

## Mise au point

Séverine Bonne<sup>1</sup>, Claire Peloso<sup>2</sup>,  
Isabelle Trinchet<sup>3</sup>, Pierre Polomeni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médecin généraliste – CMS Salvador  
Allende, 20 avenue du Général Leclerc,  
93120 La Courneuve

<sup>2</sup>Pharmacienne

<sup>3</sup>Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-  
Denis, Hôpital René Muret, service  
d'addictologie, Avenue du Docteur  
Schaeffner, 93270 Sevran

Tirés à part : S. Bonne

# Le tramadol est-il un problème en médecine générale ?

### Résumé

Le tramadol, antalgique opioïde de palier 2 selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, est commercialisé en Allemagne depuis 1977 et en France depuis 1997. Il est présent dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques, seul ou associé au paracétamol. Indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères, il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et donc disponible en France uniquement sur ordonnance. Avec la fièvre et la fatigue, la douleur est un des premiers motifs de consultation médicale, mais devant une douleur aiguë ou chronique peu d'options thérapeutiques s'offrent aux soignants. Depuis l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène en 2011, le tramadol a pris une place accrue dans l'arsenal thérapeutique des médecins, et l'analyse des données de ventes en officine montre une augmentation constante depuis 2004. S'agissant d'un traitement opioïde faible, il est légitime de se poser la question des risques de cette diffusion large, que ce soit en termes d'effets indésirables mais aussi des risques d'addiction, même si le potentiel de dépendance au tramadol est classiquement décrit comme faible.

#### • Mots clés

tramadol ; interactions  
médicamenteuses ; effets indésirables.

#### Abstract. Is tramadol a problem for general medicine?

The opioid analgesic Tramadol as classified on step 2 by the World Health Organization has been marketed in Germany since 1977 and in France since 1997. It is present in many medicinal products, alone or in combination with paracetamol. Indicated for the treatment of moderate to severe pain, it is registered in List I of poisonous

### Pharmacologie

Les effets analgésiques de la molécule passent par deux mécanismes d'action distincts : une activité morphinique faible, et une activité non morphinique d'origine mono-aminergique.

Sa structure est proche de celle de la codéine avec un groupement méthyl sur la partie phénolique de la molécule. L'affinité du tramadol pour les récepteurs morphiniques est 6 000 fois plus faible que celle de la morphine et 10 fois plus faible que celle de la codéine [1]. En revanche, après déméthylation du tramadol au niveau du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) du foie, le métabolite actif a une affinité 200 fois plus élevée pour les récepteurs que la molécule mère [2].

Aux mêmes concentrations pour lesquelles le tramadol se fixe sur les récepteurs spécifiques des opiacés, une action sur les systèmes mono-aminergiques avec inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine a été mise en évidence [3].

Le tramadol et ses métabolites sont éliminés en majorité au niveau rénal. La biodisponibilité du tramadol par voie orale est élevée (70 à 90 %) et le pic sérique est obtenu rapidement en 2 heures environ [2].

### Épidémiologie

Sur le plan mondial, la consommation globale d'antalgiques opioïdes est en augmentation [4].

Les États-Unis restent les premiers consommateurs, et 43 % des décès par overdose en 2010 impliquent un antalgique opioïde [5]. En Australie, l'utilisation non médicale des antalgiques opioïdes a doublé entre 2007 et 2010 [6].

En Europe, on estime à 1,3 millions les consommateurs d'opioïdes avec usage problématique en 2012 [7]. Mais la prévalence reste difficile à estimer du fait du manque de données.

En France, les ventes des spécialités contenant du tramadol ont augmenté d'environ 6 % entre 2012 et 2013. L'association tramadol/paracétamol est au 4<sup>e</sup> rang des substances actives les plus vendues en quantité, dans les officines de ville françaises en 2013 [8]. Les données de l'Assurance Maladie montrent que depuis le retrait du dextropropoxyphène, la prévalence globale d'utilisation des antalgiques de palier II a diminué de 15,3 % de 2007 à 2012 (2007 : 20,5 % vs. 2012 : 16,2 % des affiliés). La hausse d'utilisation des autres antalgiques de palier 2 ne compense pas entièrement la suppression des spécialités à base de dextropropoxyphène. C'est l'association codéine/paracétamol qui devient l'antalgique de palier II le plus utilisé en 2012, avant l'association tramadol/paracétamol.

