

Dr Bénédicte Apert*, **Dr Farid Benzerouk****, **Dr Alain Rigaud*****

* Psychiatre, Assistante spécialiste des hôpitaux, Clinique des maladies mentales et de l'encéphale, CH Sainte-Anne, 1, rue Cabanis F-75674 Paris Cedex 14. Courriel : benedictapert@gmail.com

** Psychiatre, Praticien hospitalier, Pôle de psychiatrie adulte, CHU de Reims. Laboratoire Cognition, santé, socialisation, Université de Reims Champagne-Ardenne, France

*** Psychiatre, Praticien hospitalier, Chef du pôle Addictologie, Établissement public de santé mentale de la Marne. Président de l'Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie, Paris, France

Reçu juin 2014, accepté juin 2015

Trouble de l'usage du tramadol chez un jeune adulte

Résumé

Il existe un potentiel addictif du tramadol, y compris lors de son usage aux doses thérapeutiques, qui pourrait être en lien avec son action sur les récepteurs opioïdes et sérotoninergiques. Le développement d'une addiction, quel qu'en soit le type, met aussi en jeu la vulnérabilité individuelle, dont l'origine est psychiatrique (notamment une comorbidité addictive, certains troubles de la personnalité, certains troubles thymiques et anxieux, dont l'état de stress post-traumatique), génétique (par exemple selon les polymorphismes du cytochrome CYP2D6) et/ou environnementale. Le cas clinique d'un jeune patient de 19 ans primo-dépendant du tramadol est décrit, expliquant comment ces différentes sources de vulnérabilité peuvent être impliquées, mais aussi combien elles peuvent servir de levier dans l'approche thérapeutique.

Mots-clés

Addiction – Usage – Trouble – Sevrage – Opioïde – Tramadol.

Summary

Tramadol use disorder in a young adult

Even at therapeutic doses, tramadol is potentially addictive, possibly due to its action on opiate and serotonin receptors. Regardless the addiction, its development also implicates individual vulnerabilities, which have psychiatric (especially addictive comorbidities, certain personality disorders, some mood and anxiety disorders including post-traumatic stress disorder), genetic (for example, cytochrome CYP2D6 polymorphisms) and/or environmental origins. This article describes the case of a 19-year old patient with primarily an addiction to tramadol; then it explains not only how the various sources of vulnerability may be implicated but also shows how they can act as a lever for patient care management.

Key words

Addiction – Use – Disorders – Withdrawal – Opiate – Tramadol.

Selon une étude réalisée en 2008 auprès de 30 155 personnes (1), la douleur chronique non maligne concernerait 31,7 % de la population générale française, avec un retentissement sur la vie quotidienne pour 20 % d'entre elles. Pour le traitement de ces douleurs, le tramadol est un antalgique opioïde de palier II, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), disponible sur prescription médicale et commercialisé en France depuis 1997. Comme les autres instances de pharmacovigilance en Europe et aux États-Unis, les centres d'évaluation et

d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A), en vigilance depuis 2009, rapportent une augmentation des notifications d'abus de tramadol et/ou de dépendance. Il s'agit majoritairement de primo-dépendance. Il est également à noter, dans ce contexte, que le nombre des overdoses par opiacés prescrits dépasse le nombre de celles liées à l'héroïne aux États-Unis (2). Il apparaîtrait également que le mésusage d'opiacés prescrits puisse être un mode d'entrée dans une consommation illégale d'opiacés (3).

Cas clinique

Un jeune homme âgé de 19 ans, étudiant, a été adressé au centre d'addictologie médico-psychologique (CAMP) par le service des urgences générales d'un centre hospitalier régional. En reprenant l'anamnèse, nous avons noté que ce patient bénéficiait d'un traitement antalgique prescrit depuis un peu plus d'un an suite à des lombalgies aiguës mises en lien avec une hernie discale. Le traitement initial comprenait du paracétamol, puis, devant une absence d'efficacité sur les douleurs, de la codéine, avant le tramadol à libération immédiate associé à des séances de kinésithérapie. Le tramadol s'était révélé être suffisamment antalgique pour le patient.

