



HAL
open science

Évaluation des connaissances sur le tramadol chez les patients d'une officine dans le département de l'Hérault

Jérémy Martinez

► **To cite this version:**

Jérémy Martinez. Évaluation des connaissances sur le tramadol chez les patients d'une officine dans le département de l'Hérault. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04246201

HAL Id: dumas-04246201

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04246201v1>

Submitted on 17 Oct 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 - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

**ÉVALUATION DES CONNAISSANCES SUR LE TRAMADOL CHEZ
LES PATIENTS D'UNE OFFICINE DANS LE DEPARTEMENT DE
L'HERAULT.**

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Jérémy MARTINEZ.

Soutenue le huit septembre 2023.

Président :

M. POUCHERET Patrick Professeur, docteur en Pharmacie.

Assesseurs :

M. MASSEI Romain Docteur en Pharmacie.
M. BUZATU Théodore Docteur en Pharmacie.

REMERCIEMENTS :

Je souhaite adresser mes remerciements à l'ensemble des personnes qui m'ont accompagné dans la réalisation de cette thèse et tout au long de mon parcours dans cette faculté de pharmacie.

Je remercie mon directeur de thèse Monsieur le Professeur Patrick Poucheret pour son accompagnement qui m'a permis d'avancer dans ce travail mais également tout au long de mes années universitaires.

A mes parents, dont je suis si fière et dont l'amour m'a permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A ma sœur, qui continue de me supporter malgré le fait que l'embêter a toujours été ma seule et unique mission depuis ma venue au monde.

A Justine, merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Ta présence à mes côtés est essentielle à mon bonheur.

A Théo, un véritable professionnel de la mise en page et du PowerPoint qui a toujours été là pour moi depuis notre rencontre.

A Julie, qui a été mon premier guide dans le monde professionnel de la pharmacie et qui est devenue une amie et un soutien sans faille.

A mes colocataires durant ces longues années de fac, Erwann, Mathu et Emilio, qui m'ont supporté au quotidien.

A mes frères et sœurs de la 12N, plus particulièrement Bilel, David, Emilio, Ugo, Agathe, Pierre et Clémence, merci pour ces moments passés ensemble, ces rires, ces soirées à la colloc et ses parties de pétanque.

Je souhaite également remercier ma bande des débiles que nous avons fondé durant nos études lors de soirées plus mémorables les unes que les autres :

To, Sebou, Martin, Bobo, Nico, Mathu, Ju, Banban, Elias, Kevin, Lulu, Lalie, Gougou, Thomas, Léa, Mémé, Louis, Triston, Waltou, Laura, Guillou.

Pour finir je remercie la pharmacie du Vidourle et toute son équipe, c'est un régal de travailler avec des gens comme vous.

A ma grande mère, même si tu es partie, j'espère de tout mon cœur que là-haut, tu es fière de moi.

Ton petit-fils à qui tu manques énormément.

Avant-propos :

Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol a été réduite de douze mois à seulement trois mois. Cette mesure a pour but de limiter le mésusage ainsi que les risques de dépendance. Cependant, lors de mes délivrances j'ai souvent constaté un manque de connaissances voire une ignorance des risques inhérents à la consommation du tramadol chez un certain nombre de patients. J'ai donc cherché à en savoir plus en réalisant une étude au sein de la Pharmacie du Vidourle à Lunel, localisée dans le département de l'Hérault.

Listes des acronymes :

ASC : Aire sous courbe.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

ANSM : Agence nationale du médicament.

ATV : Aire tegmentale ventrale.

CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues.

CSAPA : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CEIP-A : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance.

CIM-10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.

COX : Cyclo-oxygénase.

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

DSM V : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EMCDDA : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies.

IASP : L'association internationale pour l'étude de la douleur.

NIDA : L'Institut Nord-Américain des drogues.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

L'ONU DC : Office des Nations unies contre la drogue et le crime.

OSIAP : Enquête ordonnances suspectes indicateurs d'abus possibles.

OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse.

SNC : système nerveux central.

TSO : traitement substitutif aux opiacés.

Liste des figures :

- Figure 1 :** Molécule du Paracétamol.
- Figure 2 :** Mécanisme action des AINS.
- Figure 3 :** Graphique de la sélectivité des AINS envers COX1 et COX2 21.
- Figure 4 :** Molécule du Néfopam.
- Figure 5 :** Métabolisme de la Codéine.
- Figure 6 :** Molécule de la Morphine.
- Figure 7 :** La molécule du Tramadol.
- Figure 8 :** Mise en évidence du mécanisme analgésique des opioïdes.
- Figure 9 :** Mise en évidence du métabolisme du Tramadol.
- Figure 10 :** Répartition des antalgiques dans plusieurs pays européens.
- Figure 11 :** Utilisation des antalgiques non opioïdes en Europe.
- Figure 12 :** Utilisation des antalgiques opioïdes en Europe.
- Figure 13 :** Evolution de l'usage des antalgiques en France entre 2006 et 2017.
- Figure 14 :** Evolution entre 2006 et 2017 de la consommation antalgique française.
- Figure 15 :** Place du Tramadol dans la consommation d'antalgique opioïde en France.
- Figure 16 :** Evolution de la consommation en ville de Tramadol en France 2006 et 2017.
- Figure 17 :** Evolution de la consommation à l'hôpital de Tramadol entre 2006 et 2017.
- Figure 18 :** Les principales substances mis en cause dans l'enquête DTA (2013-2020).
- Figure 19 :** Substances mises en causes dans l'enquête DRAMES (2015-2020).
- Figure 20 :** Evolution des dix molécules les plus citées dans l'OSIAP (2017-2020).
- Figure 21 :** Evolution des médicaments cités dans l'enquête OPPIDUM (2004-2019).
- Figure 22 :** Evolutions des NOTS entre 2006 et 2015 pour les usages problématiques.
- Figure 23 :** Le trafic mondial du Tramadol.
- Figure 24 :** Les principaux symptômes du syndrome sérotoninergique.
- Figure 25 :** Les différents acteurs du système de récompense.
- Figure 26 :** Molécule de la dopamine.
- Figure 27 :** Evolution vers la notion de trouble lié à l'usage.
- Figure 28 :** Vidal recos : dépendance aux opiacés.
- Figure 29 :** Auto-évaluation de la douleur chez les patients interrogés.
- Figure 30 :** Les différentes pathologies mises en évidence.
- Figure 31 :** Répartitions des durées de traitement sous tramadol.
- Figure 32 :** Modalités de prise de tramadol.
- Figure 33-34 :** Evaluation du risque de dépendance du tramadol et du syndrome de sevrage.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification chimique des AINS.