Mise au point : Le tramadol est-il un problème en médecine générale ?

substances and therefore available in France by prescription only. With fever and fatigue, pain is one of the first reasons for medical consultation, but to acute pain or chronic few treatment options available to caregivers. Since the withdrawal from the US market of dextropropoxyphene in 2011, tramadol has taken a greater role in the armamentarium of physicians, and analysis of sales data in pharmacies shows a steady increase since 2004. Being a weak opioid treatment, it is legitimate to ask the question of risks with this wide distribution, whether in terms of side effects but also in the risk of addiction, although the potential for addiction to tramadol is classically described as low.

• **Key words**

tramadol; drug interactions; adverse effects.

DOI: 10.1684/med.2016.136

Ces effets nécessitent de délivrer une information au patient et de surveiller la tolérance.

Comme les autres bloqueurs de la recapture de la sérotonine, il peut provoquer des convulsions aux doses thérapeutiques et ce dès la première prise. Ceci a été rapporté en cas d'antécédents d'épilepsie, de prise concomitante d'antidépresseurs tricycliques ou d'autres substances qui inhibent la recapture de la sérotonine, facteurs favorisants qui constituent des contre-indications à la prise de tramadol.

## Intoxication au tramadol

Des signes d'intoxication peuvent survenir pour une consommation > 500 mg en une prise chez un adulte en bonne santé. Les formes combinées font courir un risque théorique d'intoxication au paracétamol en cas de prise massive (dose supposée ingérée > 200 mg/kg chez l'adulte et 150 mg/kg chez l'enfant).

L'intoxication au tramadol est en théorie identique à l'intoxication morphinique avec myosis, troubles de conscience, vomissements, dépression respiratoire et collapsus cardiovasculaire. Cependant le tramadol est associé à moins de cas de dépression respiratoire que les autres opioïdes et n'a aucun effet cardiaque important. Les observations rapportent soit une somnolence et des vomissements soit une présentation très différente, expliquée par l'autre propriété du tramadol (inhibition de recapture de monoamines) : agitation, confusion, tremblements, hallucinations, tachycardie, parfois hypertension, syndrome sérotoninergique.

Le tramadol abaissant le seuil épileptogène, il existe un risque de convulsions pour des doses relativement faibles, au-delà de 1 g, et le plus souvent en présence d'un facteur prédisposant.

## Effets indésirables du tramadol

### Effets indésirables à doses thérapeutiques

Les effets indésirables du tramadol sont similaires à ceux classiquement observés avec les opiacés, à l'exception cependant de la dépression de la fonction respiratoire qui est absente aux doses thérapeutiques, du fait de la faible affinité de la molécule pour les récepteurs opioïdes.

Les effets les plus fréquemment rapportés sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence, observés chez plus de 10 % des patients. On peut relever également des troubles du transit ou des troubles psychiques (confusion, modification de l'humeur, euphorie, anxiété, troubles du sommeil). Certains peuvent gêner l'instauration du traitement, avec la restriction pour le médecin généraliste du choix dans cette catégorie d'antalgiques (tramadol ou codéine).

## Syndrome de sevrage

Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés, peuvent survenir tels que agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, sudation excessive, frissons, douleurs, tremblements et symptômes gastro-intestinaux (nausées, diarrhées).

D'autres symptômes de sevrage ont été très rarement rapportés, incluant : attaque de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes, autres troubles du SNC (comme par exemple confusion, délire, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa).

Enfin, du fait de son action sérotoninergique, le tramadol à doses élevées peut avoir un effet antidépresseur [9]. Le sevrage peut alors s'accompagner de symptômes dépressifs avec sentiment de mal-être prolongé, qui favorise la rechute.

## Risques de dépendance au tramadol

### Données scientifiques

Le tramadol a été commercialisé avec l'argument que la faible affinité de cette molécule pour les récepteurs opioïdes rendait le risque de pharmacodépendance chez l'homme peu probable.

Chez l'animal, les études vont en effet dans le sens d'un potentiel de dépendance réduit par rapport à celui de la morphine et un potentiel de tolérance très faible [10].

Chez l'homme, les essais cliniques montrent tout de même un potentiel d'abus. Ainsi, une dose de 100 mg

chez des sujets consommateurs de substances psychoactives induit un myosis et révèle une appétence pour le tramadol [11]. Des études de discrimination chez des sujets non dépendants aux opioïdes montrent que l'administration de tramadol était identifiée à celle des opiacés [12]. Des recherches après traitements opioïdes de courte durée retrouvent des changements similaires à l'héroïne sur les circuits neuronaux de la récompense et des émotions [13].

