



HAL
open science

État des lieux de la consommation du tramadol : entre mésusage et dépendance

Lucie Devaux

► **To cite this version:**

Lucie Devaux. État des lieux de la consommation du tramadol : entre mésusage et dépendance. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03959675

HAL Id: dumas-03959675

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03959675>

Submitted on 27 Jan 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UFR de Pharmacie

Année 2021-2022

N°

**THÈSE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 17 mai 2022

Par Lucie DEVAUX

**ÉTAT DES LIEUX DE LA
CONSOMMATION DU TRAMADOL :
ENTRE MÉSUSAGE ET DÉPENDANCE**

Membres du Jury

Président du Jury : Dr Jean-Marc CHILLON, PU-PH

Directeur de thèse : Dr Ludovic DOUAY, PH

Membre du jury : Dr Céline ACCARD, Pharmacien titulaire

**ÉTAT DES LIEUX DE LA
CONSOMMATION DU
TRAMADOL : ENTRE
MÉSUSAGE ET
DÉPENDANCE**

Remerciements :

À Monsieur **Ludovic DOUAY**, directeur de thèse, médecin praticien hospitalier de l'unité CETD (Centre d'Étude et de Traitement de la Douleur) du CHU d'Amiens.

La réflexion et la rédaction de cette thèse d'exercice fait suite à l'accomplissement de mon stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire dans le service du CETD. Je tiens à vous remercier chaleureusement pour m'avoir aidé à construire ce document, pour votre temps et vos encouragements. Durant cette année 2021-2022, vous avez su me faire bénéficier de vos conseils et de votre expertise.

À Monsieur **Jean-Marc CHILLON**, président du jury et professeur des universités, praticien hospitalier et Doyen de la faculté de pharmacie de l'Université Picardie Jules Verne.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre engagement à présider cette thèse d'exercice de pharmacie. De plus, je vous remercie pour vos enseignements d'une manière générale et pour votre encadrement durant mon stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire à la DRCI (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation). Je profite de ces remerciements pour souligner votre soutien dans les bons moments comme dans les difficultés que j'ai traversé durant mes années au sein de l'AEPA (Association des Étudiants en Pharmacie d'Amiens).

À Madame **Céline ACCARD**, membre du jury et pharmacien titulaire de la pharmacie de Breuil-le-Vert.

J'adresse mes sincères remerciements pour m'avoir formée durant mes 4 premières années d'études ainsi que pour votre professionnalisme et votre gentillesse. Je tenais à vous remercier de prendre le temps de lire, d'évaluer et d'enrichir mon travail, je suis honorée de votre présence dans le jury. Je remercie également l'ensemble de l'équipe de la pharmacie.

Remerciements :

À mes parents, tout d'abord, qui m'ont permis de réaliser ces 6 années d'étude à la faculté d'Amiens, qui je l'espère sont fiers de mon parcours et de cet aboutissement. À maman, toujours impliquée dans mon travail, mes études, merci pour ta patience pour lire, relire, corriger ce travail. À papa, plus discret, mais malgré tout toujours présent durant toutes ces années. À mon frère, qui a également pris le temps de lire, et d'apporter ses petites corrections.

Merci pour votre confiance et votre soutien, je vous aime.

À mes grands-parents, aujourd'hui plus présents à mes côtés. J'aurais aimé vous avoir près de moi pour ce moment si important, et cette clôture de mes études. J'espère vous rendre fiers, de là où vous êtes, vous me manquez énormément.

À Pierre, mon compagnon, c'est maintenant à mon tour de passer le cap de la thèse. Merci pour la relecture, ton accompagnement depuis le début, tes encouragements. Je m'excuse pour mon mauvais caractère parfois, mais sans toi, à l'heure actuelle, je ne l'aurais jamais terminée, je t'aime. Je remercie également ses parents, ses frères, Laëtitia, et la petite dernière Paola pour leur gentillesse et le soutien particulier. Point particulier pour sa maman d'avoir pris le temps de corriger et de relire ce travail.

À mes amis, le groupe Pharmily avec Jeanne, Eva, Bérénice, Marie, Lison, Hugo, Charles et Julien, groupe qui se suit depuis la 2^{ème} année. Merci pour toutes ces années de travail, d'entraide mais je n'oublie pas pour autant les nombreuses soirées plus folles les unes que les autres.

Aux anciens et aux nouveaux de la corpo, avec ses 3 belles années, Camille, Mya, Delphine, Tim, Martin, Alex, Paul-Marie, Antoine et à tous ceux que je n'ai pas cité.

Je vous souhaite le meilleur à tous, et vous attends pour votre soutenance.

Mes remerciements vont à toute personne m'aidant de près ou de loin à la rédaction de cette thèse d'exercice et à l'accomplissement de mon parcours académique.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des Abréviations :	8
Liste des Figures	10
Liste des Tableaux	12
Introduction	13
1. Généralités	15
1.1. La douleur	15
1.1.1. Définition	15
1.1.2. Données épidémiologiques.....	17
1.2. Les différents types de douleurs	18
1.2.1. Nociceptives.....	18
1.2.2. Neuropathiques	20
1.2.3. Les douleurs nociplastiques	22
1.2.4. Les douleurs psychogènes	22
1.3. Évaluation de la douleur	23
1.3.1. Auto-évaluation	23
1.3.2. Hétéro évaluation	26
1.4. Les traitements de la douleur	26
1.4.1. Non médicamenteux.....	26
1.4.1.1. Méthodes physiques	27
1.4.1.2. Méthodes psychocorporelles	27
1.4.1.3. Méthodes sociales	28
1.4.1.4. Avantage et limites.....	28
1.4.2. Médicamenteux	29
1.4.2.1. Traitement des douleurs neuropathiques.....	29
1.4.2.2. Les antalgiques de palier I selon l’OMS	30
1.4.2.3. Les antalgiques de palier II selon l’OMS	31
1.4.2.4. Les antalgiques de palier III selon l’OMS	31
1.4.2.5. Les co-antalgiques	32
2. Le tramadol	34
2.1. Pharmacologie du tramadol	34
2.1.1. Mécanisme d’action.....	34
2.1.2. Indications.....	35
2.1.3. Effets secondaires (doses thérapeutiques).....	35
2.1.4. Contre-indications.....	36
2.1.5. Pharmacocinétique	36
2.1.6. Interactions médicamenteuses.....	38
2.1.7. Précautions d’emploi & conseils	40
2.2. Syndrome sérotoninergique	41
2.3. Posologie	42
2.4. Spécialités disponibles en officine	43
2.5. Données Cliniques : Enfant / Grossesse / Allaitement	45
2.5.1. Enfants	45
2.5.2. Grossesse allaitement.....	45
2.6. Évolution de la législation du tramadol	45

3. Mésusage et dépendance	47
3.1. Définitions	47
3.1.1. Mésusage	47
3.1.2. Dépendance	47
3.1.3. Tolérance et syndrome de sevrage	49
3.1.4. Physiopathologie.....	50
3.2. Diagnostic.....	53
3.3. Mésusage des antalgiques	56
3.3.1. Antalgiques en cause	56
3.3.2. Tramadol.....	58
3.4. Prévention	64
4. État des lieux en France	68
4.1. Consommation du tramadol entre 2006 et 2017 selon le rapport de l'ANSM.....	68
4.2. Étude de la consommation des antalgiques entre 2010 et 2020 (données CNAM)	71
4.2.1. Matériels et méthodes.....	71
4.2.2. Résultats et Discussion.....	72
4.3. Rôle du pharmacien à l'officine	79
4.3.1. Observance du patient : règle des 5B	79
4.3.2. Contrôle des ordonnances	80
4.3.3. Conseils adaptés lors de la délivrance : ETP, surveillance.....	80
5. Conclusion	82
6. Références bibliographiques.....	84
7. Listes des annexes :.....	87

Liste des Abréviations :

- **AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
- **AINS** (Anti Inflammatoire Non Stéroïdien)
- **AMM** (Autorisation de Mise sur le Marché)
- **ANSM** (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé)
- **ASOS** (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)
- **ATC** (Anatomical Therapeutic Chemical)
- **AVK** (Anti Vitamine K)
- **CépiDC** (Centre d'Épidémiologie sur les causes médicales de décès)
- **CETD** (Centre d'Étude et de Traitement de la douleur)
- **CIP** (Code Identifiant de Présentation)
- **CP** (Comprimé)
- **CNAM** (Caisse Nationale d'Assurance Maladie)
- **CRAT** (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)
- **CRPV** (Centre Régionaux de Pharmacovigilance)
- **DDJ** (Dose Définie Journalière)
- **DGOS** (Direction Générale de l'Offre de Soins)
- **DRAMES** (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)
- **DTA** (Décès Toxiques par Antalgiques)
- **EMA** (European Medicines Agency)
- **EN** (Échelle Numérique)
- **ETP** (Éducation Thérapeutique du Patient)
- **EVA** (Échelle Visuelle Analogique)
- **EVS** (Échelle Verbale Simple)
- **DXP** (Dextropropoxyphène)
- **HAS** (Haute Autorité de Santé)
- **IASP** (International Association for the Study of Pain)
- **IMAO** (Inhibiteur MonoAmine Oxydase)
- **INPES** (Institut National de la Prévention et d'Éducation pour la santé)
- **INSERM** (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale)
- **IRM** (Imagerie à Résonance Magnétique)
- **ISRS** (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine)
- **IRSNA** (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et Noradrénaline)

- **LI** (Liberation Immédiate)
- **LP** (Liberation Prolongée)
- **NOTS** (Notification Spontanée)
- **OFMA** (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques)
- **OMS** (Organisation Mondiale de la Santé)
- **OMéDIT** (Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques)
- **OPEMA** (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)
- **OPPIDUM** (Observation des Produits psychotropes illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)
- **ORT** (Opioid Risk Tool)
- **OSIAP** (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)
- **POMI** (Prescription Opioid Misuse Index)
- **RCP** (Résumé des Caractéristiques du Produit)
- **SFAP** (Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs)
- **STOPNET** (Study of the Prevalence of Neuropathic Pain)
- **SNC** (Système Nerveux Central)
- **TENS** (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)
- **VIH** (Virus de l'Immunodéficience Humaine)

Liste des Figures

Figure 1 : Cercle vicieux de la douleur issu de Douleur et hypnose (2).....	17
Figure 2 : Schéma des voies de la douleur issu de l'AMIFORM.....	19
Figure 3 : Échelle visuelle analogique selon la SFAP (12).....	24
Figure 4 : Échelle des visages selon la SFAP (13).....	25
Figure 5 : Échelle des jetons selon la SFAP (13).....	25
Figure 6 : Schéma corporel selon la SFAP (13).....	25
Figure 7 : Recommandations 2020 des thérapeutiques pour les douleurs neuropathiques chez l'adulte (15)	30
Figure 8 : Structure chimique du tramadol	34
Figure 9 : Le devenir du médicament en 4 étapes, schéma issu du Collège national de pharmacologie médicale (25).....	36
Figure 10 : Schéma représentant la phase de métabolisation issu du Collège national de pharmacologie médicale (25).....	38
Figure 11 : Illustration du circuit de la récompense (34)	51
Figure 12 : Illustration de l'expérience de Olds Milner de la récompense selon Godefroid (35)	51
Figure 13 : Répartition annuelle du nombre de NOTS pour le néfopam selon (39).....	56
Figure 14 : Résultats de l'enquête OSIAP de 2019, évolution du top 10 des médicaments cités depuis 2016 selon (40).....	57
Figure 15 : Molécules principalement impliquées dans les décès directs de 2013 à 2018 selon l'enquête DTA de 2019 (41).....	58
Figure 16 : Évolution de la prévalence (par million d'habitants) des hospitalisations pour overdose d'opioïdes (hors héroïne et méthadone) de 2000 à 2015 et des décès liés aux opioïdes (CépiDC) de 2000 à 2014 selon (42).....	58
Figure 17 : Caractéristique des ordonnances falsifiées du tramadol sur la période 2010-2017 selon (1)	60
Figure 18 : Évolution du Top 10 des médicaments cités depuis 2015 selon les résultats de l'enquête OSIAP de 2018 (45)	61
Figure 19 : Évolution du taux de citation des antalgiques opioïdes les plus fréquemment cités dans OSIAP depuis 2010 selon (1)	61
Figure 20 : Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance selon (1)	62
Figure 21 : Part des principaux antalgiques opioïdes dans les décès directs selon (1).....	63
Figure 22 : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances selon (1).....	64
Figure 23 : Recommandations pour l'évaluation initiale et de suivi de prescription d'opioïdes à visée antalgique selon (47).....	66
Figure 24 : Principaux antalgiques opioïdes consommées en 2017 selon l'ANSM (1)	68
Figure 25 : Évolution de la consommation de tramadol entre 2006 et 2017 selon l'ANSM (1)	69
Figure 26 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France entre 2006 et 2017 selon l'ANSM (1).....	69
Figure 27 : Répartition de la consommation de tramadol seul (droite) ou en association (gauche) selon l'OFMA en 2015 (49).....	70

Figure 28 : Nombre total d'antalgiques délivrés entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50).....	73
Figure 29 : Nombre de spécialités de T/P et de ramadol vendus par an selon la CNAM (50)	74
Figure 30 : Proportions en pourcentage d'antalgiques totaux délivrés entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50).....	75
Figure 31 : Proportions en pourcentage d'antalgiques de palier II totaux vendus entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50).....	77
Figure 32 : Proportions d'antalgiques palier I et II entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50).	78

Liste des Tableaux

Tableau I : Les 4 composantes de la douleur	16
Tableau II : Pourcentage de personnes déclarant avoir souffert d'une douleur physique difficile à supporter au cours des 12 derniers mois en 2010 issu du livre blanc de 2017 (3) ..	18
Tableau III : Caractérisation de la douleur selon l'échelle verbale simple provenant de la SFAP (12)	24
Tableau IV : Antidépresseurs et antiépileptiques administrés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques	29
Tableau V : Coefficients d'équianalgésie lors du changement d'un morphinique issu du dictionnaire Vidal® (16).....	32
Tableau VI : Classification de Lussier et Beaulieu à retrouver dans Pharmacology of Pain (18)	33
Tableau VII : Récapitulatif des posologies en fonction des formes et dosages disponibles en officine chez l'enfant et l'adulte selon l'OMéDIT (21)	43
Tableau VIII : Spécialités disponibles en officine selon le Vidal® (19).....	44
Tableau IX : Recommandations à destination des professionnels de santé et aux patients sur le tramadol issu de l'ANSM (31).....	46
Tableau X : Échelle ORT selon l'OFMA (37).....	54
Tableau XI : Échelle POMI selon l'OFMA (38).....	55

Introduction

En France, l'amélioration de la prise en charge de la douleur est un véritable enjeu de santé publique. Depuis 1998, 3 plans d'action de lutte contre la douleur ont été mis en place et ont permis le développement de structures spécialisées. Le dernier en date s'est étendu sur une période de 2006 à 2010, et a été piloté par la direction générale de l'offre de soins (DGOS). Celui-ci visait à établir 4 missions principales à savoir une structuration de la filière de soins, une amélioration de la prise en charge des douleurs des populations vulnérables, une formation initiale et continue des professionnels de santé, ainsi qu'une utilisation plus juste des traitements médicamenteux, ou non.

La douleur peut être définie comme une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrite comme telle* ». Selon l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale), on estime qu'elle est la cause de deux tiers des consultations médicales. Différentes formes de douleurs peuvent être distinguées : nociceptives, neuropathiques, nociplastiques ou bien psychogènes. En fonction de l'intensité douloureuse, la prise en charge médicamenteuse peut aller du palier I des antalgiques pour les douleurs légères à modérées, au palier III pour les douleurs sévères à intenses.

Une utilisation plus large des médicaments opioïdes dans le traitement de la douleur a permis une certaine amélioration de la prise en charge du patient. Mais un fort potentiel d'abus, de mésusage et de dépendance reste malgré tout présent. Le tramadol et autres médicaments associés, longtemps considéré comme antalgique opioïde à moindre risque, a vu une très nette augmentation de sa consommation depuis 15 ans, et tend à se stabiliser depuis 2013 (+68 % entre 2006 et 2017 selon un rapport publié par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)). Il est ainsi devenu l'antalgique opioïde le plus consommé en 2017 (1).

En revanche, comme tout médicament, le tramadol n'est pas dénué d'effets indésirables et néfastes. Le mésusage, c'est-à-dire la mauvaise utilisation du médicament, peut entraîner des phénomènes de dépendance, aussi bien physique que psychologique. Il est aujourd'hui le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique d'addictovigilance, et est également le premier médicament impliqué dans les décès d'après l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA).

La réévaluation de l'association du dextropropoxyphène/paracétamol (Diantalvic®, Propofan®) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a entraîné l'arrêt de sa commercialisation en mars 2011. La conséquence de cet arrêt fut une augmentation de la consommation d'opioïdes « faibles ». Selon les recommandations, il devait être remplacé par un antalgique de palier I ou II. Le principal choix des prescripteurs s'est donc porté sur le paracétamol et ses nombreuses spécialités pour les douleurs légères, et, dans une moindre mesure, par le tramadol et la codéine pour les douleurs modérées.

L'augmentation de la consommation du tramadol dans des situations normales de traitement et dans des situations détournées (mésusage) a conduit depuis le 15 avril 2020 à un changement de législation des durées de prescription par l'ANSM. La durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol a été réduite, passant de 12 à 3 mois. Il serait donc intéressant de voir l'évolution de la consommation de tramadol depuis ces dernières années.

En premier lieu, il sera exposé une partie sur la douleur, ses généralités, les différents types de douleurs et leurs traitements. Dans une seconde partie, nous aborderons le tramadol et ses propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Dans un troisième temps, nous définirons la place du tramadol dans des situations de mésusage et de dépendance, et enfin il sera présenté une analyse de données statistiques spécifiques au tramadol et d'autres antalgiques. Pour conclure, nous évaluerons, grâce aux données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) entre 2010 et 2020, l'impact de la consommation de tramadol suite à l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène. La question de l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène sera abordée, ainsi que les thérapeutiques de remplacement mises en place à la suite de cet arrêt.

Au sein de ce problème majeur de santé publique, le pharmacien d'officine détient un rôle important en tant que professionnel de santé. Ses missions sont donc de permettre l'accès aux médicaments en libre accès ou non, de surveiller et analyser les prescriptions. De plus, il doit également conseiller les patients et repérer ceux à risque de possible mésusage voire de dépendance. Enfin, le pharmacien doit alerter les possibles nouveaux cas repérés aux autorités sanitaires. Toutes ces actions ont pour but de limiter la survenue d'effets indésirables, et ainsi permettre une prise en charge optimale du patient et en limiter le mésusage.

1. Généralités

1.1. La douleur

1.1.1. Définition

La douleur, bien que très fréquente dans notre quotidien, reste encore aujourd'hui difficile à définir. En effet, elle correspond à une association de phénomènes tels que des phénomènes neurophysiologiques, comportementaux, environnementaux, cognitifs et / ou émotionnels. Ces différents processus, mis en jeu durant ce phénomène douloureux chez l'individu, font devenir la douleur comme complexe à définir et bouleverse l'individu dans sa globalité.

La douleur peut être provoquée par différents mécanismes ; tout d'abord inflammatoire, mais aussi mécanique (coupure, écrasement...), chimique, ou bien encore thermique (chaud/froid). La douleur est une manifestation subjective : son évaluation et sa prise en charge sont parfois difficiles. Elle n'est pas obligatoirement associée à une lésion. Cette subjectivité touche aussi bien les fonctions physiques, sociales que psychiques.

En 2020, L'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) a défini la douleur comme une : « *Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrite comme telle* ». Le ressenti d'un patient à l'autre peut être extrêmement différent face à la même agression provoquant la même lésion anatomique. En effet, le centre cérébral des émotions est lié au centre cérébral de la perception de la douleur. Les sensations ainsi que les conséquences fonctionnelles peuvent varier. La sensibilité des fibres nerveuses, chargées de transmettre la douleur, ne varie que très peu d'une personne à une autre. En revanche, l'expérience douloureuse de chaque individu est très variable. Celle-ci va différer selon l'état psychique de la personne, son âge, son éducation, son environnement et bien d'autres facteurs. De même, pour un seul individu, son seuil de tolérance face à la douleur peut varier en fonction des circonstances de sa vie, ou bien des facteurs psychologiques. On dénombre 4 composantes faisant partie intégrante de la douleur. Tout d'abord, la composante « sensori-discriminative », la composante « affectivo-émotionnelle », puis la composante cognitive et enfin la composante comportementale.

Tableau I : Les 4 composantes de la douleur

La composante sensori-discriminative	Elle met en jeu des récepteurs appelés nocicepteurs, présents dans tout l'organisme, mais aussi des nerfs. Ces nerfs vont percevoir l'information si l'intensité de la stimulation est supérieure au seuil douloureux et la transmettre à la moelle épinière, sous forme de message électrique. Il va être traité, analysé par le cerveau, qui possède la capacité de distinguer de manière très précise, la nature, l'intensité, la localisation et la durée de la douleur.
La composante affectivo-émotionnelle	Elle va être fonction de l'individu même, son état anxieux, inquiet, triste, craintif, dépressif, stressé. C'est donc une composante variable interindividuelle.
La composante cognitive	Elle est liée au sens, à la signification que l'individu donne à sa douleur en fonction de ses expériences vécues, sa culture ou bien ses croyances.
La composante comportementale	Elle correspond aux manifestations verbales et non verbales de l'individu pour exprimer sa douleur (plainte, agitation, cris, pleurs, faciès crispé...).

La douleur est divisée en 2 entités : la douleur aiguë et la douleur chronique. Ces deux notions de douleurs sont dissociées par leur durée dans le temps.

La douleur aiguë, est décrite comme une douleur transitoire, mais intense. Elle est secondaire à l'activation du système de transmission du message douloureux. Elle a un rôle de signal d'alarme, protecteur, et va orienter le diagnostic. Une fois cette douleur traitée, celle-ci disparaîtra dans la plus grande majorité de cas. En revanche, si celle-ci n'est pas rapidement traitée, elle peut évoluer vers une douleur chronique.

La douleur chronique, quant à elle, correspond à une douleur évoluant depuis plus de 3 mois. La douleur est permanente, récurrente ou bien répétitive. Elle n'est pas utile pour l'organisme, la notion d'alarme n'est plus présente, et va devenir une pathologie. Cette « maladie » nécessite un traitement.

L'objectif thérapeutique dans la douleur dite chronique n'est pas curatif, mais plus d'ordre réadaptatif. Il nécessite un regard pluridimensionnel (somatique, social, psychique) et pluridisciplinaire. Le patient doit être traité dans sa globalité. De plus, la douleur entraîne un cercle vicieux, néfaste pour le patient (2).

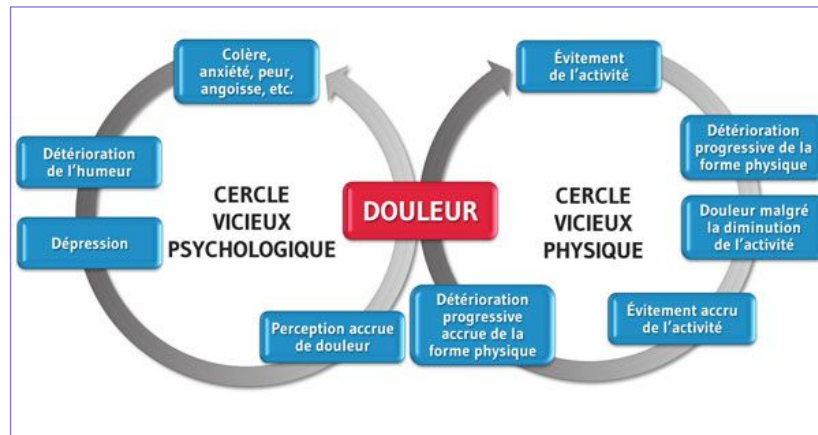


Figure 1 : Cercle vicieux de la douleur issu de Douleur et hypnose (2)

La douleur chronique concernerait 30 % de la population française. Différents facteurs peuvent en impacter l'apparition : tout d'abord l'âge (augmentation avec celui-ci), le sexe (femmes plus touchées que les hommes), le cadre socio-professionnel (par exemple la pratique d'un métier qui impacte la santé physique (port de charges lourdes, stations statiques prolongées, mauvaises postures au travail)). Les causes et les localisations peuvent être variables, mais le dos ou les membres sont fréquemment cités dans cette catégorie de douleur.