Tableau 2 : Comparatif des différents dérivés morphiniques.

Tableau 3 : Les antidépresseurs dans le traitement de la douleur.

Tableau 4 : Les formes classiques du Tramadol.

Tableau 5 : Les formes libération prolongée du Tramadol.

Tableau 6 : Les autres formes du Tramadol.

Tableau 7 : La localisation des récepteurs opioïdes.

Tableau 8 : Répartition des métaboliseurs rapides au sein de la population mondiale.

Tableau 9 : Les effets indésirables du Tramadol.

Tableau 10 : Critères d'abus selon le DSM-IV.

Tableau 11 : Critères de dépendance selon le DSM-IV.

Tableau 12 : Critères de dépendance selon la CIM-10.

Tableau 13 : Les symptômes du syndrome de sevrage.

Introduction :	12
Partie 1 : Le Tramadol et les médicaments de la douleur.	14
1- Les médicaments du palier I (ou non opioïde)	17
1-1 Le Paracétamol	17
1-2. Les AINS	18
1-2-1 Mécanisme d'action	19
1-2-2 Classification des AINS	20
1-2-3. Effets indésirables	22
1-3. Le Néfopam	23
2- Les médicaments de palier II (opioïdes faibles)	24
2-1 La Codéine	24
2-1-1 Mécanisme d'action	24
2-1-2 Posologie de la codéine	25
2-1-3 : Principaux effets indésirables	25
2-2 La poudre d'opium	25
3- Les médicaments du palier III (opioïdes forts)	26
3-1 La Morphine	26
3-2 Les dérivés morphiniques	27
3-3 Principaux effets indésirables de la morphine et ses dérivés	27
4- Les alternatives aux antalgiques dans le traitement de la douleur	28
4-1 Les médicaments non antalgiques	28
4-1-1 Les anti spasmodiques	28
4-1-2 Les décontractants musculaires	29
4-1-3 Médicaments non antalgiques de la douleur neuropathique	29
4-1-3-1 Les anesthésiants locaux	30
4-1-3-2 les antidépresseurs	31
4-1-3-3 les anti-épileptiques	31
4-2 Les Alternatives non médicamenteuses	32

4-2-1 La kinésithérapie	32
4-2-2 La neurostimulation électrique transcutanée ou le TENS	33
4-2-3 La Cryothérapie	34
4-2-4 La thermothérapie	34
4-2-5 L'acupuncture	35
4-2-6 L'hypnose	35
5- Le Tramadol	36
5-1 Historique	36
5-2 Molécule et caractéristiques physico-chimiques	36
5-3 Spécialités commercialisées	37
5-3-1 Formes classiques	37
5-3-2 Formes à libération prolongée	38
5-3-3 Autres formes	38
5-4 Posologie du Tramadol chez l'adulte	39
5-4-1 Posologie en cas de douleurs aiguës	39
5-4-2 Posologie en cas de douleurs chroniques	39
5-4-3 Posologie pour les formes LP	39
5-4-4 Adaptations de posologie	39
5-5 Mécanisme d'action	40
5-5-1 Action sur les récepteurs opioïdes	40
5-5-2 Action sur la sérotonine et la noradrénaline	42
5-6 Pharmacocinétique	42
5-6-1 Absorption	42
5-6-2 Distribution	43
5-6-3 Métabolisme	43
5-6-4 Elimination	45
5-7 Contre-indication	45
5-8 Effets indésirables	46
5-9 Interactions médicamenteuses	47
5-9-1 Contre-indication absolue	47
5-9-2 Associations déconseillées	47

5-9-3 Précautions emploi	47
5-10 Législation du Tramadol	47
Partie 2 : Evolution, impact et risques de la consommation Tramadol.....	48
1- Consommation et impact du Tramadol en France et dans le monde	50
1-1 Comparatifs sur l'utilisation des antalgiques en Europe	50
1-1-1 Répartition globale des antalgiques en Europe	50
1-1-2 Comparaison européenne de l'utilisation des antalgiques non opioïdes	51
1-1-3 Comparaison européenne de l'utilisation des antalgiques opioïdes	52
1-2 Répartition et évolution de la consommation d'antalgiques en France	53
1-2-1 Place du Tramadol au sein des antalgiques opioïdes	55
1-2-2 Evolution de la prescription du Tramadol	55
1-2-2-1 Evolution de la consommation de Tramadol en ville entre 2006 et 2017	56
1-2-2-2 Evolution de la consommation de Tramadol à l'hôpital entre 2006 et 2017	56
1-3 Impact du Tramadol en France et dans le monde	57
1-3-1- En France	57
1-3-1-1 Enquête décès toxiques par antalgique DTA	57
1-3-1-2 Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances DRAMES ...	58
1-3-1-3 Enquête ordonnances suspectes indicateurs d'abus possibles	60
1-3-1-4 Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse OPPIDUM	61
1-3-1-5 Les notifications spontanées	62
1-3-1-6 Usage problématique du Tramadol en France	63
1-3-2 Le Tramadol dans le monde	63
1-3-2-1 Le cas africain	65
2- Mésusages et abus de Tramadol	66
2-1 Intoxication aiguë au Tramadol	66
2-1-1 Généralités	66
2-1-2 Système nerveux central	66
2-1-3 Système digestif	67
2-1-4 Système cardiovasculaire	67
2-1-4 Système respiratoire	67
2-1-5 Système rénale	67
2-1-6 Système musculo squelettique	68

