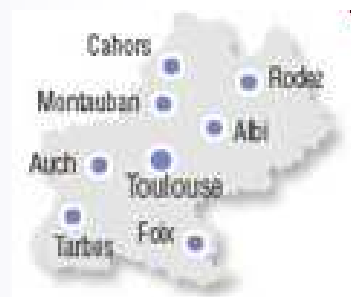


Potentiel d'abus et de dépendance du tramadol

Anne Roussin





Classification des antalgiques Paliers de l'OMS

Palier III

Morphine
Buprénorphine
Fentanyl
Oxycodone
Hydromorphone

Palier II

Codéine
Tramadol
~~Dextropropoxyphène~~

Palier I

Paracétamol
Aspirine et AINS

Recherche d'effets psychotropes :
Médicaments opioïdes aux USA : en
2ème position après le cannabis

Spécialités contenant du tramadol (>60)

17 laboratoires

■ Forme comprimé ou gélule (LI ou LP)

	Spécialités	Dosage en tramadol
Comprimé ou gélule	CONTRAMAL® TOPALGIC® ZAMUDOL® TRAMADOL®	50 mg 50 mg 50 mg 50 mg
Comprimé effervescent	BIODALGIC® TAKADOL® TRAMADOL® ZUMALGIC®	50 mg 50 mg 50 mg 50 ou 100 mg
Comprimé orodispersible	OROZAMUDOL®	50 mg
Comprimé ou gélule à libération prolongée (LP)	CONTRAMAL® MONOALGIC® MONOCRIXO® MONOTRAMAL® ZAMUDOL® TOPALGIC® TRAMADOL®	100, 150 ou 200 mg 100, 200 ou 300 mg 100, 150 ou 200 mg 100, 200 ou 300 mg 100, 150 ou 200 mg 100, 150 ou 200 mg 100, 150 ou 200 mg

Nouvelles spécialités : cp 50 et 100mg et cp LP 50,100,150 et 200 mg



■ **Forme buvable (enfants > 3 ans)**

TOPALGIC® 100mg/ml et CONTRAMAL® 100 mg/ml

■ **Forme injectable**

Depuis 2005 ; elle est soumise à prescription initiale hospitalière semestrielle mais son renouvellement n'est pas restreint.

CONTRAMAL® 100mg/2ml, TOPALGIC® 100mg/2ml

■ **Spécialités contenant le tramadol en association**
(adultes et enfants de plus de 15 ans), comprimés
pelliculés

IXPRIM® 37,5mg/325mg et ZALDIAR® 37,5mg/325mg



TRAMADOL

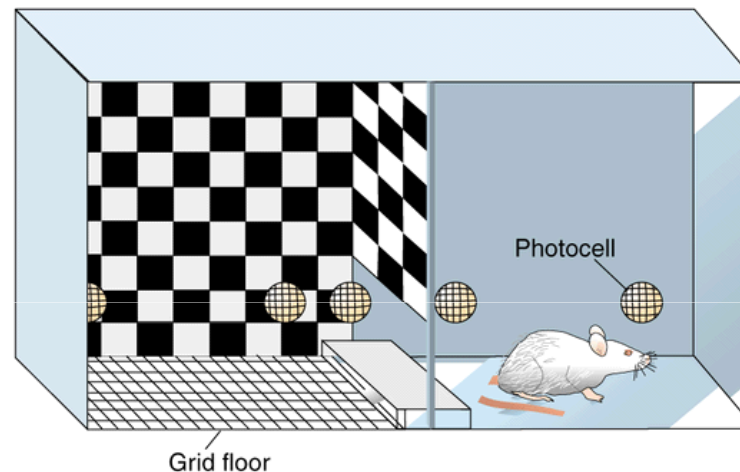
- **Analgésique de palier II (liste I)**
 - **Agoniste μ opioïde (faible).**
 - **Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et sérotonine**

- **Principal métabolite actif : M1 (O-desméthyl-tramadol)**
 - déméthylation par le CYP2D6 : polymorphisme génétique

 - environ 200 fois plus d'affinité que la molécule mère sur les récepteurs opioïdes mu (affinité > codéine et 1/10 à 1/50 de l'affinité de la morphine)

Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance chez l'animal

► The Conditioned Place Preference Procedure



Source: Adapted from Feldman, R.S., Meyer, J.S., and Quenzer, L.F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997.

