



**HAL**  
open science

**Sécurité du tramadol buvable à faible dose chez la  
personne âgée de 75 ans et plus : étude rétrospective des  
effets indésirables sur un an en service de gériatrie au  
CHU de Caen**  
Camille Gaugain

► **To cite this version:**

Camille Gaugain. Sécurité du tramadol buvable à faible dose chez la personne âgée de 75 ans et plus : étude rétrospective des effets indésirables sur un an en service de gériatrie au CHU de Caen. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02460847

**HAL Id: dumas-02460847**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02460847>**

Submitted on 30 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

-----

**FACULTÉ de MÉDECINE**

Année 2018-2019

**THÈSE POUR L'OBTENTION  
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le :  
Mercredi 28 Août 2019 à Caen

par

Madame GAUGAIN Camille

Née le 22 Septembre 1989 à Alençon (61)

**TITRE DE LA THÈSE :**

Sécurité du tramadol buvable à faible dose chez la personne âgée de 75 ans et plus :  
Étude rétrospective des effets indésirables sur un an en service de gériatrie au CHU de Caen.

**Président :** Monsieur le Professeur MARCELLI Christian  
**Membres :** Madame le Docteur DE JAEGHER-NOEL Sophie  
Madame le Docteur LELONG-BOULOUARD Véronique  
Monsieur le Docteur GUILLAUME Cyril, Directeur de thèse

**Année Universitaire 2018/2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thôn	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</i>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. Médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie

M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie – Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

#### **PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN**

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

### **PRCE**

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

**Année Universitaire 2018 / 2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. Médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie

<b>M.</b>	<b>SESBOÛÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M.</b>	<b>VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme</b>	<b>ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>Mme</b>	<b>DE JAEGHER-NOEL Sophie (fin 31/08/2021)</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>LE BAS François (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale
<b>M.</b>	<b>SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)</b>	Médecine générale

## Remerciements

**A Monsieur le Professeur Christian MARCELLI**, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et pour votre gentillesse envers vos externes, dont j'ai fait partie il y a quelques années.

**A Madame le Docteur Sophie DE JAEGHER-NOEL**, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

**A Madame le Docteur Véronique LELONG-BOULOUARD**, merci d'avoir été présente pendant toute l'élaboration de ce travail, pour les précieux conseils qui m'ont permis d'avancer et de vous être rendue disponible avec votre équipe quand j'en ai eu besoin, toujours dans la bonne humeur. Cette thèse n'aurait pas été la même sans votre contribution.

**A Monsieur le Docteur Cyril GUILLAUME**, merci de m'avoir permis de réaliser ce travail avec toi, d'avoir été rigoureux, bienveillant et encourageant quand il le fallait. Un immense merci pour l'accueil au sein de l'UMSP pendant 6 mois, pour tout ce que j'y ai appris. Je te souhaite plein de réussite pour la suite, c'est amplement mérité.

**Aux équipes de gastro-entérologie et des urgences de Granville**, merci pour cette 1<sup>ère</sup> année d'internat. Les nuits de gardes aux urgences n'ont pas toujours été simples, mais grâce à cette équipe de rêve c'était moins pénible. Merci tout particulièrement à Céline, à Caro, à Melinda (et ses petits plats réconfortants... divinement bons), à Virginie (qui a si bien retapé mon rocking-chair), à Valérie et Véro (pour les innombrables pauses passées ensemble et les fous rires qui allaient avec), à Tee-Pee (même si je n'ai pas toujours tout compris à nos échanges), à Pierre (mais pas pour les nuits), à Guillaume (pour ton humour), à Pascal et Samuel (pour votre gentillesse).

Et surtout à **Nour** qui a illuminé cette année à Granville, avec les renards en meute, les méduses qui viennent sur la plage boire un peu d'eau, le fusil à seringues pour maîtriser les fous et bien d'autres... tu feras un excellent dentiste ;-)

**A Estelle, Frédéric et Vincent**, je vous remercie de m'avoir fait découvrir la médecine générale. Merci Estelle pour ta gentillesse et tout ce que tu as pu m'apprendre. Merci Frédéric pour tes patients atypiques. Et surtout **merci Vincent**, pour ta rigueur exemplaire au travail et pour les amis que nous sommes devenus avec toute ta petite famille, Patoch', Adèle, Joséphine, Agathe et même Duchesse.

**A toute l'équipe de l'UMSP du CHU**, merci pour votre accueil, vous avez rendu le semestre au CHU bien plus agréable que ce à quoi je m'attendais. Merci particulièrement à **Nathalie** pour ta bonne humeur et ta bienveillance, quel plaisir de travailler avec toi, profite bien de ta retraite méritée ! **A Anne-Sophie, Jessica et Marie**, merci pour ces soirées entre filles et à toutes celles à venir !

**Aux équipes de Pédiatrie et de Gynécologie d'Argentan**. Plus particulièrement au Dr Lapchenko, ma pratique ne serait pas la même sans vous. **A la PMI d'Argentan**, merci de m'avoir accueillie durant 6 mois.



**Au cabinet médical d'Evrecy** pour l'accueil depuis plus d'un an et encore pour longtemps. **Merci Benoît**, pour ta gentillesse infailible et ton humour. Merci de m'écouter et de me conseiller au bout du couloir quand mes cas sont trop tordus. Vive la sauce bolognaise aux lentilles ! **Merci Vincent**, pour ton aide pour ce travail. Merci pour nos discussions culinaires, pour les M&M's (mais pas au caramel), pour tout ce que tu fais au sein du cabinet et tout ce que tu m'as déjà appris. Tu es une très belle rencontre. Hâte de continuer à partager des repas gastronomiques avec toi et ta petite famille, même si Paul détruira toutes mes articulations. Continue d'être Sheldon, ça te va si bien. **Merci Arnaud**, à la fois banquier et médecin, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi et merci à Manu de m'inviter à manger quand je ne veux pas manger seule au cabinet ! **Merci Sophie**, tu as élucidé beaucoup de mystère des prises en charge sociales des patients, et les visites à domicile ça fait des souvenirs !! **Merci à toutes celles** qui partagent souvent les repas du midi à l'étage pour les fous rires, vivement la soirée mulet-moustache ! **Merci Anaïs**, une chouette rencontre. Le cabinet n'est plus le même depuis ton arrivée, continue comme ça !

**Aux copains de l'externat** : Alice, Pauline, Anne-Eva, Marie, Olivier, Bapt', Clément, Valerian, Camille, Claire, Mathieu et Chloé, Elo, Mathilde, François, Gaëtan, Hubert, Thomas, Lulu. **A Jean-Baptiste**, tu nous manques.

**A l'Erasmus** à Parme et toutes les rencontres qu'il a permis : Barbara, Anna, Emilie, Kelly, Davide, Edoardo, Dilek... et surtout à **Clémence**, merci pour ton soutien, ton agréable compagnie et ta douceur.

**Aux copains de l'internat** : Timothé (merci pour le champagne) et Camille, Olivier et Déborah, Elise et Baptiste, Catarina, Justine, Anne-Lise, Nicolas, Lucie.

**A Cécile, Mika, Anna, Noé et Tom**, pour tous ces agréables moments passés ensemble avec votre petite famille. Plein de bonheur à tous les 5 !

**A Thibault**, merci de m'avoir permis de me lancer dans l'industrie du X un soir de taxi raté. Je te souhaite l'aboutissement de tes projets professionnels et une vie d'amour et d'eau fraîche tout en musique !

**A Alexis**, merci pour cette bonne ambiance qui a rythmé les moments passés ensemble.

**A Marie et Guillaume**, pour votre confiance pour le cat-sitting !

**A Chouchou, Vanessa, Manu, Delphine, Bérengère et Medhi** pour tous ces petits moments dans la Manche en votre compagnie.

**A Boboch**, un super parrain. Sans ce hasard du WEI, je n'aurais sans doute pas rencontré les mêmes personnes. Et à **Margaux** et notre passion commune des chats !

**A Jacques, Charlotte, Léon et Grégoire**, pour tous ces joyeux festins chez vous en compagnie d'une ribambelle d'enfants.

**A Céline**, merci à la maternité de Falaise d'avoir fermé et permis notre rencontre. A nos petits repas toujours accompagnés d'un délicieux vin blanc. Plein de belles choses à toi dans ta future maison et dans ton travail.

**A Caro, Steven et Arthur**, merci pour tous ces moments passés avec vous, plein de joie et de rôti de veau basse température !! Au café avec de la goutte d'Arthur ;-)

**A Pierrick**, merci pour ton aide dans ce travail. Surtout Merci pour ces moments de folies et de rires, ne change rien, c'est toujours tellement fou de passer du temps avec toi. Qu'un caribou hors du commun vienne jusqu'à toi à Montréal, be happy mon Pierrick !

**A Anaïs**, ma copine de TP en P2, à nos bagarres de micro-pipettes, nos tournées des bars à 2, nos journées et nos nuits de révision, nos pauses café, la Pompot' dans la bouche, l'Exomuc dans le nez... A nos innombrables soirées passées ensemble et accompagnées de Johnny, Joe Dassin, Francis Cabrel, Pierre Bachelet, Céline et tellement d'autres. Aux dimanches midi avec papy au barbecue. Bref, à notre folie et à **Victor** d'être venu s'y greffer si facilement.

**A Loïc, Léa, Louise et ...**, merci pour tous ces repas délicieux et toutes ces vacances partagées avec vous et à toutes celles à venir. Merci pour votre soutien de tous les jours. Et merci pour tous ces moments que j'ai pu partager avec Louise, quel bonheur de la voir grandir si bien entourée !

**A François et Axel**, ce n'est pas vos appels qui m'ont pris du temps pendant mes études mais je vous aime. **A Marine, dit La Pouch'**, 11 ans d'amitié qui ont commencé un soir de fête de la musique à Caen et se sont concrétisés sur un terrain sans eau ni électricité sous le soleil breton. Il y aurait bien trop à dire sur tout ce que nous avons partagé... Que tes projets aboutissent comme tu le souhaites, tu le mérites.

**A Ombeline**, merci pour ces presque 20 ans ensemble avec Hayden Christensen, Leonardo DiCaprio, Patriiiiiick et maintenant **Paul**. Que les moments partagés avec vous et vos familles durent encore et toujours, avec du Pineau Merlet, l'humour des frères Susong, le foie gras et les asperges d'Annie et la force tranquille de Jacques. Je vous aime très très fort.

**A ma belle-famille. A Julie** pour ta générosité et ton accueil dans les différents pays où tu vis.

**A Lisa**, toujours partante pour un repas ou un verre. **A mon beau-papa** pour son accueil chez lui depuis toutes ces années, pour son humour et son caractère un peu borné parfois.

**A mes parents** pour leur soutien tout au long de ma vie et de mes études.

**A mes grands-parents** pour leur présence à mes côtés depuis près de 30 ans.

**A mon frère Jonas**, pour ces rares mais chouettes moments partagés ensemble.

**A Brigitte et Fabien**, merci Brigitte pour ces longues conversations parfois très tard le soir afin de refaire le monde à notre façon !

**A nos chats :-)**

**A Etienne, dit Pichou**, qui partage ma vie depuis plus de 7 ans. Merci de m'aimer et de me supporter, merci pour l'URSAFF, les impôts et le jardin. Merci pour ton soutien sans faille et ton humour d'enfant. Pas trop merci pour tes talents culinaires, même si c'est toujours très drôle ! Ton doigt se rappelle encore des frites. Je T'Aime.