Les objectifs du traitement de ces douleurs sont multiples : premièrement une diminution de l'intensité de celles-ci, mais aussi une amélioration de la qualité de vie (activité physique, activité professionnelle, familiale, récréative, sociale) est primordiale.

1.1.2. Données épidémiologiques

Selon le Baromètre santé 2010 de l'INPES, le pourcentage de personnes déclarant avoir souffert d'une douleur physique difficile à supporter au cours des 12 derniers mois augmente en fonction de l'âge. Il est en moyenne de 25,9 % sur l'ensemble de la population, avec une fréquence supérieure chez les femmes comme le présente le tableau ci-dessous (3).

Tableau II : Pourcentage de personnes déclarant avoir souffert d'une douleur physique difficile à supporter au cours des 12 derniers mois en 2010 issu du livre blanc de 2017 (3)

	Ensemble	Hommes	Femmes
15-19 ans	16,4	16,6	16,2
20-25 ans	19,6	22,7	16,7
26-34 ans	24,8	24,7	25,0
35-44 ans	25,9	23,2	28,5
45-54 ans	27,1	26,5	27,7
55-64 ans	26,8	22,3	31,1
65-74 ans	29,8	25,7	33,4
75-85 ans	34,9	26,6	40,3
Total	25,9	23,7	28,0

Champ : France métropolitaine.

Toujours issu du livre blanc (3), une enquête réalisée en 2014 a montré que 92 % des Français ont ressenti une douleur aiguë ou persistante au cours des 12 derniers mois. La prévalence, où proportion d'individus avec au moins une délivrance d'un médicament antalgique en 2015 en France est de 72,1 %. La répartition de cette population était de : 55,2 % de femmes et de 44,8% d'hommes, pour un âge moyen de 41 ans. Enfin, selon l'étude Stopnep (Study of the Prevalence of Neuropathic Pain) de 2004, près de 20 % de la population française a une douleur chronique, avec 35 % de femmes et 28 % d'hommes, surtout après 40 ans (4,5).

1.2. Les différents types de douleurs

Différentes formes de douleurs peuvent donc être évoquées en fonction des mécanismes physiologiques mis en jeu. On peut décrire 4 mécanismes :

- **Nociceptif,**
- **Neuropathique,**
- **Nociplastique (dysfonctionnel),**
- **Psychogène.**

1.2.1. Nociceptives

Ce sont les douleurs les plus fréquentes et sont la cause d'un nombre important de consultations médicales (6). Ces douleurs résultent d'une stimulation des récepteurs de la douleur, appelés *les nocicepteurs*. Ceux-ci sont situés principalement dans les organes internes, dans la peau, sauf au niveau cérébral. Ils vont être sensibles aux lésions tissulaires, suite à une agression de l'organisme.

Les différentes lésions du corps humain peuvent être extrêmement variées (brûlure, coupure, fracture, écrasement par exemple). Mais, elles peuvent aussi être associées à des phénomènes inflammatoires, infectieux, liés aux cancers ou bien encore dégénératifs. Les caractères douloureux peuvent être très nuancés entre chaque individu, avec des douleurs continues ou bien intermittentes. Dans ce type de douleur, la topographie n'est pas neurologique.

Le mécanisme ayant lieu suite à une lésion, est très simple et se compose de 3 étapes (7) :

- La détection d'une situation nociceptive,
- Le relais de signaux nociceptifs,
- L'interprétation des signaux.

La figure ci-dessous illustre les éléments mis en jeu pendant ce type de douleur. Elle est issue de la prise en charge de la douleur en mésothérapie de l'AMIFORM (Association Médicale Indépendante de FORMation) (8).

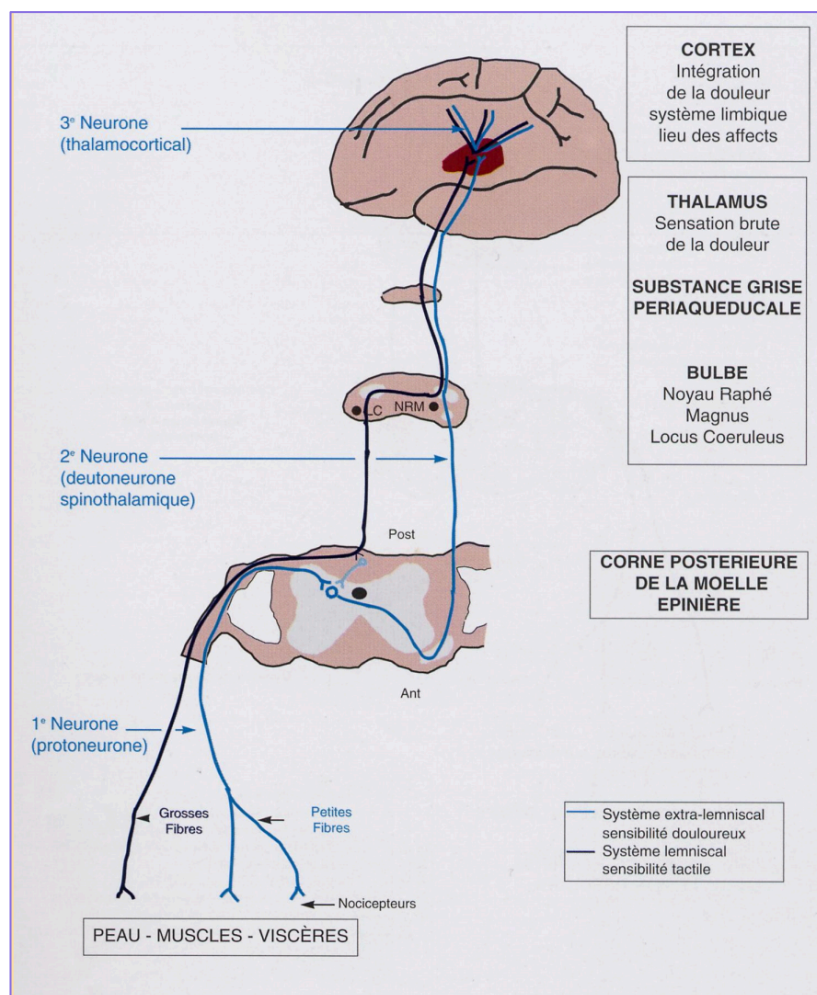


Figure 2 : Schéma des voies de la douleur issu de l'AMIFORM

Étape 1 : Les nerfs, reliés aux nocicepteurs, vont détecter une situation nocive pour l'individu, et vont ainsi déclencher l'alerte en envoyant un message douloureux. Un potentiel d'action au niveau des nocicepteurs est élaboré en périphérie. Celui-ci va par la suite être véhiculé par des fibres nerveuses de petit calibre (fibre C, A δ ,) pour finalement atteindre la moelle épinière.

Étape 2 : Un relai des signaux nociceptifs dans la corne dorsale de la moelle épinière a lieu. La moelle épinière, ayant reçu le message nerveux douloureux, va chercher à protéger la zone lésée grâce au déclenchement de réflexes et de comportements (par exemple, lors d'une brûlure de la main sur une plaque de cuisson, le réflexe sera de retirer immédiatement notre main de cette zone). Elle va transmettre l'information au cortex cérébral.

Étape 3 : Une fois l'information transmise au cortex cérébral, celui-ci va localiser, puis interpréter la douleur. C'est à cet instant que l'individu ressent la douleur.

Le traitement des douleurs nociceptives est donc double, elles nécessitent d'être traitées le plus rapidement possible. Tout d'abord, il faut en traiter la cause (par exemple une infection), mais aussi traiter la douleur. La fonction d'alarme est donc bien mise en place durant le mécanisme nociceptif. Le traitement médicamenteux habituel de ces douleurs est traditionnellement réalisé par les traitements antalgiques, en suivant les 3 paliers de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

1.2.2. Neuropathiques

Aussi appelées douleurs neurogènes, elles sont associées à une lésion du Système Nerveux Central (cerveau, moelle épinière) ou bien Périphérique (au niveau des nerfs). Elles toucheraient 7 % de la population dans les 30 % d'individus souffrant de douleurs chroniques, avec un âge médian d'environ 50 ans (9). Les causes peuvent être multiples, ce type de douleurs peut donc apparaître à la suite :

- d'une chirurgie,
- d'un traumatisme (amputation avec le syndrome du membre fantôme, blessure),
- d'une infection (zona, VIH),
- de troubles métaboliques et toxiques (diabète, alcoolisme),
- iatrogène.

Les symptômes de la douleur neuropathique peuvent être spontanés. Il existe alors une composante continue (brûlure, serrement) et une composante paroxystique (décharge électrique, coup de couteau). Il existe aussi des douleurs provoquées, comme l'allodynie, qui correspond à une sensation douloureuse suite à un stimulus qui n'aurait pas dû induire de douleur chez le patient. Par exemple, un contact avec un tissu, un effleurement ou l'hyperalgésie (sensation douloureuse après stimulation nociceptive ressentie par le patient comme particulièrement intense, persistante et étendue). Des troubles de la sensibilité au niveau du territoire douloureux lésé sont présents avec une hypoesthésie (diminution de la sensibilité) au tact ou/et à la piqure.

Ces différentes sensations douloureuses peuvent parfois se déclencher ou bien s'accroître en fonction des circonstances de la vie courante de l'individu (stress, météorologie, activités physiques...). Cela induit donc des conséquences sur le court, mais aussi sur le long terme. Ainsi, une réduction des activités quotidiennes, physiques, professionnelles, des troubles du sommeil, de l'anxiété sont généralement associés à ce syndrome douloureux.

Afin de pouvoir identifier un syndrome douloureux dit neuropathique, un questionnaire est mis à disposition des patients, exemple du questionnaire DN4 que l'on retrouve en annexe 1.

Les traitements analgésiques classiques, utilisés lors de douleurs nociceptives, ne sont généralement pas actifs sur ce type de douleurs. La prise en charge est donc complexe : des traitements type antidépresseurs ou bien antiépileptiques sont fréquemment utilisés. Même si ces classes médicamenteuses possèdent une toute autre indication primaire, elles possèdent une indication secondaire dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Il existe également les **douleurs mixtes** : elles associent à la fois une composante **nociceptive**, mais aussi une composante **neuropathique**. Ce type de douleur est fréquemment rencontré après une chirurgie ou bien dans le cadre de cancers.

1.2.3. Les douleurs nociplastiques

Aussi appelées idiopathiques ou dysfonctionnelles, elles comprennent, par exemple, la fibromyalgie, les céphalées de tensions ou bien encore les troubles fonctionnels intestinaux (ex du syndrome du côlon irritable). Dans ce cas présent, aucune lésion n'est clairement identifiée, qu'elle soit neurologique ou inflammatoire.

Ces douleurs sont secondaires à une dysfonction des voies de contrôle de la douleur. Les caractéristiques de ces douleurs sont différentes. Ici, elles sont diffuses ou bien centrées sur un organe (exemple de la colopathie fonctionnelle), et souvent associées à une fatigue, des troubles du sommeil, une anxiété voire même une dépression. La prise en charge du patient doit également être globale.

1.2.4. Les douleurs psychogènes

Elles correspondent à un excès de facteurs psycho-comportementaux, émotionnels. Ces facteurs peuvent par exemple être des émotions, des craintes ou bien des souvenirs. L'origine est purement psychique. Mais ces douleurs peuvent coexister avec les autres mécanismes. Beaucoup moins fréquentes que la douleur nociceptive ou bien neuropathique, elles sont en revanche à ne pas négliger. Ici, les lésions anatomiques ne sont pas retrouvées : l'examen clinique reste souvent négatif. Le patient est souvent anxieux, dépressif, avec des troubles somatoformes (hystérie ou bien hypocondrie). Un diagnostic psychiatrique est nécessaire, afin de mettre en évidence ce type de douleur en lien avec les troubles psychiques du patient. En revanche, le mécanisme n'est pas encore aujourd'hui élucidé. Une association de facteurs, d'événements, et la prise en compte de l'environnement sont à prendre en considération. Le traitement des douleurs psychogènes repose sur une prise en charge psychologique, une aide pour le patient, et au besoin, des traitements médicamenteux (antidépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques), voire non-médicamenteux (hypnose, relaxation ...).

1.3. Évaluation de la douleur

Afin de réaliser une prise en charge de la douleur ressentie par le patient, une bonne évaluation avec le bon outil semble primordiale. La définition de la douleur est une notion assez complexe et subjective, de simples examens biologiques ou d'imagerie (IRM, scanner...) ne peuvent être réalisés afin de visualiser la douleur. Ces examens « basiques » ne peuvent indiquer clairement un niveau de douleur. Elle doit donc être évaluée correctement, en adaptant l'échelle au patient en face de nous. Il est nécessaire de la caractériser à l'aide de différentes questions, en respectant le « TILT » (10) :

- **T**ype de douleur,
- **I**ntensité,
- **L**ocalisation,
- **T**emporalité (la date d'apparition, évolution).

D'autres facteurs peuvent entrer dans l'évaluation de la douleur, comme des facteurs déclenchants ou aggravants, ou encore la prise de médicament.

1.3.1. Auto-évaluation

Pour évaluer l'intensité, des échelles sont aujourd'hui mises en place. Celles-ci sont unidimensionnelles. L'auto-évaluation correspond à une évaluation par soi-même : le patient évalue sa douleur. Elle est à privilégier lorsqu'elle est possible. Voici la liste des échelles qui peuvent être employées (11) :

- EVS : échelle verbale simple,
- EN : échelle numérique,
- EVA : échelle visuelle analogique,
- Chez l'enfant l'échelle des visages, des jetons ou encore le schéma corporel.

Commençons par aborder l'échelle verbale simple. La graduation correspond aux 5 termes nommés au préalable. Elle peut être utilisée aussi bien à l'écrit qu'à l'oral, dans les douleurs aiguës ou chroniques. Elle est souvent utilisée chez les personnes âgées, car très simple à réaliser. Nous pouvons retrouver cette échelle dans le tableau page suivante, elle est issue de la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP).

Tableau III : Caractérisation de la douleur selon l'échelle verbale simple provenant de la SFAP (12)

Douleur Au moment présent	0 Absente	1 Faible	2 Modérée	3 Intense	4 Extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 Absente	1 Faible	2 Modérée	3 Intense	4 Extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les 8 derniers jours	0 Absente	1 Faible	2 Modérée	3 Intense	4 Extrêmement intense

Ensuite, l'échelle numérique de 0 à 10, douleur à l'instant présent pour le patient. La note de 0 correspond à « pas de douleur », et la note de 10 « douleur maximale imaginable ».

La figure 3 présente l'échelle visuelle analogique de 0 à 10. Sur cette réglette correspond une face patient (avec le curseur) et une face soignant évaluateur (avec les graduations). Le patient doit déplacer le curseur en fonction de son niveau de douleur. À l'extrémité gauche « pas de douleur » et à l'extrémité droite « douleur maximale imaginable ». Seul le médecin peut voir les graduations et ainsi lire l'intensité de la douleur.

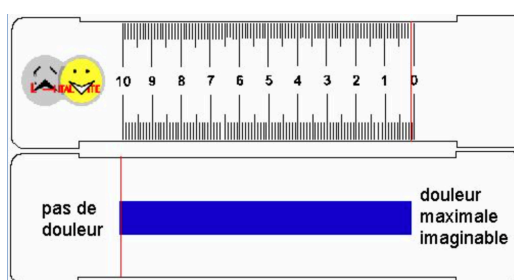


Figure 3 : Échelle visuelle analogique selon la SFAP (12)

La SFAP donne des consignes d'utilisation de l'échelle des visages. La figure 4 page suivante présente cette échelle. Les visages vont de la gauche vers la droite, d'un visage souriant à un visage de plus en plus douloureux.

Celui de gauche n'est pas douloureux (score de 0), et celui le plus à droite, à l'inverse est très douloureux (score de 10). Il faut montrer à l'enfant les visages un à un, de gauche à droite. « Montre-moi le visage qui décrit comment tu as mal en ce moment ». Le score peut donc aller de 0 à 10. Cette échelle est utilisable à partir de 4 ans, voire même jusqu'à l'adolescence.

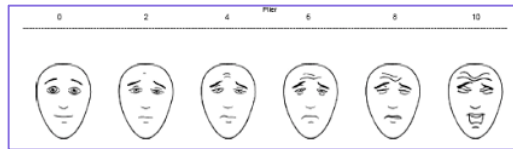


Figure 4 : Échelle des visages selon la SFAP (13)

De même, il existe des consignes d'utilisation pour l'échelle des jetons : « Imagine que chaque jeton est un morceau de douleur, prends autant de jetons que tu as mal ». Elle est utilisable à partir de 4 ans, mais est assez peu utilisée.



Figure 5 : Échelle des jetons selon la SFAP (13)

Enfin, les consignes d'utilisation du schéma corporel indiquent que l'enfant doit représenter sur la silhouette comme le présente la figure 6, toutes les zones qui lui sont douloureuses à l'instant T. Après explication à l'enfant (concordance droite/gauche face à l'enfant, dos/face), celui-ci peut également colorier ses zones douloureuses de couleurs différentes, en fonction de l'intensité, et avec la réalisation d'une légende.

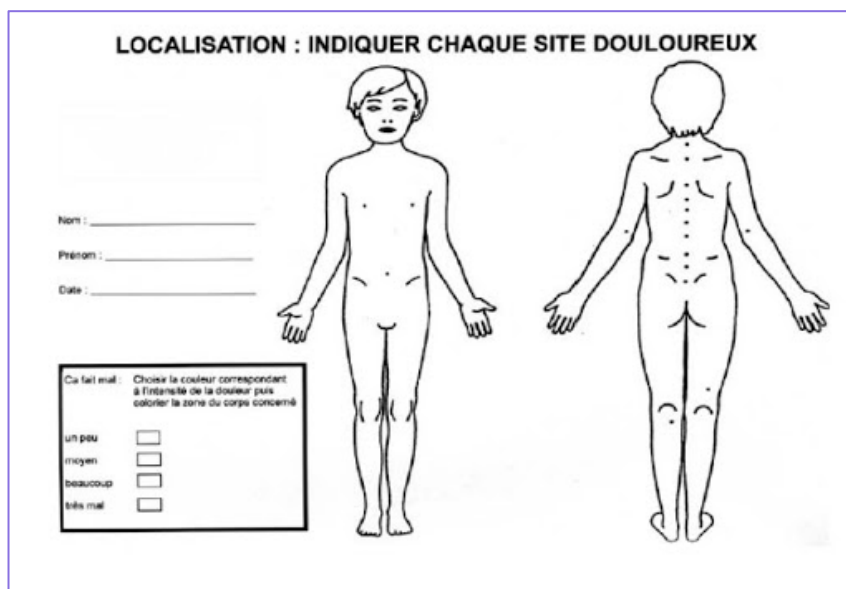


Figure 6 : Schéma corporel selon la SFAP (13)

L'auto-évaluation chez un enfant est généralement possible et fiable à partir de 6 ans. Afin d'obtenir un résultat encore plus fiable, il est conseillé entre 4 et 6 ans, d'utiliser deux échelles différentes.

1.3.2. Hétéro évaluation

Ces échelles pluridimensionnelles sont utilisées si le patient est non-communicant. Ici, le soignant va observer le comportement du patient et ainsi l'évaluer. Nous pouvons citer plusieurs méthodes d'hétéro-évaluation validées par la Haute Autorité de Santé (HAS) (11) :

- Doloplus (pour la douleur chronique),
- ECPA (Évaluation Comportementale de la douleur chez la Personne Âgée, pour la douleur liée aux soins),
- Algoplus (pour la douleur aiguë),
- FLACC pour mesurer la douleur postopératoire et la douleur des soins,
- EVENDOL, HEDEN ou bien DEGR pour la douleur de l'enfant.

1.4. Les traitements de la douleur

1.4.1. Non médicamenteux

La prise en charge thérapeutique d'un patient douloureux ne signifie pas exclusivement une administration médicamenteuse : on parle donc ainsi de prise en charge non-médicamenteuse. Elle peut-être une alternative et/ou un complément aux médicaments et ainsi apporter une synergie d'efficacité. L'intérêt de ce type de traitement est de diminuer les prises médicamenteuses. Différentes approches se sont développées et sont disponibles, comme des méthodes physiques, psychocorporelles ou encore sociales.

1.4.1.1. Méthodes physiques

Les méthodes physiques incluent notamment la kinésithérapie, la neurostimulation transcutanée, l'acupuncture, l'activité physique adaptée, l'auriculothérapie, l'ergothérapie ou encore la rééducation.

La kinésithérapie peut se faire par différents moyens, comme par exemple des massages (bien être, détente), de la thermothérapie (application de chaleur localement), balnéothérapie ou cryothérapie (application de froid).

La neurostimulation transcutanée, aussi appelée TENS, consiste en l'application d'électrodes sur la peau au niveau des zones douloureuses qui vont délivrer un courant électrique antalgique, et ainsi diminuer la sensation douloureuse.

L'acupuncture quant à elle, va agir sur des points douloureux précis grâce à des aiguilles. Discipline clé de la médecine chinoise, elle repose sur le principe d'énergie vitale, et permet ainsi de rétablir une bonne circulation des énergies dans le corps : la maladie étant considérée comme un déséquilibre du yin (l'esprit) et du yang (le sang).

1.4.1.2. Méthodes psychocorporelles

Dans ces méthodes, nous pouvons retrouver la sophrologie, l'hypnose, la relaxation, la méditation, le yoga, l'aromathérapie, l'art-thérapie (musique, peinture...) et bien d'autres encore.

La sophrologie est une technique de relaxation permettant d'atteindre un état de soulagement et de détente chez le patient grâce à un détournement de l'attention. Elle va ainsi permettre un relâchement, une gestion de la douleur. Ces apprentissages vont permettre aux patients de réaliser des programmes adaptés en cas de douleurs, dans diverses situations.

L'hypnose, est une technique nécessitant un thérapeute ou pouvant se réaliser par des auto-séances. Le thérapeute va placer le patient dans un état de conscience modifié. Le patient va percevoir la réalité différemment et peut ainsi modifier certaines perceptions, comme la douleur par exemple.

1.4.1.3. Méthodes sociales

Les méthodes sociales jouent un rôle important dans la prise en charge du patient. En effet, un accompagnement des patients est nécessaire afin d'avoir une prise en charge de ceux-ci. Il est parfois bénéfique de recommander une association de malades. L'Éducation thérapeutique du Patient (ETP) et les conseils associés du pharmacien doivent être réalisés. L'ETP permet d'aider les patients à mieux comprendre leur maladie, d'acquérir ou de maintenir des compétences afin de gérer au mieux leur vie au quotidien, malgré la douleur (14). Il existe par ailleurs les associations de patients qui peuvent s'avérer bénéfiques.

1.4.1.4. Avantage et limites

Les traitements non-médicamenteux sont souvent appréciés des patients. Ils possèdent peu de contre-indications, et sont faciles à mettre en œuvre. Ces différents types de traitements ont pris une place importante au cours de ces dernières années dans les centres antidouleur, comme par exemple au sein du CETD (Centre d'Étude de Traitement de la Douleur) du CHU d'Amiens.

En revanche, les traitements médicamenteux restent encore aujourd'hui la base de la prise en charge de la douleur. Ils constituent donc un accompagnement, parfois nécessaire chez certains patients. Ces deux méthodes sont donc complémentaires.

Toutefois, plusieurs points négatifs sont tout de même à souligner. Ces situations, qui visent à soulager la douleur, ne sont pas toujours remboursées : cela peut démotiver certains patients à trouver des solutions, hormis la prise en charge médicamenteuse. Ils vont faire davantage confiance aux études scientifiques, qui ont permis le développement des thérapies antalgiques par rapport à ces techniques plus modernes. Comme en homéopathie, certains professionnels de soins demandent des preuves plus concrètes de ces thérapies non médicamenteuses.