2-1-7	Système endocrine	68
2-1-8	Le syndrome sérotoninergique	68
2-1-9	Mortalité	69
2-1-10	Prise en charge et traitements	69
2-2	Intoxication chronique au Tramadol, vers l'addiction	71
2-2-1	L'addiction	71
2-2-2	Le système de récompense	71
2-2-3	La dopamine	72
2-2-4	Le cas des opiacés et du Tramadol	73
2-2-5	Les trois stades de l'addiction selon Volkow et Morales)	74
2-2-6	Les conséquences pour le patient	75
2-2-6-1	L'usage nocif ou l'abus de substance	75
2-2-6-2	Critères et définition de l'abus selon le DSM-IV	75
2-2-6-3	Définition de l'usage nocif selon l'OMS et la CIM-10	76
2-2-6-4	La dépendance	76
2-2-6-5	DSM IV	77
2-2-6-6	CIM 10 de l'OMS	78
2-2-6-7	La notion du « trouble lié à l'usage »	79
2-2-6-8	Le syndrome de sevrage	80
3-	Les outils de prise en charge de l'addiction	81
3-1	Les professionnels de santé	81
3-2	Les structures de prise en charge ambulatoire de l'addiction	81
3-2-1	Les CSAPA	81
3-2-2	Les CAARUD	82
3-2-3	Les consultations jeunes consommateurs	83
3-3	La prise en charge hospitalière	83
3-4	Les options pharmacologiques	84
3-4-1	L'arrêt progressif du Tramadol	84
3-4-2	Les TSO	84

Partie 3 : Enquête sur les connaissances à propos du Tramadol chez les patients d'une officine de Lunel, dans l'Hérault.....	86
1- Contexte de l'étude	87
2- Objectifs	87
3- Matériels et méthodes	88
3-1 Choix des patients cibles	88
3-2 Réalisation de l'entretien	88
3-3 Le questionnaire	88
4- Résultats	90
4-1 Evaluation de la douleur chez les patients traités par Tramadol	90
4-2 Les pathologies en lien avec la prescription de Tramadol	91
4-3 La durée du traitement sous Tramadol et ses modalités de prises	92
4-3-2 Les modalités de prises au quotidien	93
4-4 Evaluation des connaissances sur le risque de dépendance au tramadol	94
4-5 Evaluation des connaissances sur le syndrome de sevrage induit par le Tramadol	95
5- Discussions	96
Conclusion	98

Introduction :

L'amélioration de la prise en charge de la douleur en France est un véritable enjeu de santé publique. En effet, depuis 1998, trois plans d'action se sont succédé dans le but de créer des structures spécialisées, de structurer la filière de soins, d'améliorer la prise en charge des douleurs au sein des populations vulnérables et d'assurer une utilisation plus juste des traitements médicamenteux.

L'utilisation élargie des médicaments opioïdes en tant qu'antalgiques a permis une nette amélioration dans la prise en charge de la douleur. Cependant, ces médicaments possèdent un fort potentiel de mésusage, d'abus et de dépendance. Le tramadol, souvent considéré comme un antalgique opioïde à moindre risque, a vu sa consommation augmenter de 68% entre 2006 et 2017 selon l'ANSM et semble à présent se stabiliser. Cette nette augmentation associée au retrait sur le marché du Diantalvic par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en mars 2011 ont conduit en 2017 le Tramadol à la première place dans le classement des antalgiques opioïdes les plus consommés.

Cependant, à l'instar de tous les médicaments, le Tramadol possède des effets indésirables pouvant se révéler néfastes. Une mauvaise utilisation, communément appelée mésusage peut conduire à un phénomène de dépendance physique et psychique. C'est la raison pour laquelle le Tramadol est depuis 2016 la première molécule appartenant à la classe des antalgiques opioïdes rapportée au sein des notifications d'usage problématique d'addictovigilance.

L'augmentation de sa consommation associée aux notifications de mésusages toujours plus présentes, ont conduit à une modification de législation sur les durées de prescription du Tramadol. En effet, le 15 avril 2020, l'ANSM a réduit la durée maximale de prescription du Tramadol passant de douze à trois mois.

Dans un premier temps, les différents traitements de la douleur seront détaillés avec les différents paliers antalgiques, les médicaments non antalgiques ainsi que les techniques non médicamenteuses. Cette partie comprendra également une analyse pharmacologique détaillée du Tramadol.

Dans un deuxième temps, nous traiterons de l'évolution, de l'impact et des risques de la consommation de Tramadol à court et long terme.

Puis, dans un troisième temps, sera présentée une étude menée dans une officine de Lunel dans l'Hérault dont le but est d'évaluer les connaissances des patients sur le Tramadol et ses risques

Partie 1 : Le Tramadol et les médicaments de la douleur.

L'association internationale pour l'étude de la douleur, ou IASP, définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant, à celle liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». (1)

La douleur aiguë peut être comparée à un système d'alarme qui permet à l'organisme de se protéger et de réagir à un stimulus thermique, chimique ou encore mécanique. Elle découle de stimulations qui vont déclencher des transmissions d'informations depuis les nocicepteurs (récepteurs de la douleur) vers le cerveau. Il existe différents types de nocicepteurs, chacun étant spécialisé dans la transmission d'une sensation particulière : piqure, température, pression, etc.

Si cette douleur aiguë persiste plus de trois mois, elle est considérée comme une douleur chronique. On ne considère plus ceci comme un signal d'alarme mais comme une pathologie à part entière. On peut citer dans cette catégorie les douleurs articulaires, musculaires, les migraines, etc. (2)

Il existe plusieurs mécanismes physiopathologiques qui vont permettre de classer ces douleurs : la douleur inflammatoire, la douleur neuropathique, la douleur mixte et la douleur fonctionnelle.

Bien que la douleur soit difficilement mesurable de manière objective à cause de la variabilité inter-individuelle de son ressenti, plusieurs outils permettent de mesurer son intensité et de suivre son évolution.