## Abréviations

**AGS** : American Geriatrics Society

**AMM** : Autorisation de Mise sur Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CKD EPI** : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

**CRP** : Protéine C Réactive

**CSP** : Code de Santé Publique

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**EHPAD** : Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

**EIG** : Effet Indésirable Grave

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**INR** : International Normalized Ratio

**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique

**ODT** : O-Déméthyl-Tramadol

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

## Index Tableaux et Figures

	Pages
<b>Figure 1</b> Diagramme des flux.....	7
<b>Tableau 1</b> Caractéristiques des patients de l'étude .....	8-9
<b>Tableau 2</b> Mesure coefficient de corrélation entre l'âge des patients et l'albuminémie corrigée et le DFG .....	9
<b>Figure 2</b> Évolution de la dose moyenne de tramadol sur 15 jours .....	10
<b>Tableau 3</b> Mesure du coefficient de corrélation entre la dose à J1 et l'âge et le DFG .....	10
<b>Tableau 4</b> Caractéristiques de la population ayant présenté un EIG .....	11-12
<b>Tableau 5</b> Descriptions des différents effets indésirables .....	12
<b>Tableau 6</b> Analyse univariée, recherche de facteurs prédisposants à l'arrêt pour EIG, test de Fisher, Mann-Whitney et Khi2 .....	13
<b>Tableau 7</b> Caractéristiques de la population ayant présenté un arrêt du tramadol pour insuffisance antalgique .....	14-15
<b>Tableau 8</b> Analyse univariée, recherche de facteurs prédisposants à l'arrêt pour insuffisance antalgique, test de Fisher, Mann-Whitney et Khi2 .....	15-16

## Table des matières

<b>A. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>B. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>4</b>
1) TYPE D'ETUDE .....	4
2) POPULATION DE L'ETUDE.....	4
a) <i>Les critères d'inclusion</i> .....	4
b) <i>Les critères d'exclusion</i> .....	4
3) OBJECTIF PRINCIPAL .....	4
4) OBJECTIFS SECONDAIRES .....	4
5) DEROULEMENT DE L'ETUDE ET ANALYSE DES DONNEES .....	5
a) <i>Méthode de recueil des données</i> .....	5
b) <i>Données recueillies</i> .....	5
c) <i>Analyses statistiques</i> .....	6
<b>C. RESULTATS</b> .....	<b>7</b>
1) CONSTITUTION DE LA POPULATION ETUDIEE.....	7
2) POPULATION DE L'ETUDE.....	7
a) <i>Caractéristiques et titration en tramadol</i> .....	7
b) <i>Objectif principal</i> .....	11
3) ANALYSE STATISTIQUE UNIVARIEE : OBJECTIFS SECONDAIRES .....	13
a) <i>Recherche de facteurs prédisposants à l'arrêt pour EIG</i> .....	13
b) <i>Arrêt pour insuffisance antalgique</i> .....	13
c) <i>Facteurs prédisposants à l'arrêt pour insuffisance antalgique</i> .....	15
4) NOMBRE TOTAL D'ARRETS.....	16
<b>D. DISCUSSION</b> .....	<b>17</b>
1) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	17
2) TITRATION DU TRAMADOL .....	18
3) TOTAL D'ARRETS ET PATIENTS SORTIS DE L'ETUDE .....	18
4) LA SECURITE DU TRAMADOL.....	19
5) FACTEURS PREDISPOSANTS A LA SURVENUE D'UN EIG .....	22
6) INSUFFISANCE ANTALGIQUE SOUS TRAMADOL .....	22
7) FORCES ET LIMITES .....	23
<b>E. OUVERTURE ET CONCLUSION</b> .....	<b>24</b>
<b>F. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>25</b>
<b>G. ANNEXES</b> .....	<b>29</b>

## A. Introduction

La prise en charge de la douleur et son contrôle sur la durée sont essentiels dans la pratique de la médecine. L'âge avançant, la prévalence de la douleur augmente, notamment aux niveaux ostéo-articulaire et musculo-squelettique (1,2), pouvant entraîner une diminution de la qualité de vie des patients âgés (3–5). En effet, une douleur insuffisamment soulagée peut avoir des conséquences majeures, tant physiques que psychologiques et sociales, pouvant aller d'une simple déficience au handicap vrai (6).

Une prise en charge adéquate de la douleur est donc primordiale mais elle peut s'avérer complexe (7) notamment dans le cadre des douleurs chroniques associées ou non à des douleurs aiguës. Leur soulagement s'appuie notamment sur la mise en place de traitements médicamenteux antalgiques dans lesquels s'intègre le tramadol, mais aussi de plus en plus sur des interventions non médicamenteuses (8). Le tramadol est un antalgique, d'action centrale, opioïde faible de niveau 2 selon la classification de l'OMS. Il trouve son indication dans la prise en charge de la douleur modérée à intense, seul ou en association avec un antalgique de niveau 1, tel que le paracétamol. Il est l'antalgique opioïde le plus consommé en France et le plus prescrit chez la personne âgée (9). Il est souvent rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance (10) et dans les bulletins de pharmacovigilance (11,12). Son utilisation requiert une évaluation permanente de la balance bénéfices-risques (13).

Le tramadol possède un double mécanisme d'action puisqu'il a à la fois une activité agoniste opioïde et une action sur les voies mono-aminergiques centrales, en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (14,15). En 2010, une nouvelle classification des antalgiques (de Lussier et Beaulieu) le décrit d'ailleurs comme antalgique mixte : anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants (16). Néanmoins, son efficacité dans les douleurs neuropathiques par la mise en jeu des voies mono-aminergiques a été mise en doute dans une récente revue de la littérature (17). Il présente une biodisponibilité orale élevée (18). Il est métabolisé au niveau hépatique, via le cytochrome P450 et plus précisément par le CYP2D6 (14). Son principal métabolite actif est le O-déméthyl-tramadol (ODT). Ce dernier détient la part la plus importante de l'activité antalgique et une affinité plus forte pour les récepteurs  $\mu$  que le tramadol non métabolisé. Ce métabolite est responsable des effets indésirables du traitement. Dans la population générale, il existe un polymorphisme génétique concernant le gène du CYP2D6, ayant pour conséquence l'existence de plusieurs types de métaboliseurs (19–22). Ces multiples profils génétiques entraînent des modifications de métabolisation du tramadol et exposent les patients à des concentrations variables de métabolite actif et à des degrés d'efficacité et de tolérance du tramadol différents (23–25). De plus, un certain nombre de médicaments sont des inhibiteurs du CYP2D6, engendrant une moindre métabolisation du tramadol et donc une moindre efficacité dans la mesure où le métabolite est la forme la plus active (26–29).

Les opioïdes sont, de façon générale, sous utilisés chez la personne âgée (7), pour plusieurs raisons. La peur des effets indésirables chez des patients jugés fragiles, souvent déjà concernés par la poly-médication (30–32), et présentant des modifications

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (18,33,34) en est la principale raison. En effet, le débit de filtration glomérulaire décroît de façon physiologique avec l'âge (35). L'adjonction de comorbidités et les co-prescriptions accélèrent cette décroissance et ses conséquences (36). La poly-médication concerne particulièrement les sujets âgés (37). Plus le nombre de médicaments est grand, plus les risques de iatrogénie et de prescriptions inappropriées augmentent (38,39), ainsi que le risque d'erreur de prise médicamenteuse (40) et la probabilité d'hospitalisation (41). Les antalgiques opioïdes contribuent de façon importante à la poly-médication des sujets âgés (42). Il existe différentes évaluations de prescriptions potentiellement inappropriées chez les personnes âgées dans la littérature, notamment les critères de Beers et les critères STOPP/START (41,43,44). Leurs critères sont hétérogènes et la position du tramadol y est inconstante. Il n'est, de fait, pas toujours jugé comme prescription inappropriée (43,45–49). De plus, l'âge choisi pour définir la personne âgée n'est pas toujours le même. Il existe en effet plusieurs définitions de la personne âgée, notamment celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui la définit à partir de 65 ans. La tranche d'âge des plus de 75 ans semble plus pertinente par rapport au déclin global et la vulnérabilité de ces patients : poly-pathologie, poly-médication, nombre croissant d'hospitalisations et d'institutionnalisations, recours plus important aux structures et fonds destinés à la personne âgée (38).

Il n'y a que peu d'études concernant les traitements antalgiques chez la personne âgée. Leur utilisation se base donc principalement sur les études réalisées chez les sujets plus jeunes (50). Or, les modifications pharmacologiques chez la personne âgée (33) suggèrent une susceptibilité accrue aux effets indésirables (5) ainsi qu'un intérêt à les utiliser avec prudence et à diminuer les doses utilisées (17,18). Ceci est dû notamment au fait de la diminution plus lente des concentrations plasmatiques chez le sujet âgé. En effet, pour une dose similaire de tramadol administrée, la concentration en ODT est plus importante et décroît plus doucement chez le sujet âgé (37,52). En ce sens, la présentation du tramadol sous forme buvable permet un contrôle précis de la posologie administrée au patient, la délivrance de doses inférieures aux posologies fixes des autres galéniques disponibles et la recherche d'une dose minimale efficace. Elle présente aussi un avantage chez les patients sujets aux troubles de la déglutition. Dans ce dernier cas, les médicaments sous forme buvable/liquide permettent souvent la poursuite des prescriptions médicamenteuses. A l'inverse, cette présentation peut aussi être source d'erreur (53,54) et de problèmes d'observance. En effet, la manipulation du flacon nécessite une certaine dextérité et le comptage des gouttes une bonne acuité visuelle et une bonne attention.

Il n'existe pas de recommandations précises sur l'utilisation du tramadol à faible dose chez les personnes âgées. Pourtant, certaines études suggèrent l'existence d'un lien entre dose et effets indésirables (55,56). De faibles posologies et une augmentation progressive des doses de tramadol pourraient améliorer la tolérance selon le principe « start low and go slow » (48,57–61). La prévalence des effets indésirables semble diminuer avec la durée d'utilisation (51,61). L'AGS a proposé des doses plus faibles chez la personne âgée sous forme d'un avis d'experts (5,51) et un consensus d'experts en douleur et gériatrie a également été publié en France, proposant une titration orale personnalisée (23).

Selon l'article R. 5121-152 du Code de Santé publique (CSP), un effet indésirable grave (EIG) est "un effet indésirable léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant

une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale". La surveillance et la prévention des effets indésirables des médicaments constituent l'évaluation de la sécurité de ceux-ci. Il s'agit d'un des rôles des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et plus largement de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Cette évaluation constante post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) permet d'appliquer des mesures correctives si nécessaire.

Afin de limiter la survenue d'EIG liés à la prise de tramadol et de rechercher la dose minimale efficace chez les sujets âgés et vulnérables, un protocole de titration validé en 2014 par le Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD) a été mis en place au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen (cf Annexes). L'objectif de ce travail était d'évaluer la sécurité du tramadol buvable utilisé à faibles doses (moins de 40 gouttes par jour, soit moins de 100 mg par jour), en titration, durant les 15 premiers jours de prescription chez la personne âgée de 75 ans et plus. Les facteurs pouvant prédisposer aux arrêts pour EIG ou pour insuffisance antalgique ont également été étudiés.



## B. Matériel et méthode

### 1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle analytique dans les différents services de gériatrie du CHU de Caen, du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2017.

### 2) Population de l'étude

La population de l'étude a été définie selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants.

#### a) Les critères d'inclusion

- Patients de 75 ans et plus, admis dans le département de filière gériatrique du CHU de Caen, comprenant les unités de court séjour gériatrique, de soins de longue durée (USLD), des troubles aigus comportementaux (UTAC), et l'Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD).
- Introduction d'un traitement par tramadol buvable en titration, à faible posologie, c'est-à-dire inférieure à 40 gouttes par 24h, soit 100 mg par jour.

#### b) Les critères d'exclusion

- Prescription de tramadol en prise ponctuelle ou en « si besoin ».
- Dose supérieure ou égale à 40 gouttes de tramadol par 24h.
- Sortie du service avant le 15<sup>ème</sup> jour d'observation.
- Décès.

### 3) Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer la sécurité du tramadol buvable en titration à faible dose, en observant la proportion d'arrêt pour EIG et en décrivant les différents motifs d'arrêt de ce traitement. Le choix de ne s'intéresser qu'aux EIG, motivant l'arrêt du tramadol, s'explique par la difficulté du recueil d'autres effets indésirables de façon rétrospective. En effet, ceux n'ayant pas entraîné l'arrêt du traitement n'étaient pas référencés de façon constante dans les dossiers.

### 4) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient, d'une part, d'observer la proportion d'arrêts pour insuffisance antalgique et, d'autre part, de rechercher d'éventuels facteurs pouvant prédisposer à l'arrêt, pour EIG ou insuffisance antalgique, de ce traitement chez les patients étudiés.

## 5) Déroulement de l'étude et analyse des données

### a) Méthode de recueil des données

Après requête informatique dans le logiciel de prescription médicale du centre hospitalier, un listing de patients a été constitué en avril 2018 selon les critères d'inclusion.

Une grille de recueil de données a été élaborée avec la collaboration du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Normandie Occidentale.

Les données des différents patients ont été recueillies dans le dossier médical informatisé de l'établissement hospitalier (logiciel Crossway Hopital - USV2), de juin à septembre 2018, via un accès personnel sécurisé. Elles ont été anonymisées. Ce recueil a été réalisé à partir des comptes-rendus d'hospitalisation, des prescriptions médicales, des recueils d'informations para-médicales, des résultats biologiques et des comptes-rendus de passage aux urgences. Les données démographiques, cliniques, biologiques et pharmacologiques ont été relevées au plus proche du jour d'introduction du traitement par tramadol. Les données de suivi concernaient les 15 jours suivants l'introduction du tramadol.