Ce dernier aurait remarqué, à doses thérapeutiques, un apaisement, une anxiolyse, une euphorie/stimulation et un soulagement de ses symptômes phobiques sociaux. Une tachyphylaxie s'était installée ; il aurait alors dépassé les doses prescrites, sans toutefois dépasser la dose maximale de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la forme orale (400 mg), avant que son comportement n'alerte son médecin généraliste qui a restreint les prescriptions, puis les a arrêtées, le mettant en garde vis-à-vis du risque d'accoutumance.

Depuis, il renouvelait ses consommations par le biais des prescriptions de deux médecins généralistes et d'un rhumatologue de ville. Il rapportera en outre des tentatives de chevauchement avec les prescriptions des urgences générales de deux villes et un récent recours aux pharmacies en ligne.

Il aurait essayé plusieurs sevrages de son propre chef, des réductions de doses, mais toujours vaines : les signes de sevrage rapportés à ces occasions semblaient déjà très difficiles à supporter, associant anxiété, sueurs, tachycardie, céphalées, troubles du sommeil et troubles de la concentration, très péjoratifs dans un contexte d'examen universitaires. L'entourage familial n'était pas conscient a priori de la problématique de dépendance : minimisation du nombre de consultations auprès des médecins, mise en avant de la douleur physique, isolement relatif lié aux études. En outre, le médicament aurait été perçu comme inoffensif puisque présent dans la pharmacie familiale.

Lors de la première consultation, des effets indésirables avaient majoritairement pris le dessus sur les effets positifs (sommolence en cours et pendant les révisions ; tolérance allant croissant avec augmentation rapide des doses pour

éviter le sevrage ; paresthésies) ; cette lutte contre les signes de sevrage motivait la demande de soins. Aucun membre de la famille n'était informé de sa démarche de consultation.

Célibataire, sans enfant, il était hébergé en semaine par ses grands-parents paternels "en ville" et retournait en fin de semaine chez ses parents "en province". Il redoublait sa première année universitaire. Il semblait relativement isolé socialement et dans le cadre familial, avec lequel les interactions étaient pauvres et très limitées.

L'alliance a été difficile ; nous avons vu rapidement apparaître des traits de personnalité tels qu'une rigidité de la pensée, un rapport aux pairs méprisant et/ou évitant et un certain détachement affectif. Il n'y avait pas d'autres troubles de l'usage rapportés (l'alcool était occasionnel et il ne consommait ni tabac, ni cannabis, ni psychostimulants). Il a rapporté la notion de traits autistiques chez son frère cadet, des antécédents de tentative de suicide dans la fratrie (défenestration chez sa sœur cadette et une ingestion médicamenteuse volontaire pour lui). Aucun suivi psychiatrique n'avait été mis en place suite à la tentative de suicide le concernant. Il présentait donc un trouble lié à l'usage du tramadol, d'intensité sévère, selon la classification du DSM-5 (critères 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11).

Nous avons décidé, en accord avec le patient et son médecin traitant, d'être les seuls en charge des prescriptions d'antalgiques via la consultation médicale du CAMP avec transmission des prescriptions via télécopieur auprès d'une seule pharmacie. Le projet thérapeutique choisi par le patient était une diminution des doses jusqu'à une hospitalisation pour sevrage. Lors des consultations médicales, il a bénéficié d'une information thérapeutique portant sur le tramadol, sur ses effets sérotoninergiques et morphiniques, et sur les adjuvants médicamenteux pour l'aide au sevrage qui lui ont été prescrits, en l'occurrence un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS), la fluoxétine, à la dose initiale de 20 mg/j. La prescription hebdomadaire de tramadol était adaptée aux diminutions qu'il avait "réussi" à mettre en œuvre. En vue d'un sevrage, un travail motivationnel a été poursuivi lors du suivi infirmier et médical.