Les outils « d'auto-évaluation » sont utilisables par le patient lui-même. Le plus simple consiste à jauger son intensité dans un intervalle allant d'un extrême (« absence de douleur ») à l'autre (« douleur maximale imaginable »). Plusieurs approches sont alors possibles, comme l'utilisation d'une échelle numérique allant de 0 à 10 ou d'une croix à positionner sur une ligne continue.

Dans le cas où le patient n'est pas capable d'évaluer sa douleur lui-même, il existe des outils d'hétéroévaluation de la douleur. (3)

Ils sont utilisés par les professionnels de santé sur deux tranches de la population : les personnes âgées et les jeunes enfants.

- Pour les personnes âgées, on peut citer différentes échelles d'hétéroévaluation de la douleur : Algoplus, « Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale ». Ou encore Doloplus, « Evaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée ».

- Pour les jeunes enfants, l'échelle EVENDOL, validée de 0 à 7 ans, fonctionne aussi bien pour la douleur aiguë que chronique. Son utilisation quotidienne dans les services de néonatalogie a été validé par des études cliniques en 2021. (4)

Une fois la douleur caractérisée, sa prise en charge consiste à réduire son intensité tout en prévenant le passage au stade chronique dans le cas d'une douleur aiguë. Son intensité, sa localisation ainsi que son mécanisme influent alors sur le choix du traitement à utiliser.

Chez l'adulte, le traitement de la douleur repose essentiellement sur les médicaments dits antalgiques. Historiquement, les antalgiques étaient classés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) selon leur « puissance d'action » :

- Les antalgiques de palier I pour les douleurs légères.
- Les antalgiques de palier II pour les douleurs modérées, sévères ou insuffisamment soulagées par les antalgiques de palier 1.
- Les antalgiques de palier III pour les douleurs intenses rebelles aux autres antalgiques.

Cette classification a évolué en 2010 lorsque l'IASP a proposé une distinction entre les différents antalgiques selon leur mécanisme d'action :

- Les antalgiques non opioïdes (les paliers I).
- Les antalgiques opioïdes faibles (les paliers II).
- Les antalgiques opioïdes forts (les paliers III).

1- Les médicaments du palier I (ou non opioïde) :

Nous allons tout d'abord nous intéresser aux molécules qui appartiennent à la classe des médicaments antalgiques non opioïdes.

1-1 Le Paracétamol :

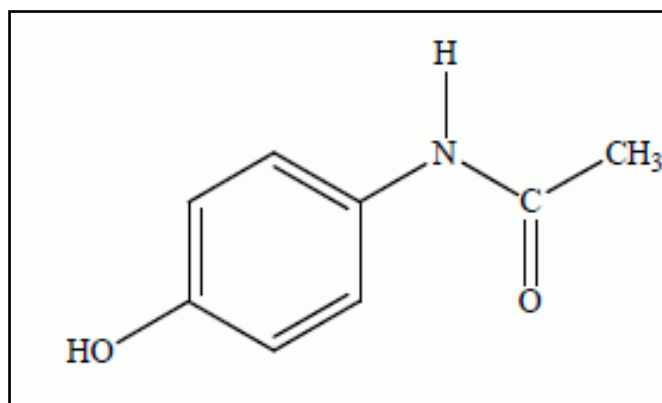


Figure 1 : molécule du paracétamol

Le paracétamol (ou Acétaminophène) est l'antalgique le plus utilisé en France. Avec 422 millions de boîtes vendues en moyenne chaque année et une consommation qui a augmenté de 53 % sur les dix dernières années. (5) Environ deux cents médicaments sur le marché contiennent du paracétamol, qu'il soit utilisé seul ou en association. Certaines spécialités médicamenteuses nécessitent une ordonnance lorsqu'elles sont associées avec un antalgique de palier II ou III.

Le Paracétamol est commercialisé sous de nombreuses formes galéniques, avec de nombreuses posologies adaptées à tous les âges :

- Comprimés.
- Gélules.
- Suppositoires.
- Suspensions buvables.

Cependant son mécanisme d'action reste peu connu, on suppose qu'il possède une action à la fois périphérique et centrale, avec notamment une action inhibitrice sur les COX 3 qui reste encore un peu floue aujourd'hui. (6) On lui attribue également une interaction possible avec les récepteurs aux cannabinoïdes.

Le paracétamol peut être utilisé dès le plus jeune âge ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes. Sa posologie usuelle chez l'adulte est de trois grammes par jour, avec une prise d'un gramme toutes les six heures. Il est généralement bien toléré avec très peu d'effets indésirables (essentiellement des allergies cutanées et une diminution des plaquettes).

Il faut cependant être vigilant lors de son utilisation car de nombreuses spécialités contiennent du paracétamol et leur utilisation concomitante peut entraîner un surdosage causant de graves lésions hépatiques ; le mésusage du paracétamol étant la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse. (7)

Le risque de toxicité hépatique est d'ailleurs majoré dans certaines situations :

- Dénutrition sévère.
- Déshydratation sévère.
- Alcoolisme.
- Hépatite virale.
- Patient pesant moins de 50 kilogrammes.

1-2. Les AINS :

Les AINS sont des molécules dépourvues de noyau stéroïde, possédant une action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique, anti-agrégante. Il existe de nombreuses molécules au sein de cette classe thérapeutique qui est l'une des plus utilisées dans le monde.

Les AINS sont utilisés pour contenir ou prévenir les manifestations d'ordre inflammatoire. Leur action est uniquement symptomatique car ils agissent seulement sur la réaction inflammatoire sans agir sur la cause. C'est une classe médicamenteuse hétérogène utilisée à la fois dans les affections aiguës et chroniques.

Leurs bénéfices thérapeutiques restent malgré tout limités à cause de la survenue d'effets indésirables pouvant s'avérer graves, en particulier sur le système digestif mais également sur les reins, les poumons ou la peau. Cela les place dans les premiers rangs de la pathologie iatrogène médicamenteuse.

