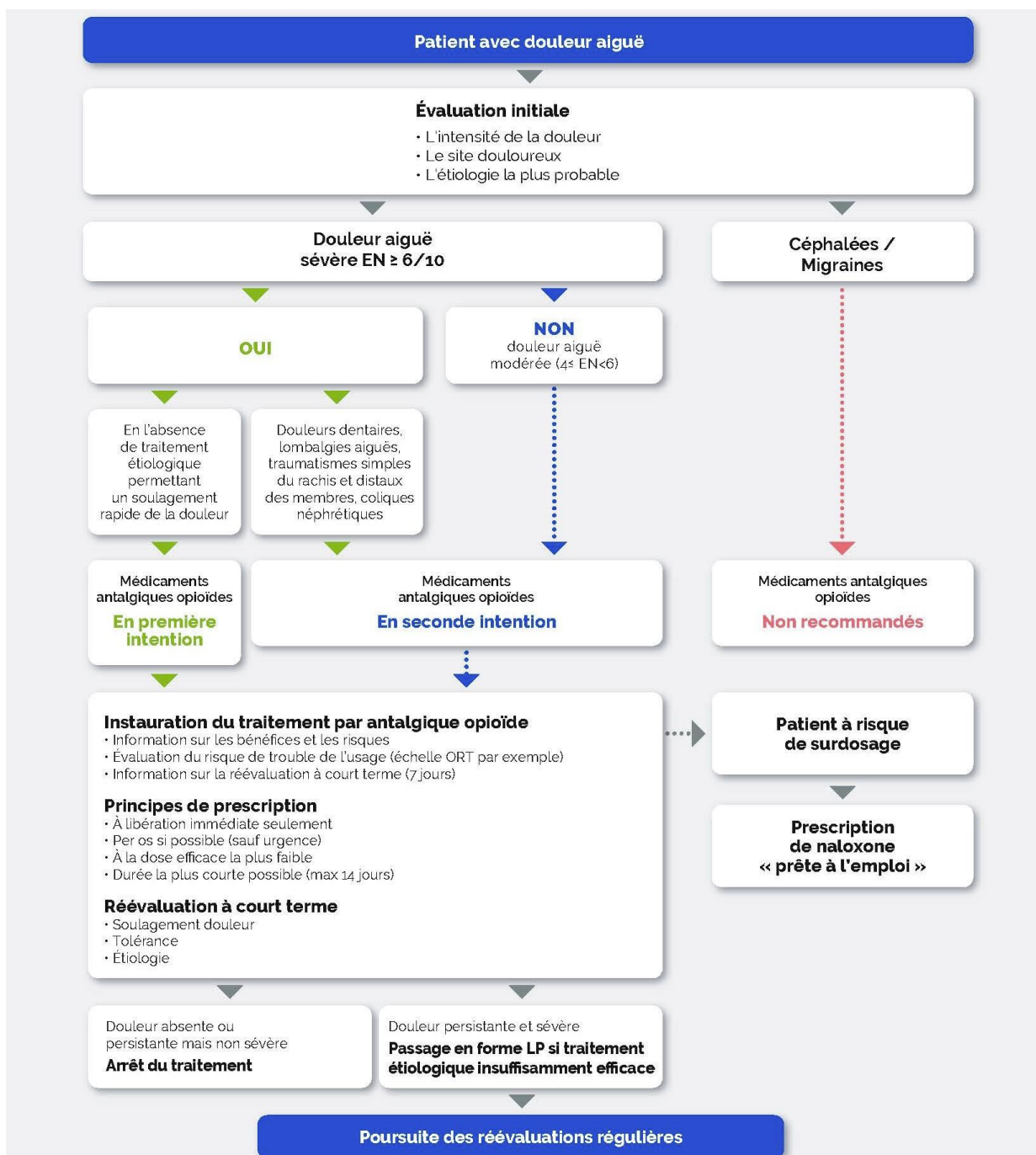
- Items précédents, auxquels s'ajoutent :
 - Évaluer l'efficacité et la pertinence clinique à poursuivre le traitement ;
 - Rechercher systématiquement un TUO potentiel, selon les critères du DSM-5 (cf. annexe 7) :
 - si nécessaire, recourir aux échelles de dépistage (échelle POMI, cf. annexe 3) ;
 - Rechercher une dépendance physique aux opioïdes, en recherchant cliniquement les signes de sevrage :
 - si nécessaire, recourir aux échelles de dépistage de ces signes (échelle COWS et SOWS, cf. annexes 9 et 10) ;
 - Accroître sa vigilance vis-à-vis du risque de TUO en cas :
 - de comorbidités psychiatriques ou addictologiques,
 - de dose moyenne quotidienne supérieure à 120 mg équivalents morphine orale,
 - d'usage plus prolongé qu'attendu en regard de la situation clinique,
 - chez les sujets jeunes et/ou de sexe masculin ;
 - Selon la situation clinique, proposer de rechercher les métabolites urinaires des opioïdes pour évaluer une consommation récente en opioïde et évaluer des co-consommations associées.
-