Egalement, des syndromes de sevrage ont été rapportés dans certaines études ayant comporté l'administration de naloxone [14].

Plusieurs cas cliniques d'abus et de dépendance au tramadol ont par ailleurs été publiés, décrivant des sujets recherchant les effets psychoactifs de la molécule [15, 16] et des toxicités particulières : tics [15], cardiotoxicité [16].

## Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques récentes semblent également confirmer les risques d'abus et de dépendance au tramadol.

Ainsi aux États-Unis, les données indiquent que l'usage détourné, l'abus et les intoxications au tramadol ont augmenté ces dernières années [17]. Au Royaume-Uni, le nombre de décès impliquant le tramadol est passé de 83 en 2008 à 154 en 2011 [18].

Dans la bande de Gaza, l'usage détourné du tramadol est très préoccupant avec plus de 30 % des jeunes hommes concernés, avec une recherche surtout des effets psychostimulants. Une enquête réalisée chez des étudiants égyptiens de 13 à 18 ans retrouve un usage du tramadol chez 8,8 % d'entre eux, avec un tiers d'usage problématique et 6 % de dépendance [19].

En France, suite au retrait du dextropropoxyphène du marché en 2011, l'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de tramadol. Ces données semblent à première vue aller dans le sens d'un faible potentiel du tramadol à engendrer une dépendance, mais certains indicateurs sont alarmants [20].

Ainsi, peu de cas d'abus et de dépendance au tramadol ont été déclarés à la banque nationale de pharmacovigilance : 8 cas en 2012 et 5 cas en 2013. Les laboratoires pharmaceutiques enregistrent également une baisse du nombre de cas transmis entre 2012 et 2013, avec 27 cas en 2012 et 10 en 2013. En revanche, le nombre de notifications spontanées auprès des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) a fortement augmenté avec 35 cas en 2011, 67 en 2012 et 78 en 2013.

Plus préoccupant, selon les notifications spontanées, l'usage du tramadol en automédication de troubles psychiques, pour pallier le manque d'opioïdes forts ou à visée toxicomaniaque chez les poly toxicomanes, est en augmentation. De plus, le pourcentage de décès enregistrés dans les enquêtes DRAMES de 2007 à 2012 et ayant impliqué le tramadol varie entre 0,5 % et 3,2 %. Enfin, plusieurs outils indiquent une augmentation de l'obten-

tion illégale du tramadol, notamment les enquêtes OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) qui retrouvent un pourcentage d'ordonnances suspectes en forte hausse depuis 2007, passant de 0,65 % en 2007 à 6,82 % en 2013.

## Particularité des interactions entre douleur et dépendance

La particularité de la dépendance au tramadol, par le fait que cette molécule est délivrée uniquement sur ordonnance à but antalgique, vient de la relation spécifique entre douleur et addiction.

Dans la majorité des cas notifiés aux CEIP, la consommation de tramadol a débuté pour le traitement de la douleur, puis l'usage est progressivement détourné avec persistance de la prise pour lutter contre les symptômes de sevrage (déprime, mal être, dépression, sueurs, anxiété et angoisses, douleurs, tremblements) et pour la recherche d'effets psychoactifs : euphorie, effet stimulant, amélioration de l'humeur, diminution du stress au travail, ou surdosage volontaire.

La difficulté pour le clinicien vient de la confusion des symptômes de la douleur avec ceux de la dépendance qui s'installe, la douleur et l'addiction ayant des substrats neurobiologiques et neuroanatomiques communs et mettant toutes les deux en jeu le circuit de la récompense. Ainsi, les perturbations du sommeil, les troubles de l'humeur, l'anxiété, les troubles fonctionnels et les troubles somatiques peuvent être secondaires à la douleur comme à la dépendance, et favorisent la chronicisation de ces deux troubles.

Le clinicien devra donc être attentif à repérer quatre situations possibles :

- les patients avec des douleurs chroniques ayant développé une addiction ;
- les patients avec des douleurs chroniques insuffisamment prises en charge ;
- les patients avec initialement des douleurs résolues mais pour lesquels l'addiction persiste ;
- les patients avec usage initial récréatif - mésusage.