1-2-1 Mécanisme d'action :

A l'échelle cellulaire, différents stimuli mécaniques ou bien chimiques activent les phospholipases A2, ce qui va entraîner une transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier sera alors métabolisé en thromboxane A2 (responsable de l'agrégation plaquettaire) et en prostaglandines par une enzyme nommée COX (cyclooxygénase). (8)

Avant 1990, on ne connaissait qu'une seule enzyme COX, qui lors de son inactivation entraînait une inhibition des prostaglandines cytoprotectrices, du thromboxane A2 et des prostaglandines pro-inflammatoire responsables de la vasodilatation, de la douleur et de l'hyperhémie.

Cependant au début des années 90, les avancées en biologie moléculaire ont mis en évidence l'existence d'au moins deux cyclo-oxygénases différentes :

- La COX 1, constitutive et responsable de la synthèse des prostaglandines protectrices et physiologiques de la muqueuse gastrique et rénale.
- La COX 2, qui serait inducible au sein des foyers inflammatoires et qui produirait la synthèse de prostaglandines à actions délétères.

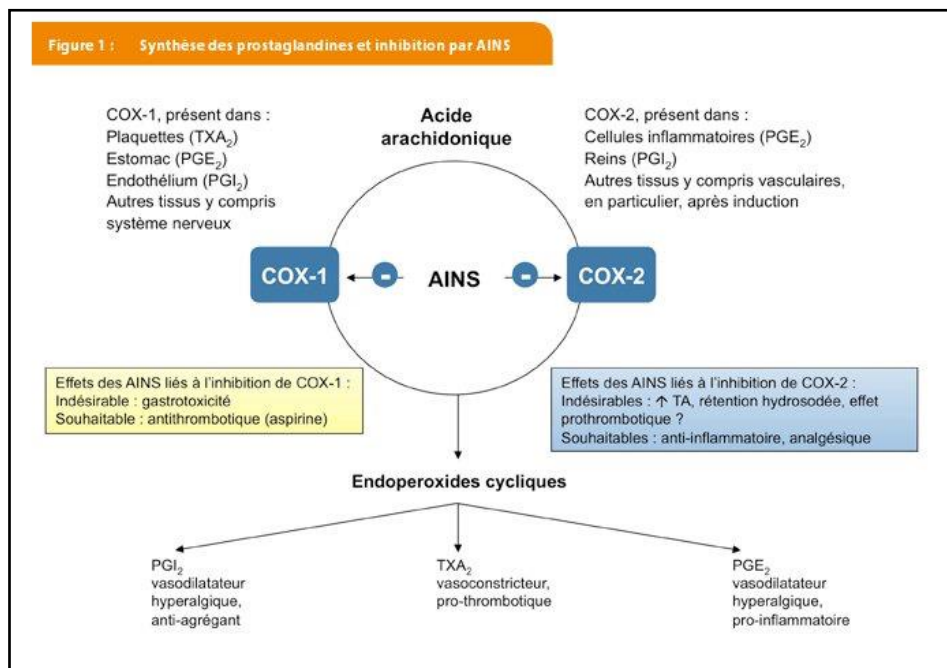


Figure 2 : Mécanisme d'action des AINS.

1-2-2 Classification des AINS :

Plusieurs classifications sont possibles au sein de cette classe thérapeutique :

- On peut les classer en fonction de leur famille chimique, caractérisée par leur noyau de base.
- Une deuxième classification repose sur leur affinité et leur sélectivité sur les différentes COX ainsi que leur mécanisme d'inhibition.

1-2-2-1 Classification chimique :

DCI internationale	Famille chimique
Phénylbutazone	Pyrazolés
Indométacine Sulindac	Indoliques
Acéclofenac Acide tiaprofénique Alminophène Diclofénac Etodolac Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène Kétoprofène Ketorolac Nabumétone Naproxène sodique	Arylcarboxyliques
Acide niflumique Acide méfénamique	Fénamates
Piroxicam Meloxicam Ténoxiam	Oxicams
Nimésulide	Sulfonalidine
Celécoxib Parécoxib	Coxibs

Tableau 1 : classification chimique des AINS.

1-2-2-2. Classification en fonction de leur sélectivité sur les COX et du mécanisme de l'inhibition : (10)

Trois classifications sont proposées : les inhibiteurs non sélectifs, les inhibiteurs sélectifs sur COX2 et selon le mécanisme d'inhibition.

a) Inhibiteurs non sélectifs COX 1 et 2 :

Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique. La plupart de ces molécules sont petites et peu encombrées sur le plan stérique, ce qui leur permet de s'adapter aussi bien sur le site actif de la COX1 que de la COX2. Cependant, certains AINS comme le Meloxicam peuvent être décrits comme inhibiteurs préférentiels de la COX2. Ils auront alors une plus grande affinité pour cette dernière sans pour autant être totalement sélectifs dans leur inhibition.

b) Inhibiteurs sélectif COX 2 :

Les Coxibs sont dit inhibiteurs « sélectifs » de la COX2. Ils ont été présentés comme une nouvelle classe d'AINS sans effets indésirables gastriques. Cependant ils n'ont pas démontré de réels bénéfices par rapport aux autres AINS classiques sur les troubles digestifs. De plus, ils exposent à de rares effets indésirables cardiovasculaires avec des risques d'infarctus du myocarde et d'AVC. C'est la cause du retrait mondial du Rofécoxib en 2004.

c) Mécanismes d'inhibition :

- Inhibiteurs irréversibles : l'aspirine est le seul AINS capable d'inactiver de manière irréversible les COX 1 et 2. Le mécanisme responsable est une acétylation du site actif de l'enzyme.
- Inhibiteurs compétitifs réversibles : ces molécules forment un complexe avec la COX qui est rapidement dissociable. C'est le cas notamment de l'ibuprofène.
- Inhibiteurs réversibles dépendant du temps : L'indométacine forme un complexe avec la COX qui est lentement dissociable.