1.4.2. Médicamenteux

Élément majeur de la prise en charge du patient douloureux, cette approche va être fonction de l'intensité douloureuse du patient, ainsi que du caractère aiguë ou bien chronique. Traditionnellement, on utilise une classification des antalgiques sur 3 paliers selon l'OMS pour les douleurs nociceptives.

1.4.2.1. Traitement des douleurs neuropathiques

La prise en charge des douleurs neuropathiques n'est pas basée sur les traitements antalgiques classiques. En effet, elles ne répondent pas, voire peu aux antalgiques des différents paliers. Il est donc nécessaire d'utiliser une alternative thérapeutique. Les antidépresseurs et les antiépileptiques vont donc être la base de ces traitements. Nous pouvons lister les représentants de ces classes thérapeutiques retrouvés en officine dans le tableau ci-dessous. Il est à noter que cette liste n'est pas exhaustive et certaines molécules comme des antiépileptiques (Rivotril®, Lamictal®...) n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais peuvent être occasionnellement employées.

Tableau IV : Antidépresseurs et antiépileptiques administrés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

Classe thérapeutique		Spécialité	DCI
Antidépresseur	Antidépresseurs tricycliques	Laroxyl® Anafranil® Tofranil®	Amitriptyline Clomipramine Imipramine
	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Zoloft® Prozac® Deroxat®	Sertraline* Fluoxétine* Paroxétine*
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)	Cymbalta® Effexor® Ixel®	Duloxétine Venlafaxine* Milnacipran*
Antiépileptiques		Tégrétol® Neurontin® Lyrica®	Carbamazépine Gabapentine Prégabaline

En cas d'inefficacité, une association d'une classe thérapeutique avec une autre permet d'obtenir une synergie d'action. A noter, les thérapies signalées d'un « * » sont prescrites hors de leur AMM dans le contexte d'une prise en charge des douleurs neuropathiques.

Sur la figure 7 suivante, se trouve les recommandations 2020 de la prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'adulte.

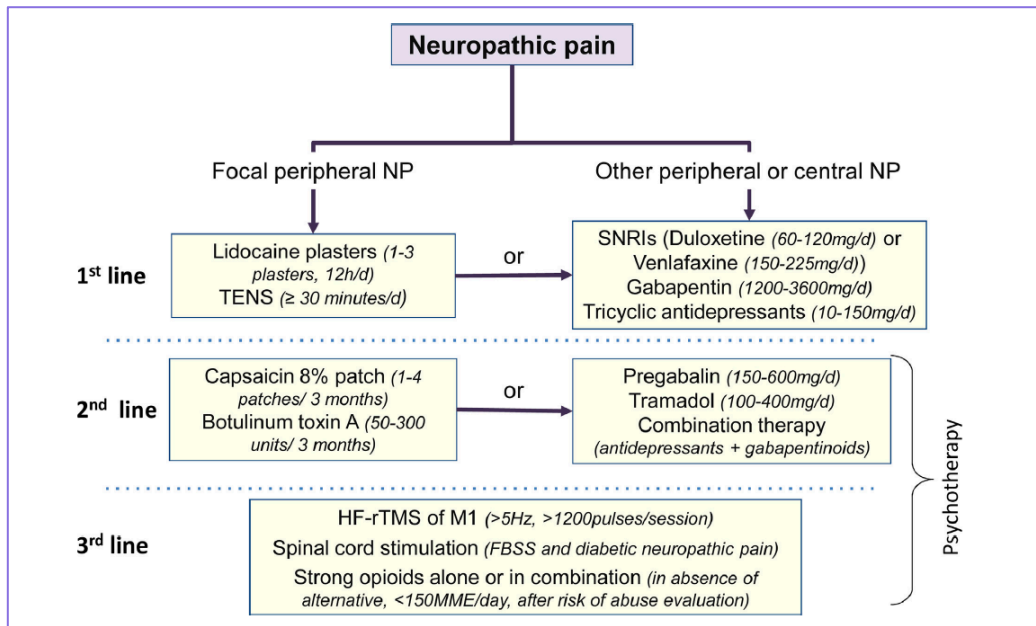


Figure 7 : Recommandations 2020 des thérapeutiques pour les douleurs neuropathiques chez l'adulte (15)

1.4.2.2. Les antalgiques de palier I selon l'OMS

Le palier I, parfois appelé « non-opioïde » ou bien « analgésique périphérique », est indiqué dans les **douleurs légères à modérées** et s'appuie sur une échelle numérique < 3/10.

Nous pouvons y retrouver :

- Le paracétamol,
- L'acide acétylsalicylique ou aspirine,
- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

Le paracétamol, existe sous de nombreuses spécialités, formes et galéniques différentes. Il possède des effets analgésiques et antipyrétiques. L'aspirine et les AINS partagent les mêmes effets que le paracétamol, mais possèdent en plus une action anti-inflammatoire.

Certains de ces médicaments peuvent être vendus sans ordonnance (exemple du paracétamol, ou de l'ibuprofène). Ils constituent le traitement de première intention en cas de douleurs légères. Il est nécessaire de respecter les posologies afin d'éviter tout mésusage et/ou surdosage.

1.4.2.3. Les antalgiques de palier II selon l'OMS

Le palier II est quant à lui indiqué dans les **douleurs modérées à intenses** soit une échelle numérique comprise entre 4 et 6/10, non soulagées par le palier précédent. Ils sont aussi appelés « **opioïdes faibles** » et sont disponibles en ville uniquement sur ordonnance.

Dans cette catégorie se trouve :

- la codéine,
- la dihydrocodéine,
- le néfopam,
- le tramadol,
- la poudre d'opium.

La codéine et dihydrocodéine sont toutes deux dérivées de l'opium. Concernant l'Izalgi®, il contient à la fois du paracétamol et de la poudre d'opium. Ces principes actifs également présent dans la Lamaline® à la différence qu'elle contient en plus de la caféine pour renforcer l'action antalgique. Ils sont souvent associés au palier I afin d'obtenir une synergie d'action, tout en respectant les posologies afin d'éviter tout surdosage. Pour soulager les douleurs, ces antalgiques de palier II sont à espacer de la prise d'antalgiques de palier I, si nécessité.

1.4.2.4. Les antalgiques de palier III selon l'OMS

Le palier III, aussi appelé « **opioïdes forts** », est utilisé dans la prise en charge des **douleurs très intenses** aiguës ou chroniques, ou bien des douleurs rebelles au palier II, avec une échelle numérique $> 6/10$. Ces médicaments font partie de la catégorie des stupéfiants, possédant une législation stricte.

La morphine est la cheffe de file de ce palier. Nous y retrouvons :

- la morphine
- l'oxycodone,
- l'hydromorphone,
- le fentanyl.

Ils possèdent les mêmes caractéristiques que le palier précédent ; en revanche, ils sont plus puissants. Il existe des tableaux d'équianalgésie dans le cas d'un changement d'opioïde pour un autre. Nous pouvons distinguer le « Niveau 3 a » lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ou bien « Niveau 3 b » par voie centrale et parentérale. Pour ces molécules, il faut donc faire attention aux effets secondaires (nausées, constipation) qui doivent être traités et pris en charge précocement.

Tableau V : Coefficients d'équianalgésie lors du changement d'un morphinique issu du dictionnaire Vidal® (16)

ANALGÉSQUES	ÉQUIVALENTS POSOLOGIQUES	RAPPORT D'ANALGÉSIE
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
Morphine orale	référence étalon	1
Morphine intraveineuse	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Morphine sous-cutanée	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Nalbuphine (sous-cutanée)	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Fentanyl transdermique	25 µg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150
Oxycodone orale	10 mg = 20 mg de morphine orale	2

Tout comme le palier II, ils peuvent entraîner des phénomènes dits de dépendance physique et psychique avec risque de mésusage voire de toxicomanie.

1.4.2.5. Les co-antalgiques

L'action des antalgiques, dits « classiques », peut être renforcée par certains médicaments appelés co-antalgiques ou adjuvants. Ils seront associés au traitement principal en fonction du type de douleur ainsi que de la cause (17).

Dans cette catégorie se trouve :

- Les corticoïdes, utilisés en cas de douleurs inflammatoires,
- Les myorelaxants en cas de douleurs musculaires,
- Les antispasmodiques, en cas de douleurs viscérales,
- Les anesthésiques locaux,
- Les antidépresseurs/anxiolytiques en cas de syndrome anxieux, voire dépressif associé à une douleur.

Néanmoins, la classification de l’OMS est critiquable, car on ne peut pas y mettre tous les traitements de la douleur cités ci-dessous. La prise en charge de la douleur est parfois réalisée avec des antalgiques non répertoriés dans les paliers de l’OMS. C’est dans ce contexte-là, que l’International Association for the Study of Pain (IASP) a proposé une nouvelle classification : « classification de Lussier et Beaulieu » parue en 2010. Elle permet une prise en considération des différents types de douleurs, et des multiples expressions cliniques de la douleur. Elle est classée en 5 groupes.

Tableau VI : Classification de Lussier et Beaulieu à retrouver dans Pharmacology of Pain

(18)

Classe thérapeutique	Indications	Médicaments
Les antalgiques anti-nociceptifs	Traitement des douleurs nociceptives	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments non opioïdes - Médicaments opioïdes - Cannabidoïdes
Les antihyperalgésiques	Traitement des douleurs neuropathiques centrales ou autres situations avec hyperalgésie	<ul style="list-style-type: none"> - Antagonistes des récepteurs NMDA - Antiépileptiques - Néfopam - Oxyde nitrique - Coxibs
Les modulateurs de contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs	Traitement des douleurs neuropathiques	<ul style="list-style-type: none"> - Antidépresseurs tricycliques - IRSNA - ISRS - Agonistes adrénergiques
Les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique	Traitement des douleurs neuropathiques périphériques	<ul style="list-style-type: none"> - Anesthésiques locaux - Carbamazépine, oxcarbazépine, topimarate - Capsaïcine
Les antalgiques à effets mixtes	Traitement des douleurs mixtes	<ul style="list-style-type: none"> - Tramadol - Tapentadol

Le tramadol est un médicament antalgique largement utilisé dans la prise en charge du patient douloureux. Nous allons voir sa pharmacologie dans cette deuxième partie.

2. Le tramadol

L'ensemble des propriétés pharmacologiques présentées dans cette sous-partie est issu d'une synthèse de plusieurs références bibliographiques : le Vidal ® (19), le Dorosz ® (20), de l'Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) (21), de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) (22) ainsi que de la Base de données publique des médicaments (23). La figure suivante présente la structure du tramadol et provient de l'OFMA.

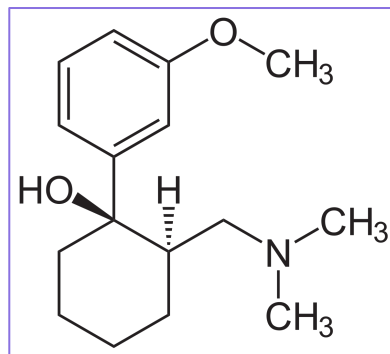


Figure 8 : Structure chimique du tramadol

2.1. Pharmacologie du tramadol

2.1.1. Mécanisme d'action

Le tramadol est un analgésique opioïde central (agissant au niveau du cerveau et de la moelle épinière) de palier II (21). Cependant, il n'est pas un dérivé de la morphine et possède un double mécanisme d'action, entraînant une synergie d'action à dose thérapeutique :

- **Effet monoaminergique central** entraînant une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. C'est cet effet qui est actif sur les douleurs neuropathiques.
- **Effet opioïde** dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ . C'est un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ , avec une affinité plus intense pour les récepteurs μ .

2.1.2. Indications

Le tramadol est indiqué dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses : il est dit opioïde faible. C'est un antalgique morphinique de faible action. De plus, il possède une action antitussive. Il peut être utilisé par voie orale, ou bien par voie injectable (notamment en post-opératoire). En outre, il possède un effet dépresseur respiratoire, plus faible que celui de la morphine.

2.1.3. Effets secondaires (doses thérapeutiques)

Comme tout médicament, le tramadol possède des effets indésirables à doses thérapeutiques, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients. Selon le site du ministère des solidarités et de la santé, un effet indésirable/secondaire peut-être : « Une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) » (24).

Concernant les effets secondaires liés au tramadol, les plus fréquemment rencontrés sont :

- Les nausées & vomissements,
- La sensation vertigineuse, de malaise,
- Un état de somnolence,
- Les céphalées,
- Une hypersudation,
- Une constipation,
- L'apparition de douleurs abdominales,
- Une sensation de sécheresse buccale.

Lors de la prise de l'association tramadol/paracétamol, les effets secondaires propres au paracétamol peuvent également survenir.

Plus rarement, un risque de convulsions si les doses sont élevées, ainsi que des troubles neuropsychiques à type d'hallucinations, état confusionnel, délires, troubles du sommeil, anxiété et cauchemars sont parfois constatés. L'association avec d'autres médicaments, tels que les psychotropes, les antidépresseurs ou bien l'alcool peut majorer les risques de survenue de ces effets.

2.1.4. Contre-indications

Comme tout médicament, la prise du tramadol n'est pas dénuée de contre-indications. Parmi ces dernières, nous pouvons citer :

- L'hypersensibilité au tramadol et opiacés,
- La prise de tramadol chez les enfants de moins de 15 ans ou 12 ans selon les spécialités,
- Une insuffisance respiratoire sévère,
- Une insuffisance hépatique sévère,
- Une épilepsie non contrôlée par un traitement,
- Un allaitement si un traitement au long cours est nécessaire,
- Une intoxication aiguë ou surdosage avec des produits déprimeurs du SNC et/ou alcool,
- Une association aux agonistes/antagonistes morphiniques et aux IMAO.

Tout comme pour les effets indésirables, la prise de l'association tramadol/paracétamol est contre-indiquée si le patient présente une contre-indication à au moins un des deux principes actifs.

2.1.5. Pharmacocinétique

Elle correspond au devenir du médicament dans l'organisme et comprend 4 phases : l'Absorption, la Distribution, la Métabolisation et l'Élimination (25). Nous allons voir ensemble le détail de ces phases, ainsi que la pharmacocinétique suite à l'administration de tramadol.

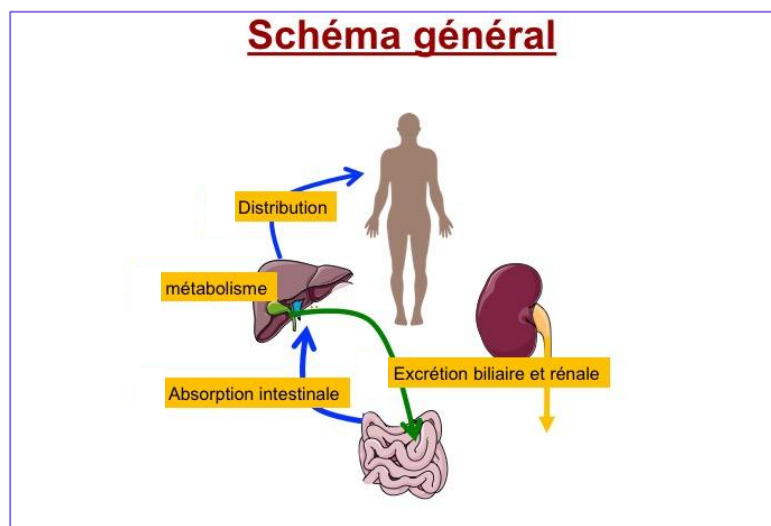


Figure 9 : Le devenir du médicament en 4 étapes, schéma issu du Collège national de pharmacologie médicale (25)

Absorption

L'absorption d'un médicament va dépendre de son mode d'administration pour atteindre sa cible, via la circulation générale. En effet, nous pouvons prendre l'exemple d'une absorption complète lors d'une administration par voie intraveineuse. Mais lors d'une administration par voie orale, comme c'est le cas pour la majorité des administrations du tramadol, elle va dépendre des différentes étapes à franchir par le médicament pour atteindre sa cible (franchissement de la lumière intestinale, du système porte ...). On parle alors de biodisponibilité. La biodisponibilité peut être définie comme une mesure du passage d'un principe actif dans la circulation générale, sans subir d'étape de métabolisation. Le tramadol est absorbé par voie orale avec une biodisponibilité dépassant les 90 %, pour des prises répétées toutes les 6 heures. Concernant une administration par voie orale unique, la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90 %. Le pic sérique (Tmax) est atteint en environ 2 heures.

Distribution

Lors de l'étape de distribution dans l'organisme, le médicament doit passer des membranes cellulaires afin d'atteindre sa cible. En fonction des molécules, certaines vont réussir à franchir facilement ces membranes cellulaires ou bien, cela se fera à l'aide de transporteurs spécifiques. Le tramadol possède une faible liaison aux protéines plasmatiques (20 %) et un volume de distribution important (3 à 4 l/kg). De plus, le tramadol va subir un passage transplacentaire, et sera également présent en quantité très faible dans le lait maternel.

Métabolisation

Cette phase permet de transformer un médicament, (cf. figure page suivante) sous sa forme initiale en métabolite (in)actif plus facile à éliminer car rendu plus hydrosoluble. Elle permet également la transformation d'une molécule inactive (pro-drogue) en molécule active : c'est le cas par exemple de la codéine. Elle comprend deux phases : la première correspond à des réactions chimiques d'oxydations, de réductions et d'hydrolyses ; on parle de fonctionnalisation. La seconde, correspond quant à elle à des réactions de conjugaisons. Cela va préparer la phase suivante : l'élimination. Concernant le tramadol, 90 % de ce médicament va subir une métabolisation principalement hépatique. Les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 vont y participer. Enfin, il est important de souligner que l'inhibition de ces cytochromes par certaines substances ou médicaments va entraîner une augmentation de la concentration plasmatique, qui peut engendrer un risque de surdosage.

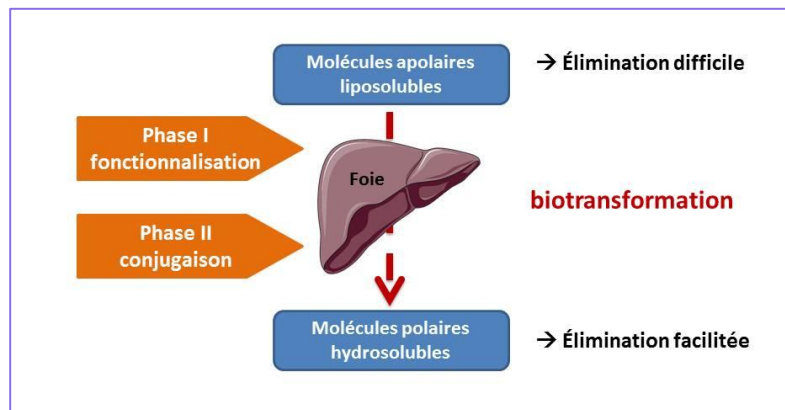


Figure 10 : Schéma représentant la phase de métabolisation issu du Collège national de pharmacologie médicale (25)

Élimination

Dernière étape de la pharmacocinétique du médicament, l'élimination de l'organisme peut avoir lieu soit après l'étape de métabolisation, ou bien alors sous forme inchangée. Cette étape, irréversible, a lieu le plus souvent par voie rénale dans les urines, ou dans une moindre mesure par voie biliaire dans les fèces. Il est également possible pour certaines molécules de subir ce que l'on appelle un cycle entéro-hépatique : cela correspond à une réabsorption des molécules. Concernant le tramadol, sa demi-vie d'élimination varie entre 5 et 7 heures. Le tramadol va subir une élimination rénale à 95 %, le reste étant éliminé dans les fèces.

La pharmacocinétique est assez peu modifiée par l'âge. Cependant, chez la personne âgée, la demi-vie d'élimination va légèrement augmenter. Quant à l'insuffisant rénal, elle va être de 12 heures en moyenne.

2.1.6. Interactions médicamenteuses

On peut caractériser une interaction médicamenteuse comme étant une modification d'un ou plusieurs principe(s) actif(s) à la suite d'une prise simultanée de substances. Cela peut modifier l'efficacité ou la toxicité des différentes substances présentes au même moment dans l'organisme (26).

Différentes interactions médicamenteuses peuvent être présentes. Dans le cas du tramadol, nous pouvons en distinguer 3 sortes :

Associations contre-indiquées, elles revêtent d'un caractère absolu et en aucun cas ne doivent être transgressées. Parmi les interactions médicamenteuses contre-indiquées, il existe :

- Les IMAO (Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase) sélectifs ou non, avec comme molécule l'iproniazide ou encore le moclobémide,
- Les agonistes et antagonistes morphiniques,
- L'antibiotique de la famille des oxazolidinones, le linézolide.

Lorsqu'une prise de tramadol est nécessaire malgré un traitement par IMAO, il est essentiel de respecter un intervalle de 15 jours après l'arrêt des IMAO afin de pouvoir débiter le traitement.

Associations déconseillées, à éviter le plus souvent, elles nécessitent une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque ainsi qu'une surveillance étroite de la part du médecin. Parmi les interactions médicamenteuses déconseillées, il existe :

- La carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques,
- L'alcool,
- Les médicaments abaissant le seuil épileptogène,
- Les antidépresseurs sérotoninergiques.

Parmi les médicaments abaissant le seuil épileptogène, nous pouvons citer les antidépresseurs ou bien les neuroleptiques. Quant aux antidépresseurs sérotoninergiques, ils peuvent entraîner un syndrome sérotoninergique parfois grave, qui sera évoqué ultérieurement.

Associations à prendre en compte, dans ce cas, le risque correspond le plus souvent à une addition d'effets. C'est au médecin d'évaluer le véritable intérêt d'une association éventuelle :

- Les antivitamines K (AVK) peuvent entraîner un risque hémorragique,
- La digoxine augmente quant à elle le risque de surdosage,
- La prise d'anti-acides nécessite un intervalle de 2 heures de délai,
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNA).

2.1.7. Précautions d'emploi & conseils

Les précautions d'emploi et les conseils associés concernent la majorité des cas lors des délivrances en officine. Un respect des recommandations, notamment en début de traitement, va permettre ainsi d'éviter la survenue d'une éventuelle interaction.

Parmi les précautions d'emploi, nous pouvons citer l'évitement d'une utilisation prolongée du tramadol. Celle-ci peut en effet, entraîner une dépendance à long terme aussi bien physique que psychique. Nous pouvons également évoquer l'adaptation posologique nécessaire chez la personne âgée, mais également lors de cas d'insuffisance rénale ou bien d'insuffisance hépatique.

En cas d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose unitaire de moitié ou un espacement des prises de 12 heures sera nécessaire.

En cas d'insuffisance rénale, avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, un espacement entre les prises de 12 heures sera également à respecter. En revanche, si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min, il faut éviter la prise de tramadol. Pour terminer, l'adaptation posologique chez les patients âgés de plus de 75 ans correspond à un espacement des prises de 9 heures.

Les différents conseils que l'on peut retrouver lors d'un traitement par tramadol sont les suivants :

- Une réduction progressive des doses est nécessaire lorsqu'il faut arrêter le traitement afin d'éviter tout risque de sevrage,
- Lors d'une utilisation par voie intraveineuse, une surveillance médicale stricte est nécessaire avec un matériel de réanimation à proximité, car les risques sont importants. Ils peuvent aller de l'hypotension à la défaillance respiratoire, ou lors d'un choc anaphylactique,
- Utilisation avec prudence chez les conducteurs ou utilisateurs de machines,
- Respect de la posologie et de la durée de traitement,
- Consulter son médecin si la douleur n'est pas suffisamment soulagée.

2.2. Syndrome sérotoninergique

Pour définir ce que représente le syndrome sérotoninergique, nous pouvons nous appuyer sur un extrait d'un cours magistral dispensé par le professeur Housieaux (27), ou encore une définition d'un centre antipoison Belge (28). En effet, ce syndrome est considéré comme un effet indésirable potentiellement mortel pouvant survenir à la suite de la prise de tramadol. Il résulte d'une quantité excessive de sérotonine au niveau central, ou bien périphérique. Ce syndrome peut survenir à doses thérapeutiques ou supra-thérapeutiques, et survient généralement dans les 24 heures suivant l'ajout ou un changement de traitement. Il est souvent la cause d'une interaction inadéquate entre plusieurs médicaments dits « sérotoninergiques ». De par leur mécanisme d'action qui peut être différent, ils vont induire une toxicité sérotoninergique. La 5-hydroxytryptamine, aussi appelée sérotonine, est un neurotransmetteur de type monoamine. Elle possède plusieurs rôles, notamment dans la régulation de l'humeur, du comportement, de l'anxiété, l'impulsivité et de l'agressivité par exemple. Lors d'une accumulation de ce neurotransmetteur au niveau central et périphérique, cela va entraîner une hausse de stimulation des récepteurs sérotoninergiques.