### b) Données recueillies

Les différentes données collectées étaient les suivantes :

Données générales :

- L'âge
- Le sexe

Données cliniques et biologiques :

- La présence de troubles cognitifs
- Les différentes étiologies douloureuses et leur rythme (aiguë, chronique ou association des deux composantes)
- La protéine C Réactive (CRP)
- Évaluation de l'état nutritionnel : le poids étant une donnée compliquée à retrouver de façon précise et fiable, l'estimation du statut nutritionnel des patients a été réalisée à partir du calcul de l'albuminémie corrigée selon l'albuminémie dosée et la CRP (62,63). Les patients ont ensuite été classés en sous-groupes selon la valeur de leur albuminémie corrigée (64): absence de dénutrition, dénutrition modérée (albuminémie corrigée entre 25 et 30) et dénutrition sévère (albuminémie corrigée inférieure à 25).
- La fonction hépatique. Elle était soit normale, soit perturbée : cholestase, cytolysse ou mixte.
- Évaluation de la fonction rénale : le débit de filtration glomérulaire (DFG), évalué par le CKD-EPI, a été relevé. Les patients ont ensuite été classés en sous-groupes selon leur DFG : normal ou légèrement diminué (supérieur à 60), insuffisance rénale modérée (entre 30 et 60), insuffisance rénale sévère (entre 15 et 30) ou insuffisance rénale terminale (inférieur à 15) (65)

#### Données pharmacologiques :

- La posologie de tramadol en nombre de gouttes/24h, jusqu'au jour d'arrêt ou jusqu'au 15<sup>ème</sup> jour de prescription
- Le jour d'arrêt du traitement
- La poly-médication des patients, définie par la présence de 5 médicaments ou plus sur l'ordonnance le jour d'introduction du tramadol (34,66).
- Les interactions ou associations déconseillées entre le tramadol et le traitement en cours du patient, basées sur le thesaurus des interactions médicamenteuses de 2018 de l'ANSM (67).
- Les traitements de fond des patients, afin de rechercher la présence d'inhibiteurs du CYP2D6 (26,27) au moment de l'introduction du tramadol dans le service. La liste de ces inhibiteurs a été obtenue grâce à des données bibliographiques basées sur des modélisations moléculaires du CYP2D6 (28). Il n'y a pas d'inducteur connu du CYP2D6 (29).

#### Motifs d'arrêt durant les 15 premiers jours :

- Arrêt pour EIG avec description précise de ces derniers, ensuite classés selon le dictionnaire Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedRA). Il s'agit du dictionnaire approuvé par le CIH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) pour la classification des effets indésirables.
- Arrêt pour insuffisance antalgique, défini en tant que tel dans les comptes-rendus d'hospitalisation ou déduit de la nécessité d'arrêt du tramadol au profit d'un traitement antalgique de palier 3.

#### c) Analyses statistiques

Les données ont été collectées dans le logiciel Excel et analysées de façon descriptive et univariée par le logiciel SPSS version 22. Les tests suivants ont été réalisés : le test exact de Fisher, le test du Khi2, le test de corrélation linéaire de Pearson et le test de Mann-Whitney. Le risque alpha de première espèce était égal à 5%.

## C. Résultats

### 1) Constitution de la population étudiée

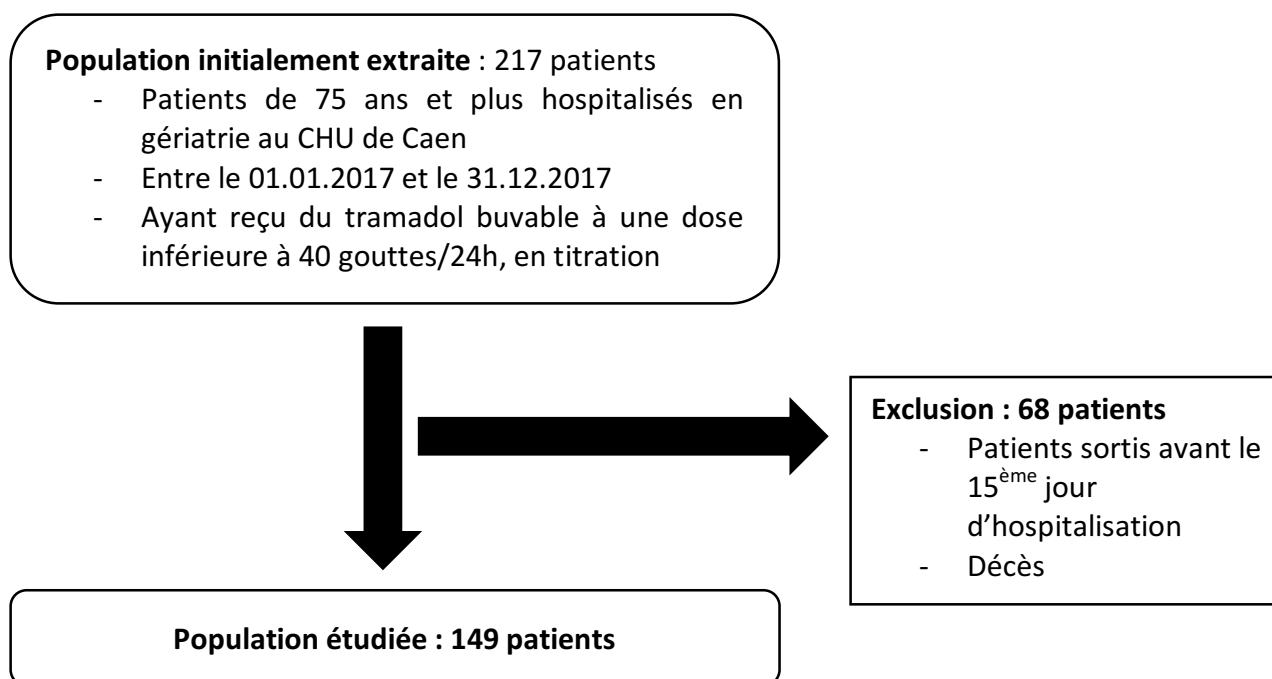


Figure 1 : Diagramme des flux

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2017, 217 patients ont été extraits selon les critères d'inclusion, dont 155 femmes et 62 hommes. Soixante-huit patients ont été exclus. Trois d'entre eux sont décédés, leur mort étant sans rapport avec la prescription de tramadol. Les 65 autres patients étaient sortis avant le 15<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, rendant impossible le suivi de la prescription en tramadol et de la survenue d'évènements intercurrents durant les 15 premiers jours.

Parmi les 65 patients sortis, 63 ont quitté le service avec le tramadol buvable à dose inférieure à 40 gouttes (soit inférieure à 100mg) par jour sur leur prescription de sortie et 2 sans cette prescription.

### 2) Population de l'étude

#### a) Caractéristiques et titration en tramadol

La population de l'étude était de 149 patients regroupant 43 hommes (29%) et 106 femmes (71%). L'âge moyen était de 88,5 ( $\pm$  5,51) ans. Les troubles cognitifs étaient présents chez 112 patients (75,2%). La poly-médication en concernait 95 (68,3%). Soixante-deux patients (41,6%) avaient dans leur traitement une molécule inhibitrice du CYP2D6 et 107 (71,8%) présentaient des interactions ou associations déconseillées entre leur traitement de fond et le tramadol.

L'étiologie douloureuse dominante était ostéo-articulaire ; elle représentait 63,8 % (95 patients) des types de douleurs. La douleur chronique concernait 69 patients (46,3%) et l'association douleur chronique et aiguë 28 personnes (18,8%).

L'ensemble des caractéristiques de la population étudiée, ainsi que les proportions de données manquantes, sont regroupés dans le tableau 1.

<b>Population de l'étude</b>	
<b>N = 149</b>	
<b>Données générales</b>	
Âge (années)	75 à 102
Âge moyen (écart-type)	88,5 (± 5,51)
Sexe	n (%)
Masculin	43 (29)
Féminin	106 (71)
<b>Données cliniques et biologiques</b>	
Troubles cognitifs	n (%)
Oui	112 (75,2)
Non	33 (22,1)
Données manquantes	4 (2,7)
Type de douleur	n (%)
Ostéo-articulaire et musculo-squelettique	95 (63,8)
Escarre, plaie, effraction cutanée	17 (11,4)
Origine vasculaire, ischémie	1 (0,7)
Douleur du cancer	5 (3,3)
Céphalée migraine	1 (0,7)
Douleur neuropathique	3 (2)
Spasticité, positionnement de membre	1 (0,7)
Douleur d'origine digestive	12 (8)
Autres	4 (2,7)
Données manquantes	10 (6,7)
Rythme de la douleur	n (%)
Chronique	69 (46,3)
Aiguë	41 (27,5)
Association chronique/aiguë	28 (18,8)
Données manquantes	11 (7,4)
CRP moyenne, en mg/L (écart-type)	45,1 (±65)
Statut nutritionnel	
Albuminémie corrigée moyenne, en g/L (écart-type)	36 (±4,71)
	n (%)
Dénutrition sévère	11 (7,4)

Dénutrition modérée	37 (24,8)
Pas de dénutrition	86 (57,7)
Données manquantes	15 (10,1)
Estimation de la fonction rénale	
DFG moyen, en ml/min/1,73m <sup>2</sup> (écart type)	60,7 (±21,6)
	n (%)
Légèrement diminuée ou normale	77 (51,7)
Insuffisance rénale modérée	52 (34,9)
Insuffisance rénale sévère	15 (10,1)
Insuffisance rénale terminale	3 (2)
Données manquantes	2 (1,3)
Bilan hépatique	
	n (%)
Normal	91 (61,1)
Perturbé	32 (21,5)
Données manquantes	26 (17,4)
<b>Données pharmacologiques</b>	
Poly-médication	
	n (%)
Oui	95 (63,8)
Non	54 (36,2)
Présence d'inhibiteur du CYP2D6	
	n (%)
Oui	62 (41,6)
Non	87 (58,4)
Interaction/Association déconseillées	
	n (%)
Oui	107 (71,8)
Non	42 (28,2)
Dose moyenne de tramadol, en gouttes/jour (écart-type)	
J1	11,5 (±7,05)
J7	19,1 (±7,90)
J15	17,5 (±7,54)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de l'étude

Les variables descriptives de la population étudiée ont été analysées afin de rechercher un lien entre l'âge des patients et l'albuminémie corrigée et le DFG (tableau 2). Une corrélation significative entre l'augmentation de l'âge et la diminution du DFG ( $p=0,011$ ) a été retrouvée.

	<b>Coefficient de corrélation (IC95%) pour âge</b>	<b>N</b>	<b>Valeur p*</b>
Alb corrigée	-0.0704 (-0.237; 0.100)	134	0,42
DFG	-0.208 (-0.358; -0.0478)	147	<b>0,011</b>

Tableau 2 : Mesure coefficient de corrélation entre l'âge et l'albuminémie corrigée et le DFG. \* significativité  $p<0,05$ .

La dose moyenne de tramadol à l'introduction (J1) dans la population étudiée était de 11,5 gouttes par jour (soit 28,8 mg par jour), répartie en plusieurs prises. La dose moyenne au quinzième jour était de 17,5 gouttes par jour (soit 43,8 mg par jour). La figure 2 représente l'évolution de la dose moyenne de tramadol par jour dans la population étudiée. Elle était croissante de façon progressive jusqu'à J7 où elle atteignait la dose maximale utilisée, à 19,1 gouttes par jour (soit 47,8 mg par jour).