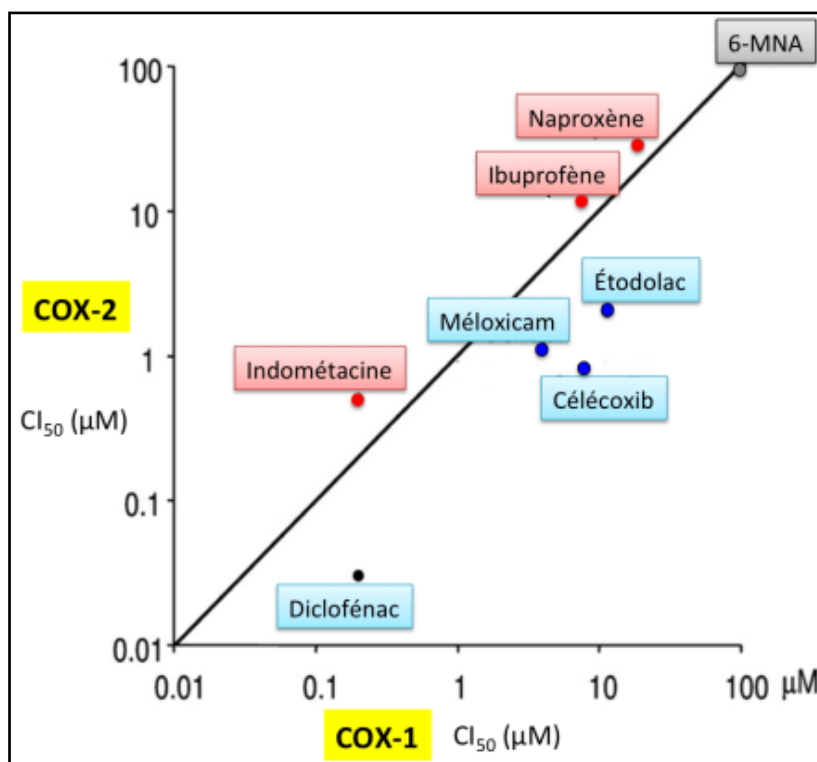


Figure 3 : Graphique de la sélectivité des AINS envers COX1 et COX2.

1-2-3. Effets indésirables :

Les AINS peuvent causer des maux de tête ou des vertiges, ainsi que de multiples effets indésirables digestifs (9) (nausées, brûlures d'estomac, ulcère, voire hémorragie du tube digestif, des réactions allergiques en particulier cutanée et asthmatique, ainsi que des insuffisances rénales dans de rares cas).

Pour limiter l'apparition possible de ces effets indésirables, il est conseillé d'utiliser ces molécules pour une durée qui soit la plus courte possible en utilisant la dose minimale efficace.

Ceci est d'autant plus important chez la personne de plus de 65 ans chez qui ces effets indésirables sont à la fois plus graves et plus fréquents.

1-3. Le Néfopam :

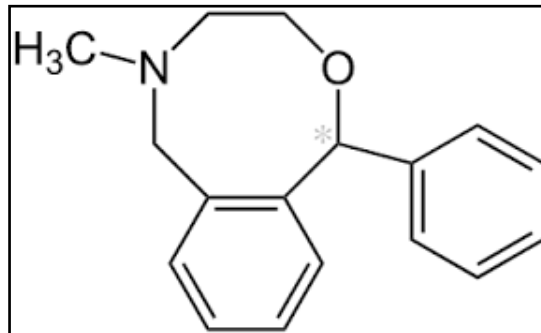


Figure 4 : molécule du néfopam.

Le néfopam appartient à la classe des benzoxazocines. Il possède une structure proche de l'orphénadrine (anti-parkinsonien) et de la diphénhydramine (anti-histaminique). C'est un antalgique de palier I qui n'est considéré ni comme un opiacé ni comme un AINS. Il est dépourvu d'activité anti-inflammatoire et anti-pyrétique.

Son indication concerne le traitement de la douleur aiguë, notamment les douleurs post-opératoires. Il n'est pas indiqué pour le traitement de douleurs chroniques.

Le néfopam serait un inhibiteur de recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Il possède également un effet atropinique qui est responsable d'une grande partie de ses effets indésirables.

Il est très hautement métabolisé, en grande partie par déméthylation. Il possède trois métabolites majeurs, dont le déméthyl-néfopam qui serait responsable de l'action antalgique au niveau central.

Il est commercialisé en France sous la forme injectable intraveineuse et intramusculaire. La posologie usuelle est de 20 mg toutes les 4 heures sans jamais dépasser la dose de 120 mg par jour. Cependant, ces ampoules sont très souvent détournées de leur usage premier en étant utilisé « sur un sucre » par voie sublinguale, on parle de prescription dite hors AMM.

Les principaux effets indésirables du néfopam sont causés par son action atropinique : sensations de vertiges, tachycardie, bouche sèche, rétention urinaire, sudation, troubles de la vue, etc. (11).

D'autres effets indésirables sont observés comme des hallucinations et des convulsions qui peuvent surtout apparaître lors d'un surdosage.

2- Les médicaments de palier II (opioïdes faibles) :

Nous allons à présenter nous intéresser aux molécules qui appartiennent à la classe des antalgiques opioïdes faibles.

2-1 La Codéine :

La codéine est un alcaloïde de l'opium, agoniste morphinique pur et analgésique central. Elle est indiquée pour le traitement de la douleur faible à modérée, résistante aux médicaments de palier I.

2-1-1 Mécanisme d'action :

L'effet analgésique de la codéine provient de son action sur la famille des récepteurs aux opioïdes, en particulier le récepteur mu.

Cependant, la codéine possède une faible affinité pour ces récepteurs. Son efficacité découle de sa métabolisation en morphine (environ 10%), responsable de l'action analgésique. La codéine est donc ce qu'on appelle une prodrogue. C'est à dire une molécule qui nécessite une biotransformation libérant ainsi le principe actif responsable de l'effet pharmacologique recherché. (12).