Cette accumulation de sérotonine peut donc être causée par différents mécanismes :

- Une augmentation de sa synthèse
- Une augmentation de sa libération (exemple du lithium)
- Une diminution de l'inactivation de la sérotonine (exemple des IMAO ou du linézolide)
- Une diminution de la recapture de la sérotonine (exemple du tramadol)

Plusieurs médicaments et classes thérapeutiques peuvent en être à l'origine. Nous pouvons citer, outre le tramadol, différentes classes thérapeutiques ou médicaments :

- La plupart des antidépresseurs,
 - ISRS (Fluoxétine, Paroxétine, Fluvoxamine, Sertraline, Citalopram...)
 - IRSNA (Amitriptyline, Imipraminiques, Venlafaxine)
 - IMAO non sélectifs (Iproniazide) ou IMAO-A sélectifs (moclobémide)
- Le dextrométhorphan,
- Le lithium,
- Les triptans (agoniste 5-HT₁),
- Le linezolide.

Il est donc important, afin d'éviter l'apparition de syndrome sérotoninergique, de ne pas associer ces différentes classes thérapeutiques et médicaments cités précédemment.

Concernant les symptômes de ce syndrome sérotoninergique, ils se caractérisent par une triade. Cette triade va tout d'abord comporter une **altération de l'état mental** avec des agitations, des confusions, des délires et hallucinations. Cela va également mettre en place des **anomalies neuromusculaires** à type de frissons, de tremblements, de l'apparition d'une mydriase (dilatation de la pupille), d'une rigidité musculaire, d'une myoclonie (secousse musculaire involontaire, brève et soudaine) ou bien d'une ataxie (perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice). La dernière partie de cette triade correspond à une **hyperactivité autonome**, avec une hypertension artérielle, une tachycardie, une hyperthermie, une hypersudation ainsi qu'une diarrhée.

Ce tableau clinique est inconstant, aspécifique, et variable. Il peut être à divers degrés en fonction de chaque cas, rendant par conséquent le diagnostic d'autant plus difficile. En effet, cette triade n'est pas toujours présente.

Le syndrome sérotoninergique peut s'avérer mortel par défaillance multi viscérale, ou par anoxie cérébrale dans les cas les plus sévères en absence de prise en charge. Néanmoins, un arrêt des traitements mis en cause, permet un retour à l'équilibre.

2.3. Posologie

Les posologies maximales du tramadol sont à connaître aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Concernant la dose maximale par jour, celle-ci est de 400 mg. Le tramadol est également utilisable chez les enfants selon certains critères avec une dose journalière de 8 mg/kg. L'enfant doit être âgé de minimum 3 ans et faire un poids supérieur à 15 kg.

Il existe des recommandations concernant le bon usage du tramadol réalisées par l'OMÉDIT (21). Nous pouvons les retrouver dans le tableau suivant :

A = adulte

E = enfant

Tableau VII : Récapitulatif des posologies en fonction des formes et dosages disponibles en officine chez l'enfant et l'adulte selon l'OMéDIT (21)

Formes et dosages	Population cible	Nombre de prise journalière recommandée	Posologie et mode d'administration		Dose maximum journalière
Solution buvable 100 mg/ml (10 ml)	A et E > 12 ans	4 à 6 prises / jour	100 mg / prise		400 mg ou 8mg /kg/jour
	E > 3 ans (> 15 kg)	3 à 4 prises / jour	1 à 2 mg /kg /prise		
Gélule, cp, cp effervescent ou orodispersible à 50 mg ou 100 mg (sécables) forme LI (libération immédiate)	A et E > 12 ans	4 à 6 prises / jour	Dose d'attaque	Dose d'entretien	400 mg
			Douleurs aiguës : 100 mg	50 à 100 mg / 4 à 6 h	
Comprimés 50, 100, 150, 200, 300 mg forme LP (libération prolongée)	A et E > 12 ans	1 à 2 prises / jour Attention selon la spécialité, se référer à la RCP	2 prises LP (12 heures) 50 à 100 mg matin et soir jusqu'à 150 à 200 mg / prise		400 mg
			1 prise LP (24 heures) 100 ou 200 mg de préférence le soir, puis si besoin jusqu'à 400 mg		
			Attention au risque de confusion entre la forme LP 12 heures et LP 24 heures		
Association avec le paracétamol : cp effervescent ou non 37,5 mg de tramadol / 325 mg de paracétamol	A et E > 15 ans	4 prises / jour	Première prise de 2 cp, puis à adapter selon les besoins		8 cp / jour

2.4. Spécialités disponibles en officine

Le tramadol est depuis longtemps disponible dans les officines de ville. Utilisé seul ou en association, il est disponible sous différentes spécialités. Celles-ci (princeps et génériques) font partie de la catégorie « Liste I », et nécessitent donc une prescription d'une ordonnance.

Il est disponible sous plusieurs formes galéniques : la libération immédiate (LI) ou bien la libération prolongée (LP). La libération immédiate permet une absorption rapide du principe actif, et donc un délai d'action réduit à la libération prolongée. En effet, ce principe de libération prolongée permet d'espacer les prises d'un médicament, tout en assurant une libération continue dans l'organisme sur une période donnée. Le tableau présenté ci-dessous récapitule les différentes spécialités disponibles en officine, les dosages et formes galéniques selon le Vidal (19).

Tableau VIII : Spécialités disponibles en officine selon le Vidal® (19)

SPECIALITES	Substances actives	Forme galénique
BIODALGIC	Tramadol chlorydrate 50 mg LI	cp effervescents
CONTRAMAL	Tramadol chlorydrate 100 mg ou 150 ou 200 mg LP	cp pelliculés
	Tramadol chlorydrate 50 mg LI	Gélules
	Tramadol chlorydrate 100 mg/ml	Solution buvable en gouttes
	Tramadol chlorydrate 100 mg/2ml	Solution injectable
IXPRIM	Tramadol chlorydrate 37,5 mg / paracétamol 325 mg LI	cp effervescents ou pelliculés
MONOALGIC	Tramadol chlorydrate 100 mg ou 200 ou 300 mg LP	cp pelliculés
MONOCRIXO	Tramadol chlorydrate 100 mg ou 150 ou 200 mg LP	Gélules
OROZAMUDOL	Tramadol chlorydrate 50 mg LI	cp orodispersibles
SKUDEXUM (non remboursé)	Tramadol chlorydrate 75 mg / Dexketoprophène 25 mg LI	cp pelliculés
TAKADOL	Tramadol chlorydrate 100 mg LI	cp effervescents sécables
TOPALGIC	Tramadol chlorydrate 100 mg ou 150 ou 200 mg LP	cp pelliculés
	Tramadol chlorydrate 50 mg LI	Gélules
	Tramadol chlorydrate 100 mg/ml	Solution buvable en gouttes
	Tramadol chlorydrate 100 mg/2ml	Solution injectable
ZALDIAR	Tramadol chlorydrate 37,5 mg / paracétamol 325 mg LI	cp pelliculés
ZAMUDOL	Tramadol chlorydrate 50 mg ou 100 ou 150 ou 200 mg LP	Gélules
ZUMALGIC	Tramadol chlorydrate 50 mg ou 100 mg LI	cp effervescents

2.5. Données Cliniques : Enfant / Grossesse / Allaitement

2.5.1. Enfants

Comme évoqué précédemment, le tramadol peut être utilisé chez l'enfant à partir de 3 ans et pour un poids supérieur à 15 kg. L'unique forme galénique pour les enfants est la solution buvable en gouttes.

2.5.2. Grossesse allaitement

La grossesse et l'allaitement constituent une étape clé à vérifier par les prescripteurs. En effet, de nombreux médicaments ne sont pas compatibles avec la grossesse ou bien l'allaitement. Afin de vérifier si la substance active est utilisable ou non, il existe une référence permettant de trouver nos réponses. Il s'agit du Centre de Références sur les Agents Tératogènes (CRAT). D'après cette base de données, l'utilisation du tramadol au cours de la grossesse peut être effectuée en absence d'alternative, quel que soit le terme de la grossesse (29). Toutefois, l'équipe de la maternité doit être informée en cas de traitement chronique jusqu'à l'accouchement, afin d'effectuer un accueil du bébé dans les meilleures conditions possibles.

Concernant la pharmacocinétique évoquée précédemment, le tramadol subit un passage transplacentaire dans le lait maternel de 0,1 % (20). Durant les 4 premiers jours suivants l'accouchement, le nouveau-né reçoit 3 % de la dose maternelle en mg/kg : l'utilisation du tramadol est donc possible dans ce délai. En revanche, au-delà du 4^{ème} jour, un changement d'antalgique, compatible à la poursuite de l'allaitement, sera effectué. Si malgré tout la prise d'un opiacé est nécessaire, la prise de tramadol au cours de l'allaitement devra être effectuée à dose la plus faible possible, et sur une durée maximale de 2 à 3 jours.

2.6. Évolution de la législation du tramadol

Auparavant prescrit pour une durée maximale de 12 mois, le tramadol a vu sa législation évoluer suite à l'**arrêté du 13 janvier 2020**. Longtemps considéré comme médicament à moindre risque, le tramadol a vu sa consommation augmenter pour devenir l'antalgique opioïde le plus consommé en 2017. Il reste néanmoins pourvu d'effets néfastes sur l'organisme, avec un fort risque d'abus, de mésusage et de dépendance.

Le tramadol a été cité dans plusieurs enquêtes d'addictovigilance (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) entraînant ainsi ce changement.

- Premier antalgique impliqué dans les Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) (2017),
- Premier antalgique opioïde cité dans une enquête d'usages problématiques (2018),
- Quatrième antalgique le plus impliqué dans les falsifications d'ordonnances présentées à l'officine selon l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possibles) (2019).

L'arrêté du 13 janvier 2020 est le suivant. Cette mesure a été prise suite à la proposition du directeur général de l'ANSM et est entrée en vigueur à partir du 15 avril 2020 (30).

Art 1^{er} – La prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale est limitée à 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

Art 2 – Les dispositions du présent arrêté entreront en vigueur le 15 avril 2020.

Art 3 – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté qui sera publié au Journal Officiel de la République française.

Un rappel concernant les professionnels de santé, mais également un rappel à destination des patients, a été effectué et est aujourd'hui disponible sur le site de l'ANSM.

Tableau IX : Recommandations à destination des professionnels de santé et aux patients sur le tramadol issu de l'ANSM (31)

Rappels pour les professionnels de santé
<p>Nous demandons aux professionnels de santé de rester vigilants lors de la prescription ou la délivrance des médicaments contenant du tramadol :</p> <ul style="list-style-type: none">• Il est indiqué uniquement dans le traitement des douleurs modérées à intenses, mais ne doit pas être prescrit dans le traitement de la migraine.• Pour limiter le risque de dépendance, il doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible.• Pour éviter un syndrome de sevrage, la posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement.• Le tramadol expose à des risques de convulsions. <p>Il doit être délivré dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription.</p>
Rappels pour les patients
<p>Nous rappelons aux patients les consignes suivantes, pour un bon usage des médicaments contenant du tramadol :</p> <ul style="list-style-type: none">• Respectez la posologie indiquée sur l'ordonnance, ainsi que la durée de traitement.• Si la douleur n'est pas suffisamment ou rapidement soulagée par votre traitement, consultez de nouveau votre médecin.• Vous ne devez pas arrêter brusquement votre traitement : votre médecin ou pharmacien vous indiquera la démarche qui consiste à réduire progressivement les doses.• Un surdosage en tramadol peut conduire au décès.

3. Mésusage et dépendance

3.1. Définitions

3.1.1. Mésusage

Selon l'article R5121-152 entré en vigueur en 2013 issu du code de la Santé publique, le **mésusage** est : « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ». Cela correspond à une utilisation non conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (32).

Il peut être présent dans de divers cas, tout au long de la prise en charge thérapeutique. Le mésusage peut ainsi concerner par exemple la prescription, la délivrance, l'administration, mais également l'automédication par le patient lui-même. Différents acteurs peuvent prendre place durant ce processus : les professionnels de santé (médecin, pharmacien...), mais aussi le patient et son entourage.

3.1.2. Dépendance

La dépendance, du latin « dependere » signifiant « lié à », peut être définie comme une consommation répétée d'une substance entraînant un désir de consommer, de s'en procurer par tous les moyens, de l'apparition d'une tolérance de l'organisme et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de celle-ci.

C'est un phénomène complexe résultant de la somme de plusieurs dépendances : il n'y a donc pas « une dépendance », mais plutôt « des dépendances », avec des mécanismes propres à chacune d'entre elles.

La notion de dépendance est associée à différents facteurs. Chaque individu ne va pas forcément devenir dépendant. Différents facteurs vont être pris en compte : ce sont la **V**ulnérabilité de l'individu, l'**E**xposition et les caractéristiques liées au **P**roduit, retrouvé sous le sigle **VEP**.

Il est important de notifier que toute personne exposée ne va pas forcément devenir dépendante à une substance donnée, et qu'une dépendance peut se mettre en place à différentes doses, selon les personnes.

De nombreux facteurs peuvent entrer en ligne de compte tels que :

- **Facteurs individuels** : sexe, âge, expériences vécues, traumatismes, pathologies
- **Facteurs liés aux produits** : âge du début de la consommation, fréquence et durée de consommation, pouvoir addictogène, réglementation, mode de consommation...
- **Facteurs environnementaux** : rôle de la famille, des pairs, facteurs socio-économiques, contexte de vie...

La dépendance peut également être psychologique aussi appelée **dépendance psychique**. Elle correspond à un état mental guidé par une impulsion nécessitant un usage périodique ou continu de l'objet d'addiction afin de créer un plaisir ou bien d'annuler une tension. Le patient doit maintenir ou retrouver une sensation de bien-être, de plaisir et éviter tout signe de manque en l'absence de l'objet, du médicament. La dépendance psychique est la plus puissante des facteurs de dépendance. Le patient peut donc se retrouver en état de manque intense, ou bien être dans le besoin impérieux d'un produit, ce que l'on appelle le « craving ». C'est un désordre neurobiologique primaire chronique. Ce désordre peut être influencé par différents facteurs, aussi bien génétiques, environnementaux ou bien encore psychosociaux.

En effet, certains individus peuvent présenter des prédispositions génétiques à un éventuel problème d'addiction, de dépendance. Les facteurs environnementaux ou bien psychologiques peuvent parfois accentuer ce problème. Cette dépendance se construit à partir de plusieurs croyances distinctes : personnelles, culturelles, croyances d'autrui...

Il existe également la **dépendance physique ou physiologique**. Elle se définit comme une exigence de l'organisme d'un apport régulier d'une substance chimique exogène afin de conserver un équilibre. L'organisme s'est donc adapté suite à une consommation prolongée. Elle est définie par deux éléments :

- La tolérance
- Le syndrome de sevrage

Un phénomène de tolérance va être présent chez un individu suite à une consommation de substance chimique. Lors de la dépendance physique, le corps veut retrouver l'effet de la première prise, avec une nécessité d'augmenter les doses : c'est ce qu'on appelle l'effet de tolérance de l'organisme. Cette augmentation des doses va permettre de retrouver l'effet initial. Ces deux phénomènes de dépendance psychologique et physique peuvent coexister. Pour finir, il existe la **dépendance comportementale** qui correspond à un comportement ou une réaction répétée régulière associée à une difficulté du sujet à contrer cette envie irrésistible.

Il existe trois renforcements principaux :

- L'euphorie lors de la consommation,
- La dimension sociale sur l'individu,
- L'évitement du sevrage.

La somme de ces trois dépendances correspond à la définition de l'addiction.

3.1.3. Tolérance et syndrome de sevrage

La tolérance d'un organisme à une substance se définit comme un processus d'adaptation, nécessitant une augmentation des doses afin d'obtenir les mêmes effets. Cette augmentation des doses est consécutive à un affaiblissement d'un ou de plusieurs effets de la substance avec le temps. Lors de la prise d'un opiacé comme le tramadol, les phénomènes de tolérance et de dépendance physique peuvent survenir suite à un usage régulier. Concernant la dépendance physique, afin d'éviter tout syndrome de sevrage, il faut impérativement diminuer progressivement les doses en cas d'un arrêt des traitements.

Le syndrome de sevrage quant à lui apparaît dès l'arrêt d'une substance, à la privation d'un médicament. Lors de l'arrêt brutal d'une substance, d'une réduction brutale et rapide des doses, ou bien encore l'administration d'un antagonisme, un syndrome de sevrage se met en place. Il correspond à la réponse de l'organisme qui s'était ainsi adapté à la suite des différentes prises de la substance. Les symptômes de sevrage ou d'abstinence vont être spécifiques au produit consommé. Afin d'éviter ces symptômes, la même substance va être de nouveau prise par l'individu. Ce syndrome se manifeste différemment selon la substance en cause. Il existe une relation de causalité entre la dose et la durée du traitement.

3 phases sont distinguées lors du sevrage d'un patient (33) :

- Préparation,
- Sevrage,
- Suivi et maintien de l'abstinence.

3.1.4. Physiopathologie

La dépendance à une substance se met en place après plusieurs utilisations de celle-ci. Lors de la première administration, nos cellules olfactives et gustatives la découvrent, et c'est à partir de la deuxième utilisation que la mémoire de nos cellules se met en place, la substance va être reconnue. Au niveau de notre cerveau, **le circuit de la récompense** est mis en jeu, avec certains neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, la sérotonine ou bien l'acétylcholine jouant un rôle primordial au sein de ce circuit. Lors du phénomène de dépendance, le principe actif de la substance va venir se fixer à son récepteur (processus naturel) qui libèrera les neurotransmetteurs cités ci-dessus. La consommation abusive de la substance va déséquilibrer ce circuit et le patient voudra consommer toujours plus de cette substance afin de, sans véritablement le savoir, libérer toujours plus de neurotransmetteurs. Lors de l'arrêt de l'apport de cette substance, des symptômes de manque vont apparaître (sudation, tremblements...). Ce déséquilibre va donc donner l'envie de la consommer à nouveau, afin de ne pas retrouver ces états de manque consécutifs à l'arrêt de la prise. Il n'y a plus de plaisir à la consommation, juste une sortie de l'état de manque : c'est ce que l'on appelle le **renforcement négatif**.

Le circuit de la récompense est donc, au cœur de notre physiopathologie de dépendance (34). Le circuit de la récompense décrit un réseau de diverses connexions neuronales au sein des différentes régions de notre cerveau. Celles-ci vont être à l'origine de cette sensation de bien-être, de plaisir. Les centres principaux que l'on peut citer sont visibles sur la figure 11. Nous pouvons voir l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens et bien d'autres encore. Le circuit de la récompense correspond à une activation du faisceau dopaminergique comprenant la voie mésolimbique, l'amygdale (notion de plaisir), l'hippocampe (souvenir), cortex pré frontal (prise de décision). C'est une structure paire, elle existe dans l'hémisphère gauche ainsi que dans l'hémisphère droit.

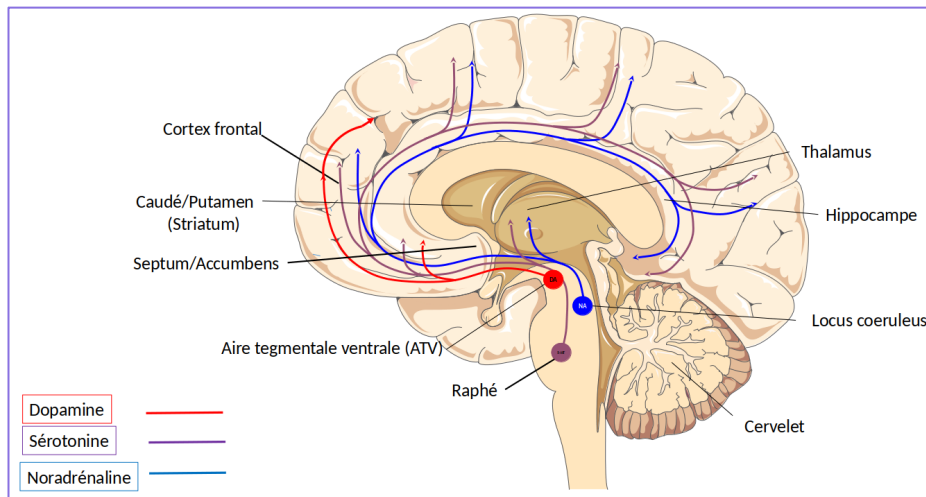


Figure 11 : Illustration du circuit de la récompense (34)

Le circuit de la récompense a été mis en évidence en 1954, chez le rat par Olds et Milner. Le principe de son expérience est simple et visible sur la figure 12 : des électrodes ont été implantées dans l'aire septale du cerveau d'un rat, zone à l'origine d'une sensation de plaisir chez l'animal.

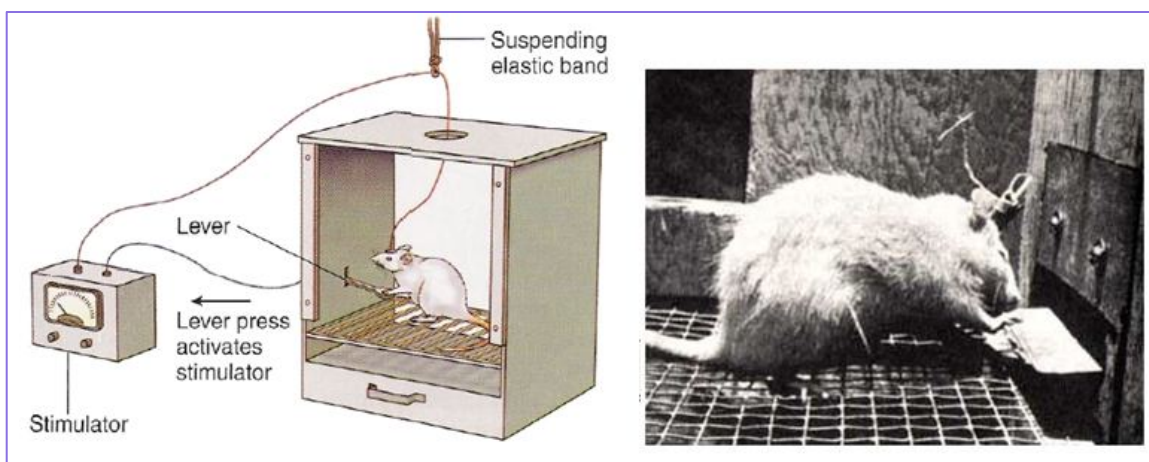


Figure 12 : Illustration de l'expérience de Olds et Milner de la récompense selon Godefroid (35)

À l'aide d'un levier, l'animal va s'auto-stimuler cette zone, et ainsi s'administrer des drogues. Après un certain temps, l'animal a compris la manière d'obtenir une sensation de plaisir, et va s'auto-stimuler sans arrêt, allant même à en oublier ses besoins fondamentaux, comme se nourrir par exemple.

Ce même principe va être également présent lors d'une prise de drogues. L'absence de mise en place du circuit de la récompense va donc amener indirectement au « circuit de la punition », lui-même constitué par les mêmes centres. Ces deux circuits vont fournir la motivation requise lors de nos comportements.

Le circuit de la récompense peut être à l'origine de deux effets renforçateurs :

- Positif
- Négatif

Le renforcement positif peut être défini comme une répétition de la prise d'une substance, afin de trouver l'effet de plaisir procuré par celle-ci. Le renforcement négatif, quant à lui, peut être défini comme une répétition de la prise d'une substance afin de retrouver un état « normal ». Que ce soit une sensation agréable ou bien une sensation de manque, cela va induire la consommation de la substance. Lors du circuit de la récompense, un neurotransmetteur en particulier est libéré : la **dopamine**. Elle est à l'origine de tous les échanges, car tous les neurones du circuit de la récompense possèdent des récepteurs sensibles à la dopamine. D'autres neurotransmetteurs sont également présents en quantité moindre mais possède également un rôle dans le circuit de la récompense.