Lors de la prescription d'opioïde

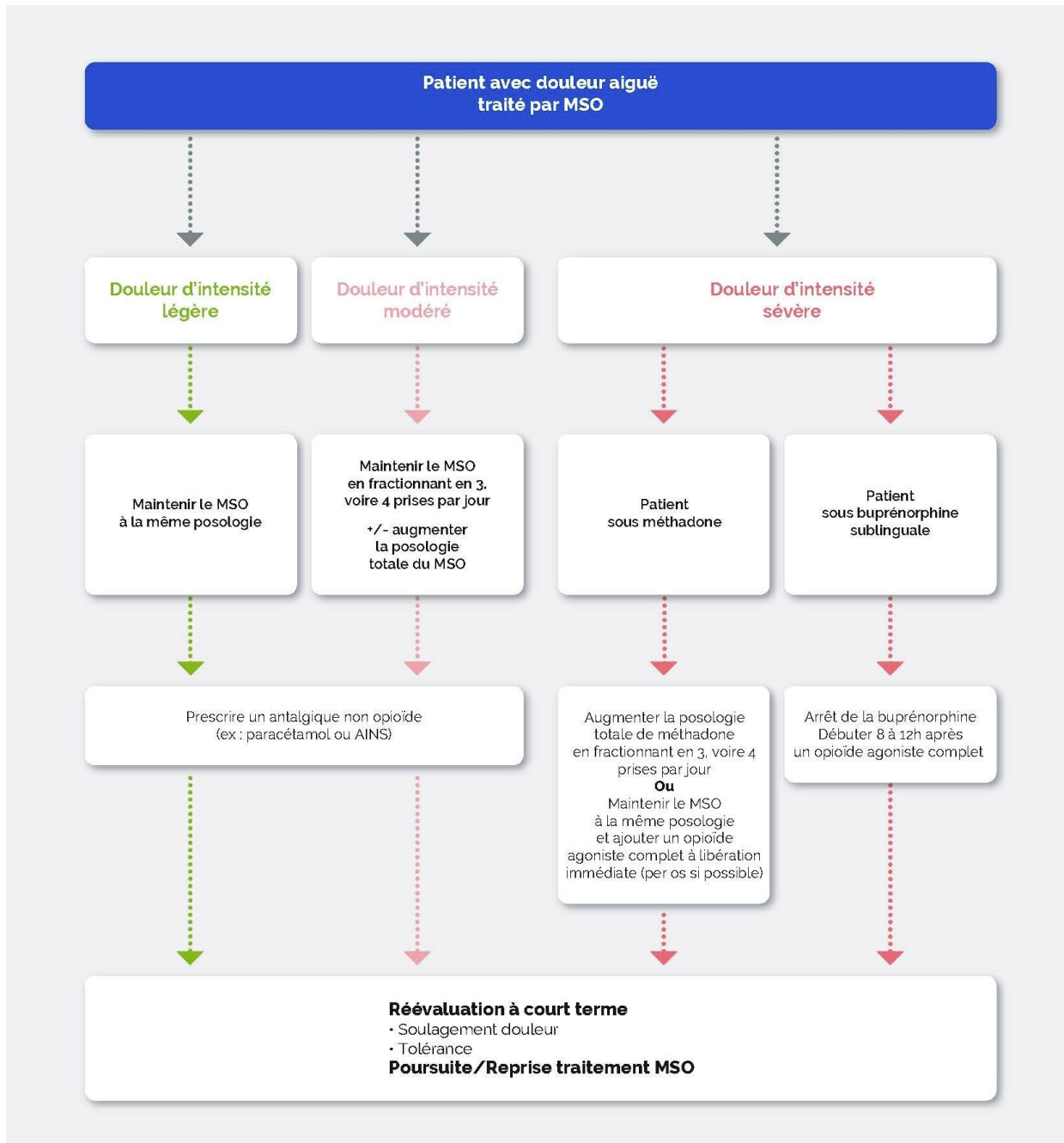
- S'assurer que les points des étapes précédentes ont été réalisés ;
 - N'envisager la prescription qu'en présence d'une indication clinique validée justifiant de recevoir un opioïde ;
 - Appliquer strictement les règles de juste prescription des médicaments opioïdes, notamment en matière de posologie recommandée ;
 - Dans un contexte antalgique, prescrire pour la durée et la posologie minimale adaptée à la situation clinique ;
 - Ne pas « sous-prescrire », au risque d'être inefficace et de favoriser l'émergence d'un TUO : « Ni trop ni trop peu » ;
 - Dans un contexte de risque ou d'émergence de TUO, une dispensation fractionnée ou une supervision des prises du traitement par un professionnel de santé peut être réalisée en accord avec le patient.
-