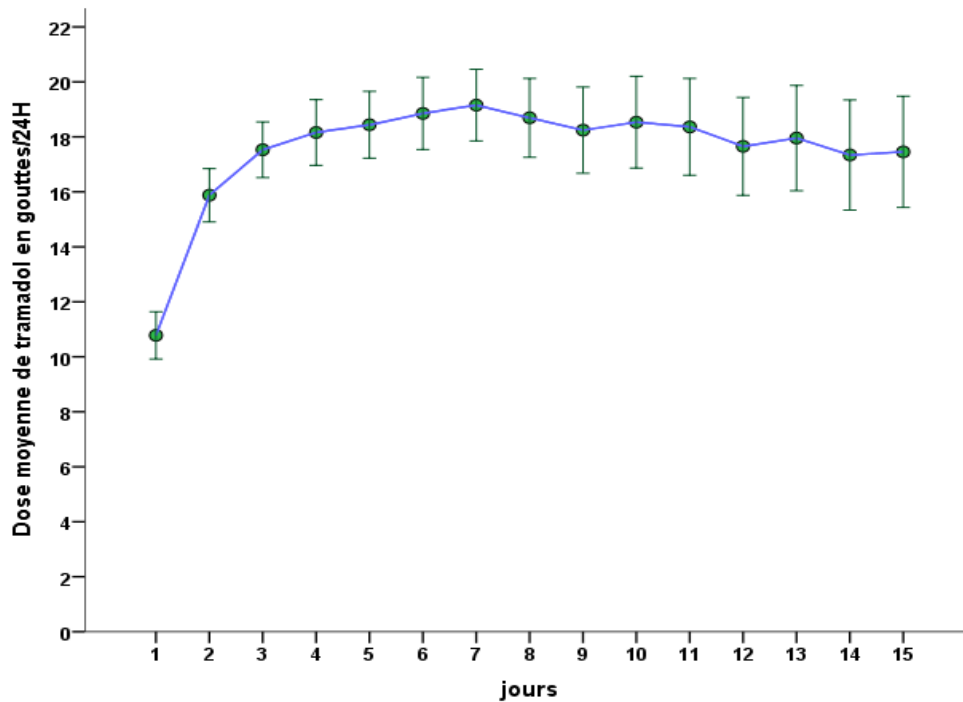


Figure 2 : Évolution de la dose moyenne de tramadol sur 15 jours

Un lien entre la dose choisie pour débiter le tramadol, l'âge et le DFG des patients a été recherché (tableau 3). Aucune association statistique significative n'a été retrouvée.

	<b>Coefficient de corrélation (IC95%) pour dose J1</b>	<b>N</b>	<b>Valeur p*</b>
Âge	-0.111 (-0.267; 0.0507)	149	0,18
DFG	-0.0136 (-0.175; 0.149)	147	0,87

Tableau 3 : Mesure du coefficient de corrélation entre la dose à J1 et l'âge et le DFG. \* significativité p<0,05

## b) Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer la sécurité du tramadol goutte à faible dose en titration. Dans la population étudiée, la proportion d'effets indésirables ayant motivé un arrêt du traitement était de 8,1%, ce qui correspondait à 12 patients. L'arrêt est survenu en moyenne à 5,2 ( $\pm 2,95$ ) jours. Les caractéristiques des patients sont regroupées dans le tableau 4. Parmi ces 12 patients, 11 (91,7%) étaient des femmes. La moitié d'entre eux avait une albuminémie corrigée inférieure ou égale à 30. Ils présentaient tous un antécédent de trouble cognitif et 8 d'entre eux (66,7%) avaient des douleurs ostéo-articulaires. La poly-médication concernait 7 d'entre eux (58,3%) et 10 (83,3%) présentaient des interactions entre leur traitement de fond et le tramadol.

<b>Population avec arrêt pour EIG</b>	
<b>N = 12 (8,1%)</b>	
<b>Données générales</b>	
Âge (années)	83 à 93
Âge moyen (écart-type)	88,4 ( $\pm 3,94$ )
Sexe	n (%)
Masculin	1 (8,3)
Féminin	11 (91,7)
<b>Données cliniques et biologiques</b>	
Troubles cognitifs	n (%)
Oui	12 (100)
Type de douleur	n (%)
Ostéo-articulaire et musculo-squelettique	8 (66,7)
Céphalée migraine	1 (8,3)
Autres	1 (8,3)
Données manquantes	2 (16,7)
Rythme de la douleur	n (%)
Chronique	5 (41,6)
Aiguë	2 (16,7)
Association chronique/aiguë	2 (16,7)
Données manquantes	3 (25)
CRP moyenne, en mg/L (écart-type)	39,6 ( $\pm 48,7$ )
Statut nutritionnel	
Albuminémie corrigée moyenne, en g/L (écart-type)	33,6 ( $\pm 3,79$ )
	n (%)
Dénutrition sévère	1 (8,3)
Dénutrition modérée	5 (41,7)



Pas de dénutrition	5 (41,7)
Données manquantes	1 (8,3)
Estimation de la fonction rénale	
DFG moyen, en ml/min/1,73m <sup>2</sup> (écart type)	62 (±26,2) n (%)
Légèrement diminuée ou normale	7 (58,3)
Insuffisance rénale modérée	2 (16,7)
Insuffisance rénale sévère	3 (25)
Bilan hépatique	
Normal	n (%) 12 (100)
<b>Données pharmacologiques</b>	
Poly-médication	
Oui	n (%) 7 (58,3)
Non	5 (41,7)
Présence d'inhibiteur du CYP2D6	
Oui	n (%) 8 (66,7)
Non	4 (33,3)
Interaction/Association déconseillées	
Oui	n (%) 10 (83,3)
Non	2 (16,7)
Dose moyenne J1, en gouttes/jour (écart type)	11,2 (±9,08)
Dose moyenne du jour d'arrêt, en gouttes/jour (écart-type)	18,3 (±11,7)

Tableau 4 : Caractéristiques de la population ayant présenté un EIG

Dans ce groupe de patients, 10 (83,4%) d'entre eux ont dû arrêter le traitement pour confusion/agitation, 1 patient pour somnolence et 1 patient pour trouble digestif à type de nausées/vomissements.

Le tableau 5 regroupe les EIG tels qu'ils ont été recueillis et leur classification selon le dictionnaire MedRA.

<b>Description des arrêts pour EIG</b>		
<b>N = 12</b>		
<b>Type d'EIG</b>	<b>Classification MedRA</b>	<b>n (%)</b>
Confusion/agitation	Effets psychiatriques	10 (83,4)
Somnolence	Affection du système nerveux	1 (8,3)
Nausées/vomissements	Affection du système digestif	1 (8,3)

Tableau 5 : Descriptions des différents effets indésirables

### 3) Analyse statistique univariée : Objectifs secondaires

#### a) Recherche de facteurs prédisposants à l'arrêt pour EIG

Un des objectifs secondaires était la recherche d'un ou plusieurs facteurs pouvant prédisposer à la survenue d'un arrêt pour EIG. Le tableau 6 regroupe les analyses statistiques univariées à la recherche de variables pouvant être liées à la survenue d'un arrêt pour EIG.

Cette analyse n'a pu identifier clairement de facteurs prédisposants à la survenue d'un EIG. En revanche, la comparaison des moyennes d'albuminémie corrigée et de présence de troubles cognitifs semblait tendre vers une association statistique (respectivement  $p=0,052$  et  $p=0,068$ ), avec une moyenne d'albuminémie corrigée plus basse et davantage de troubles cognitifs dans le groupe ayant arrêté le traitement pour EIG.

	Valeur p*
<b>Données générales</b>	
Âge moyen	0,967
Sexe	0,181
<b>Données cliniques et biologiques</b>	
Troubles cognitifs	0,068
Rythme de la douleur	1,000
CRP moyenne	0,976
Statut nutritionnel	0,257
Albuminémie corrigée moyenne	0,051
DFG moyen	0,613
Bilan hépatique	0,065
<b>Données pharmacologiques</b>	
Poly-médication	0,758
Présence d'inhibiteur du CYP2D6	0,076
Interaction/Associations déconseillées	0,511
Dose moyenne à J1 moyenne	0,380

Tableau 6 : Analyse univariée, recherche de facteurs prédisposants à l'arrêt pour EIG, test de Fisher, Mann-Whitney et Khi2. \* significativité  $p<0,05$

#### b) Arrêt pour insuffisance antalgique

Un des objectifs secondaires était d'observer la proportion d'arrêts pour insuffisance antalgique. Elle était de 11,4%, soit 17 patients. L'arrêt survenait en moyenne à 6,2 ( $\pm 3,96$ ) jours, à une dose moyenne de 11,5 ( $\pm 6,89$ ) gouttes. Treize d'entre eux (76,5%) étaient des femmes, plus de la moitié (52,9%) avait une insuffisance rénale modérée, 7 (41,2%) avaient dans leur traitement au moins un inhibiteur du CYP2D6, 11 (64,7%) présentaient des troubles cognitifs et la poly-médication en concernait 6 (35,3%). Leurs caractéristiques sont regroupées dans le tableau 7. Une grande majorité de ces patients présentaient des douleurs ostéo-articulaires (76,5%).

**Population avec arrêt pour insuffisance antalgique**  
**N = 17 (11,4%)**

**Données générales**

Âge (années)	79 à 99
Âge, moyenne (écart-type)	88,9 (±5,19)
Sexe	n (%)
Masculin	4 (23,5)
Féminin	13 (76,5)

**Données cliniques et biologiques**

Troubles cognitifs	n (%)
Oui	11 (64,7)
Non	4 (23,5)
Données manquantes	2 (11,8)
Type de douleur	n (%)
Ostéo-articulaire et musculo-squelettique	13 (76,5)
Douleur du cancer	3 (17,6)
Données manquantes	1 (5,9)
Rythme de la douleur	n (%)
Chronique	4 (23,5)
Aiguë	2 (11,8)
Association chronique/aiguë	9 (52,9)
Données manquantes	2 (11,8)
CRP, moyenne, en mg/L (écart-type)	44,7 (±43,9)
Statut nutritionnel	
Albuminémie corrigée moyenne, en g/L (écart-type)	35,5 (±4,08)
	n (%)
Dénutrition sévère	1 (5,9)
Dénutrition modérée	5 (29,4)
Pas de dénutrition	8 (47,1)
Données manquantes	3 (17,6)
Estimation de la fonction rénale	
DFG moyen, en ml/min/1,73m <sup>2</sup> (écart-type)	59,8 (±18,9)
	n (%)
Légèrement diminuée ou normale	7 (41,2)
Insuffisance rénale modérée	9 (52,9)
Données manquantes	1 (5,9)
Bilan hépatique	n (%)
Normal	9 (53)
Perturbé	4 (23,5)
Données manquantes	4 (23,5)

<b>Données pharmacologiques</b>	
Poly-médication	n (%)
Oui	6 (35,3)
Non	11 (64,7)
Présence d'inhibiteur du CYP2D6	n (%)
Oui	7 (41,2)
Non	10 (58,8)
Interaction/Association déconseillées	n (%)
Oui	9 (53)
Non	8 (47)
Dose moyenne J1, en gouttes/jour (écart type)	10,1 (±7,76)
Dose moyenne du jour d'arrêt, en gouttes/jour (écart-type)	11,5 (±6,89)

Tableau 7 : Caractéristiques de la population ayant présenté un arrêt du tramadol pour insuffisance antalgique

### c) Facteurs prédisposants à l'arrêt pour insuffisance antalgique

Une analyse statistique univariée a été effectuée dans le groupe de patients ayant stoppé le traitement pour insuffisance de soulagement de leur douleur afin de rechercher des facteurs prédisposants (tableau 8).

La recherche d'association entre insuffisance antalgique et présence d'inhibiteur du CYP2D6 n'a pas retrouvé de lien ( $p=1,000$ ).

En revanche, davantage de patients souffraient d'une association de douleurs chroniques et aiguës dans le groupe avec arrêt pour insuffisance antalgique par rapport au reste de la population ( $p= 0,001$ ). La poly-médication concernait significativement moins de patients dans le groupe avec arrêt pour insuffisance antalgique (35,3%) que dans le reste de la population étudiée (67,4%), avec  $p=0,015$

	<b>Valeur p*</b>
<b>Données générales</b>	
Âge moyen	0,790
Sexe	0,779
<b>Données cliniques et biologiques</b>	
Troubles cognitifs	0,747
Rythme de la douleur	<b>0,001</b>
CRP moyenne	0,332
Statut nutritionnel	0,814
Albuminémie corrigée moyenne	0,646
DFG moyen (écart-type)	0,670
Bilan hépatique	0,740

<b>Données pharmacologiques</b>	
Poly-médication	<b>0,015</b>
Présence d'inhibiteur du CYP2D6	1,000
Interactions/Associations déconseillées	0,086
Dose moyenne à J1 (écart-type)	0,120

Tableau 8 : Analyse univariée, recherche de facteurs prédisposants à l'arrêt pour insuffisance antalgique, test de Fisher, Mann-Whitney et Khi2. \* significativité  $p < 0,05$

#### 4) Nombre total d'arrêts

Au total, 29 patients sur 149 ont dû arrêter le traitement, quel que soit le motif, durant les 15 premiers jours de prescription (19,4%), soit près d'un patient sur 5, ce qui concerne 13,6% de la population initiale avant exclusion des patients sortis.

## D. Discussion

Cette étude rétrospective, bien que réalisée sur un effectif très limité et sur une population particulièrement vulnérable, pourrait confirmer que le tramadol buvable administré en titration est une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge de la douleur chez les sujets âgés en milieu médicalisé.