La quantité, plus ou moins élevée, de dopamine libérée lors de ce circuit de la récompense, va donc être à l'origine de la sensation de satisfaction, ainsi que du renforcement à renouveler une action, un essai.

La réussite d'un essai va donc induire une libération de dopamine, correspondant à « la réussite ». En revanche, lors de l'échec d'un essai, la diminution de la quantité de dopamine apparaît comme « une punition » et va donc induire une recherche d'amélioration, en recommençant d'une autre manière.

Lors des phénomènes dit de dépendance, comme évoqué précédemment, le circuit de la récompense se retrouve déséquilibré, dérégulé. En effet, les drogues vont remplacer les neurotransmetteurs, et être à l'origine d'une tolérance, d'une habitude pour le corps humain. En contrepartie de ce phénomène de plaisir suite à la prise de la substance, cette même substance va donc demander au cerveau d'en consommer en quantités croissantes.

3.2. Diagnostic

L'outil permettant le diagnostic d'une dépendance est le **DSM-5** (mai 2013) (36). Il comprend 11 critères. Au sein de ceux-ci, il n'y a pas de notion de quantité, mais une évaluation du degré de liberté d'un individu par rapport à la consommation. La dépendance est dite légère avec 2 à 3 critères positifs, modérée entre 4 à 5 et sévère pour 6 critères positifs et plus.

Les 11 critères du DSM-5 sont les suivants :

- Incapacité de remplir les obligations majeures (travail, école, maison),
- Usage dans des situations dans lesquelles celui-ci est physiquement dangereux,
- Usage poursuivi malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents, causés ou aggravés par les effets de la substance,
- Tolérance : besoin d'augmenter notablement les quantités de substances pour atteindre l'intoxication ou les effets désirés. Effet diminué lors de l'usage continu,
- Sevrage : syndrome de sevrage caractéristique de la substance, la substance est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage,
- Substance prise en quantité plus importante et pendant une période plus longue que prévue,
- Désir persistant, essais infructueux pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance,
- Beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets,
- Importantes activités sociales, professionnelles ou de loisir sont arrêtées ou réduites à cause de l'usage de la substance,
- Usage de la substance poursuivi malgré l'existence de problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents,
- Existence de craving ou d'un désir fort ou d'une pulsion à consommer, très important.

Le terme de « craving » correspond à un désir obsessionnel.

Il existe également différentes échelles permettant de réaliser une évaluation du risque de mésusage, ou encore de son dépistage. Parmi ces échelles disponibles, nous pouvons citer les deux principales à savoir l'échelle ORT et l'échelle POMI (37,38).

Tout d'abord, l'**échelle ORT** (Opioid Risk Tool) permet une évaluation du risque de mésusage avant la prescription d'un antalgique opioïde. Dans cette évaluation se trouvent différentes parties. Nous pouvons retrouver :

- Antécédent familial d'abus d'une substance (alcool, drogues illicites...),
- Age,
- Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance,
- Antécédent personnel d'abus d'une substance (alcool, drogues illicites, médicaments d'ordonnances),
- Troubles psychologiques (trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie, dépression).

Nous pouvons retrouver cette échelle dans le tableau X. À la suite de ce test, il faut donc réaliser la somme des réponses des 5 questions afin d'obtenir le score. Il est à noter que le score est différent selon le sexe de la personne. Plus le score est élevé, plus le risque est grand :

- Score [0-3] → le risque est faible
- Score [3-7] → le risque est modéré
- Score > 7 → le risque est élevé

Tableau X : Échelle ORT selon l'OFMA (37)

Facteurs d'évaluation		Score si femme	Score si homme
Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s)	Alcool	1	3
	Drogues illicites	2	3
	Médicaments prescrits	4	4
Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s)	Alcool	3	3
	Drogues illicites	4	4
	Médicaments prescrits	5	5
Age entre 16 et 45 ans		1	1
Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance		3	-
Trouble psychique	TDAH, TOC, Trouble bipolaire ou schizophrénie	2	2
	Dépression	1	1
SCORE TOTAL			

Il est à noter qu'un score modéré ne contre-indique pas la prescription d'un antalgique opioïde, si la douleur du patient le réclame. En contrepartie, une surveillance régulière lors de chaque consultation est fortement recommandée. Celle-ci peut être réalisée à l'aide de l'échelle POMI, évoquée ci-après.

L'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) permet le dépistage du mésusage des antalgiques opioïdes. Les antalgiques concernés correspondent aux antalgiques opioïdes faibles et forts. C'est un auto-questionnaire. Nous pouvons retrouver l'échelle POMI ci-dessous. Cette échelle est composée de 6 questions, les points abordés sont les suivants :

- La prise de médicaments en quantité plus importante,
- Le délai écourté entre deux prises,
- Le renouvellement d'une ordonnance plus tôt que prévu,
- La sensation de planer ou d'un effet stimulant suite à la prise du médicament,
- La prise pour une raison autre que la douleur,
- Les consultations de multiples prescripteurs.

Tableau XI : Échelle POMI selon l'OFMA (38)

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDES CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITE PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?		
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PREVU ?		
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESSENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLEMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?		
Avez-vous déjà CONSULTE PLUSIEURS MEDECINS, y compris aux urgences pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		

Chaque réponse positive pour ces différentes questions vaut 1 point. Si le score final de réponses positives est ≥ 2 , le patient peut présenter un usage à risque lors de la prise du traitement antalgique.

3.3. Mésusage des antalgiques

Les antalgiques, comme tout médicament, peuvent être confrontés à des cas de mésusage, mais aussi de dépendance. Cela peut concerner aussi bien les antalgiques de palier I, de palier II ou bien de palier III. Il est donc intéressant de montrer leurs places au sein de ce problème majeur de santé publique. Dans un second temps, et de manière plus spécifique sur les antalgiques opioïdes faibles et plus précisément le tramadol (39). Pour cela, un réseau français d'addictovigilance a été créé en 1990. Ce réseau est composé de 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) en France, il permet ainsi d'évaluer, mais également de surveiller et de prévenir le risque des substances psychoactives à potentiel d'abus. Ce réseau permet ainsi de réaliser des actions d'informations ainsi que des décisions de santé publique.

3.3.1. Antalgiques en cause

Concernant le palier I, nous pouvons évoquer le cas du néfopam, consommation en constante augmentation depuis ces dernières années. Jusqu'au 31 août 2018, 120 cas de Notifications Spontanées (NOTS) ont été signalés aux réseaux des CEIP-A et des Centre Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) sur l'ensemble du territoire. Ces déclarations concernaient aussi bien l'abus, la pharmacodépendance, un usage détourné, un surdosage ou encore un syndrome de sevrage.

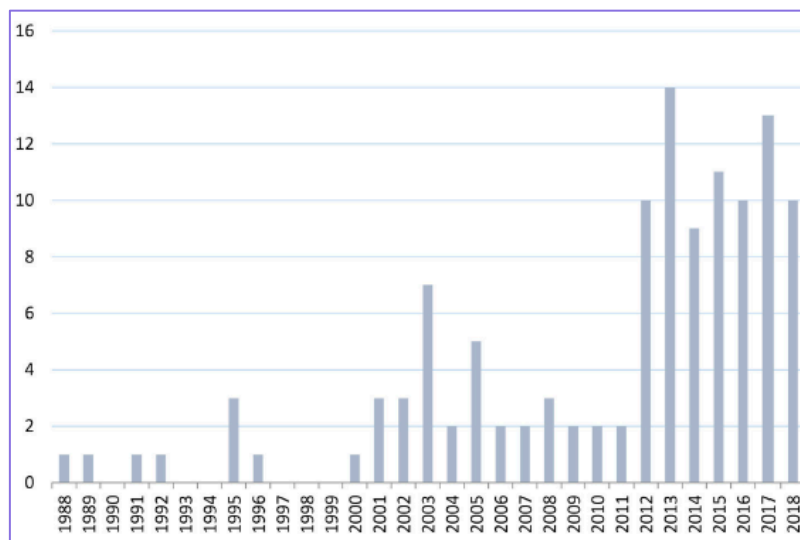


Figure 13 : Répartition annuelle du nombre de NOTS pour le néfopam selon (39)

La figure 13 présente le nombre de NOTS concernant le néfopam. Entre 1988 et 2011, il y avait un nombre limité de notifications (42 cas totaux) soit une moyenne de $\approx 1,82$ cas / an sur cette période.

On remarque une forte augmentation du nombre de cas à partir de 2012, avec un nombre moyen de 11 cas / an et un maximum de 14 « NOTS » en 2013. Les personnes qui abusaient du Dextropropoxyphène se sont-elles tournées vers le Néfopam d'où la forte augmentation des NOTS du Néfopam depuis l'arrêt de commercialisation du Dextropropoxyphène ? Selon l'article de B.Revol : « l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène en 2011 n'est, en aucun cas, lié à cette augmentation. En effet, aucun cas de report n'a été rapporté selon les observations cliniques d'addictovigilance ainsi que les données OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) » (39).

Sur les 120 cas déclarés, des comorbidités comme des antécédents psychiatriques sont présents pour un tiers des patients, mais près d'un patient sur deux présente un trouble addictif, dont 36.7 % pour une dépendance aux opioïdes. Cela nous montre bien que le mésusage des antalgiques est lié, quel que soit le palier. Tous les paliers peuvent être touchés, parfois de manière simultanée.

Nous pouvons également évoquer le cas du paracétamol, chef de file du palier I. Selon les résultats de l'enquête : « Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible » (OSIAP) 2019 (40), le paracétamol est en 3^{ème} position des médicaments les plus cités depuis 2016 avec 14.9%, juste devant le tramadol seul ou en association avec 11.6 %. Il représente une part importante des médicaments les plus cités, et est le premier antalgique du palier I cité.

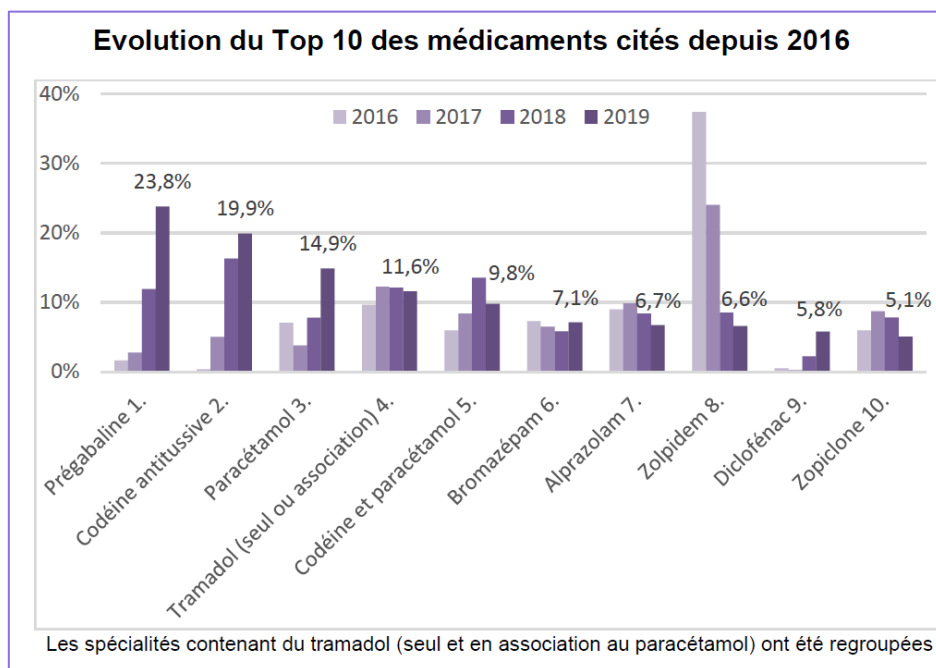


Figure 14 : Résultats de l'enquête OSIAP de 2019, évolution du top 10 des médicaments cités depuis 2016 selon (40)

Selon l'enquête : « Décès Toxiques par Antalgiques » (DTA) de 2019 (41) dont les résultats sont exposés sur la figure 15, le paracétamol (non présenté sur cette figure) se retrouve en 5^{ème} position avec 11 décès imputables à celui-ci ; 4 dans un contexte suicidaire sur 154 dossiers, soit 7 % des cas. Il est à noter que les quatre premières molécules principalement impliquées sont des antalgiques de palier 2 ou 3. Il est depuis 2016 en 5^{ème} position des décès imputables par antalgiques. Le tramadol est en première position des décès imputables directement à la molécules et ce depuis de nombreuses années.

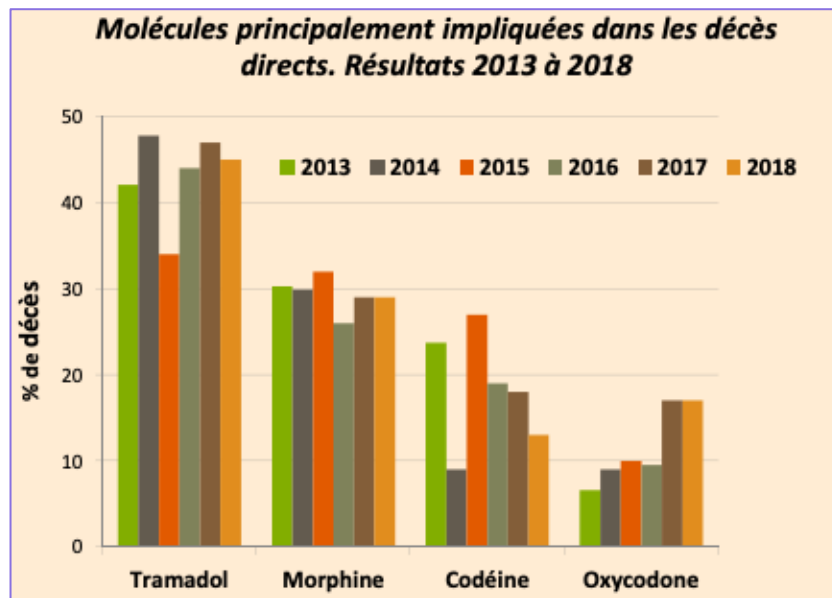


Figure 15 : Molécules principalement impliquées dans les décès directs de 2013 à 2018 selon l'enquête DTA de 2019 (41)

3.3.2. Tramadol

Au cours de ces dernières années, de nombreuses données sont aujourd'hui disponibles concernant le mésusage des antalgiques et plus particulièrement les opioïdes.

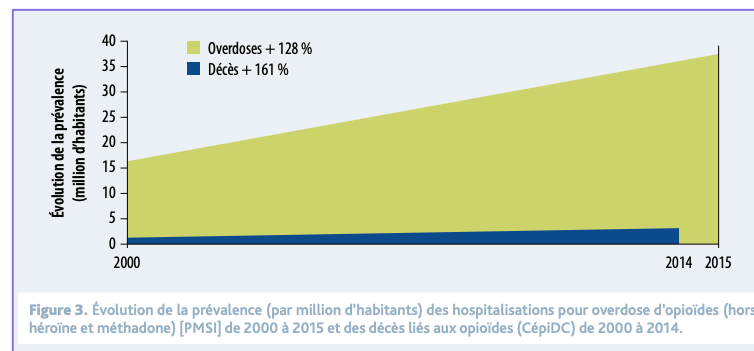


Figure 16 : Évolution de la prévalence (par million d'habitants) des hospitalisations pour overdose d'opioïdes (hors héroïne et méthadone) de 2000 à 2015 et des décès liés aux opioïdes (CépiDC) de 2000 à 2014 selon (42)

Sur la figure 16 page précédente, ce graphique nous montre l'évolution de la prévalence des hospitalisations entre 2000 et 2015, après overdoses d'opioïdes, ainsi que les décès liés aux opioïdes de 2000 à 2014. Les cas d'overdoses ont connu en 15 ans une augmentation croissante, passant de plus de 15 millions à plus de 35 millions d'hospitalisations soit une augmentation de +128% entre 2000 et 2015. Concernant les décès, ceux-ci ont augmenté de +161 % en 14 ans.

Ce graphique montre bien l'importance de ce problème majeur de santé publique. Il faut renforcer la pharmaco-surveillance des antalgiques opioïdes en France, et identifier les populations à risque de mésusage. Au vu de cette situation, il faut agir et prévenir les risques liés à l'usage des antalgiques opioïdes de manière générale, et donc du tramadol.

Le nombre de notifications spontanées de cas d'addictovigilance rapporté au réseau des CEIP-A concernant le tramadol connaît une forte augmentation malgré une consommation stable depuis 2013. Selon le rapport relatif à l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques (1), le nombre de notifications spontanées est passé de 14 en 2006 à 132 en 2016 avec un pic en 2017 (140 notifications spontanées). Le rapport de notifications spontanées « tramadol » sur les notifications spontanées totales rapportées au réseau est passé de 0,8 % à 3 %, soit 37,5 % de plus entre 2006 et 2016.

Au niveau national, différents outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance sont mis en place (43). Nous pouvons citer par exemple :

- **ASOS** (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)
- **DRAMES** (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)
- **DTA** (Décès Toxiques par Antalgiques)
- **NOTS** (Notification Spontanée)
- **OPEMA** (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)
- **OPPIDUM** (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)
- **OSIAP** (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)
- **Soumission chimique**

Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

Ce système de recueil permet d'identifier quels médicaments sont détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées dans les pharmacies d'officine. Il permet également de déterminer les médicaments les plus détournés que ce soit au niveau national ou bien régional selon les chiffres de ventes. Les résultats de cette enquête sont publiés annuellement depuis 2005. Durant la période allant de 2005 à 2018, le constat est le suivant : il y a une augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées et de ce fait un nombre plus important de citations dans ce recueil de l'OSIAP pour ces médicaments. En 2005, il y avait 415 ordonnances falsifiées et 653 médicaments cités (44) contre 2089 ordonnances falsifiées en 2019 et 3 888 citations de médicaments (40) dans ces recueils. Les falsifications ou détournements d'ordonnances ont été catégorisés. La figure 17 révèle les différents types de détournements fréquemment retrouvés entre 2010 et 2017. Le rapport sur l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques évoque le fait que les ordonnances suspectes ont été présentées autant par des femmes (42,4 %) que par des hommes (44,6%) pour la tramadol. On retrouve parmi les caractéristiques d'ordonnance suspectes : la falsification d'ordonnances (50 %), la modification d'ordonnance (7.6 %), l'écriture (6,7 %) et les rajouts (4,7 %) ainsi que le contexte (14,2 %) » (1).

	Tramadol
Nombre de citations entre 2010 et 2017	616
Taux des OSIAP en 2017	12,3 %
Caractéristiques entre 2010 et 2017	
Taux H/F ⁽¹⁾	44,6 % / 42,4 %
Age moyen	39,9 ans
Type d'ordonnance :	
• Simple	69,5 %
• Bizonne	11,2 %
• Hospitalière	11,2 %
• Sécurisée	8,0 %
Indicateurs de détournement :	
• Modification	7,6 %
• Rajout	4,7 %
• Quantité inadéquate	1,5 %
• Faute d'orthographe	3,6 %
• Ecriture	6,7 %
• Prescription non conforme	1,6 %
• Incohérence	1,1 %
• Vol	3,2 %
• Falsification	50 %
• Chevauchement	4,6 %
• Contexte	14,2 %
Principales Spécialités citées en 2017	<ul style="list-style-type: none"> • DCI (53 %) • Ixprim (25,8 %) • Topalgic (10,7 %)

Figure 17 : Caractéristique des ordonnances falsifiées du tramadol sur la période 2010-2017 selon (1)

Le tramadol fait partie des 10 médicaments les plus cités depuis 2015 comme le prouvent les figures 14 et 18. L’histogramme ci-dessous, expose les données issues depuis 2015 jusqu’en 2018 tandis que la figure 14 récence les données des médicaments les plus cités jusqu’en 2019. En 2018, le tramadol représente 12,2 % et 11,6 % en 2019 (cf. figure 14). Le tramadol passe donc de la 3^{ème} à la 4^{ème} place des médicaments les plus cités.

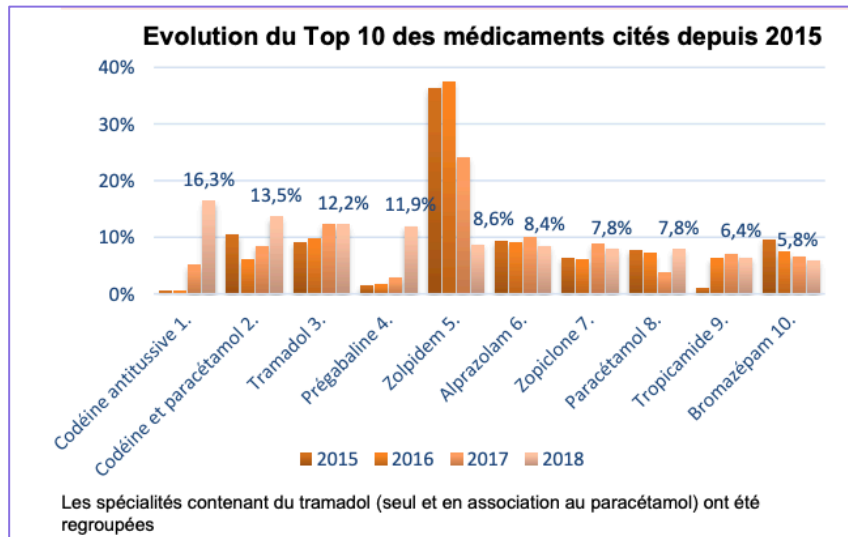


Figure 18 : Évolution du Top 10 des médicaments cités depuis 2015 selon les résultats de l’enquête OSIAP de 2018 (45)

D’après la figure 19, entre 2010 et 2017, le tramadol a été cité 616 fois, et concernait 12.3 % des OSIAP en 2017. La codéine, la poudre d’opium et l’ensemble des morphiniques forts représentent respectivement 8.4, 0.9 et 4,4 %.

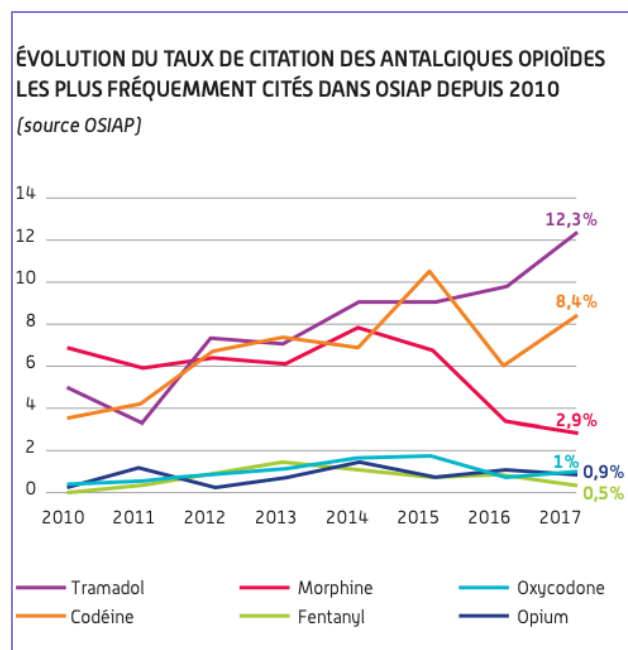


Figure 19 : Évolution du taux de citation des antalgiques opioïdes les plus fréquemment cités dans OSIAP depuis 2010 selon (1)

Sur la figure 19, nous pouvons voir l'évolution du taux de citation des antalgiques opioïdes les plus fréquents selon l'enquête OSIAP depuis 2010. Le tramadol comme l'ensemble des antalgiques opioïdes à l'exception de la morphine possède un taux de déclarations en constante augmentation depuis 2011. En 2016 et 2017, le tramadol est le premier antalgique opioïde cité dans l'enquête avec 9.7 % en 2016, 12.3 % en 2017. Comme le présente la figure n°18 page précédente ; depuis 2018, c'est la codéine seule, ou bien en association au paracétamol, qui surpasse le tramadol. La codéine seule ou en association représente la molécule la plus citée en 2018 dans l'enquête OSIAP.