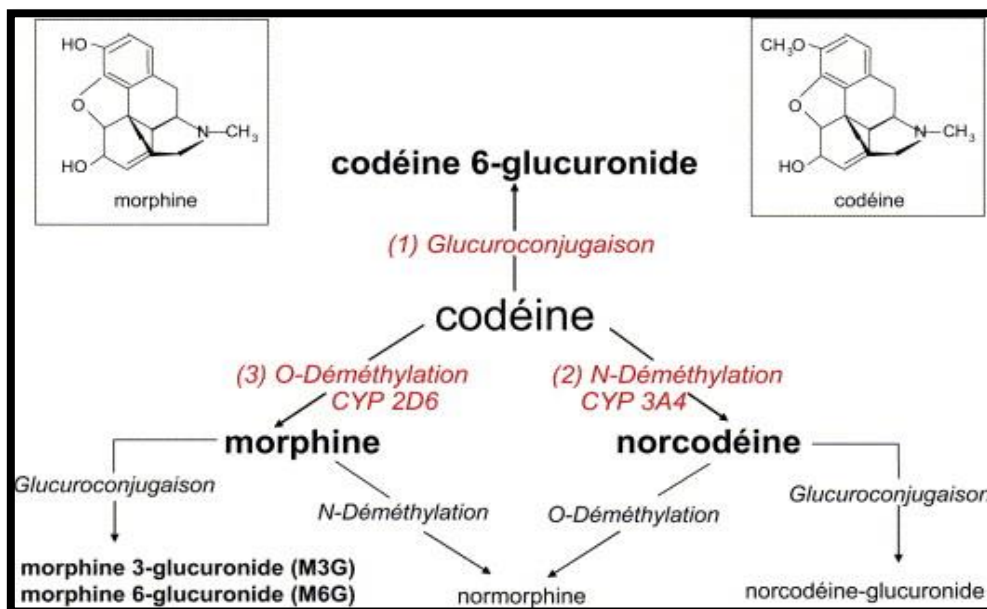


Figure 5 : Métabolisme de la codéine (13)

A l'issue des réactions décrites dans la figure 5, seul la morphine et la morphine-6-glucuronide M6G possèdent une action analgésique. Le reste des métabolites sont inactifs et seront éliminés.

2-1-2 Posologie de la codéine :

La codéine est utilisée en association avec diverses molécules telles que le paracétamol, l'ibuprofène et la caféine.

Comme tout traitement antalgique, la posologie doit être adaptée au fur et à mesure du traitement. Pour la codéine, la dose standard est de 20 à 30 mg une à quatre fois par jour avec un intervalle de quatre heures entre chaque prise. La dose maximale par prise est de 60 mg et ne doit pas dépasser 240 mg en 24 heures. (14) Ces posologies doivent être adaptées selon le profil du patient notamment en cas d'insuffisance hépatique, rénal ou chez le sujet âgé.

2-1-3 : Principaux effets indésirables :

Sont observés pour la codéine, les effets indésirables classiques des opioïdes, dont l'importance est proportionnelle à la puissance de l'opioïde utilisé :

- Somnolence, sédation, confusion chez les personnes âgées
- Myosis
- Dépression respiratoire
- Vertiges, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire.

2-2 La poudre d'opium :

La poudre d'opium est utilisée en association avec du paracétamol dans deux spécialités commercialisées sous le nom d'Izalgi® et de Lamaline® (également associée à de la caféine jouant le rôle de psychostimulant). Son action antalgique repose donc d'une part sur le paracétamol qui est un antalgique non opioïde de palier I, et d'autre part sur la morphine présente dans la poudre d'opium.

La poudre d'opium est titrée à 10% de morphine ce qui correspond à un dosage de 2,5 mg de morphine pour l'Izalgi® et de 1 mg pour la Lamaline®.

Son mécanisme d'action repose sur celui de la morphine et de son action au niveau central sur les récepteurs opioïdes en particulier le récepteur mu. Le mécanisme et les récepteurs seront détaillés dans la description pharmacologique du Tramadol.

La posologie maximale de ces spécialités dépend en grande partie du paracétamol qui ne doit pas dépasser 4 grammes pour 24 heures. Il faut donc être très vigilant lors de la prise de paracétamol en complément de ces traitements car cela expose à un risque de surdosage. Les effets indésirables sont majoritairement causés par la poudre d'opium, on peut notamment citer la somnolence, nausées, vomissements, constipation...

3- Les médicaments du palier III (opioïdes forts) :

Seront présentées ici les molécules qui appartiennent à la classe des antalgiques opioïdes forts.

3-1 La Morphine :

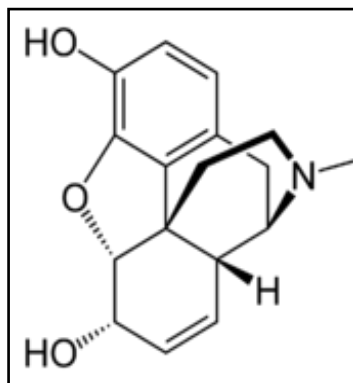


Figure 6 : molécule de la morphine.

La morphine est l'alcaloïde principal de l'opium, le latex de pavot somnifère. Elle a une action analgésique centrale en agissant sur les récepteurs opioïdes, en particulier sur le récepteur mu. Les différents récepteurs aux opioïdes et leurs effets seront détaillés plus tard dans la description pharmacologique du Tramadol.

Etant seulement agoniste sur les récepteurs aux opioïdes, on dit que la morphine est un agoniste pur.

Contrairement à certaines idées reçues, la morphine n'est pas utilisée uniquement dans les soins palliatifs. En effet, on l'utilise également pour les douleurs intenses, post opératoires et pour les douleurs chroniques résistantes aux médicaments de palier I et II.

La morphine est utilisée de préférence par voie orale sous différentes formes de comprimés orodispersibles ou non, de gélules et de suspension buvable.