### 1) Caractéristiques de la population

La population de notre étude était fragile et vulnérable, puisqu'il s'agissait d'une population de patients hospitalisés ou institutionnalisés en service de gériatrie, particulièrement âgée. La moyenne d'âge était de 88,5 ( $\pm$  5,51) ans, 71% (n=106) étaient des femmes et 75,2% (n=112) présentaient des troubles cognitifs. Les patients inclus avaient sur certains aspects des caractéristiques proches des personnes âgées vivant en EHPAD. En effet, 68% des plus de 75 ans vivant en EHPAD présentent des troubles cognitifs contre 18% chez ceux vivant à domicile (68). Les femmes y sont majoritaires (78%) et l'âge moyen des résidents est de 86 ans (69). Dans la population générale, la prévalence des troubles cognitifs varie selon les sources de 6,4% (70) pour les 65 ans et plus, à 25 % (71,72) chez les plus de 80 ans.

Concernant les douleurs, 63,8% (n=95) de notre population présentait des douleurs d'origine ostéo-articulaire. Les douleurs étaient chroniques chez 69 patients (46,3%). L'intrication de douleurs aiguës et chroniques était présente chez 18,8% des personnes étudiées. Dans la population générale des plus de 75 ans, on retrouve également les douleurs ostéo-articulaires en proportion plus importante que les autres types de douleur (1). L'arthrose est une des causes de douleur ostéo-articulaire les plus présentes chez les personnes âgées. Elle touche plus d'un tiers des plus de 85 ans (2). Elle est responsable de douleurs chroniques, mais aussi de phases de douleurs aiguës, constituant alors des douleurs complexes à évaluer et à soulager. L'impact psycho-social de ces douleurs est également à prendre en compte dans la prise en charge globale de ces douleurs.

La poly-médication était plus présente dans la population de notre étude que dans les données de la littérature. La prévalence dans cette dernière varie selon les études de 27 à 40% (66), à 51% au-delà de 80 ans (73). Elle était de 63,8% dans notre cas. La poly-médication augmente avec l'âge (43) sachant que plus le nombre de médicaments est grand, plus le risque de recevoir des traitements potentiellement inappropriés augmente (49). L'étude de Thevelin et al. (41) explique que le risque d'hospitalisation augmente avec les prescriptions inappropriées chez les sujets âgés selon les critères STOPP/START.

Concernant la fonction rénale, on retrouve dans la littérature une diminution de la filtration glomérulaire avec l'âge (35). Elle diminuerait progressivement de façon physiologique jusqu'à 80ml/mn/1,73m<sup>2</sup> sans être pour autant responsable de troubles particuliers (35). Dans une étude incluant un grand nombre de patients de plus de 75 ans et tenant compte des pathologies associées, on constate que le DFG décroît en fonction de l'âge et des comorbidités associées (36). Ce lien était également présent dans notre population. L'altération de la fonction rénale peut engendrer un allongement de la durée d'élimination de certains traitements, notamment des opioïdes. Les personnes âgées sont alors plus concernées par le risque d'accumulation de médicaments d'élimination rénale (34). La poly-

médication croissante chez les sujets âgés, associée à l'altération de la fonction rénale, augmente le risque de survenue d'effets indésirables (34,39).

Concernant l'état nutritionnel, le poids n'a pas été recueilli dans notre étude, par manque de fiabilité de cette donnée. En effet, elle n'était pas relevée de façon systématique à l'entrée dans les services ou à l'introduction du traitement et parfois, il s'agissait d'un recueil oral auprès du patient. En revanche, l'état nutritionnel du sujet âgé est une donnée importante en gériatrie. Il a donc été évalué à l'aide de l'un des marqueurs de nutrition, l'albuminémie corrigée (63,64), tenant compte de la CRP. Cependant, il ne s'agit pas d'une évaluation suffisante. En effet, la dénutrition du sujet âgé englobe plusieurs critères diagnostiques : la perte de poids dans les 6 mois précédents, l'albuminémie corrigée, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le test Mini Nutritional Assessment (MNA) (63). Sur l'unique critère de l'albuminémie corrigée, notre population ne peut pas être considérée comme dénutrie avec une moyenne à 36 ( $\pm 4,71$ ) g/L, où le diagnostic de dénutrition de l'HAS retient une albuminémie inférieure à 35 g/L.

Dans l'ensemble, ces différentes constatations appuient le caractère vulnérable de la population de notre étude auxquelles s'ajoute l'hospitalisation pour une problématique aigüe.

## 2) Titration du tramadol

Dans notre centre, le protocole de titration mis en place tient compte du poids et de la fonction rénale du patient pour choisir la dose de tramadol (cf Annexes). Le protocole pouvait s'avérer difficile à respecter du fait du manque d'information et de fiabilité concernant le poids d'une partie de la population, raison pour laquelle cette donnée n'a pas été retenue dans notre étude. La posologie de tramadol choisie au premier jour de prescription n'était pas statistiquement liée aux caractéristiques des patients. En effet, l'âge et la fonction rénale n'étaient pas liés statistiquement à la posologie de départ (respectivement :  $p = 0,180$  et  $p = 0,870$ ). Cette dernière n'avait pas non plus de lien avec la survenue d'un arrêt pour EIG ( $p = 0,380$ ) ou pour insuffisance antalgique ( $p = 0,120$ ).

Le principe de la titration était bien visible durant les premiers jours de prescription, la dose augmentant de façon progressive pour atteindre son maximum au septième jour. Ce plateau à 7 jours suggère une efficacité antalgique satisfaisante. Cependant, la dose moyenne tendait à diminuer légèrement les jours suivant le 7<sup>ème</sup> jour. Cette légère diminution pourrait s'expliquer par l'apparition de signes précurseurs d'EIG poussant le clinicien à diminuer légèrement la dose pour les contrôler. Mais aucune donnée pouvant expliquer cette légère diminution n'était renseignée dans les dossiers médicaux. De manière inattendue, cette dose monte de jour en jour jusqu'à J7 dans notre étude, alors que dans le protocole du centre, il n'y a pas lieu d'augmenter tous les jours mais de respecter des paliers entre les augmentations. Le principe du « start low » est respecté, mais le « go slow » pourrait être insuffisamment suivi.

## 3) Total d'arrêts et patients sortis de l'étude

Au total, tout type d'arrêts confondu, 29 patients ont arrêté le tramadol soit pour apparition d'un EIG soit pour insuffisance antalgique. Cela représente 19,4%, soit près d'un

patient sur 5. Soixante-cinq patients ont quitté le service, dont 63 avec le tramadol buvable sur l'ordonnance de sortie. Ceci suggère qu'à ce moment le traitement était adéquat à la prise en charge de leur douleur. En revanche, il n'est pas possible de conclure sur la survenue ou non d'EIG au-delà de leurs sorties, d'où leur exclusion de l'étude. L'état de la prescription au-delà de la sortie d'hospitalisation n'a en effet pas été recherché dans notre étude. Dans l'hypothèse où le traitement serait resté bien supporté et efficace chez ces patients, la proportion totale d'arrêts serait de 13,6%.

#### 4) La sécurité du tramadol

L'arrêt du tramadol pour EIG a concerné 12 patients de l'étude, soit 8,1%. Les arrêts pour EIG sont survenus en moyenne à 5,2 jours. Concernant cette donnée, notre étude est comparable à celle de Tagarro et al. (59), étude prospective comparative observationnelle, dans laquelle le délai d'apparition des effets indésirables était de presque 5 jours, sans différence significative selon la posologie de tramadol administrée, ce qui se rapproche de notre étude.

Ces 12 patients présentaient un trouble cognitif. Dix (83,4%) d'entre eux ont présenté comme EIG une confusion ou une agitation, 1 (8,3%) une somnolence et 1 (8,3%) des nausées. Il s'agit d'effets indésirables connus du tramadol, fréquemment rapportés dans les CRPV (11). En revanche, la posologie de tramadol, pourtant liée en partie à la survenue d'effets indésirables, n'est pas suffisamment précisée dans les rapports de pharmacovigilance. Les 12 EIG de notre étude n'ont pas fait l'objet de déclaration au CRPV concerné.

Dans notre étude, les doses étaient augmentées progressivement, ce qui limite la survenue d'effets indésirables selon certaines données de la littérature (48,49) tout en conservant une efficacité satisfaisante (58,59). Dans l'étude de Tagarro et al. (59), il existe une proportion significativement plus faible ( $p=0,001$ ) d'interruption du tramadol pour effets indésirables dans le groupe de patients ayant d'abord reçu du tramadol 50mg puis 100mg avec augmentation progressive par rapport au groupe recevant d'emblée du tramadol 100mg. Le fait que la titration, dans notre étude, soit continue de J1 à J7 alors que le protocole de notre centre propose des paliers de 48h à dose identique avant une nouvelle augmentation, pourrait expliquer en partie la survenue d'EIG. Certaines données de la littérature vont dans ce sens. En effet, dans l'étude de Ruoff GE (60), la titration progressive réduit le nombre d'abandon du tramadol par les patients du fait du nombre moins important d'effets indésirables. De même, l'étude de Petrone et al. (58), étude multicentrique randomisée en double aveugle, mettait en évidence une diminution de la fréquence des effets indésirables avec une titration plus lente. L'augmentation continue de la dose dans notre étude pourrait avoir eu un rôle dans la survenue d'EIG.

Dans un contexte d'hospitalisation pour un problème aigu, il existe aussi d'autres facteurs prédisposants à l'apparition ou la majoration d'un état confusionnel : l'existence de troubles cognitifs sous-jacents, un âge avancé, une anesthésie (74), le changement de lieu de vie, l'hospitalisation en elle-même (74), toute affection aiguë (douleur non soulagée, fièvre, rétention d'urine, troubles intestinaux...) (57), la poly-médication et les interactions médicamenteuses (34). De ce fait, l'imputabilité du tramadol dans la survenue des EIG pourrait donc être discutable dans certains cas car elle a pu être difficile à établir durant



l'hospitalisation par le clinicien. Ce type d'EIG peut en effet survenir même avec des posologies faibles de tramadol mais d'autres facteurs ont donc pu également être impliqués dans la survenue de la confusion. Ceci d'autant plus que la résolution de l'EIG à l'arrêt du tramadol et le retour à l'état antérieur du patient n'étaient pas spécifiquement notifiés dans les dossiers médicaux des patients concernés.

Chez 10 des 12 patients ayant présenté un EIG, il existait des interactions entre le tramadol et le traitement de fond. La poly-médication concernait 7 d'entre eux (58,3%). Il existe plusieurs références de prescriptions inappropriées chez les sujets âgés (43,44,46). Les critères STOPP/START présentent l'avantage d'être disponibles sous forme d'outil informatisé à destination des professionnels de santé depuis 2015. Ils ont été validés par la méthode DELPHI en réunissant différents experts. Concernant le tramadol, une alerte met en avant le risque de constipation, avec intérêt de mise en place d'un laxatif, et rappelle l'échelle OMS des antalgiques. Les critères de BEERS (43), réévalués en 2019, insistent sur les risques d'hyponatrémie et ceux liés à son usage chez les patients âgés avec une fonction rénale altérée.

De façon générale, peu d'études s'intéressent à la sécurité d'un médicament sur les personnes âgées : les essais cliniques n'incluent pas souvent les personnes de plus de 75 ans ainsi que les personnes poly-pathologiques et/ou poly-médiquées (38,50). Pourtant la poly-médication est importante dans cette tranche d'âge et les opioïdes contribuent à l'augmentation de celle-ci. En effet, l'étude de Gerlach et al., qui analyse les données d'une enquête nationale auprès des médecins en ambulatoire aux États-Unis, montre que la poly-médication incluant des antalgiques opioïdes est passée de 69,6% à 76,2% ( $p=0,01$ ) entre 2004 et 2013. En association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central, notamment les benzodiazépines, ils peuvent parfois conduire au décès des patients (42). Bien qu'augmentant les risques de la poly-médication, cette croissance de prescriptions d'opioïdes pourrait aussi traduire une meilleure prise en compte de la douleur des patients par les médecins, conduisant donc à une augmentation de la prescription d'antalgiques.

Concernant précisément la sécurité du tramadol chez la personne âgée, il n'existe que peu d'études, et encore moins en titration. L'étude prospective contrôlée de Likar et al. (1) n'avait pas retrouvé de différence d'incidence des EIG selon les groupes d'âge des patients, suggérant donc une sécurité assez semblable indépendante de l'âge du patient, avec une probabilité similaire de survenue d'EIG. Dans cette étude, les doses de tramadol utilisées étaient plus faibles chez les sujets plus âgés, mais les concentrations sériques retrouvées dans chaque groupe d'âge n'étaient pas significativement différentes, suggérant donc une exposition au métabolite actif similaire. Dans notre étude, l'âge n'était pas statistiquement lié à la survenue d'un arrêt pour EIG ( $p=0,967$ ). Cependant, la population était déjà très âgée, avec une fourchette d'âge étroite, ce qui ne permet pas de conclure à l'absence de lien entre âge et survenue d'un arrêt pour EIG.