Les intoxications et décès par antalgiques opioïdes dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)

Les données concernant les intoxications accidentelles par des antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance sont disponibles. Différentes substances y ont été étudiées : tramadol, codéine, poudre d'opium, dihydrocodéine, morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone et buprénorphine.

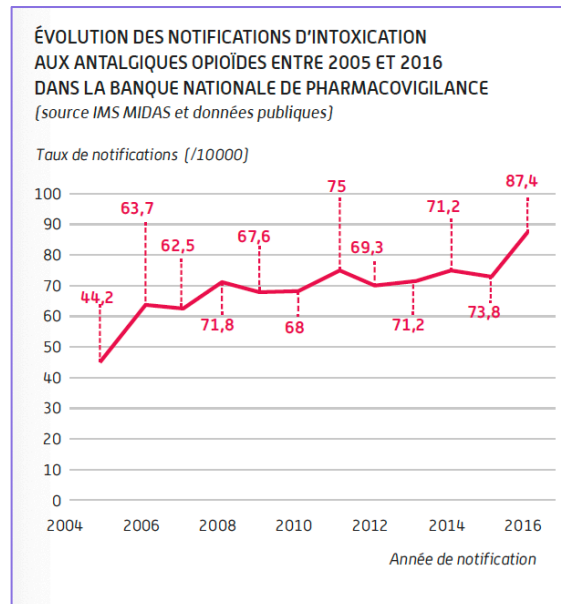


Figure 20 : Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance selon (1)

Sur la figure 20, nous pouvons observer le taux de notifications d'intoxication par antalgiques opioïdes, calculé par rapport au total annuel de notifications. Nous pouvons noter qu'entre 2005 et 2016 a eu lieu une augmentation significative des notifications passant de 44 à 87/10 000.

2 762 cas d'intoxications ont été rapportés entre 2005 et 2016, dont 49 % aux opioïdes faibles. Le tramadol fait partie des antalgiques opioïdes les plus impliqués, tout comme la morphine et l'oxycodone. Le tramadol a connu une augmentation de notifications pour intoxication accidentelle, de +139 % entre 2005 et 2016. Concernant les décès par intoxication par un antalgique opioïdes, 304 cas ont été recensés (1). Le tramadol ainsi que la morphine sont à nouveau les plus impliqués dans les décès par overdose accidentelle.

Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC)

Le CépiDC est un laboratoire de l'INSERM. Il permet la production annuelle de statistiques des causes médicales de décès en France. Les données entre 2000 et 2015 ont permis de souligner plusieurs points. Le nombre de décès par surdosage d'antalgiques opioïdes non intentionnel a triplé entre 2000 et 2015, représentant alors de 8,5 à 15 % de la totalité des overdoses mortelles sur cette période. Les décès liés à la consommation d'opioïdes ont quant à eux augmenté de 46 %, soit au moins 4 décès par semaine (1).

Enquête des décès toxiques par antalgiques

DTA est une enquête annuelle réalisée par le réseau d'addictovigilance, réalisée depuis 2013. Elle a pour but de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, et d'ainsi identifier les différents médicaments impliqués, leur dangerosité.

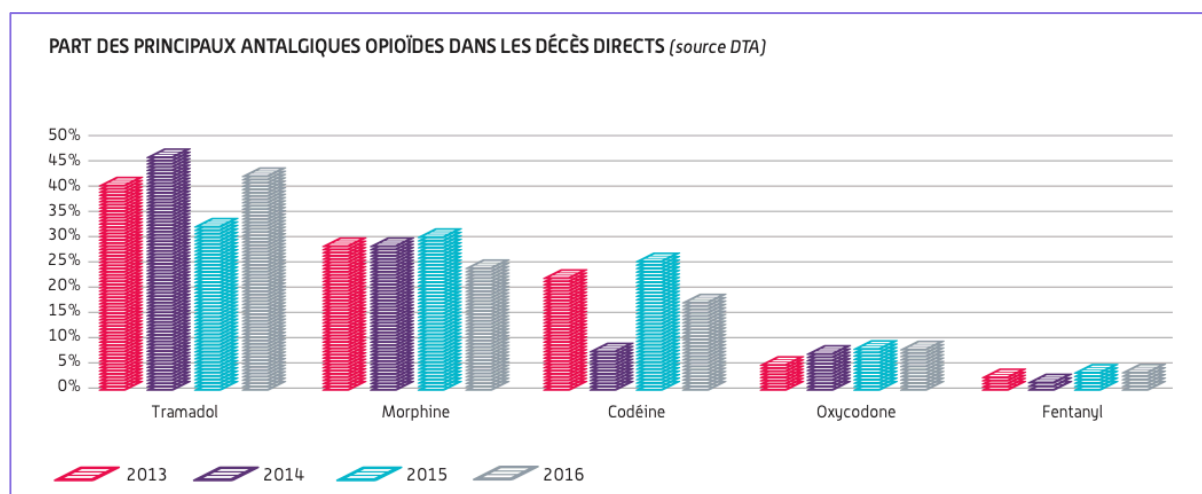


Figure 21 : Part des principaux antalgiques opioïdes dans les décès directs selon (1)

Sur la figure 21, nous pouvons observer que quatre molécules sont principalement impliquées : le tramadol, la morphine, la codéine et l'oxycodone. De 2013 à 2016, le tramadol est le premier antalgique impliqué à 46 % dans les décès.

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

L'enquête DRAMES a pour but de recueillir les cas de décès en relation avec une utilisation abusive de médicaments et de substances, et ainsi identifier les substances les plus impliquées et d'évaluer leur responsabilité.

DRAMES : DÉCÈS EN RELATION AVEC L'ABUS DE MÉDICAMENTS ET DE SUBSTANCES					
Opioïdes Licites hors médicaments de substitution aux opioïdes décès directs 2012 à 2016 (niveau 1 d'imputabilité [1.0 à 1.3])					
Substances	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343	2016 n = 406
morphine	19	19	10 ⁽²⁾	10 ⁽²⁾	25 ⁽²⁾
tramadol	1	5	4	5	7
fentanyl	3	3	1	4	5
pholcodine	5	1	3	3	2
codéine	0	5	5	3	12
oxycodone	2	2		1	6
dextrométorphane					1
Total ⁽²⁾	36	35	23	32	58

Figure 22 : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances selon (1)

Nous pouvons observer sur la figure 22 une augmentation du nombre de décès imputé aux substances opioïdes licites hors médicaments de substitution aux opioïdes. De 36 décès en 2012, on en constatait 58 en 2016. Sur les décès de 2012, le tramadol était responsable de 2,77 % (soit 1/36) tandis qu'en 2016, son imputabilité s'élevait à près de 12 % (7/58). À titre de comparaison, en 2016, la codéine était responsable d'environ 21 %, mais n'est pas en accès libre comme le tramadol, la morphine non plus ! Dernier point de comparaison, la morphine en 2016, qui dénombrait l'imputabilité la plus élevée avec 43 %. La tendance pour ces trois substances étant à la hausse (voir données plus récentes) il faut surveiller de près leur usage afin qu'il ne soit pas détourné et ainsi d'éviter tout accident mortel.

3.4. Prévention

Une approche pluridimensionnelle est nécessaire, et une coopération entre les divers professionnels de santé est primordiale afin de pouvoir entourer au mieux le patient. Un dépistage est parfois nécessaire : le mésusage et la dépendance sont un véritable problème de santé publique. Il est important de définir, de prendre en compte les problématiques afin de réaliser un repérage clinique des consommateurs à risques.

Ce dépistage va permettre, à l'aide de différents outils, de repérer un usage à risque chez un patient et permettre une prise en charge adéquate si nécessaire. Différents critères existent afin de repérer les sujets dépendants, nous pouvons citer :

- les critères de Portenoy,
- les critères de Savage.

D'autres outils d'auto-évaluation ou bien d'hétéro-évaluation sont également proposés et disponibles. Comme vu précédemment, nous pouvons citer l'échelle ORT, l'échelle POMI, CAGE-AID, SOAP-RR...

Différentes actions sont mises en place afin de favoriser le bon usage des médicaments et par conséquent réduire les risques (1). Il est essentiel de maintenir une surveillance sanitaire, parfois de manière renforcée sur certains antalgiques comme le tramadol. Cette surveillance se réalise à l'aide d'enquêtes annuelles, et d'études spécifiques. Un partage d'information réalisé de manière à être correctement encadré doit également être accompli. Celui-ci comprend les informations des résumés des caractéristiques, les notices et étiquetage, mais également les différents documents, brochures d'informations pouvant être distribués. Ces documents d'informations doivent être obligatoirement validés auprès de l'ANSM au préalable. La communication est donc au cœur des actions mises en place. Dans les cas les plus extrêmes, des dispositions réglementaires peuvent être mises en place, comme c'est le cas pour la durée de prescription du tramadol, passant ainsi de 12 à 3 mois.

En revanche, toutes les actions déjà mises en place ne suffisent plus, différentes approches peuvent alors être proposées :

- Un renforcement de la formation des divers professionnels de santé de la prescription à la délivrance des médicaments,
- Une amélioration de la diffusion des informations aux professionnels de santé mais aussi au grand public,
- Une amélioration des connaissances générales,
- Une amélioration du parcours de soins. (prise en charge globale de la douleur, coopération interdisciplinaires...)

L'amélioration de l'information des patients par les professionnels de santé sur les risques peut être réalisée avec le soutien des associations de patients. Le but de cette démarche, est par exemple l'apprentissage du bon usage des médicaments antalgiques opioïdes à l'aide de supports d'éducation. L'amélioration des connaissances doit être réalisée à l'aide de formations indépendantes et actualisée. Nous pouvons, par exemple, proposer une formation au dépistage des facteurs de risques de mésusage. Deux autres propositions d'amélioration peuvent également être évoquées. Comme par exemple, l'optimisation des stratégies de sevrage suite à des traitements prolongés, ou bien encore favoriser des galéniques à faible potentiel de détournement (42).

L'éducation du patient est donc fondamentale aussi bien par le prescripteur, mais également par la pharmacie qui délivre les prescriptions. La prévention ainsi que le repérage sont deux phases indissociables dans la pratique quotidienne. Avant la mise en route d'un traitement opioïde, le patient doit être informé qu'une situation de dépendance peut survenir, et une explication des risques doit être énoncée. Des recommandations sont aujourd'hui disponibles pour l'évaluation initiale ainsi que le suivi de la prescription d'antalgiques opioïdes (46). Ces différentes recommandations sont présentes afin d'aider le prescripteur dans son rôle de prévention ainsi que de repérage du mésusage et de la dépendance. La figure ci-dessous, nous présente pour chacun des principes cliniques, des outils standardisés ou non, que ce soit avant la première prescription jusqu'au suivi du patient.

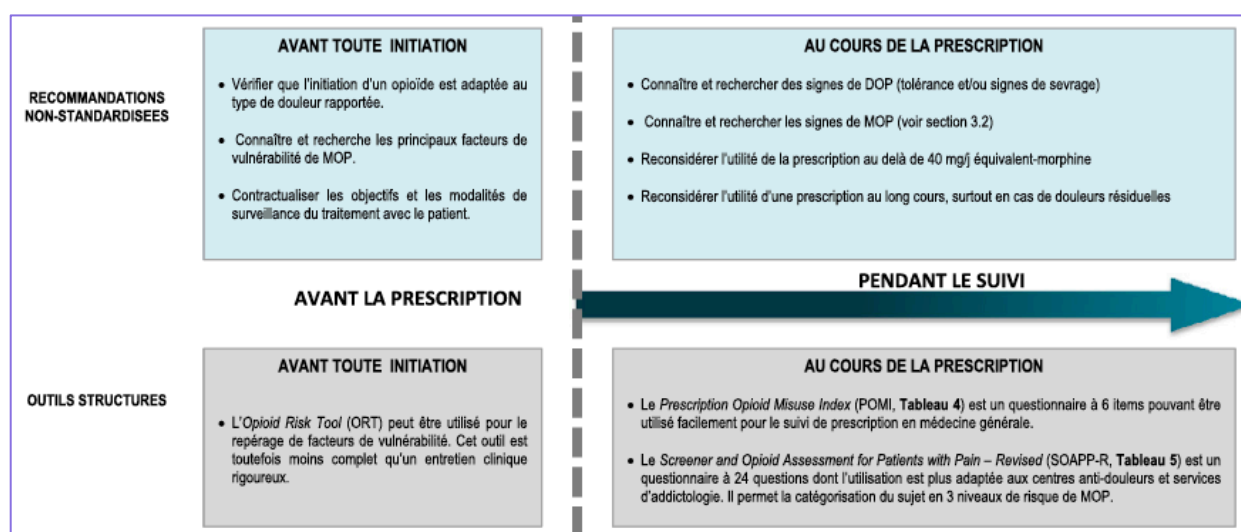


Figure 23 : Recommandations pour l'évaluation initiale et de suivi de prescription d'opioïdes à visée antalgique selon (47)

Lors du suivi régulier, le prescripteur se doit de mettre en place plusieurs actions afin d'éviter une dépendance au tramadol, si le traitement se doit d'être continué.

Par ailleurs, lors de la reconsidération de la prescription, et la recherche des signes de mésusage et de dépendance (grâce aux échelles évoquées précédemment), le prescripteur peut mettre en place différentes actions afin d'éviter tout syndrome de sevrage :

- Ne pas interrompre brutalement un traitement par tramadol,
- Décroissance progressive des doses,
- Prise en charge des signes de sevrage à l'arrêt d'un traitement par tramadol s'ils sont présents.

À la suite de la prescription, le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans l'accompagnement du patient. Il est en effet le dernier maillon de la chaîne thérapeutique et détenteur du monopole de distribution des médicaments pharmaceutiques. Le pharmacien se doit d'être largement impliqué dans la prise en charge globale du patient, que ce soit en termes de disponibilité, d'écoute, sur la dispensation au sens propre, ou bien les conseils adaptés. Il se doit de réaliser une surveillance particulière lors d'une nouvelle prescription, mais aussi dans les renouvellements d'ordonnances... Cette surveillance doit avoir lieu de l'analyse de la prescription à la délivrance de celle-ci. De plus, tout pharmacien ayant connaissance d'un cas de pharmacodépendance ou bien de mésusage se doit de le déclarer au CEIP-A dont il dépend. N'oublions pas que le pharmacien d'officine est soumis au code de Déontologie : il peut, dans le cas où lorsque l'intérêt de la santé du patient l'exige, refuser la délivrance d'un médicament (Article R-4235-61) et en informer le prescripteur. Lorsqu'en revanche, cela concerne des médicaments disponibles en officine sans ordonnance, le pharmacien joue donc un rôle majeur dans la prévention et l'accompagnement du patient (47).

4. État des lieux en France

4.1. Consommation du tramadol entre 2006 et 2017 selon le rapport de l'ANSM

D'après le rapport de l'ANSM « état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques » (1) de février 2019, certaines données ont pu être tirées concernant la consommation du tramadol sur une période allant de 2006 à 2017. De plus, elles permettent de comparer la consommation d'autres antalgiques par rapport au tramadol. Cette partie est intéressante pour étudier et situer la place du tramadol dans le paysage des antidouleurs en France sur cette période.

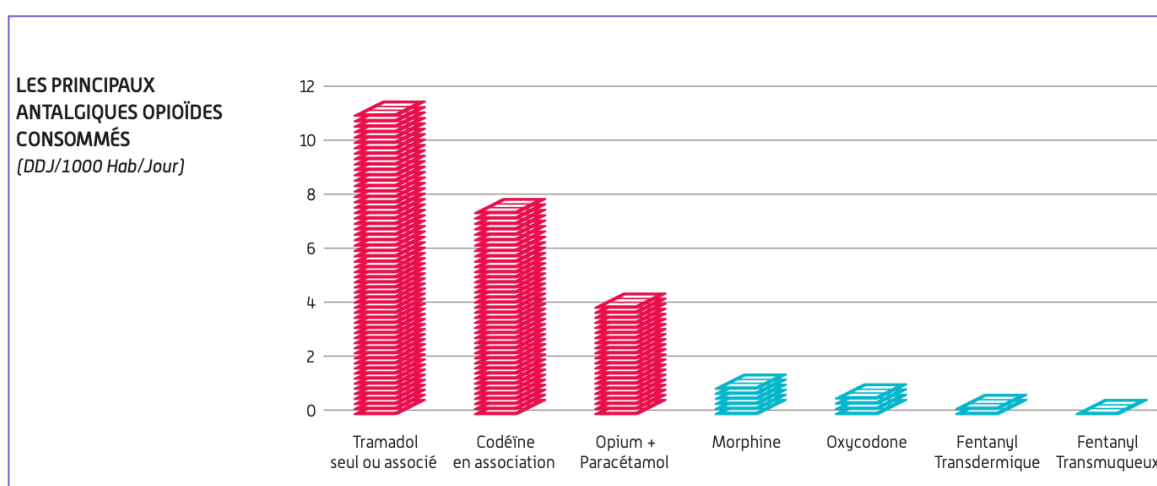


Figure 24 : Principaux antalgiques opioïdes consommées en 2017 selon l'ANSM (1)

En abscisse, nous pouvons observer la consommation des principaux antalgiques opioïdes faibles (rouge) et forts (bleu). En ordonnée, il est présenté la Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1000 habitants par jour. On définit la DDJ comme étant : « La dose d'entretien quotidienne moyenne supposée pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. Une DDJ n'est affectée qu'aux médicaments disposant déjà d'un code ATC. Néanmoins, la DDJ n'est qu'une unité technique d'utilisation, et ne reflète pas nécessairement la dose recommandée ou moyenne prescrite » (48).

Concernant tous les antalgiques présentés, le tramadol seul ou associé représente le principal antalgique consommé en France, avec en deuxième et troisième place respectivement la codéine en association et l'Izalgi®, tous deux également antalgiques du palier II. La figure révèle qu'en 2017, le tramadol seul ou en association correspond à l'antalgique opioïde le plus consommé en France.

Nous pouvons étudier l'évolution de la consommation du tramadol entre 2006 et 2017 grâce à la figure ci-dessous.

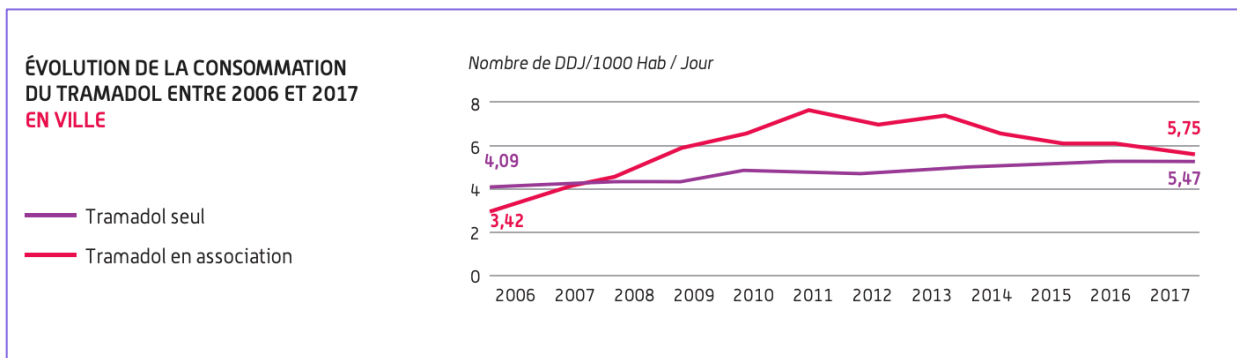


Figure 25 : Évolution de la consommation de tramadol entre 2006 et 2017 selon l'ANSM (1)

Concernant le tramadol seul, comme le présente la figure 25 il a connu une augmentation stable de $\approx 34\%$ entre 2006 et 2017. Quant au tramadol en association au paracétamol, celui-ci a connu une augmentation de plus de 68 % sur cette même période. Les spécialités à base de tramadol en association, ont vu une forte hausse de leur DDJ/1000 hab/jour entre 2006 et 2011. Puis cette consommation a décliné, pour se retrouver à un niveau de consommation quasiment identique au tramadol seul en 2017.

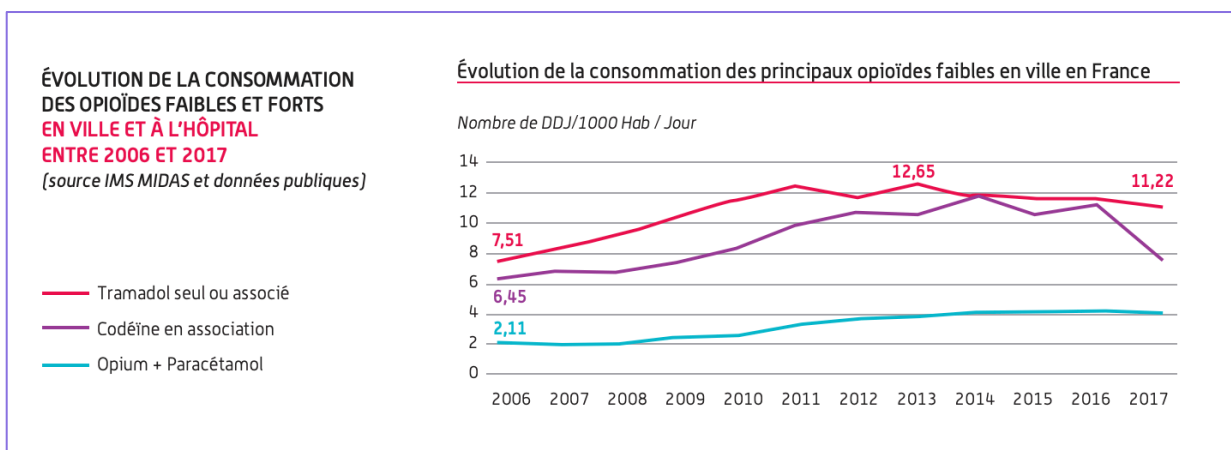


Figure 26 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France entre 2006 et 2017 selon l'ANSM (1)

Toujours sur cette période de 2006 à 2017, il est intéressant d'analyser l'évolution de la consommation d'opioïdes antalgiques en ville. Point important, les données disponibles de consommation concernant ces mêmes médicaments à l'hôpital ne sont pas présentées dans ce document.

En ville, la consommation de tramadol seul ou associé augmente de plus de 50 % entre 2006 et 2017, où l'on constate un pic de consommation en 2013 comme le montre la figure 26 précédente. Par la suite, cette consommation tend à diminuer légèrement. Pour autant, il reste l'antalgique de palier II le plus consommé en nombre de DDJ/1000 habitants/jour.

D'après l'OFMA, plusieurs données sont aujourd'hui disponibles concernant le tramadol, seul ou associé, sur l'année 2015 et présentés par les figures ci-dessous.