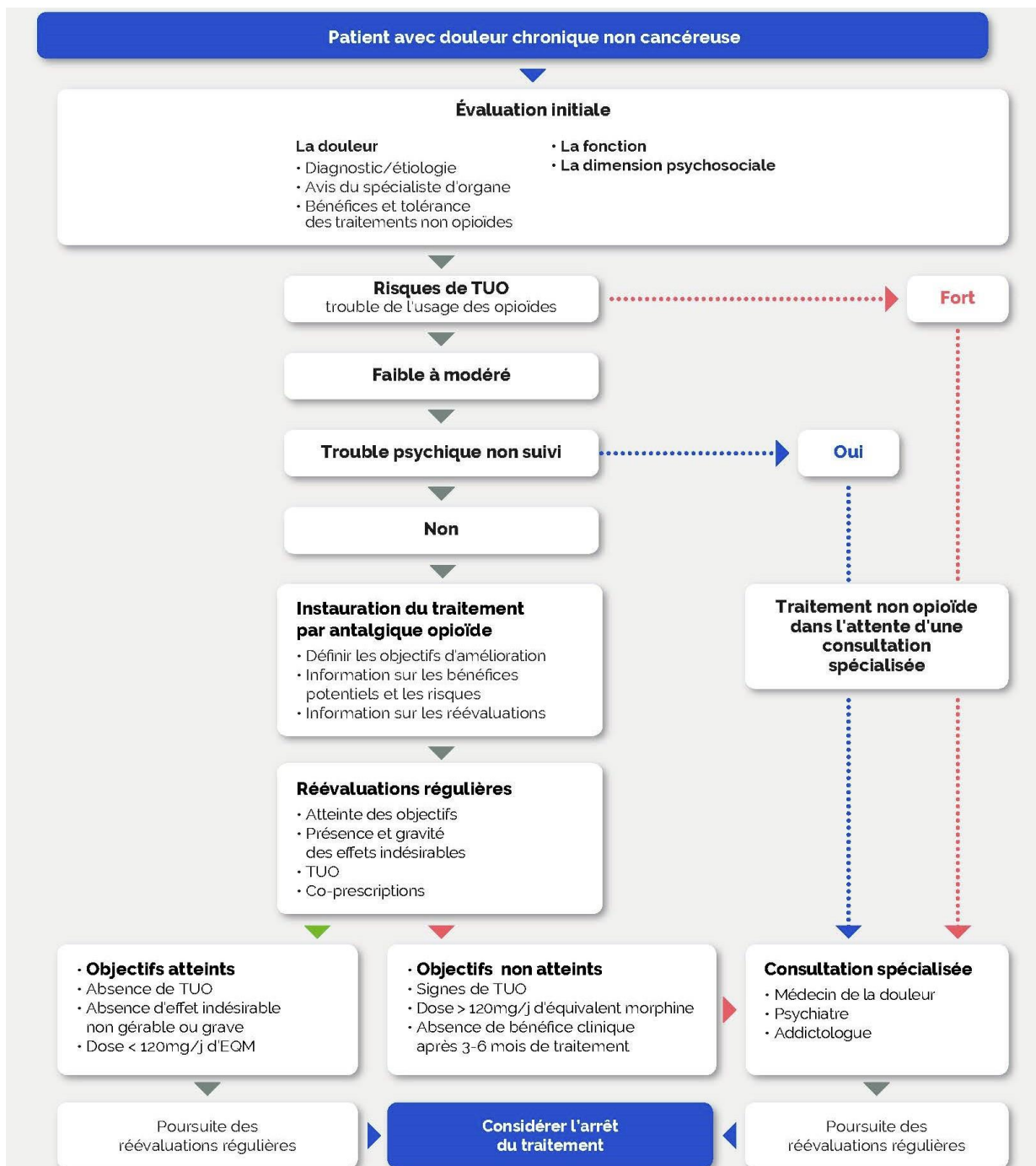
Après la prescription et avant tout renouvellement d'opioïde