La fréquence des EIG restait acceptable compte-tenu de la vulnérabilité de la population, puisque 137 patients (91,9%) n'ont pas présenté d'EIG durant les 15 premiers jours de traitement. Dans la littérature on retrouve des chiffres hétérogènes concernant la fréquence des effets indésirables pouvant se trouver dans la fourchette de 1% (56) à 46% (58). Cependant, le type d'effets indésirables observé dans ces différentes études diffère : mineur,

majeur, motivant l'arrêt du traitement par un médecin ou par le patient lui-même, ou ne motivant pas l'arrêt du traitement. Les modalités de recueil des effets indésirables peuvent aussi être différentes : déclaration du patient ou de son entourage, constatation par le prescripteur ou par un autre médecin que le prescripteur. Les populations étudiées sont souvent plus jeunes que celle de notre étude (dès 18 ans (55)) et les doses de tramadol plus élevées (jusqu'à 400mg , voire 600 mg (55)). L'étude de Crossman et al. (56) résume des données de pharmacovigilance à partir de plusieurs études aux méthodologies diverses qui objectivaient une incidence des effets indésirables pour le tramadol entre 1 et 7%. Mais elle s'intéressait à des posologies plus élevées et à diverses galéniques du tramadol, y compris intra-veineuse. Les patients étudiés étaient moins âgés que dans notre étude. L'étude de Petrone et al. (58), s'intéressant à des patients de 19 à 88 ans, retrouvait une proportion d'effets indésirables variant de 22,2% à 46,3% selon la rapidité d'augmentation de la dose de tramadol. De par ces différences, il n'était pas possible de comparer notre proportion d'EIG aux chiffres de la littérature.

Dans notre étude, seuls les EIG ayant entraîné un arrêt du traitement ont pu être retrouvés ; le recueil rétrospectif ne permettait pas de retrouver de façon fiable les effets indésirables ne motivant pas l'arrêt du tramadol. De ce fait, ces derniers, par exemple la présence de vertiges ou constipation (effets indésirables fréquents du tramadol) (2,56) n'ont pas pu être relevés. Pourtant, ils ont pu conduire à une augmentation de la durée d'hospitalisation, voire à la mise en place de nouveaux médicaments pour les contrer. De plus, dans un contexte ambulatoire, un sujet pourrait décider d'arrêter le traitement pour ces motifs, en cas de nausées ou de vertiges débutants par exemple (2). Dans le contexte hospitalier, prescription et délivrance du traitement sont réalisées par le personnel hospitalier. La décision de poursuivre le traitement appartenait en grande partie au prescripteur. Cependant, il peut exister différents freins à l'arrêt de prescriptions médicamenteuses de la part des médecins comme celui de stopper un médicament débuté par un collègue, la peur de contrarier un patient et sa famille. (75)

Concernant les données pharmacologiques, plusieurs génotypes du CYP2D6 existent dans la population conduisant à différentes classes de métaboliseurs pour le tramadol : lents, intermédiaires, extensifs et rapides voire ultra-rapides. Les métaboliseurs rapides et ultra-rapides présentent au moins deux copies de l'allèle fonctionnel pour le CYP2D6, entraînant une métabolisation plus importante du tramadol en ODT. Ce métabolite actif est responsable de l'activité antalgique mais aussi des effets secondaires du traitement. Les métaboliseurs rapides peuvent donc avoir une meilleure analgésie mais également davantage d'effets indésirables. En effet, il existe chez eux une augmentation de la concentration du ODT (25). Leur proportion varie selon les sources de 3 à 10% dans la population caucasienne (19,20,22,24). Il se peut alors qu'une partie des patients de notre étude avec un EIG s'intègre dans cette proportion de génotype. Des études suggèrent qu'il pourrait être utile de connaître ces différences génétiques chez le patient, par une analyse de pharmacogénétique, lors de la prescription de substrat du CYP2D6 (19–21).

Le tramadol peut aussi être responsable d'effets biologiques faisant l'objet de déclarations de pharmacovigilance (11), tels que l'hyponatrémie (76), l'hypoglycémie (77) ou la perturbation de l'INR (78). Ces perturbations peuvent se traduire cliniquement par des vertiges, des malaises, des chutes, des épisodes de confusion, des hémorragies. Concernant

l'hyponatrémie, le risque de sa survenue avec le tramadol a été mis en avant dans la dernière mise à jour des critères de Beers en 2019 (43). Il y est conseillé la surveillance du dosage biologique de la natrémie après introduction du tramadol chez les sujets âgés. Le tramadol est commercialisé depuis la fin des années 90 en France et l'ajout du risque d'hyponatrémie au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) date de 2012, suite à la commission nationale de pharmacovigilance de l'ANSM. Même si ces différents effets ne conduisent pas forcément à un arrêt du traitement, ces perturbations peuvent passer inaperçues et avoir des conséquences graves (hémorragies, chutes, troubles de conscience...) pour le patient. L'hyponatrémie peut être à l'origine de troubles neurologiques ou psychiatriques, comme la confusion. Ces données biologiques n'ont pas été recueillies dans notre étude du fait de leurs renseignements trop aléatoires. En revanche, dans un contexte prospectif, il faudrait s'y intéresser en les surveillant de façon régulière.

### 5) Facteurs prédisposants à la survenue d'un EIG

La recherche de facteurs pouvant être liés aux arrêts pour effets indésirables n'a pas permis de retrouver d'associations statistiquement significatives. Nous avons notamment recherché un lien entre une altération de la fonction rénale et la survenue d'effets indésirables. Aucun lien n'a pu être établi. Compte-tenu des petits effectifs, notamment dans le groupe d'arrêt pour EIG, notre étude n'est pas assez puissante pour identifier certains facteurs prédisposants aux EIG.

L'albuminémie corrigée tendait à être statistiquement inférieure dans le groupe avec arrêt pour EIG ( $p=0,051$ ). Pourtant, le tramadol ne se lie qu'à 20% aux protéines plasmatiques (14). L'albuminémie étant un des marqueurs de l'état nutritionnel des patients, ces constatations pourraient permettre d'émettre l'hypothèse que le sujet dénutri serait davantage susceptible à la survenue d'un EIG qu'un sujet non dénutri. Le protocole d'administration du tramadol en titration au sein du centre hospitalier tient compte d'un autre marqueur de l'état nutritionnel : le poids. Une étude complémentaire rigoureuse à la recherche d'un lien statistique entre survenue d'un EIG au tramadol en titration et altération de l'état nutritionnel global du patient, s'appuyant sur la définition de l'HAS (63), pourrait être une piste à l'élaboration d'un protocole de titration plus adapté par la suite.

### 6) Insuffisance antalgique sous tramadol

Dans notre étude, 17 patients (11,4%) ont arrêté le tramadol pour insuffisance de soulagement de leur douleur, en moyenne à  $6,2 (\pm 3,96)$  jours de prescription. Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces arrêts.

Dans la littérature, 5 à 10% de la population caucasienne a un génotype de métaboliseur lent pour le CYP2D6 (12,20–22) Il existe alors une moindre métabolisation du tramadol. Certains arrêts pour insuffisance antalgique pourraient être liés à la présence de métaboliseurs lents parmi les patients concernés. En ce sens, la présence ou non de molécules inhibitrices du CYP2D6 dans le traitement de fond a été recherchée. Elles peuvent également entraîner un défaut de métabolisation du tramadol. Parmi les arrêts pour insuffisance antalgique, 7 patients (41,2%) avaient dans leur traitement de fond au moins un inhibiteur du CYP2D6, une proportion comparable à celle dans la population globale de l'étude ; aucune association statistique ( $p=1$ ) n'a donc été retrouvée. Il reste néanmoins possible que ces

molécules inhibitrices aient pu avoir un rôle dans le défaut de soulagement de certaines douleurs (21). Les petits effectifs de ce groupe ne rendaient pas possible la recherche fiable de facteurs prédisposants à ce type d'arrêt.

Les patients ayant présenté un défaut d'antalgie avaient statistiquement plus de douleurs associant une composante aiguë et chronique que le reste des patients de l'étude ( $p=0,001$ ). En effet, ce type de douleur associée s'avère plus difficile à soulager du fait de plusieurs facteurs comme : son impact social et psychologique, l'intrication fréquente de composante neuropathique et nociceptive, le contexte hospitalier. Leur prise en charge est donc plus complexe et ne se réduit pas qu'à une approche médicamenteuse (8). D'autant plus que le patient n'est pas dans son environnement de vie habituel et que l'hospitalisation engendre des douleurs, notamment en lien avec les soins, le décubitus... Le choix des traitements s'avère alors plus compliqué et conduit à des échecs thérapeutiques, notamment des opioïdes (7), obligeant la modification du traitement initialement entrepris et l'adaptation fréquente de la prise en charge de façon individualisée. Dans l'étude de Oude Engberink et al., les médecins généralistes accordent de plus en plus d'importance aux interventions non médicamenteuses dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée, comme par exemple la kinésithérapie, une meilleure écoute des plaintes, un maintien de l'autonomie et du lien social (8).

## 7) Forces et limites

L'étude rétrospective permettait d'avoir une vision pragmatique en pratique clinique de la sécurité du tramadol à faible dose, d'autant plus qu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'études interventionnelles sur de grands effectifs dans des conditions similaires. Cette étude rétrospective sur un effectif limité incluait une population particulièrement vulnérable, en milieu hospitalier, non représentative de la population de personnes âgées autonomes à domicile. Les caractéristiques de nos patients se rapprochent davantage des personnes âgées institutionnalisées, en situation de problématique douloureuse aiguë, avec ou sans douleur chronique associée. Les résultats ne sont donc pas applicables à l'ensemble des personnes âgées rencontrées en médecine générale, mais plutôt à une partie d'entre eux.

Le recueil rétrospectif entraînait en lui-même une perte d'information par la présence de données manquantes. De plus, il n'a été effectué que par l'auteur, sans relecture ni double recueil, ce qui peut conduire à un biais d'information.

Un biais de classification a pu aussi se produire : une erreur d'appréciation du clinicien, d'autant plus que la population était très fragile, a pu aboutir à un mauvais classement d'un patient : imputabilité d'un EIG au tramadol trop rapidement conclue (les causes d'épisodes confusionnels étant multiples) ou à l'inverse un EIG non relevé, attribué à l'état général déjà altéré d'un patient, à une comorbidité ou à un autre traitement.

L'exclusion des patients sortis du service permettait de limiter le biais de sélection ; sortis plus précocement du service, ces patients pouvaient être moins vulnérables et moins concernés par la poly-médication. Les données de suivi de ces patients sortis du milieu hospitalier seraient intéressantes pour des études ultérieures, notamment sur la faisabilité de la titration du tramadol à domicile, sur la compréhension du patient sur son traitement et sur la sécurité de ce médicament dans leur milieu de vie habituel.

Du fait de l'effectif restreint, lié au caractère monocentrique de l'étude, au nombre de données manquantes et au recueil rétrospectif, la réalisation d'une analyse multivariée n'était pas pertinente. Par conséquent, nous n'avons donc pas pu identifier de potentiels facteurs de confusion dans notre étude. L'orientation vers de potentiels facteurs prédisposants serait donc à confirmer. Ceci dit, ce type d'étude représente une approche exploratoire intéressante et une étape préliminaire importante à la mise en place d'études plus robustes.

## E. Ouverture et Conclusion

La vigilance quant à l'utilisation des antalgiques opioïdes chez les personnes âgées est justifiée, d'autant plus quand cette population est vulnérable. Cependant, une évaluation constante des traitements mis en place et une adaptation régulière permettent d'identifier les événements indésirables et de prendre des mesures correctives. Le prescripteur doit réévaluer sans cesse la balance bénéfice-risque des traitements mis en place et veiller à l'adéquation de l'ordonnance du patient dans son ensemble, ceci afin de limiter la polymédication des personnes âgées et ses conséquences.

Le tramadol buvable administré en titration fait partie des options thérapeutiques intéressantes de la prise en charge antalgique chez les sujets âgés. La possibilité de l'utiliser à faible dose avec une augmentation prudente et progressive pourrait conduire à une meilleure sécurité. En revanche, la prise en charge des douleurs chroniques avec ou sans composante aiguë associée s'avère complexe, tant dans leur compréhension que dans leur traitement. La mise en place de mesures non médicamenteuses pourrait être une option complémentaire à leurs soulagements.