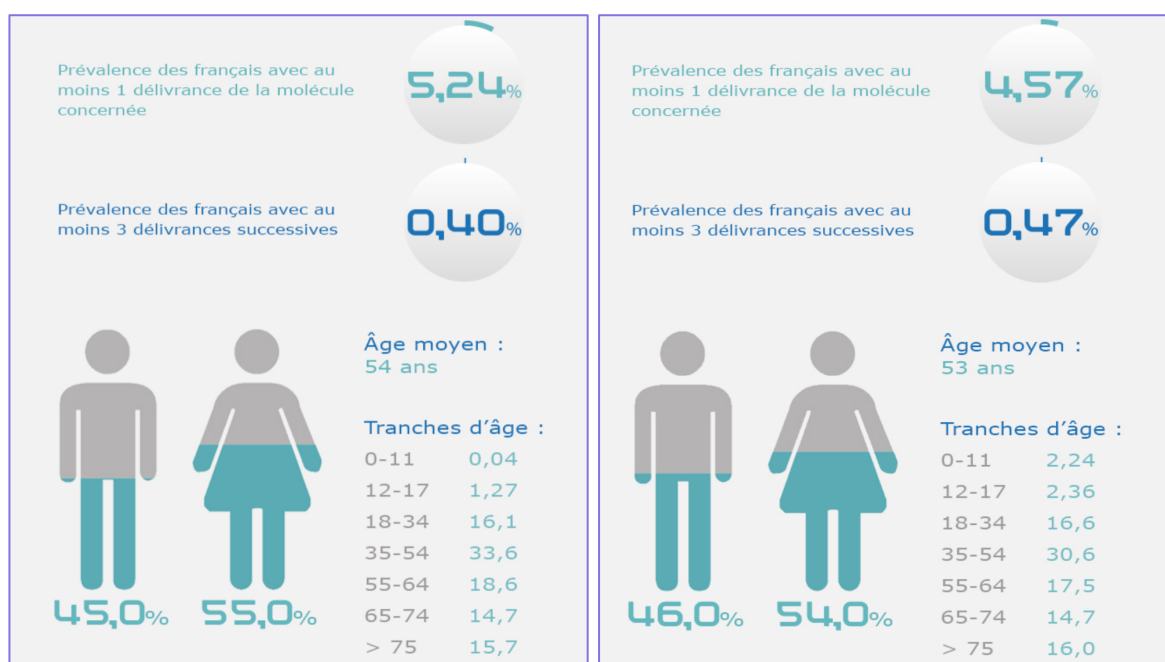


Figure 27 : Répartition de la consommation de tramadol seul (droite) ou en association (gauche) selon l'OFMA en 2015 (49)

Nous pouvons observer une prévalence légèrement plus élevée pour le tramadol en association (5,24 %) par rapport au tramadol seul (4,57 %). En revanche, l'âge moyen des Français consommant du tramadol est quasiment équivalent. La tranche d'âge ayant une plus grande consommation correspond à celle de 35-54 ans pour les deux cas. Nous pouvons également observer que les femmes ont tendance à en consommer plus que les hommes. Les chiffres fournis par l'ANSM révèlent une consommation stable entre 2006 et 2017. Le tramadol apparaît comme la molécule opioïde la plus consommée en France. Il existe néanmoins d'autres organismes étudiant les données de consommation des différents médicaments disponibles sur le marché français. C'est le cas de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Ici, ce sont les données concernant les antalgiques qui nous intéressent.

4.2. Étude de la consommation des antalgiques entre 2010 et 2020 (données CNAM)

4.2.1. Matériels et méthodes

Afin de réaliser un état des lieux de la consommation de tramadol en France ainsi que des autres antalgiques, j'ai pu rassembler les données de consommation des différents antalgiques de palier I et II disponibles en officine. Ces éléments sont issus du site de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, s'étalant sur une période de 2010 à 2020. Les données disponibles sur le site de la CPAM répertorient les médicaments par code CIP (Code Identifiant de Présentation), mais aussi par classe ATC. La classification ATC, appelée en anglais Anatomical Therapeutic Chemical, est utilisée pour classer les médicaments. La récupération des données sur les différents antalgiques est issue de cette classification.

Afin de réaliser une analyse complète sur une période de dix ans, plusieurs classes ATC ont été choisies. Nous pouvons citer :

- N02AX02 pour le tramadol,
- N02AJ13 pour le tramadol en association avec le paracétamol,
- N02BE01 pour le paracétamol,
- N02BE71 pour le paracétamol en association avec les psycholeptiques,
- N02AA59 pour la codéine en association,
- N02AC54 pour le dextropropoxyphène,
- N02BE71 pour la Lamaline®,
- N02BE51 pour l'Izalgi®,

J'ai tout d'abord récupéré, pour chaque classe ATC, le nombre de boîtes remboursées, ainsi que le montant remboursé pour chaque mois, de janvier 2010 à décembre 2020. Puis, j'ai établi des moyennes afin d'en extraire les informations importantes pour réaliser différents graphiques. Le but de ce recueil de données était en premier lieu de montrer l'évolution de la consommation du tramadol tout d'abord, mais aussi l'incidence de la consommation des autres médicaments antalgiques, ou bien encore l'impact d'un changement de législation.

À l'aide des différents graphiques réalisés ci-dessous, plusieurs points vont être abordés lors de l'analyse des résultats, ainsi que des discussions.

Parmi ces points abordés, nous pouvons citer :

- L'incidence de l'arrêt du dextropropoxyphène sur la consommation des antalgiques et plus particulièrement du tramadol, ainsi que de la cohérence ou non avec les recommandations réalisées par AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), à la suite de l'arrêt de commercialisation,
- L'incidence de l'arrivée sur le marché de l'Izalgi®, médicament combinant une association de paracétamol et de poudre d'opium,
- L'incidence des mesures réglementaires survenues en 2020 concernant le tramadol.

Toutes les données et tous les graphiques générés qui sont présentés dans la suite de ce document sont tirées de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (50).

4.2.2. Résultats et Discussion

Sur cette première figure, il est présenté le nombre total d'antalgiques de palier I et de palier II délivrés en ville sur une période de 2010 à 2020. Il est à noter qu'une classe ATC, la classe N02AC54 pour le dextropropoxyphène, n'a pas été analysée sur la période totale de 10 ans. En effet, le dextropropoxyphène en association avec le paracétamol, connu sous le nom de Diantalvic® ou en association avec le paracétamol ainsi que la caféine, sous le nom de Propofan®, est un médicament qui a vu sa commercialisation se stopper en mars 2011. Le dextropropoxyphène était utilisé dans les douleurs modérées ou intenses, non soulagées par le palier I. À la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA, la France a suivi la décision européenne afin d'harmoniser les pratiques pharmacologiques de l'Union Européenne.

Sur la figure n°28 page suivante, entre 2010 et 2020, nous voyons une tendance à la hausse quant à la consommation des différents antalgiques déjà présentés. Deux périodes sont observables : une première de 2010 à 2016 avec une nette augmentation passant de 465 107 994 nombres de boîtes délivrés à 578 246 689 soit une augmentation de 24,3 %. Une seconde période, de diminution et dont la valeur la plus récente date de 2020 et révèle une consommation de 500 464 807 boîtes au total. Globalement, le nombre total d'antalgiques délivrés durant cette période de 2010 à 2020 a nettement augmenté et représente un élévation de plus de 7,5 %.

Nous pouvons observer que l'arrêt de commercialisation en 2011 du dextropropoxyphène n'a pas eu d'influence sur le total de consommation. Pour l'expliquer, nous allons voir ultérieurement un graphique présentant pour chaque classe d'antalgiques analysés le pourcentage auquel il correspondait.

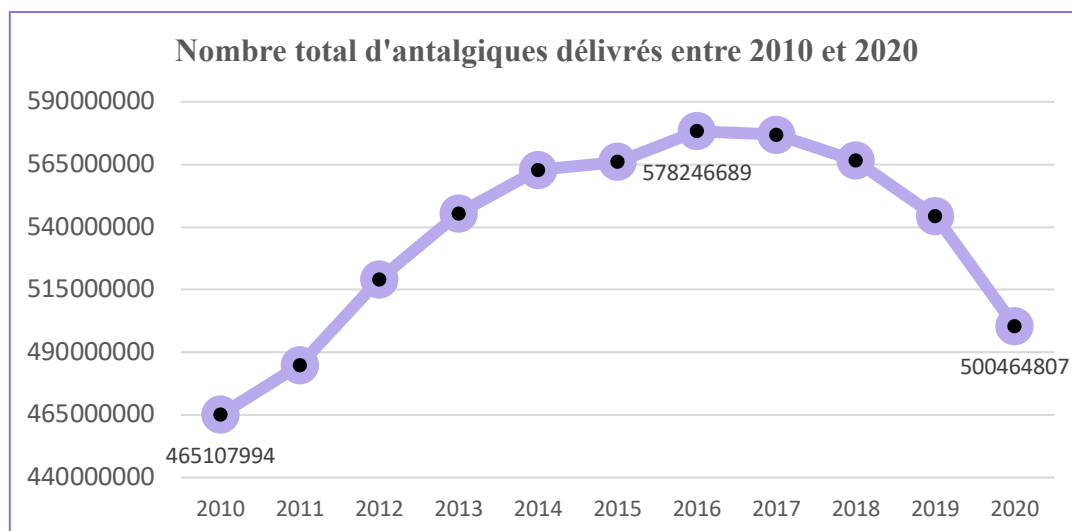


Figure 28 : Nombre total d'antalgiques délivrés entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50)

Comme énoncé précédemment, le tramadol est disponible en officine seul ou bien en association avec le paracétamol (T/P). La figure suivante n°29 présente le nombre de spécialités de T/P et de tramadol vendus chaque année entre 2010 et 2020.

Tout d'abord, concentrons-nous sur le nombre de boîtes de T/P vendus entre 2010 et 2020. Deux phases sont ici visibles, la première phase est une forte augmentation entre 2010 et 2011, passant de 30 193 668 à 35 534 549 de boîtes. Puis, depuis 2011 jusqu'aux dernières données disponibles de 2020, l'association T/P connaît une forte décroissance du nombre de boîtes délivrées, passant du pic de 35 534 549 à 20 041 981 boîtes vendues.

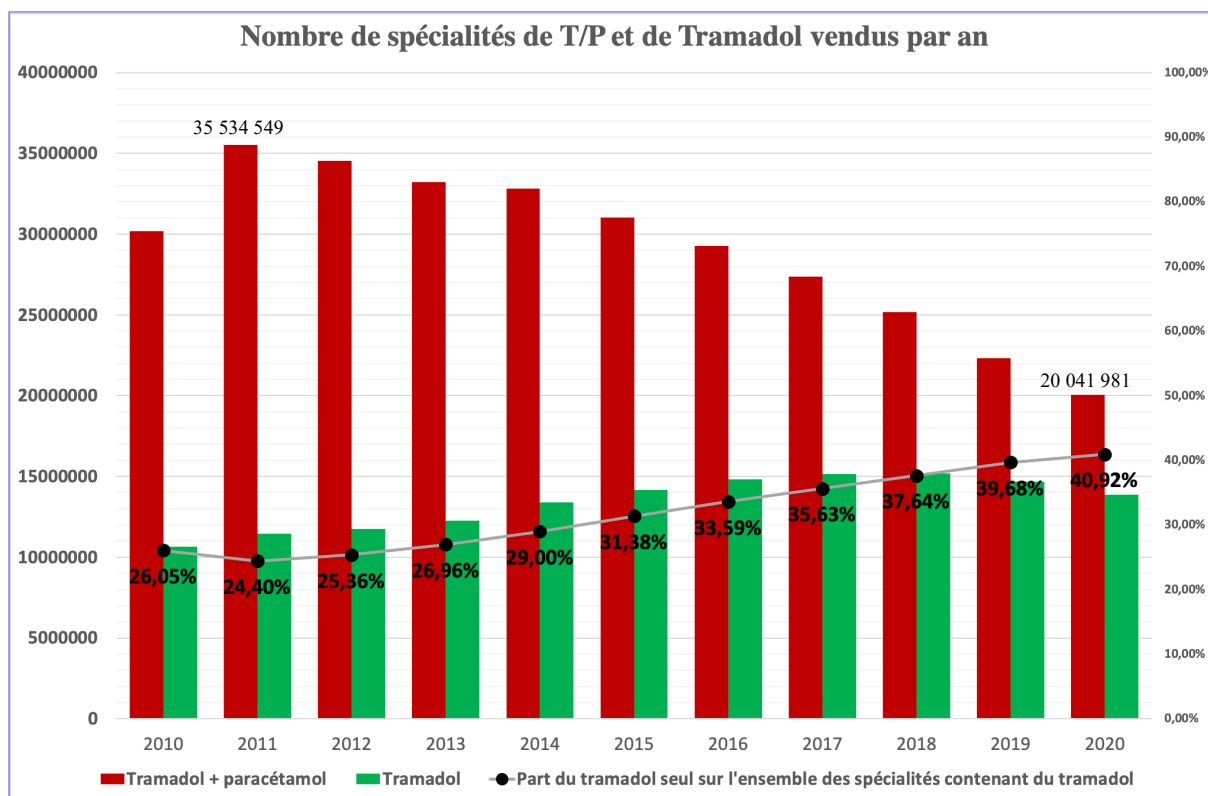


Figure 29 : Nombre de spécialités de T/P et de ramadol vendus par an selon la CNAM (50)

En deuxième point, nous pouvons évoquer le cas du tramadol seul, tous génériques confondus. À l'inverse, la consommation est en faible hausse de 2010 à 2018, puis se stabilise jusqu'en 2019, pour baisser très légèrement en 2020. En revanche, nous pouvons voir qu'en nombre de boîtes délivrées, le tramadol est largement en dessous du tramadol associé au paracétamol. En effet, entre 2010 et 2018, le nombre de boîtes de tramadol délivrés est passé de 10 635 935 à 15 191 482, puis en 2020, celui-ci est redescendu à 13 879 392 boîtes. Cette légère baisse peut nous faire penser qu'il peut exister un impact dû au changement de législation concernant la délivrance du tramadol.

Pour rappel, depuis avril 2020, le tramadol connaît un changement quant à sa prescription, cela peut expliquer ce chiffre à la baisse. Toutefois, les données sont insuffisantes, et le changement trop récent pour justifier cette baisse. Il serait intéressant d'avoir les valeurs pour les années à venir, afin de voir ou non si ce changement de législation aura réellement un impact.

En dernier point à évoquer sur ce graphique, nous pouvons parler de la courbe représentant la part du tramadol seul sur l'ensemble des spécialités contenant du tramadol (tramadol seul + tramadol en association). Nous pouvons voir une augmentation constante entre 2010 et 2020.

Cette augmentation s'explique d'une part par la baisse de la consommation de l'association T/P et d'une autre part par la hausse de celle du tramadol. Le tramadol seul prend donc depuis ces dix dernières années une ampleur de plus en plus grande, délaissant ainsi l'utilisation de l'association T/P même si celui-ci reste toujours majoritaire en 2020, mais de manière beaucoup moins forte.

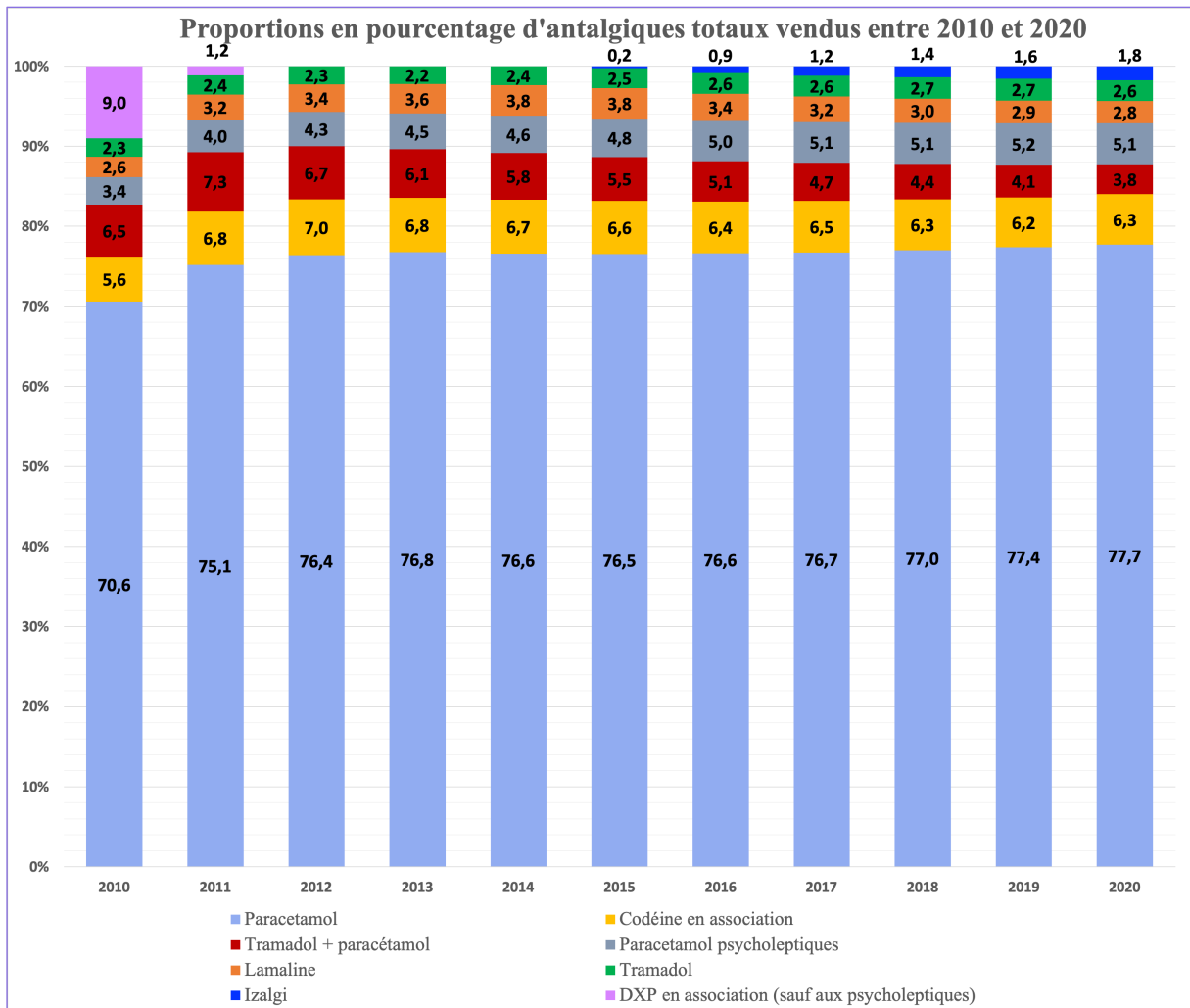


Figure 30 : Proportions en pourcentage d'antalgiques totaux délivrés entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50)

Concernant le dextropropoxyphène, il correspondait à près d'1/10^{ème} du pourcentage total d'antalgiques. Cela représentait une part non négligeable. Ce médicament fut arrêté à la suite d'un alignement européen dans un souci d'harmonisation. Les autorités voulaient réévaluer le rapport bénéfique/risque et ont conclu à un bénéfice plutôt faible. Cet arrêt a permis à l'AFSSAPS d'élaborer des recommandations afin de remplacer le dextropropoxyphène par un antalgique de palier I (paracétamol) ou de palier II (codéine ou tramadol) (51).

La part du paracétamol prend une place très importante sur ce graphique, et est largement majoritaire avec 70 % des parts en 2010 pour atteindre 78 % en 2020. Il est l'antalgique le plus largement utilisé et répandu en France depuis ces dix dernières années. On peut constater une forte augmentation entre 2010 et 2011 puis, une augmentation plus légère de 2,6 points de pourcentage en 9 ans.

Aussi, suite à l'arrêt du dextropropoxyphène et, semble-t-il, le suivi et le respect des recommandations sorties, on voit ici que le paracétamol a augmenté de 5 points de pourcentage. À propos des autres antalgiques, seule la codéine a légèrement augmenté. Le choix semble donc s'être porté sur le paracétamol en majorité, mais le palier II a quand même été prescrit par les médecins de façon croissante. On peut imaginer que la réévaluation des douleurs chez les patients est une cause à ce maintien de prescription au cours des années.

La Lamaline®, commercialisée depuis 1999, antalgique de palier II, possède une faible place au sein des antalgiques : pour preuve il n'a jamais dépassé les 4 % en proportions de ventes. En revanche, suite à l'arrêt du dextropropoxyphène, c'est près d'1 point de pourcentage d'augmentation (in)directement lié qui est constaté, non négligeable pour ce médicament. Pour terminer, on remarque que la consommation est en augmentation jusqu'en 2015 pour atteindre 3,8 %, et depuis 2015, en baisse continue pour retrouver quasiment le même pourcentage que 10 ans auparavant.

Toujours en 2015, un nouvel antalgique de palier II est arrivé sur le marché : l'Izalgi®, possédant une composition proche de la Lamaline®, mais sans la caféine. Il fait petit à petit sa place sur le marché français avec une consommation en constante augmentation (0,2 % depuis l'obtention de son AMM à 1,8 % en 2020) mais relative au regard de la totalité des autres antalgiques consommés en France. L'arrivée de l'Izalgi® sur le marché français coïncide avec la baisse de consommation de Lamaline®. L'absence de caféine peut être une raison à sa prescription par rapport à la Lamaline® puisque cette spécialité n'engendre pas les effets secondaires liés à la caféine telle que la nervosité ou l'agitation.

La consommation du tramadol est plutôt stable depuis 10 ans. Il y a eu une très légère diminution après l'arrêt du dextropropoxyphène (-0,2 points de pourcentage en 2013). Or, depuis 2014, on remarque une augmentation avec une part de 2,7 % en 2018 et 2019. L'année 2020 marque un changement de législation le concernant. Ce passage de 2,7 à 2,6% est difficilement justifiable et imputable à l'évolution quant à sa prescription.

Il serait intéressant de continuer de récupérer les données sur les prochaines années afin de d’observer, ou non, un réel impact de ce changement de législation.

Enfin, il nous reste à aborder le cas de l’association tramadol/paracétamol. Ce médicament possède une part plus grande que le tramadol seul, 3^{ème} antalgique le plus utilisé derrière le paracétamol largement devant, et la codéine en association. Suite à l’arrêt du dextropropoxyphène, on aperçoit une hausse des consommations (+ 0,8 point de pourcentage entre 2010 et 2011), mais depuis 2011 sa part baisse continuellement pour atteindre 3,8 % en 2020 soit 2,7 points de pourcentage en moins sur 10 ans. C’est le médicament qui connaît le plus gros changement sur ces 10 dernières années. Comme pour le tramadol seul, sa prescription est également limitée à 12 semaines : on ne peut pas dire sur ce graphique si le changement de législation a joué ou non.

Le graphique suivant nous montre une vision plus détaillée sur les proportions en pourcentage d’antalgiques, mais uniquement de palier II. L’intérêt est de visualiser les autres antalgiques entre eux, et non par rapport au paracétamol prenant une place trop importante sur le graphique précédent.

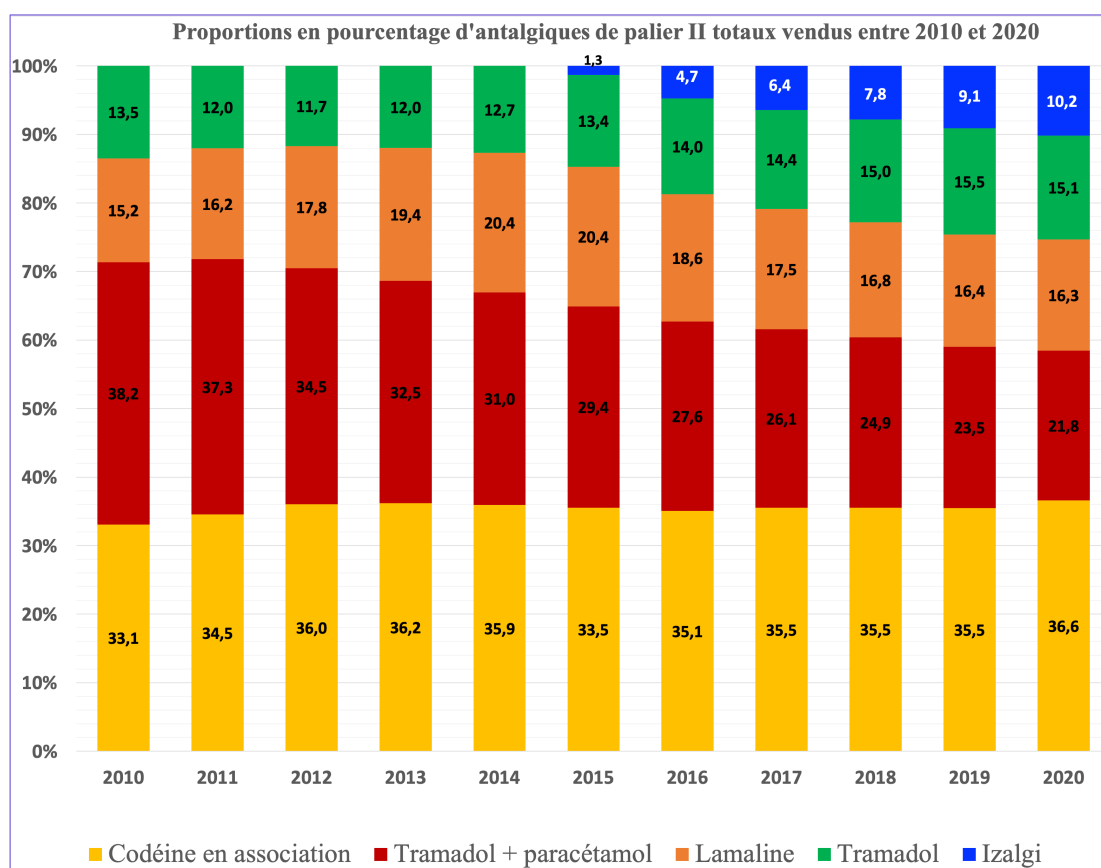


Figure 31 : Proportions en pourcentage d’antalgiques de palier II totaux vendus entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50)

L'association T/P était, en 2010, l'antalgique le plus consommé des paliers II avec près de 40 % suivi de la codéine en association, de la Lamaline® et enfin en dernier, le tramadol seul. Comme nous pouvons le voir, la codéine est un médicament consommé de plus en plus durant ces 10 dernières années. On constate une augmentation de 3,5 points de pourcentage sur cette période. La Lamaline® connaît deux périodes, une première entre 2010 et 2015 qui correspond à une augmentation passant de 15,2 % à 20,4 %, puis une période de baisse depuis 2015 pour atteindre son point le plus bas en 2020 avec 16,3 %. L'impact de l'Izalgi® dans l'arsenal thérapeutique des antidouleurs a, comme évoqué précédemment, joué un rôle dans la diminution de la consommation de Lamaline®.