Test de préférence de place conditionnée

Substance agréable dans un compartiment :

⇒ présence prolongée

Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance chez l'animal



(D'après Sanchis-Segura and Rainer Spanagel)

Test d'autoadministration de substance



Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance du tramadol

- Effet **plaisant** de la substance (potentiel d'abus)
 - Préférence de place conditionnée (rongeur)
- Potentiel de **renforcement**
 - Tests d'autoadministrations (singe, 1 mg/kg/j)

Les études animales suggèrent :

un potentiel d'abus et de dépendance modéré
(réduit par rapport à celui de la morphine)

un potentiel de tolérance modéré



Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance du tramadol chez l'homme

- dose de 100 mg chez des sujets consommateurs de substances psychoactives induit un myosis et révèle une appétence pour le tramadol (*Zacny et al., 2005*),
- dans une étude de discrimination chez 8 sujets non dépendants aux opioïdes : l'administration de tramadol à la dose de 200 ou 400 mg était identifiée à de l'hydromorphone (*Duke et al., 2011*)

⇒ **potentiel d'abus**



Évaluation du potentiel de dépendance physique du tramadol chez l'homme

9 sujets dépendants aux opioïdes recevant 200 ou 800 mg/j de tramadol durant 4 semaines. Après administration de naloxone, un syndrome de sevrage était observé pour les deux doses de tramadol. L'intensité du syndrome de sevrage étant plus élevée chez les sujets ayant reçu 800 mg/j de tramadol que 200 mg/j (*Lanier et al., 2010*)

⇒ **potentiel de dépendance physique**

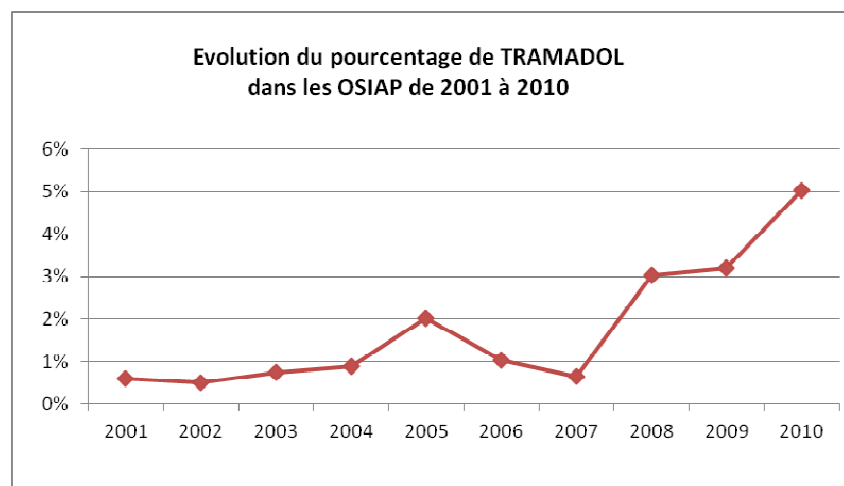


Cas cliniques français publiés

- «Homme de 35 ans, ancien héroïnomane (abstinent depuis 11 ans), qui avait eu une prescription de tramadol pour des douleurs dentaires, qui augmente la posologie jusqu'à 1000 mg/j et dit éprouver une sensation de bien-être et détachement du quotidien » (*Aknine et al., 2000*)
- Tics chez un sujet abuseur de tramadol (500 mg/j), consommé pour ses effets stimulants et acheté sur internet (*Vorspan et al., 2010*)
- Cardiotoxicité sévère chez une jeune femme caucasienne de 22 ans ayant consommé 4,5 g de tramadol, dans un contexte d'abus de tramadol (plus de 500 mg par jour) pour un effet de « high ». Cette patiente présentait la caractéristique d'être un métaboliseur ultrarapide CYP2D6 (*Elkalioubie et al., 2011*)

Données des CEIP

Usage détourné en augmentation. Augmentation du nomadisme et des OSIAP (↑% d'ordonnances suspectes contenant du tramadol)



Autres enquêtes : Pas de signal quantitatif dans OPPIDUM ni OPEMA mais cas de **souffrances à l'arrêt et de primodépendance au tramadol (15 à 33% des cas)**. Cas de décès dans DRAMES depuis 2007 (7 cas en 2010).



Données des CEIP

- **Augmentation des ventes de tramadol au niveau français et mondial sans augmentation des cas rapportés d'abus/dépendance**

MAIS, la dépendance fait suite à des prescriptions à but antalgique, suggérant une **dépendance primaire dans la majorité des cas.**

- L'augmentation progressive des doses est parfois motivée par la recherche d'un bien-être, d'un effet plaisant, euphorisant ou stimulant.
- Les durées de consommation sont longues avec un sevrage difficile, même à dose thérapeutique. La reprise de la consommation est fréquemment motivée pour traiter les signes de sevrage
- Des syndromes de sevrage sont observés dès 1 à 2 mois de traitement.



Conclusion Tramadol

- **Ne pas banaliser la prescription**
- **Information des professionnels de santé du risque d'abus mais surtout de dépendance même à doses thérapeutiques et de la nécessité de diminuer progressivement les doses à l'arrêt (et orientation vers des spécialistes pour le sevrage)**

Addictovigilance

Importance +++ de la notification
spontanée

MERCI DE VOTRE
COLLABORATION