La titration du tramadol en milieu médicalisé permet une surveillance rapprochée du traitement. Cette surveillance n'est pas la même chez un patient vivant à domicile. Une titration en autonomie du patient à son domicile sous-entend une parfaite compréhension de son ordonnance et des capacités pour détecter d'éventuels effets indésirables. L'intervention d'une tierce personne à domicile, pour aider le patient, évaluer le soulagement de la douleur et limiter les erreurs de prises, est importante chez ces patients vulnérables.

Cette étude est une approche exploratoire importante pour évaluer la sécurité du tramadol. Elle ouvre des perspectives à des études sur de plus grands effectifs afin d'identifier des facteurs de risques de mauvaise tolérance du tramadol.

Une étude prospective permettrait d'envisager des recommandations de bonne pratique pour l'usage du tramadol buvable dans cette population gériatrique vulnérable. L'établissement d'un protocole de titration en tramadol basé sur l'état nutritionnel global du patient pourrait être une piste. La famille des opiacés restant une famille d'antalgique crainte par les prescripteurs, notamment chez des patients âgés fragiles. Des conseils d'utilisation validés seraient utiles et rassurants pour les médecins prescripteurs. Les opiacés ont aussi une connotation péjorative chez une partie de la population et l'éducation de celle-ci est primordiale dans l'utilisation de ces médicaments. Aucun traitement ne peut être dépourvu d'effets indésirables.

## F. BIBLIOGRAPHIE

1. Likar R, Wittels M, Molnar M, Kager I, Ziervogel G, Sittl R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: A prospective, age-group-controlled study. *Clin Ther.* déc 2006;28(12):2022-39.
2. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Collab.* 2009;33.
3. Fitzcharles M-A, Lussier D, Shir Y. Management of Chronic Arthritis Pain in the Elderly: *Drugs Aging.* juin 2010;27(6):471-90.
4. Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):226-9.
5. Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Pharmacotherapeutic Management of Pain with a Focus Directed at the Geriatric Patient. *Rheum Dis Clin N Am.* févr 2007;33(1):1-31.
6. Boureau F, Doubrère JF. Le concept de douleur. Du symptôme au syndrome. *Douleur Analgésie.* mars 1988;1(1):11-7.
7. Trescot A, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain. *Pain Physician.* 2008;(11).
8. Oude Engberink A, Lognos B, Badin M, Carbonnel F, Lalau M, Blain H, et al. Prise en charge de la douleur des personnes âgées en soins primaires : l'ouverture vers les interventions non médicamenteuses. Analyse qualitative de l'expérience des médecins généralistes. *Presse Médicale.* déc 2016;45(12):377-87.
9. Bertin Ph, Corruble E, Derumeaux G, Falissard B, Hanon O, Pinget M, et al. The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and over in France: the S.AGES cohort. Baseline data. *J Nutr Health Aging.* oct 2013;17(8):681-6.
10. ANSM. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. févr 2019;
11. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc J-L. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France. *Thérapie.* mars 2013;68(2):77-84.
12. Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen. Bulletin de Pharmacovigilance de Basse Normandie. sept 2009;(11).
13. Brocard A, Silva SD, Giroud M, Putot A, Manckoundia P. Survey of the prescription of step-2 analgesics in persons aged 75 years and older in general practitioners. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement.* déc 2017;(4):383-393.
14. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs.* 1997;53(2):18-24.
15. Bamigbade T, Langford R. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev.* oct 1998;5(3):155-82.
16. Lussier D, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. *Pharmacol Pain IASP Press.* 2010;27-40.
17. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Neuromuscular Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* juin 2017 [cité 7 janv 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003726.pub4>
18. Auret K, Schug SA. Underutilisation of Opioids in Elderly Patients with Chronic Pain: Approaches to Correcting the Problem. *Drugs Aging.* 2005;22(8):641-54.
19. Hua Gan S, Ismail R, Adnan WAW, Zulmi W. Impact of CYP2D6 Genetic Polymorphism on Tramadol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Mol Diagn Ther.* mai 2007;11(3):171-81.
20. Dagostino C, Allegri M, Napolioni V, D'Agnelli S, Bignami E, Mutti A, et al. CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: results from a retrospective study in an Italian cohort. *Pharmacogenomics Pers Med.* oct 2018;11:179-91.
21. Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics Pers Med.* août 2012;73-87.

22. Jörn L, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther.* 2009;124:168-84.
23. Capriz F, Chapiro S, David L, Floccia M, Guillaumé C, Morel V, et al. Consensus multidisciplinaire d'experts en douleur et gériatrie : utilisation des antalgiques dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée (hors anesthésie). *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* oct 2017;18(5):234-47.
24. Frank D, Jaehde U, Fuhr U. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping. *Eur J Clin Pharmacol.* 8 mars 2007;63(4):321-33.
25. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Lorient M-A, Broly F, et al. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. *PEDIATRICS.* mars 2015;135(3):753-5.
26. Desmeules J, Biollaz J, Bonnabry P. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. *Pharma-Flash.* 2002;29(4):13-6.
27. Desmeules J, Biollaz J, Bonnabry P. Importance des cytochromes P450: pharmacogénétique et interactions médicamenteuses. *Pharma-Flash.* 2010;37(2).
28. Lewis DFV, Eddershaw PJ, Goldfarb PS, Tarbit MH. Molecular modelling of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) based on an alignment with CYP102 : structural studies on specific CYP2D6 substrate metabolism. *Xenobiotica.* janv 1997;27(4):319-40.
29. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. 2017; Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
30. Axmon A, Sandberg M, Ahlström G, Midlöv P. Prescription of potentially inappropriate medications among older people with intellectual disability: a register study. *BMC Pharmacol Toxicol [Internet].* oct 2017 [cité 3 déc 2018];18(1). Disponible sur: <http://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40360-017-0174-1>
31. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse Effects of Analgesics Commonly Used by Older Adults With Osteoarthritis: Focus on Non-Opioid and Opioid Analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother.* déc 2012;10(6):331-42.
32. Belfihadj K. Prise en soins de la douleur en EHPAD. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* août 2018;18(106):218-25.
33. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2003;57(1):6-14.
34. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol.* mars 2013;69(3):319-26.
35. Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. *Presse Médicale.* juill 2000;29(24):1373-8.
36. Salive M, Jones C, Guralnik J, Agodoa L, Pahor M, Wallace R. Serum creatinine levels in older adults: relationship with health status and medications. *Age Ageing.* mars 1995;24(2):142-50.
37. Skinner-Robertson S, Fradette C, Bouchard S, Mouksassi M-S, Varin F. Pharmacokinetics of Tramadol and O-Desmethyltramadol Enantiomers Following Administration of Extended-Release Tablets to Elderly and Young Subjects. *Drugs Aging.* déc 2015;32(12):1029-43.
38. Legrain S, Haute Autorité de Santé. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;
39. Huang AR, Mallet L. Prescribing opioids in older people. *Maturitas.* févr 2013;74(2):123-9.
40. Garner JB. Problems of Nonadherence in Cardiology and Proposals to Improve Outcomes. *Am J Cardiol.* mai 2010;105(10):1495-501.
41. Thevelin S, El Mounaouar L, Marien S, Boland B, Henrard S, Dalleur O. Potentially Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Geriatric Patients: A Comparative Analysis between the STOPP and START Criteria Versions 1 and 2. *Drugs Aging.* mai 2019;36(Issue 5):453-9.
42. Gerlach LB, Olfson M, Kales HC, Maust DT. Opioids and Other Central Nervous System-Active Polypharmacy in Older Adults in the United States. *J Am Geriatr Soc.* sept 2017;65(9):2052-6.
43. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for

Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS Beers Criteria® Update expert panel. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.

44. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 16 oct 2014;44(2):213-8.

45. Morin L, Laroche M-L, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* sept 2016;17(9):862.e1-862.e9.

46. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2007;63(8):725-31.

47. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients: A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* janv 2009;27(3):153-9.

48. Thorne C, Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R, et al. A Randomized, Double-Blind, Crossover Comparison of the Efficacy and Safety of Oral Controlled-Release Tramadol and Placebo in Patients with Painful Osteoarthritis. *Pain Res Manag.* 2008;13(2):93-102.

49. Morin L, Fastbom J, Laroche M-L, Johnell K. Potentially inappropriate drug use in older people: a nationwide comparison of different explicit criteria for population-based estimates: Comparing different explicit criteria of potentially inappropriate drug use. *Br J Clin Pharmacol.* août 2015;80(2):315-24.

50. Bouvenot G, Villani P. Apport des essais pré-AMM à la connaissance du risque iatrogène chez la personne âgée. *Thérapie.* mars 2004;59(2):233-6.

51. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* août 2009;57(8):1331-46.

52. Skinner-Robertson S, Mouksassi M-S. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of O-Desmethyltramadol in Young and Elderly Healthy Volunteers. *Drugs Aging.* 2019;1-12.

53. Prescrire R. Tramadol buvable avec compte-gouttes: pourquoi un carton jaune? *Prescrire.* mai 2017;37(403):389-390.

54. ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. 2016.

55. DeLemos B, Richards HM, Vandebossche J, Ariyawansa J, Natarajan J, Alexander B, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Tramadol Hydrochloride in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multiple-Ascending-Dose Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* oct 2017;00(0):592-603.

56. Crossman M, Kohnen C, Langford R, McCartney C. Tolérance et sécurité d'emploi du tramadol - Résultats des études internationales et données de la pharmacovigilance. *Drugs.* 1997;53(2):50-62.

57. Aubrun F, Marmion F. The elderly patient and postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* mars 2007;21(1):109-27.

58. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther.* avr 1999;24(2):115-23.

59. Tagarro I, Herrera J, Barutell C, Diez MC, Marin M, Samper D, et al. Effect of a Simple Dose-Escalation Schedule on Tramadol Tolerability: Assessment in the Clinical Setting. *Clin Drug Investig.* 2005;25(1):23-31.

60. Ruoff G. Slowing the Initial Titration Rate of Tramadol Improves Tolerability. *Pharmacotherapy.* janv 1999;19(1):88-93.

61. Naples JG, Gellad WF, Hanlon JT. The Role of Opioid Analgesics in Geriatric Pain Management. *Clin Geriatr Med.* nov 2016;32(4):725-35.

62. Lesourd B, Ziegler F, Aussel C. La nutrition des personnes âgées : place et pièges du bilan biologique. *Ann Biol Clin (Paris).* août 2001;59(4):445-52.


63. Collège de la Haute Autorité de santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. *Serv Recomm Prof.* avr 2007;



64. ANAES. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Serv Recomm Prof. sept 2003;
65. Serrano F, Vidal-Petiot E, Flamant M. Evaluer la fonction rénale. Rev Prat Médecine Générale. sept 2015;29(945):2-4.
66. Le Cossec C, Sermet C, Perronnin M. Mesurer la polymédication chez les personnes âgées : impact de la méthode sur la prévalence et les classes thérapeutiques. Quest D'économie Santé. oct 2015;(213):8.
67. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2018.
68. DREES, Calvet L, Pradines N. État de santé et dépendance des personnes âgées en institution ou à domicile. Etudes Résultats. déc 2016;(0988).
69. DREES, Muller. 728 000 résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2015. Premiers résultats de l'enquête EHPA 2015. Etudes Résultats. juill 2017;(1015).
70. Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L. Épidémiologie des démences. Gérontologie Société. févr 2001;24(97):75-90.
71. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. The Lancet. déc 2005;366(9503):2112-7.
72. Lucca U, Tettamanti M, Logroscino G, Tiraboschi P, Landie C, Sacco L. Prevalence of dementia in the oldest old: The Monzino 80-plus population based study. Alzheimers Dement. mars 2015;11(3):258-70.
73. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. Eur J Clin Pharmacol. mai 2014;70(5):575-81.
74. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, Dong X, Leurgens SE, Evans DA. Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons. Neurology. mars 2012;78:950-6.
75. Wallis KA, Andrews A, Henderson M. Swimming Against the Tide: Primary Care Physicians' Views on Deprescribing in Everyday Practice. Ann Fam Med. juill 2017;15(4):341-6.
76. Fournier J-P, Yin H, Nessim SJ, Montastruc J-L, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. Am J Med. avr 2015;128(4):418-25.
77. Fournier J-P, Azoulay L, Yin H, Montastruc J-L, Suissa S. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain. JAMA Intern Med. févr 2015;175(2):186-93.
78. Pottegård A, Meegaard PM, Holck LHV, Christensen R dePont, Madsen H, Hallas J. Concurrent use of tramadol and oral vitamin K antagonists and the risk of excessive anticoagulation: a register-based nested case-control study. Eur J Clin Pharmacol. mars 2013;69(3):641-6.