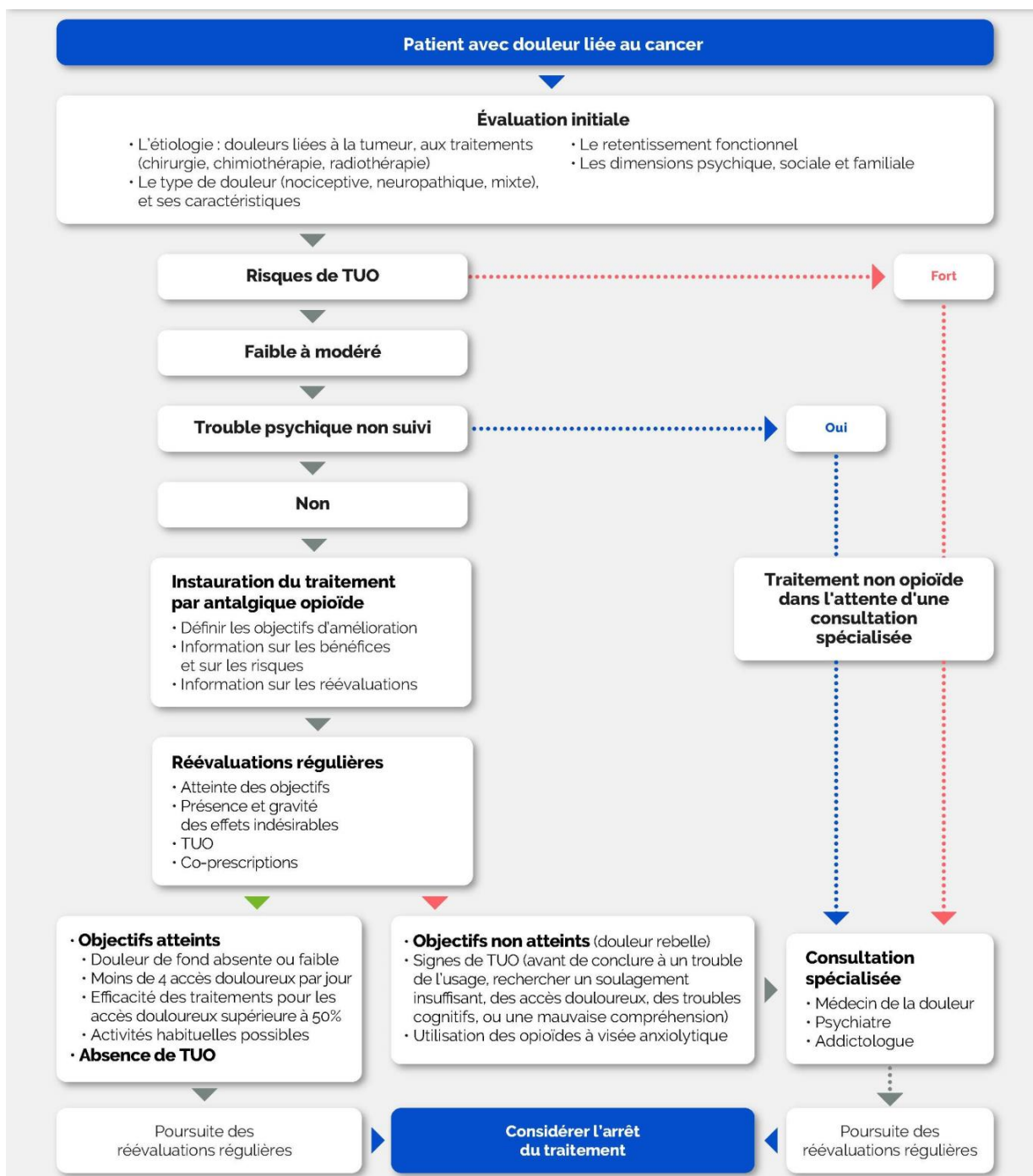
- Vérifier l'efficacité et la pertinence du traitement à chaque consultation, notamment la persistance d'une indication à renouveler la prescription ;
- Déterminer si la balance bénéfices/risques du traitement opioïde est favorable pour le patient en fonction des données cliniques et des objectifs de la prise en charge ;
- Toujours rechercher la posologie minimale efficace en regard de la situation clinique ;
- Évaluer la tolérance et l'adhésion au traitement à chaque consultation ;
- Évaluer l'apparition d'une dépendance physique avec ou sans TUO à chaque consultation :
 - si nécessaire, renouveler la cotation des échelles de dépistage (POMI, COWS, SOWS).