Au début de la prise en charge, la dose quotidienne était de 350 mg de tramadol à libération immédiate en trois prises, de 100 à 150 mg par prise, rythmées par ses cours et ses révisions. Il privilégiait des doses de 150 mg à la pause de midi afin de pouvoir tenir une plage de travail "sans sevrage" jusqu'à 17-18 heures, créneau horaire auquel les signes de sevrage apparaissaient de nouveau.

En pratique, nous avons prescrit la dose à libération prolongée (LP) équivalente en trois prises, avec une diminution lente et progressive (autogestion des paliers entre deux prescriptions).

Il a rapidement évoqué la difficulté du cadre ambulatoire, un projet de sevrage hospitalier a été tenté, mais cette première tentative d'hospitalisation aura été un échec. Les symptômes psychiatriques étaient au premier plan, avec une méfiance relative par rapport à un membre de l'équipe médicale et une porosité émotionnelle pseudo-déliante rapportée mais critiquée ("je ressentais la tristesse des autres patients" nous dira-t-il). La situation clinique du patient et la nécessaire consolidation de l'alliance ne se prêtaient pas à la mise en œuvre d'une mesure de soins psychiatriques sous contrainte. Le projet thérapeutique final a donc été une poursuite de l'objectif d'abstinence via la diminution, en ambulatoire, par pallier de 25-50 mg par semaine en fonction de la tolérance clinique.

L'évaluation psychométrique confortera le diagnostic de la présence de traits de personnalité schizoïdes (*Temperament and character inventory*, TCI). Sur le plan thymique, il n'y avait pas d'épisode actuel de dépression, mais la notion de fluctuations thymiques passés (épisodes dépressifs caractérisés avec tentative de suicide ; possibles épisodes d'hypomanie, en dehors de la période d'intoxication).

La consolidation par le suivi ambulatoire et la poursuite du travail motivationnel nous ont semblés nécessaires à l'issue du sevrage pour prévenir les rechutes et leurs conséquences. Une prise en charge psychiatrique associée devait également être mise en place, à l'issue du sevrage, au vu du double diagnostic.

Discussion

Éléments de pharmacologie

Le tramadol est un analgésique d'action centrale, opioïde faible (opiacé synthétique) et agoniste pur. C'est une substance psychoactive via le système opioïde (récepteurs μ), dont il existe deux métabolites principaux (M1 par le CYP2D6 et M2 par le CYP3A4). Le métabolite principal le plus actif, M1, a une affinité 200 fois supérieure pour le récepteur par comparaison avec la molécule-mère (le tramadol ayant, lui-même, plus d'affinité que la codéine), ce qui pourrait expliquer le délai plus long à l'apparition des effets opioïdes positifs par rapport à la codéine chez notre patient (4).

Cette substance agit également via l'inhibition de la recapture des monoamines. Des observations de sevrage sérotoninergique lors de son arrêt ou de sa diminution ont été décrites (5). Ce mécanisme est probablement en partie responsable des céphalées présentées par le patient lors de la décroissance du tramadol (céphalées quotidiennes et chroniques). Ces effets peuvent se rencontrer, même à doses thérapeutiques.

Potentiel d'abus et de dépendance

- Potentiel d'abus (6)

La production d'effets positifs du tramadol est comparable à celle des morphiniques. De fait, des effets opioïdes sont perçus suite à la prise de tramadol par voie orale, y compris chez des sujets ne présentant pas d'antécédents d'addiction et notamment au tramadol. Ces effets opioïdes pourraient constituer un renforcement positif (ou appétant) favorisant la poursuite de la consommation du médicament (4, 6).

- Potentiel de dépendance (7)

Il existe une dépendance physique au tramadol par une action *opioïd-like*. La reprise des consommations était d'ailleurs davantage liée à une lutte contre les signes de sevrage qu'à une recherche d'effet.