Évoquons maintenant le cas du tramadol, molécule centrale de ce document. La part de ce médicament reste stable entre 2010 et 2020. L'année 2019 représente l'année où il a été le plus consommé. La part totale de médicaments contenant du tramadol en 2010 est importante, avec au cumul 51,7 %, part qui tombe à 36,9 %. Le paysage des paliers II a évolué avec l'arrivée de l'Izalgi®, cette spécialité est sans doute prescrite par certains médecins pour éviter les effets secondaires réputés et largement connus du tramadol.

Les médicaments à base de codéine sont utilisés dans les cas de toux sèche, en revanche, dans les cas de prise en charge de la douleur, la codéine est toujours associée à un autre médicament, généralement du paracétamol. Les chiffres du tramadol seul sont inférieurs à la codéine, on peut dire que la codéine est l'antalgique de palier II le plus répandu en France. Néanmoins, nous analysons l'ensemble de la prise en charge de la douleur traité par le tramadol, et donc, les chiffres de consommation des médicaments contenant du tramadol seul et en association sont devant la codéine.

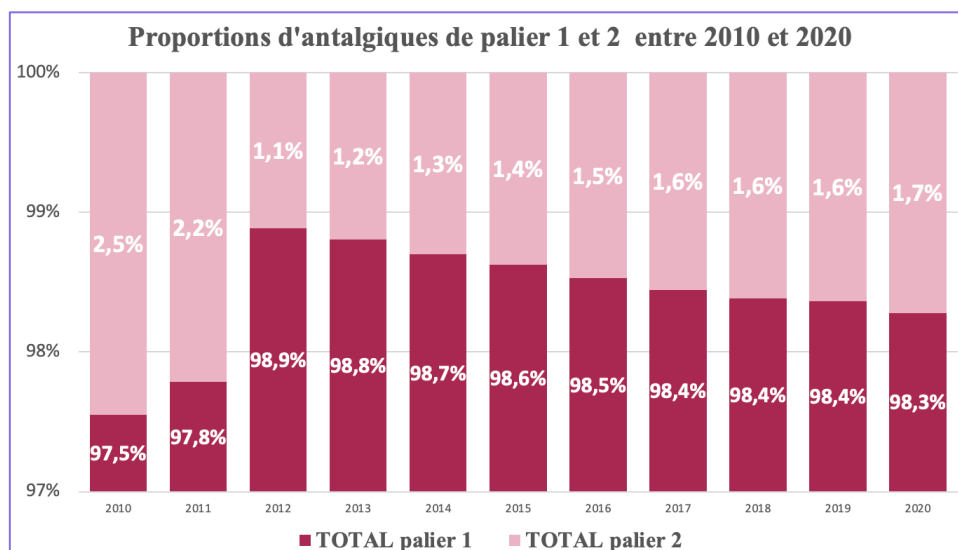


Figure 32 : Proportions d'antalgiques palier I et II entre 2010 et 2020 selon la CNAM (50)

La figure n°32 met en lumière les proportions en pourcentage d'antalgiques de palier I et de palier II entre 2010 et 2020. Il est à noter que l'échelle utilisée lors de la réalisation de ce graphique ne débute qu'à partir de 97 % afin d'obtenir un graphique lisible. En effet, le palier I comprenant le paracétamol représente une quantité majoritaire en termes de nombre de boîtes. Nous pouvons observer deux périodes : la première de 2010 à 2011, puis la seconde de 2012 à 2020. Entre 2010 et 2011, le dextropropoxyphène était encore disponible sur le marché français : il était considéré comme un antalgique de palier II. La proportion d'antalgiques de palier II délivrés en 2010 et 2011 était de plus de 2 % et plus précisément 2,5 % en 2010 et 2,2 % en 2011 comme le montre la figure 32 précédente.. En revanche, à la suite de cet arrêt de commercialisation en mars 2011, la part qu'occupait les antalgiques de palier II a fortement baissé, avec une chute de 50 % entre 2011 et 2012. Depuis 2012, la part des antalgiques de palier II a pris de l'ampleur et ne cesse d'augmenter, passant de 1,1 % en 2012 à 1,7 % en 2020.

Des recommandations rédigées par l'AFSSAPS en 2011 suite à l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène ont été rédigées. Celles-ci indiquaient les mesures et choix à prendre afin de remplacer ou non le traitement du patient douloureux.

Les recommandations étaient les suivantes :

- Palier I : paracétamol, aspirine, AINS
- Palier II : codéine, tramadol

À la suite de l'arrêt de commercialisation, nous pouvons observer que le palier I semble avoir été majoritaire dans les changements de prescriptions, en passant de 97,8 % à 98,8 % en un an. Le palier II augmentant progressivement au fur et à mesure des années.

4.3. Rôle du pharmacien à l'officine

4.3.1. Observance du patient : règle des 5B

En tant que professionnel de santé de proximité et dernier maillon de la chaîne de santé, le pharmacien d'officine joue un rôle crucial. En effet, son métier ne se limite pas à une simple délivrance de médicaments, mais au contraire à une véritable dispensation et à un accompagnement des patients. Les missions d'un pharmacien d'officine ne cessent d'augmenter (52). Il participe aux actions de santé publique, à la coopération des différents professionnels de santé, aux actions de dépistage, de prévention et bien d'autres.

Lors de la délivrance des médicaments et afin d'assurer une bonne dispensation, la règle des 5B se doit d'être utilisée (53). Cette règle est un outil pédagogique de prévention permettant d'améliorer la dispensation aux comptoirs et ainsi l'observance du patient.

La règle des 5B est la suivante :

- Le bon patient, il faut s'assurer que le bon médicament va être administré au bon patient,
- Le bon médicament, il faut s'assurer également que l'on donne au bon patient le bon médicament,
- La bonne dose, du médicament prescrit qui doit être en adéquation à la prescription (attention chez les enfants, les personnes âgées, les insuffisants rénaux et hépatiques...),
- La bonne voie d'administration,
- Le bon moment, certains médicaments doivent parfois être administrés à certaines fréquences, heures spécifiques ou encore à prendre pendant ou en dehors des repas.

La règle des 5B énoncée de manière plus précise est disponible en annexe 2.

4.3.2. Contrôle des ordonnances

À la suite de cette dispensation, le pharmacien peut effectuer ce que l'on appelle un double contrôle d'ordonnances. Ce contrôle est facultatif, mais de plus en plus utilisé et gage de qualité. En effet, malgré une analyse complète lors de l'ordonnance une première fois, certaines erreurs peuvent être commises. Il permet de détecter ces erreurs et de les corriger. Le double contrôle des ordonnances est réalisé en officine par une autre personne de l'équipe officinale (pharmacien, préparateurs en pharmacie), en différé à l'aide du logiciel lors d'un moment de plus faible affluence dans l'officine, et va permettre de vérifier tout d'abord la conformité de l'ordonnance, mais aussi la délivrance des médicaments effectuée (bon médicament, bon dosage, bonne posologie...). Ce double contrôle ne remplace en aucun cas l'analyse pharmaceutique réalisée par le pharmacien lors de la dispensation, en revanche cela révèle être une aide non négligeable.

4.3.3. Conseils adaptés lors de la délivrance : ETP, surveillance

En dernière étape de la dispensation d'une ordonnance, les conseils adaptés et la surveillance du patient sont des étapes capitales. Le pharmacien se doit de signaler les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés (exemple du tramadol avec la somnolence, ou bien encore la constipation), mais aussi de signaler sur les boîtes les moments de prise ou bien encore les conseils hygiéno-diététiques. Pour les personnes âgées par exemple, ou les personnes le

souhaitant, le pharmacien peut proposer de rédiger un plan de prise, afin de retrouver sur une feuille unique, la liste de ses médicaments, les dosages, les posologies, et les remarques éventuelles sur certains médicaments. Il peut dans les cas les plus extrêmes réaliser des piluliers hebdomadaires.

Enfin, une rigueur au niveau de la surveillance du patient est de mise, certains médicaments peuvent nécessiter une surveillance biologique particulière, mais le pharmacien peut également réaliser une surveillance dans le rythme des dispensations du patient. En regardant l'historique du patient, le pharmacien peut vérifier s'il prend régulièrement son traitement grâce à la régularité ou non des traitements. Il peut également repérer une irrégularité dans les délivrances, si le patient est en surconsommation, comme cela peut être le cas pour le tramadol et avoir des conséquences néfastes. Le repérage précoce des usagers à risques est également une mission du pharmacien d'officine, permettant d'accompagner si nécessaire le patient dans une démarche de soins et permettre une prise en charge la plus optimale possible. Les missions du pharmacien sont donc multiples et ne s'arrêtent pas à une simple délivrance.

5. Conclusion

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle propre à chaque individu pouvant être catégorisée en différents types. Ce travail expose les différents types de douleurs et les multiples manières de l'évaluer. L'Organisation Mondiale de la Santé a défini 3 paliers de la douleur. Des médicaments antidouleur sont spécifiques pour chaque palier : on les nomme antalgiques.

Comme le tramadol est un des antalgiques les plus consommés, il est intéressant de revenir sur l'évolution de sa consommation et des problèmes pouvant en découler suite à un mésusage ou une dépendance. Ce médicament, et plus largement les antalgiques opioïdes associés à des problèmes de consommation excessive et / ou inappropriée, sont un réel souci de santé publique. Ce phénomène est assez connu outre Atlantique depuis le milieu des années 2010. En effet, on parle de « crise des opioïdes » aux États-Unis ainsi qu'au Canada. L'Europe, quant à elle, n'est pas épargnée par cette tendance. Il est donc nécessaire de mettre en place des mesures et des actions afin de sensibiliser la population à ce problème. Le pharmacien d'officine possède un vrai rôle de prévention pour limiter ce mésusage. Ce devoir de vigilance intervient aussi bien lors d'une première délivrance que lors d'un renouvellement de traitement chronique. Des conseils doivent être apportés sur la bonne utilisation des antalgiques opioïdes, sur les risques d'une surconsommation ou d'une déviation de consommation.

Les données présentées dans ce document témoignent d'une consommation importante de tramadol seul, ou associé au paracétamol. Dans l'optique de bien accompagner le patient, les autorités de santé telle que l'ANSM ont mis en place une mesure qui concerne la prescription, mais aussi la délivrance de tramadol seul ou associé. Ce changement de législation est effectif depuis le 15 avril 2020. Il vise à réduire la durée maximale de prescription de 12 à 3 mois ; première étape d'un long processus à surveiller de près. La consommation du tramadol et des antalgiques en règle générale est suivie et analysée chaque année. L'impact du changement de législation ne peut être encore observable à ce jour. En effet, les données disponibles s'étalaient sur une durée de 10 ans, elles ne pouvaient montrer le bénéfice de cette action, de plus, elles s'arrêtaient en 2020. En revanche, il est indispensable de poursuivre la réalisation de ces graphiques à plus long terme afin de voir un potentiel effet, bénéfique ou non.

L'analyse des données CNAM nous permet d'observer dans un second temps l'évolution de la consommation d'un autre antalgique : l'Izalgi®. Comme cette spécialité est récente, il est encore trop tôt pour comparer l'impact de cette thérapeutique dans la prise en charge de la douleur. L'Izalgi® est commercialisé depuis 2015, si les chiffres de délivrance ne sont pas à la même échelle que les antalgiques plus anciens, nous notons toutefois une croissance exponentielle en termes de consommation. Il s'agit d'un médicament qui nécessite une surveillance particulière. Le rôle du pharmacien d'officine est donc de veiller à la bonne utilisation de ce type d'antalgique et doit également repérer les « usagers à risques » de dépendance. Plus l'éducation thérapeutique est précoce, plus le risque de mésusage peut théoriquement être sous contrôle.

Mettre en place des règles et veiller à les appliquer sont deux étapes fondamentales pour éviter de vivre la même situation qu'aux États-Unis, comme nous avons pu le voir concernant les antalgiques de palier II ou III.

À la fin de la rédaction de ce travail sur le tramadol ; de nouvelles recommandations par la HAS sur le « Bon usage des médicaments opioïdes » sont parues en mars 2022 (54). Il s'agit véritablement de mesures qui visent à aider les prescripteurs et tous les professionnels de santé à prévenir les troubles de l'usage et les surdoses liés aux opioïdes. Ces démarches ont pour objectif l'amélioration continue de la prise en charge des patients douloureux.

6. Références bibliographiques

1. Monzon É. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. 2019 févr p. 52.
2. Douleur et Hypnose [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.centre-hypnose-brie-77.com/douleur/>
3. Société Française d'Étude, et de Traitement de la Douleur. Livre blanc de la douleur 2017 - État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur;
4. La douleur chronique et son traitement par les centres de la douleur [Internet]. Subli-med.fr. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://subli-med.fr/douleur-chronique-cetd/>
5. Population générale [Internet]. OFMA. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/barometres/population-generale/>
6. À propos de la douleur | AQDC [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://douleurchronique.org/gestion-de-la-douleur-chronique/a-propos-de-la-douleur/>
7. Landry Y, Gies JP. Pharmacologie: des cibles à la thérapeutique cours et fiches thérapeutiques. 3e éd. Paris: Dunod; 2014. (Sciences sup).
8. AMIFORM. Prise en charge de la douleur en mésothérapie [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.amiform.com/web/documentation-1ere-rencontres-de-mesotherapie/3-la-douleur.pdf>
9. Douleur, Un symptôme fréquent, parfois vécue comme une fatalité [Internet]. Inserm. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
10. CHU Amiens-Picardie. Charte de la douleur. 2014.
11. HAS. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur. 2020.
12. Les échelles de la douleur - Adulte [Internet]. SFPA - SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ACCOMPAGNEMENT ET DE SOINS PALLIATIFS. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-auto-evaluation>
13. Les échelles de la douleur - Enfant [Internet]. SFPA - SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ACCOMPAGNEMENT ET DE SOINS PALLIATIFS. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-enfant-auto-evaluation>
14. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. HAS - Haute Autorité de Santé. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
15. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris). mai 2020;176(5):325-52.
16. Recommandations Douleur de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>
17. Co-antalgiques - Soulager avec des médicaments [Internet]. INCA - Institut National du Cancer. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-avec-des-medicaments/Co-antalgiques>
18. Beaulieu P, International Association for the Study of Pain, éditeurs. Pharmacology of pain. Seattle, WA: IASP Press, International Association for the Study of Pain; 2010. 622 p.
19. Tramadol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
20. Vital Durand D, Le Jeune C, Dorosz P. Guide pratique des médicaments, 2020. 2019.
21. OMÉDIT. Fiche de bonne pratique & bon usage - Tramadol [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5224.pdf
22. Données pharmacovigilance/addictovigilance [Internet]. OFMA. [cité 30 sept 2021].

- Disponible sur: <http://www.ofma.fr/donnees-pharmacovigilanceaddictovigilance/>
23. Résumé des caractéristiques du produit - TRAMADOL MYLAN 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69521824&typedoc=R>
 24. Déclarer les effets indésirables d'un médicaments [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
 25. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
 26. Les interactions médicamenteuses [Internet]. VIDAL. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/interactions-medicamenteuses.html>
 27. Housieaux E. Commentaires d'ordonnance - 4ème année. 2019.
 28. intracto. Le syndrome sérotoninergique [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/le-syndrome-s-rotoninergique>
 29. Tramadol - Grossesse et allaitement [Internet]. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2019 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tramadol>
 30. République française. Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale [Internet]. SSAP2000655A janv 16, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2020/1/13/SSAP2000655A/jo/texte>
 31. Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France - ANSM [Internet]. ANSM - agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2020 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france>
 32. Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_1c/LEGIARTI000028083982
 33. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Addiction avec opiacés : le rôle du pharmacien. *Actual Pharm.* mars 2015;54(544):17-21.
 34. Tassin JP. Le circuit de la récompense [Internet]. Planet-Vie. 2021 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/le-circuit-de-la-recompense>
 35. Godefroid J. *Psychologie: science humaine et science cognitive*. 2e éd. Bruxelles: De Boeck; 2008. 1101 p. (Ouvertures psychologiques).
 36. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
 37. Échelle ORT [Internet]. OFMA. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-ort/>
 38. Échelle POMI [Internet]. OFMA. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-pomi/>
 39. Revol B, Delorme J, Jouanjus É, Spadari M, Djeddar S, Lepelley M, et al. Trente ans d'abus de néfopam en France. *Therapies.* nov 2021;76(6):527-37.
 40. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M. Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2019 (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) [Internet]. 2019 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur:

https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4270c13862381907e69554b2273148a3.pdf

41. Centre d'évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance. Resultats-DTA-2019.pdf [Internet]. 2019 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resultats-DTA-2019.pdf>
42. Barreau M, Chenaf C, Kabore JL, Bertin C, Delorme J, Riquelme-Arbre M, et al. Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. :6.
43. ANSM. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
44. AFSSAPS. Centres d'Evaluation et d'information sur la Pharmacodépendance (CEIP), RESULTATS DES ENQUETES 2004 et 2005. 2005.
45. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M. Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2018 (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) [Internet]. 2018 [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf
46. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. Rev Médecine Interne. août 2017;38(8):539-46.
47. Rôle du pharmacien dans la lutte contre la toxicomanie – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/role-du-pharmacien-dans-la-lutte-contre-la-toxicomanie-2/>
48. OMS - WHO. Méthodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens.
49. Substances [Internet]. OFMA. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/barometres/substances/>
50. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - en 2021 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. Assurance maladie. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam-2021>
51. AFSSAPS. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. 2011;16.
52. Pharmacien titulaire d'officine - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Officine/Pharmacien-titulaire-d-officine>
53. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2013.
54. HAS. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses [Internet]. 2022 [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf

7. Listes des annexes :

Annexe 1 : questionnaire DN4

QUESTIONNAIRE DN4

- **Interrogatoire du patient**

Question 1 – La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	OUI	NON
1- Brûlure		
2- Sensation de froid douloureux		
3- Décharges électriques		

Question 2 – La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	OUI	NON
4- Fourmillements		
5- Picotements		
6- Engourdissement		
7- Démangeaisons		

- **Examen du patient**

Question 3 – La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	OUI	NON
8- Hypoesthésie au tact		
9- Hypoesthésie à la piqure		

Question 4 – La douleur est-elle provoquée ou augmentée par ... ?

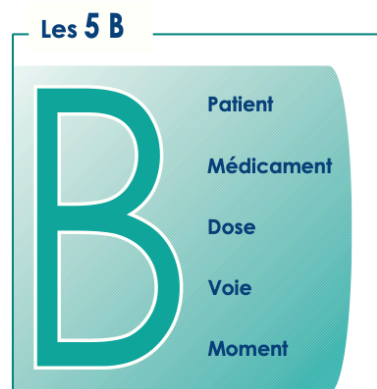
	OUI	NON
10- Le frottement		

2.2 Règle des 5 B

Le fil conducteur de la sécurisation de l'administration médicamenteuse repose sur la **règle des 5 right** (1), ou **règle des 5 B** (« administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment»). Ils représentent des objectifs à atteindre, pour lesquels des stratégies sont définies et mises en œuvre.

Cette règle évolutive est un outil pédagogique de prévention, qui doit guider chaque action réalisée lors de l'administration des médicaments.

L'une des conditions de réussite de la mise en œuvre de cette règle, consiste à limiter les interruptions dans les tâches réalisées par les infirmières.



1 Le bon patient

S'assurer que le bon médicament va être administré au bon patient :

- vérifier l'identité du patient lors de chaque administration.
- connaître la procédure en vigueur dans votre établissement en cas d'homonymie.
- utiliser 2 identifiants.
- si l'état du patient le permet, lui demander de se présenter (ses nom, prénom et date de naissance).
- si l'état du patient ne le permet pas, d'autres moyens peuvent être utilisés, comme le bracelet d'identification, la photo dans certains secteurs, etc.

2 Le bon médicament

S'assurer de donner au bon patient, le médicament prescrit.

- la prescription doit être rédigée pour le bon patient ; elle est lisible et conforme aux exigences réglementaires.
- prendre le temps de **lire de façon attentive l'étiquette**, notamment lors des 3 vérifications successives :
 - ▶ au moment de la collecte du médicament dans le stock du service (armoire, chariot, etc.),
 - ▶ au moment de la préparation (reconstitution, pilulier),
 - ▶ et juste avant de donner le médicament au patient dans sa chambre.

3 La bonne dose

S'assurer d'administrer la bonne concentration, dilution, dose du médicament prescrit.

- vérifier les calculs de dose réalisés et si besoin faire vérifier par un autre professionnel. L'infirmier(ère) doit connaître les doses « habituelles » des médicaments.
- questionner le prescripteur ou le pharmacien lorsque la dose prescrite diffère de la posologie habituelle.
- la dose prescrite est adaptée au patient (enfant, personne âgée, insuffisant rénal, etc.).
- une attention particulière est portée lors des calculs de dose et de dilution.
- faire une double vérification en cas de doute sur les calculs et systématiquement pour certains médicaments considérés à risque et certains secteurs.

4 La bonne voie

S'assurer d'utiliser la voie prescrite.

- s'assurer que la voie est appropriée et sécurisée.
- les abréviations sont connues et formalisées dans une fiche d'instruction.
- demander confirmation pour certaines voies très à risque (intrathécale en particulier).

5 Le bon moment

Certains médicaments sont administrés à certaines heures et fréquences spécifiques.

S'assurer que l'administration est réalisée au bon moment :

- selon les besoins du patient et tenter de concilier « son bon moment » avec les contraintes liées au traitement.
- selon les contraintes pharmacocinétiques propres à chaque médicament.



Faculté de pharmacie



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté,

je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



UFR de Pharmacie

NOM, PRENOM de l'Étudiant : DEVAUX LUCIE
TITRE DE LA THÈSE ETAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION DU TRAMADOL : ENTRE MÉSUSAGE ET DÉPENDANCE
RESUME DE LA THÈSE La douleur fait partie du quotidien de nombreux patients. Le tramadol, antalgique opioïde de palier II, est aujourd'hui un médicament largement dispensé en officine. Nous constatons de nombreux cas de mésusage et de dépendance à son sujet. Premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique d'addictovigilance, il représente un réel souci de santé publique en France. Le pharmacien d'officine joue un rôle prépondérant dans le repérage et la prévention des usagers à risques.
MOTS-CLÉS TRAMADOL / MÉSUSAGE / DÉPENDANCE / RÔLE DU PHARMACIEN
JURY PRESIDENT DU JURY : Jean-Marc CHILLON DIRECTEUR DE THESE : Ludovic DOUAY MEMBRE DU JURY : Céline ACCARD
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 17 mai 2022 - AMIENS