## Propositions

### Repérer les patients à risque pour prévenir l'addiction

La prise en charge de la douleur est complexe et le médecin de premier recours ne dispose que de peu de ressources. Des outils à destination des prescripteurs de tramadol pourraient permettre de clarifier la place des antalgiques opioïdes faibles dans la prise en charge thérapeutique de la douleur, d'améliorer le repérage des patients à risque avant prescription,

\* Tableau 1. Facteurs de risque de dépendance

Antécédents personnels ou familiaux de dépendance : c'est le facteur de risque le plus prédictif (OR 2,34 si antécédent personnel d'usage problématique).

Prédisposition génétique.

Comorbidités psychiatriques.

Accès au produit : OR 5,48 si l'opioïde est prescrit versus absence de prescription.

Altérations neurobiologiques du système de récompense.

\* Tableau 2. Signes d'alerte d'entrée dans la dépendance

Demandes de renouvellements d'ordonnance fréquents.

Changements fréquents de prescripteur.

Déclaration de pertes d'ordonnance ou de médicaments.

Réticence à la baisse de doses ou aux changements de molécules.

Demande de doses croissantes.

Abus concomitant d'alcool ou de drogues illicites.

Retentissement fonctionnel négatif (travail, vie privée, sociale)...

et de mieux diagnostiquer les patients dépendants au tramadol.

Chez les patients traités par antalgiques opioïdes pour des douleurs chroniques, plusieurs facteurs de risque de développer une dépendance ont été identifiés [21] (tableau 1).

Plusieurs outils d'évaluation du risque d'abus ou de dépendance ont été développés. On peut citer le dépistage par question unique [22] (« *combien de fois dans l'année qui vient de s'écouler avez-vous utilisé une drogue illégale ou un antalgique sur prescription dans un but non médical* »), l'Opioid Risk Tool [23], le « Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain » (SOAPP), ou le DAST-10 (Drug Abuse Screening Test).

Ces outils mettent l'accent sur l'importance d'évaluer le profil du patient avant la prescription de tramadol, et principalement de poser la question des antécédents personnels et familiaux d'addiction ou d'usage problématique de substance, afin d'éviter les prescriptions inappropriées.

Aux États-Unis, les publications encouragent l'évaluation globale des patients avant prescription d'antalgiques opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques [24]. Cela passe par une évaluation initiale complète, somatique et psychologique, une estimation de la balance bénéfique/risque du traitement par l'utilisation d'outils d'évaluation des risques, et une information claire et détaillée du patient sur les buts du traitement, ses risques et ses modalités.

Une fois que le traitement est initié, la délivrance du tramadol uniquement sur ordonnance donne au clinicien l'opportunité de rechercher les signes d'entrée dans la dépendance, et de réévaluer l'indication au traitement à chaque prescription. Ainsi, des comportements spécifiques doivent alerter (tableau 2).

Chaque nouvelle prescription doit permettre de réévaluer la douleur et la prise d'opioïdes, de rechercher la présence de troubles de l'humeur, d'évaluer le retentissement des douleurs ou de la prise d'opioïdes sur la vie privée et sur l'activité, les comorbidités et effets secondaires, et de poser la question des effets ressentis autres que l'effet antalgique.

## Conclusion

Le tramadol apparaît donc comme un médicament « à risque ». Ce sont des arguments d'augmentation de fréquence de prescription d'une part, et certaines caractéristiques de ses effets d'autre part, qui valident ce constat. Des études répétées de l'ANSM et des CEIP, s'appuyant sur des données de l'Assurance Maladie, continuent à identifier et surtout à quantifier l'importance d'un « *problème tramadol* » en France.

La faiblesse de disponibilité d'antalgiques dits « de niveau 2 » et les réserves à l'utilisation de la morphine, davantage ressenties par les médecins que d'ordre scientifique, amènent à des usages de plus en plus larges de cet opiacé.

Le risque addictogène, faible statistiquement, devient significatif en termes de nombre de personnes concernées. On retrouve avec le tramadol un lien – identifié avec de nombreux médicaments comme les benzodiazépines – entre l'importance de la disponibilité d'un produit et le nombre de détournements. Il s'agit bien d'une addiction « opiacée » comportant un syndrome de manque marqué (dépendance physique) et un « *craving* », nécessitant un traitement spécifique avec l'aide d'addictologues.

Par ailleurs, ses effets secondaires recouvrent différents symptômes pouvant influencer sur la relation médecin-malade s'ils ne sont pas largement expliqués voire prévenus, ainsi que des actions indirectes non désirées sur le circuit de la sérotonine, modifiant – modestement certes – le comportement à travers une modification de l'humeur.