Le potentiel d'abus et l'intensité du sevrage sont décrits comme proportionnels à la dose consommée (4, 8).

Abus et sevrage

Les crises convulsives apparaissent surtout après un abus prolongé, à fortes doses, chez des sujets jeunes avec une prise concomitante d'alcool (7). Néanmoins, des cas sont rapportés à doses thérapeutiques (9, 10), voire même identifiés comme indépendants de la dose (11).

Le sevrage du tramadol semble médié principalement par la voie sérotoninergique avec majoritairement des éléments d'anxiété et de dépressivité. Les syndromes de sevrage sont observés dès un à deux mois de prise de tramadol, et des signes de sevrage sont présents même à intervalle thérapeutique.

Éléments de prise en charge

Les éléments suivants sont inspirés de publications canadiennes et nord-américaines concernant la prévention et la prise en charge de l'addiction aux opioïdes prescrits

(12-14). Cette proposition concernerait tout patient présentant une indication de prescription et/ou un mésusage de tramadol prolongé(s). Il s'agirait ici de proposer une prise en charge personnalisée et structurée, incluant une phase de prévention et d'éducation.

Évaluation des vulnérabilités individuelles aux opioïdes

L'évaluation systématique des vulnérabilités permet d'apprécier le profil potentiel de réponse au tramadol avant la prescription. Les facteurs de vulnérabilité usuellement décrits sont les antécédents familiaux et personnels d'abus de médicaments ou de substances ; un âge compris entre 16 et 45 ans ; la notion d'abus sexuels avant l'adolescence et une comorbidité psychiatrique (10, 15). On pourrait envisager d'y inclure le génotypage du cytochrome CYP2D6 dans l'optique d'un score pluridimensionnel d'usage à risque de tramadol. En fonction de l'évaluation obtenue, on peut imaginer une prise en charge intégrée ou conjointe selon les profils antalgique, addictologique et psychiatrique du patient.

• Vulnérabilité psychiatrique

Troubles anxio-dépressifs : les patients souffrant de troubles de l'humeur ou d'anxiété ont tendance à avoir une réponse analgésique atténuée aux opioïdes (facteur de vulnérabilité face au risque d'abus). En outre, le tramadol, par sa pharmacodynamie, peut apporter un soulagement et/ou une correction des affects dépressifs (appétence au médicament majorée) (5). La dépendance aux opiacés peut s'accompagner ainsi d'un double diagnostic de dépression d'intensité moyenne à modérée, qui peut résulter aussi bien d'un trouble induit par la substance que d'un état préexistant à la conduite addictive. Il est également à noter que la grande majorité des psychotropes potentialisent et/ou interagissent avec les voies pharmacologiques du tramadol (risque de syndrome sérotoninergique notamment). Le tramadol présente des caractéristiques structurelles similaires à certains antidépresseurs (16) et son potentiel d'effet "antidépresseur" a été décrit dans plusieurs études (5, 17). Des interactions médicamenteuses sont observées en cas de co-prescriptions, menant parfois à des effets indésirables, tel le syndrome sérotoninergique. Parmi les classes d'antidépresseurs co-prescrits rapportées dans les cas de syndrome sérotoninergique, les ISRS semblent largement représentés (18).

Risque suicidaire : plus d'un tiers des conduites de mésusage de médicaments détournés (majoritairement issus de la pharmacie familiale), dont le tramadol, pourrait être