Annexe 3 : Prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde chez les patients traités par médicament de substitution aux opioïdes (28)







Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : REZKI

Prénom : Mohamed

Titre de la thèse : TRAMADOL ET RISQUE ADDICTOGENE

Mots-clés : Tramadol, Addiction, Addictovigilance, Mésusage

Résumé :

La prise en charge de la douleur est un enjeu de santé publique majeur. Le tramadol est un opioïde faible largement prescrit dans ce cadre. Les résultats des enquêtes nationales récentes quant à son utilisation sont néanmoins alarmants. Cela a donc mené à la réalisation de ce travail faisant état de son utilisation mais aussi des risques liés à sa consommation, en tenant compte de la bibliographie actuelle.

Bien que le potentiel addictogène du tramadol s'avère comparable à celui des opioïdes forts, la mise en place de mesures de prévention dédiées permettrait de sécuriser son utilisation. Pour ce faire, il est important de s'appuyer sur les professionnels de santé de premier recours mais aussi de mettre en place des campagnes de sensibilisation.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Gressier Bernard
Professeur des Universités, Pharmacien biologiste
Praticien hospitalier
Centre Hospitalier d'Armentières

**Directeur, conseiller
de thèse :**

Madame le Docteur Zawadzki Élisabeth
Pharmacien - Praticien hospitalier
EPSM de l'agglomération Lilloise

Assesseur(s) :

Monsieur le Professeur Garçon Guillaume
Professeur des Universités en Toxicologie et Santé publique

Monsieur le Docteur Hocini Rafik
Médecin généraliste