Face à ces différents risques, la prescription de tramadol semble devoir s'envisager avec des précautions particulières. L'intérêt de formations courtes des médecins sur la gestion de la douleur peut bien sûr se discuter... sans être très réaliste dans le contexte actuel de sur-occupation des médecins –, et des fiches techniques expliquant les risques liés au tramadol sont nécessaires.

Enfin, le repérage des personnes à risque de dépendance est simple grâce à des questionnaires courts et facilement utilisables en pratique courante. La promotion en est

largement faite aux États-Unis où l'identification des détournements d'opiacés est un problème de santé publique.

Le coût, en temps et financier, de ces actions est faible et peut permettre la poursuite de la prescription de cet antalgique dans de meilleures conditions de sécurité.

~ **Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.



### Pour la pratique

- Le tramadol est un médicament à risque.
- Les données disponibles semblent à première vue aller dans le sens d'un faible potentiel du tramadol à engendrer une dépendance, mais certains indicateurs sont alarmants.
- Selon les notifications spontanées, l'usage du tramadol en automédication de troubles psychiques, pour pallier le manque d'opioïdes forts ou à visée toxicomaniaque chez les poly toxicomanes, est en augmentation.
- Le clinicien doit être attentif à repérer situations à risque de mésusage (antécédents, prédisposition génétique, comorbidités psychiatriques) et les signes d'alerte d'entrée dans la dépendance (renouvellement fréquents, changements de prescripteur, déclarations de pertes d'ordonnance ou de médicaments, réticences à la baisse de doses et doses croissantes, abus concomitant d'alcool).

### RÉFÉRENCES

1. Bamigbade T, Langford R. The clinical use of tramadolhydrochloride. *Pain Reviews* 1998 ; 5 : 155-82.
2. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioidanalgesic. *J Pharm Exp Ther* 1992 ; 260 : 275-85.
3. Grond S, Meuser T, Zech D, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate : a randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain* 1995 ; 62 : 313-20.
4. International Narcotics Control Board. Annual Report. 2012.
5. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA* 2013 ; 309 : 657-9.
6. Roxburgh A, Ritter A, Slade T et al. Trends in Drug Use and Related Harms in Australia, 2001 to 2013. <https://ndarc.med.unsw.edu.au>.
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2014: Trends and Developments. 2014.
8. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport juin 2014.
9. Barber J. Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant. *Exp Clin Psychopharmacol* 2011 ; 19 : 123-30.
10. Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol* 2006 ; 73 : 90-9.
11. Zacny JP. Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users. *Drug Alcohol Depend* 2005 ; 80 : 273-8.
12. Duke AN, Bigelow GE, Lanier RK, et al. Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2011 ; 338 : 255-62.
13. Younger JW, Chu LF, D'Arcy NT, Trott KE, Jastrzab LE, Mackey SC. Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain. *Pain* 2011 ; 152 : 1803-10.
14. Ehrenreich H, Poser W. Dependence on tramadol. *Clin Investig* 1993 ; 72 : 76.
15. Vorspan F, Ksouda K, Ginisty SJ, Lépine JP. A case report of tramadol abuse-associated tics. *J Clin Psychopharmacol* 2010 ; 30 : 647-8.
16. Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart JF, Garat A, Broly F, Fourrier F. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 ; 67 : 855-8.
17. Zosel A, Bartelson BB, Bailey E, Lowenstein S, Dart R. Characterization of adolescent prescription drug abuse and misusing the Researched Abuse Diversion and Addiction-related Surveillance (RADARS<sup>(®)</sup>) System. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013 ; 52 : 196-204.
18. Handley SA, Flanagan RJ. Drugs and other chemicals involved in fatal poisoning in England and Wales during 2000-2011. *Clin Toxicol (Phila)* 2014 ; 52 : 1-12.
19. Bassiony MM, Salah El-Deen GM, Yousef U, Raya Y, Abdel Ghani MM, El-Gohari H, Atwa SA. Adolescent tramadol use and abuse in Egypt. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2015 ; 41 : 206-11.
20. ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance-CT022013013 - Séance du 28 mars 2013.
21. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 2007 ; 11 : 490-518.
22. Smith PC, Schmidt SM, Allensworth-Davies D. A single-question screening test for drug use in primary care. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 1155-60.
23. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients : preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005 ; 6 : 432-42.
24. Manubay J, Muchow C, Sullivan M. Prescription drug abuse: Epidemiology, regulatory issues, chronic pain management with narcotic analgesics. *Prim Care* 2011 ; 38 : 71-90.