qualifié de suicidaire chez les adolescents (19, 20). Dans le recueil des données des centres anti-poison de l'étude RADARS, parmi les 16 209 intoxications intentionnelles chez des adolescents, 38 % sont des gestes suspectés d'être à visée suicidaire (évaluation subjective via un entretien avec un praticien du centre anti-poison) (20). Les conduites addictives sont également un facteur de risque suicidaire, particulièrement chez les adolescents (18). Dans une large revue de la littérature des facteurs de risque de suicide chez les jeunes, répertoriés au travers d'autopsies psychologiques, l'abus de substance est apparu comme fortement associé aux suicides aboutis (un quart à deux tiers des adolescents ayant réalisé un suicide abouti présentaient un diagnostic d'abus ou de dépendance à une substance ; OR = 5-13). L'abus de substance est un facteur de risque de suicide à tous les âges, mais cette corrélation semblerait plus forte chez les adolescents les plus âgés par comparaison avec le groupe des adolescents les plus jeunes (11). En outre, l'abus de substance à l'adolescence semble être un facteur de risque de maintien ou de survenue d'un trouble psychiatrique et pourrait être corrélé à des taux de psychopathie plus élevés (15).

Autres comorbidités psychiatriques des patients dépendants des opiacés (21) : comorbidités addictives (cocaïne, cannabis et alcool de manière prédominante en estimation vie entière et utilisation actuelle (22)) ; troubles de la personnalité (40 % en population générale (23) et majoritairement de type antisociale en estimation vie-entière de 25 % (21) à 61 % (23) dans des populations de soins) ; syndrome de stress post-traumatique (40 % sur une estimation vie-entière en population de soins (25), les hommes sembleraient plus représentés que les femmes sur une estimation vie-entière en population de soins : 34 versus 15 % (22)) ; troubles psychotiques (12 % en population générale (23)).

• Vulnérabilité génétique : CYP2A6

Le polymorphisme du cytochrome CYP2D6 pourrait être une piste vers une vulnérabilité génétique au tramadol à deux tranchants :

- cardiotoxicité au tramadol chez les métaboliseurs rapides, *ultrarapid metabolizers* (UM), qui sont à risque majoré d'overdose, mais sembleraient être moins à risque vis-à-vis du développement d'une dépendance (9, 26, 27) ;

- résistance à l'analgésie chez les métaboliseurs lents, *poor metabolizer* (PM), ce qui représente une vulnérabilité face au risque d'abus (28).

La recherche du profil pharmacogénétique pourrait donc être utile pour des patients nécessitant un traitement opioïde à visée antalgique ou de maintenance prolongée.

Choix du projet thérapeutique selon le profil du patient

La prise en charge peut être hospitalière et/ou ambulatoire (29). Une prise en charge psychosociale et motivationnelle associée semble indispensable quel que soit le projet thérapeutique choisi.

Trois modalités pharmacologiques peuvent être envisagées :

- une thérapie de maintenance aux opioïdes pourrait être proposée aux patients primo-dépendants, nécessitant un traitement analgésique opioïde pour des indications de douleur aiguë étayées, et appliquant une bonne observance thérapeutique. Il s'agirait d'une action de réduction des risques liés à la prise ponctuelle d'analgésiques (opiacés prescrits), dont la décroissance puis le sevrage sont simples, n'excluant pas la reprise ultérieure de ces opiacés sous couvert d'un encadrement médical conséquent ;
- la mise en place d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO), avec de la buprénorphine haut dosage (BHD) ou de la méthadone (MTH). Cette option serait à réserver aux patients présentant des douleurs chroniques, un échec aux tentatives de sevrage des opioïdes, réalisant des chevauchements d'ordonnances et/ou du nomadisme médical (via le cadre apporté par des ordonnances sécurisées, un contrôle de la délivrance et un contrôle par analyses toxicologiques urinaires, comme le prévoit la réglementation en France) ;
- un traitement fondé sur l'abstinence à visée symptomatique : clonidine, ISRS, benzodiazépine (BZD), etc., ou un traitement comprenant des doses décroissantes de BHD ou MTH serait la troisième option thérapeutique.