## G. ANNEXES

### Protocole de titration en tramadol buvable chez les personnes de plus de 75 ans

	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS	Version 01 du 13/03/2014
		page 1/8
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE\Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		

#### 1. OBJET

1. Traiter les douleurs modérées à intenses chez la personne âgée de plus de 75 ans
2. Trouver la posologie la plus juste en Tramadol chez la personne âgée de plus de 75 ans pour un meilleur rapport bénéfice-risque
3. Eviter la survenue d'effets indésirables et améliorer la tolérance tout en permettant une bonne antalgie
4. Harmoniser l'utilisation du Tramadol en solution buvable chez la personne âgée de plus de 75 ans au CHU de Caen

#### 2. DOMAINE D'APPLICATION - PERSONNEL CONCERNE

Médecins et internes

#### 3. RESPONSABILITES

Médecin responsable de l'unité, du service ou du pôle

#### 4. DESCRIPTION DE L'OBJET

#### SOMMAIRE

- I. POPULATION CONCERNEE
- II. TRAMADOL
- III. CONTRE-INDICATIONS
- IV. METHODE DE TITRATION DU TRAMADOL EN SOLUTION BUVABLE
- V. SURVEILLANCE
  - 1) Soulagement de la douleur
  - 2) Tolérance

	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	<b>TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS</b>	Version 01 du 13/03/2014
	page 2/8	
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE\Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		

---


## I. POPULATION CONCERNEE

---

Personnes âgées de plus de 75 ans, présentant des douleurs aiguës et/ou chroniques par excès de nociception, insuffisamment soulagée par un antalgique de niveau 1 de l'OMS (Paracétamol notamment) ou présentant une douleur modérée à intense nécessitant un antalgique de niveau 2 OMS :

- Echelle Numérique  $\geq 4/10$ ,
- Echelle Verbale Simple  $\geq 2/4$ ,
- Algoplus  $\geq 2/5$ ,
- Doloplus  $\geq 5/30$ ,
- ECPA  $\geq 5/32$

(cf Protocole d'évaluation de la douleur de la personne âgée)

	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	<b>TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS</b>	Version 01 du 13/03/2014
		page 3/8
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE\Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		

---

## II. TRAMADOL

---

Le Tramadol est un opioïde faible appartenant aux antalgiques de niveau 2 de l'OMS. Il est indiqué dans les douleurs par excès de nociception modérées à intenses. Il a une double action antalgique centrale comme agoniste des récepteurs opioïdes mu et comme inhibiteur de la recapture la sérotonine et noradrénaline, jouant donc un rôle sur les douleurs neuropathiques. Toutefois, la mauvaise tolérance et les interactions médicamenteuses sont fréquentes et dose-dépendantes. La balance bénéfice-risque est étroite. Et chez la personne âgée cette problématique est amplifiée.

Le seul moyen de diminuer la posologie de Tramadol est d'utiliser la galénique pédiatrique disponible en solution buvable (40 gouttes = 100 mg). Elle permet une titration fine et ajustée en Tramadol. Son administration est alors à posologie « personnalisée », au milligramme près, permettant de trouver le meilleur équilibre entre efficacité antalgique et effets indésirables.

La forme disponible au CHU de Caen est la suivante :

Topalgic® solution buvable 100mg/ml

40 gouttes = 100 mg

20 gouttes = 50 mg

10 gouttes = 25 mg

5 gouttes = 12,5 mg


	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	<b>TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS</b>	Version 01 du 13/03/2014
		page 4/8
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE\Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		

---

### III. CONTRE-INDICATIONS

---

- Personne ne pouvant prendre le traitement par voie orale
- En cas d'hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients
- Personne présentant des risques de syndrome sérotoninergique : association du Tramadol avec Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine IRS, Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et NorAdrénaline IRSNA, antidépresseur tricyclique, IMAO, Sélégiline, Linézolide, Sumatriptan, Setrons, Métopropramide, Dextrométhorphan
- En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin
- Insuffisance respiratoire sévère - Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Patients épileptiques non contrôlés par un traitement
- Lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou les psychotropes

	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS	
	Version 01 du 13/03/2014	
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE\Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		
page 5/8		

---

#### IV. METHODE DE TITRATION DU TRAMADOL EN SOLUTION BUVABLE

---

Le protocole de titration par la solution buvable de Tramadol est fonction :

- du poids

et

- de la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft

**Pendant 48h :**


Clairance de la créatinine	Poids < 45 kg	45 kg ≤ Poids ≤ 60kg	Poids > 60kg
≥ 30 ml/min	5 gouttes x 3/jour	7 gouttes x 3/jour	10 gouttes x 3/jour
< 30 ml/min	3 gouttes x 3/jour	4 gouttes x 3/jour	5 gouttes x 3/jour

« trois fois par jour » signifie un espace de 6 à 8 heures entre deux prises

**Puis toutes les 48h :** Adaptation de la dose en fonction de l'évaluation de la douleur et de la tolérance. L'augmentation de chaque prise sera de 25% à 50% de la dose.

**Quel que soit le moment :** En cas d'effets indésirables mal tolérés, il est possible de diminuer la dose de Tramadol de 25 à 50% ou d'adapter la prise en charge symptomatique des effets indésirables comme la constipation par exemple.

Lorsque l'équilibre antalgique est trouvé pendant au moins 72h sans changer les doses ET que la posologie utilisée est de 100mg par jour, il est possible de relayer le Tramadol solution buvable par du Zamudol® LP 50mg toutes les 12 heures.

	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	<b>TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS</b>	Version 01 du 13/03/2014
		page 6/8
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE/Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		

---

## V. SURVEILLANCE

---

### 1) Soulagement de la douleur

Score seuil de la douleur définissant l'efficacité du traitement en fonction des échelles :

- EN < 4/10 ou diminuée d'au moins 30%
- EVS < 2/10
- Algoplus® < 2/5
- Doloplus® < 5/30
- ECPA < 5/32

(cf Protocole d'évaluation de la douleur de la personne âgée)

### 2) Tolérance

#### a) Surveillance des effets indésirables

Risques potentiels liés à l'usage du médicament dans ce protocole :

- Troubles cardiovasculaires :
  - o effets sur la régulation cardiovasculaire : palpitations, tachycardie, hypotension artérielle orthostatique
- Troubles du système nerveux central et périphérique:
  - o vertiges
  - o céphalées
  - o somnolence
  - o convulsions épileptiformes (survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant) en lien avec une diminution du seuil épileptogène
  - o myoclonies
  - o dépression respiratoire si les doses administrées dépassent largement les doses recommandées et si d'autres médicaments dépresseurs centraux sont administrés de façon concomitante
- Troubles psychiatriques : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, anxiété et cauchemars.
- Troubles gastro-intestinaux
  - o nausées, vomissements.

	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	<b>TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS</b>	Version 01 du 13/03/2014
		page 7/8
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE/Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		

- constipation
- sécheresse de la bouche
- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
  - sueurs
  - réactions cutanées : prurit, éruption cutanée, urticaire
- Troubles urinaires et rénaux
  - troubles mictionnels : difficultés à uriner, dysurie et rétention urinaire
- Troubles généraux
  - Ashénie
- Troubles hépato-biliaires
  - augmentation des enzymes hépatiques
- Troubles métaboliques
  - Hypoglycémie
- Déséquilibre INR si personne sous AVK

b) Surveillance des signes de surdosage (Cf Protocole de prise en charge d'un surdosage opioïde) : L'état de somnolence accrue avec un score de sédation  $\geq 2$  et/ou fréquence respiratoire  $\leq 10$ /min

Score de sédation :

0 : Patient éveillé

1 : Patient somnolent répondant aux stimulations verbales

2 : Patient répondant aux stimulations tactiles

3 : Patient ne répondant à aucune stimulation

c) Surveillance biologique :

- INR si personne sous AVK : tous les 2 jours pour Préviscan® et tous les 3 jours pour la Coumadine® jusqu'à l'équilibre INR souhaité
- Glycémie capillaire si malaise



	DOCUMENT OPERATIONNEL	EMSP-DO-012
	<b>TITRATION EN TRAMADOL SOLUTION BUVABLE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS</b>	Version 01 du 13/03/2014
		page 8/8
Entité émettrice : POLE MEDECINE D'ORGANES ET CANCEROLOGIE/Equipe Mobile Douleur et Soins Palliatifs		

## 5. EVALUATION

CYCLE DE VALIDATION		
Rédaction	Vérification	Approbation
<i>Cyril GUILLAUME, Pascale LESCURE</i> Médecin - CHU, Médecin - CHU 18/12/2013 18:10:05, 12/12/2013 18:42:56	<i>Stephane BATAARD</i> Médecin - CHU 27/02/2014 14:54:19	<i>Brigitte COURTOIS (par Nicolas KIENZ)</i> Directeur - CHUDIRECTION QUALITE EVALUATION ET AFFAIRES JURIDIQUES 03/03/2014 14:09:24

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

**ANNÉE DE SOUTENANCE : 2019**

**NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : GAUGAIN Camille**

**TITRE DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :**

Sécurité du tramadol buvable à faible dose chez la personne âgée de 75 ans et plus :  
Étude rétrospective des effets indésirables sur un an en service de gériatrie au CHU de Caen.

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :**

**INTRODUCTION :** Le tramadol est un antalgique très utilisé en France, pourvoyeur d'effets indésirables, sa sécurité est controversée chez la personne âgée. Sa présentation en forme buvable permet une titration à faible dose par rapport aux autres galéniques. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité du tramadol buvable à faible posologie en titration chez les patients de 75 ans et plus. Les objectifs secondaires étaient d'observer la proportion d'insuffisance antalgique chez les patients étudiés et de rechercher des facteurs prédisposants son arrêt. **METHODE :** étude rétrospective monocentrique chez les plus de 75 ans ayant reçu du tramadol buvable en titration à une dose inférieure à 40 gouttes par jour, dans les unités de gériatrie du CHU de Caen. Les effets indésirables graves avec arrêt du tramadol étaient recueillis sur les 15 premiers jours de traitement. **RESULTATS :** 149 patients ont été inclus d'âge moyen de 88,5(± 5,51) ans. Douze (8,1%) ont présenté un effet indésirable grave. Pour 10 d'entre eux, il s'agissait d'une confusion ou d'une agitation. Aucun facteur prédisposant à ce type d'arrêt n'a été retrouvé. L'insuffisance antalgique concernait 17 patients. La proportion de douleur associant composante chronique et aiguë dans ce groupe était plus importante que dans la population étudiée (18,8% contre 52,9% ; p=0,001). **CONCLUSION :** Dans cette approche exploratoire, la sécurité du tramadol était acceptable. Sous couvert d'un suivi médical rigoureux, cette présentation galénique pourrait présenter certains avantages dans la prise en charge de la douleur. Des études plus robustes permettraient d'envisager des recommandations de bonne pratique pour ce traitement.

**MOTS-CLÉS :** Tramadol ; Douleur, Personne âgée ; Sécurité ; Effets indésirables ; Titration

**TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS :**

**Safety of tramadol in patients over 75 receiving small daily doses oral drops: a retrospective study of the adverse drug reactions at the CHU of Caen**

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :**

**BACKGROUND:** In France, tramadol is among the commonest prescribed painkillers. Doctors fear the frequent adverse effects reported and even more reluctant to prescribe in elderly over 75, a vulnerable population on which data on safety are scarce. Compared to the commonest formulations, the formulation in oral drops allows the administration of smaller doses and a better control of the titration. The objective was to assess the safety of tramadol in oral drops formulation prescribed to patients over 75. Secondary objectives were to assess patients insufficient pain relief and to look at risk factors in patients who stopped the titration. **METHODS:** A retrospective, monocentric study was conducted in the geriatrics department of the CHU in Caen, France. In 2017, patients who received tramadol at a daily dose not exceeding 40 drops were included. Data were collected within the first 15 days after admission. **RESULTS:** 149 patients were included; the average age was 88.5 (± 5,51) year-old. Twelve (8.1%) patients experienced a serious adverse reaction requiring cessation of treatment. Among those, 10 presented agitation or confusion. There was no evidence for risk factors in these patients. Seventeen (11.4%) declared insufficiently alleviated. The proportion of chronic and acute component pain in this group was higher than in the rest of the study population (18,8% vs 52,9%; p=0,001). **CONCLUSION:** From this exploratory analysis, the security of tramadol seems acceptable. With a rigorous medical follow-up, this formulation could improve pain management, but more research is needed to offer good clinical practice recommendations for the management of pain in patients over 75.

**KEY WORDS:** Tramadol; Pain; Aged; Safety; Adverse Drug Reactions; Titration