Le cas échéant, le syndrome de sevrage au tramadol peut inclure une prescription d'ISRS suppléant l'action monoaminergique du tramadol, notamment en présence de céphalées de sevrage (30). Les symptômes pouvant apparaître à doses thérapeutiques, cette précaution peut s'appliquer lors des décroissances de doses, comme ce fut le cas pour ce patient. Pour ce dernier, une thérapie par agoniste opioïde (MTH ou BHD) aurait donc pu être choisie, en réalisant une décroissance puis un arrêt dans un deuxième temps, respectant ainsi l'objectif final d'abstinence.

Éducation et réduction des risques

Enfin, par rapport aux trois modalités de prise en charge structurée, il semble important d'éduquer le patient au risque de surmortalité pendant et après TSO (31), et ce, de par la tolérance réduite par la période d'abstinence et

le taux élevé de rechute après sevrage, ce qui majore le risque d'overdose.

Il est également à noter l'expansion du marché du médicament sur internet avec ses dérives prévisibles dont les patients doivent être informés : possibilité de commande massive, absence d'application des réglementations de prescription nationale (si le site est domicilié dans un autre pays), amorces publicitaires, dangerosité des produits : l'OMS estime en effet que 50 % des médicaments vendus sur internet seraient des contrefaçons (32). Un test pharmacologique des produits achetés peut être, en ce sens, proposé aux patients.

Conclusion

Ce cas clinique souligne le caractère difficile du diagnostic de dépendance aux opioïdes : d'une part, par l'absence de critères de posologie ou de temps d'imprégnation définis comme "à risque" et, d'autre part, par la demande souvent masquée du patient qui pratique le nomadisme médical. De plus, la fréquence du double diagnostic doit inciter les équipes soignantes à proposer soit la mise en place d'une prise en charge dite "intégrée" (englobant l'aspect psychiatrique et addictologique du trouble au sein de la même prise en charge), soit un travail en réseau avec une double prise en charge du patient (prise en charge psychiatrique spécifique en parallèle du suivi addictologique).

La répartition inégale des conduites de mésusage et de dépendance chez les sujets traités par tramadol soulève de nombreuses interrogations. Des vulnérabilités individuelles sont donc à rechercher devant une dépendance liée aux opiacés prescrits. Dans ce contexte, il semble urgent que la prescription, la délivrance et le sevrage de ces antalgiques à potentiel addictif soient reconnus comme des priorités des instances de santé publique et de pharmacovigilance. Les praticiens et les patients ne sont pas clairement informés par les notices de ces médicaments qui ne soulignent pas leur potentiel de dépendance. Enfin, lorsque le maintien d'une prescription prolongée d'opiacés est indiqué, une vigilance toute particulière vis-à-vis du risque addictogène devrait être portée envers les adolescents. ■

Conflits d'intérêt. – Les auteurs déclarent l'absence de tout conflit d'intérêt.

Références bibliographiques

- 1 - Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 ; 136 (3) : 380-7.
- 2 - King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990-2013: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014 ; 104 (8) : e32-42.
- 3 - Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry*. 2014 ; 71 (7) : 821-6. DOI : 10.1001/jamapsychiatry.2014.366.
- 4 - Babalonis S, Lofwall MR, Nuzzo P, Siegel A, Walsh S. Abuse liability and reinforcing efficacy of oral tramadol in humans. *Drug Alcohol Depend*. 2013 ; 129 (1-2) : 116-24.
- 5 - Ferrari A, Tiraferri I, Palazzoli F, Licata M. Tramadol abuse in a binge pattern in a young depressed woman. *Eur Addict Res*. 2014 ; 20 : 82-6.
- 6 - Duke AN, Bigelow GE, Lanier RK, Strain EC. Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 ; 338 : 255-62.
- 7 - Jovanovic-Cupic V, Martinovic Z, Nesic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006 ; 44 : 143-6.
- 8 - Ultram, Ortho-McNeil Pharmaceuticals. Physician desk reference. 53rd ed. Montvale, NJ : Medical Economics, 1999. p. 2254-7.
- 9 - Elkalioubie A, et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 ; 67 (8) : 855-8.
- 10 - Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid risk tool. *Pain Med*. 2005 ; 6 (6) : 432-42.
- 11 - Pelkonen M, Marttunen M. Child and adolescent suicide: epidemiology, risk factors, and approaches to prevention. *Pediatr Drugs*. 2003 ; 5 : 243-65.
- 12 - Office of National Drug Control Policy, Executive Office of the President of the United States. Epidemic: responding to America's prescription drug abuse crisis. Washington, DC : White House ; 2011.
- 13 - US General Accounting Office. Prescription drugs: state monitoring programs provide useful tool to reduce diversion. GAO Report to the subcommittee on oversight and investigations, Committee on Energy and Commerce, House of Representatives. Washington, DC : GAO ; mai 2002. GAO-02-634.
- 14 - Simeone R, Holland L. An evaluation of prescription drug monitoring programs. Albany, NY : Simeon Associates ; 2006.
- 15 - Subramaniam GA, Stitzer MA. Clinical characteristics of treatment-seeking prescription opioid versus heroin using adolescents with opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2009 ; 101 : 13-9.
- 16 - Reeves RR, Burke RS. Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs Today (Barc)*. 2008 ; 44 : 827-36.
- 17 - Yalcin I, Aksu F, Bodard S, Chalon S, Belzung C. Antidepressant-like effect of tramadol in the unpredictable chronic mild stress procedure: possible involvement of the noradrenergic system. *Behav Pharmacol*. 2007 ; 18 : 623-31.
- 18 - Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009 ; 6 (4) : 17-21.
- 19 - Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri MR, Asadi Z, Abdollahi M. Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *Journal of Medical Toxicology*. 2009 ; 5 (2) : 63-7.
- 20 - Zosel A, Bartelson BB, Bailey E, Lowenstein S, Dart R. Characterization of adolescent prescription drug abuse and misuse using the Researched abuse diversion and addiction-related surveillance (RADARS) system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 ; 52 (2) : 196-204.
- 21 - Fudala P, Woody GE. Current and experimental therapeutics for opioid addiction. In : Davis KL, Charney D, Coyle JT, editors. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2002. p. 1507-18.
- 22 - Brooner RK, King VL, Kidorf M, Schmidt Jr CW, Bigelow GE. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 ; 54 : 71-80.
- 23 - Rodriguez-Llera MC, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Silva TC, Sanchez-Niubo A, Torrens M. Psychiatric comorbidity in young heroin users. *Drug Alcohol Depend*. 2006 ; 84 : 48-55 (<http://dx.doi.org/gate2.inist.fr/10.1016/j.drugalcdep.2005.11.025>).
- 24 - Darke S, Hall W, Swift W. Prevalence, symptoms and correlates of antisocial personality disorder among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend*. 1994 ; 34 : 253-7.
- 25 - Mills K, et al. The long-term impact of post-traumatic stress disorder on recovery from heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015 ; 146 : e41.
- 26 - Soyka M, Kranzler HR, Van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2011 ; 12 (3) : 160-87.
- 27 - Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008 ; 34 : 355-81.
- 28 - Samer C, Piguat V, Dayer P, Desmeules JA. Polymorphisme génétique et interactions médicamenteuses : leur importance dans le traitement de la douleur. *Canadian Journal of Anesthesiology*. 2005 ; 52 (8) : 806-21.
- 29 - Broers B, Voegeli JP. Le sevrage ambulatoire d'opiacés. *La Revue médicale de la Suisse romande*. 1998 ; 118 : 743-6.
- 30 - Moja L, Cusi C, Sterzi R, Canepari C. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 ; (Issue 3) : Art. No. CD002919. CD002919.pub2.
- 31 - Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2010 ; 341 : c5475.
- 32 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Opération PANGEE VI. Lutte contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur Internet. Saint-Denis : ANSM ; 27 juin 2013.