Cependant, elle existe sous d'autres formes, notamment la forme injectable, en perfusion à l'aide d'une pompe à morphine, délivrée de manière continue ou contrôlée par le patient lui-même. Le traitement commence généralement par 10 mg toutes les quatre heures (on recommande des doses inférieures pour le sujet âgé). On augmente ensuite de manière progressive les dosages jusqu'à obtenir l'effet recherché sur la douleur du patient. L'arrêt du traitement se fait également progressivement pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

3-2 Les dérivés morphiniques :

Il existe des dérivés de la morphine, obtenus par synthèse ou hémisynthèse. Généralement plus puissants que la morphine, ils possèdent des utilisations diverses selon leur profil d'action sur les récepteurs opioïdes. Ils possèdent pour la plupart des indications très spécifiques orientées vers des types de douleurs bien définis.

La plupart sont utilisés en relai de la morphine lorsque celle-ci ne suffit pas à calmer la douleur, quand elle n'est pas adaptée à la douleur ou au profil du patient. Pour réaliser ce relai, est utilisé ce qu'on appelle "le rapport analgésique", entre la morphine et la molécule que l'on souhaite utiliser. Cela permet de calculer des équivalences de posologie pour l'initiation du traitement.

Certains, telles que la méthadone et la buprénorphine, vont même pouvoir être utilisées pour traiter les addictions aux opiacés, on parle dans ce cas de traitements substitutifs aux opiacés (TSO).

Molécules	Origine	Action sur le récepteur μ	Rapport analgésie	Equivalents posologique
Morphine orale MO Morphine SC Morphine IV	Naturelle	Agoniste μ	1 2 3	5mg = 10 mg MO 3,3 mg = 10 mg MO
Hydromorphone	Semi synthétique	Agoniste μ	7,5	4 mg = 30 mg MO
Oxycodone	Semi synthétique	Agoniste μ	2	10 mg = 20 mg MO
Nalbuphine	Semi synthétique	Agoniste- antagoniste	2	5 mg = 10 mg MO
Fentanyl	Synthétique	Agoniste μ	100	25 μ /h = 60 mg MO
Buprénorphine	Semi synthétique	Agoniste partiel	30	0,2 = 6 mg MO
Codéine	Naturelle	Agoniste μ	1/6	60mg = 10 mg MO
Tramadol	Synthétique	Agoniste μ	1/5	50mg = 10 mg MO

Tableau 2 : comparatif des différents dérivés morphiniques.

3-3 Principaux effets indésirables de la morphine et ses dérivés :

Les principaux effets secondaires au sein de la famille de la morphine et de ses dérivés sont la constipation, la nausée, les vomissements, la sécheresse de la bouche, le risque de dépendance, l'apparition d'un syndrome de sevrage, la dépression respiratoire.

4- Les alternatives aux antalgiques dans le traitement de la douleur :

Nous allons à présent détailler les médicaments utilisés pour traiter la douleur mais n'appartenant pas à la classe des médicaments antalgiques.

4-1 Les médicaments non antalgiques :

Le traitement de la douleur ne repose pas uniquement sur les traitements antalgiques. D'autres classes médicamenteuses peuvent ainsi être utilisées pour traiter certaines douleurs.

En général, les classes médicamenteuses présentées ci-dessous sont utilisées avec des indications bien précises et traitent un type de douleurs bien spécifique.

4-1-1 Les anti spasmodiques :

Les spasmes intestinaux sont d'origine musculaire, ils entraînent douleurs et gênes et sont présents dans de nombreuses pathologies. Ils correspondent à une contraction brutale des muscles intestinaux causant des maux de ventres. (15)

Les causes des spasmes intestinaux sont multiples. On retrouve notamment le syndrome du côlon irritable, le stress, les règles douloureuses, des infections, ainsi que la spasmophilie qui est une crise de spasmes d'origine nerveuse capable d'entraîner une tétanie musculaire.

Plusieurs molécules sont utilisées pour traiter les douleurs dues à des spasmes intestinaux en induisant un relâchement des fibres musculaires du tube digestif et des voies biliaires :

- Le phloroglucinol souvent associé avec le Triméthylphloroglucinol, utilisés dans le traitement des douleurs associées aux spasmes d'origines digestives, urologiques, biliaires et gynécologiques.
- La trimébutine, une molécule qui régularise la motricité de l'intestin. Elle est utilisée dans le traitement symptomatique des douleurs et des troubles du transit.
- Le bromure de pinaverum, utilisé dans le traitement des douleurs et des troubles du transit causés par des spasmes intestinaux et des voies biliaires. Il est également indiqué pour la préparation à l'examen radiologique de l'intestin.
- La mebeverine, utilisée dans le traitement des douleurs et de l'inconfort liés au dérèglement de l'intestin et des voies biliaires.

4-1-2 Les décontractants musculaires :

Ces molécules également appelées « myorelaxants » sont en général prescrites sur de courtes périodes, dans le traitement d'appoint des douleurs associées à des contractures musculaires. En effet la décontraction du muscle contribue à lutter contre la douleur.

Beaucoup de médicaments de cette famille ont été retiré du marché ces derniers années, à cause d'effets indésirables pouvant être graves ou à cause d'un risque d'abus et de dépendance. C'est le cas pour la méphènesine et le tétrazépam.

Deux molécules sont encore disponibles au sein de cette classe médicamenteuse :

- Le méthocarbamol, un myorelaxant d'action centrale.
- Le thiocolchicoside, un relaxant musculaire dérivé de la colchicine. Il agit sur les simulations nerveuses envoyées aux muscles par le cerveau. En les diminuant, il induit une détente du muscle. Ses indications ont été restreintes à des contractures douloureuses en pathologie rachidienne pour une courte durée de traitement. (VIDAL)

4-1-3 Médicaments non antalgiques de la douleur neuropathique :

La douleur neuropathique se développe à la suite de lésions ou d'une maladie touchant le système nerveux somatosensoriel central (colonne vertébrale, cerveau) ou périphérique (section d'un nerf).

Cliniquement, ces douleurs peuvent se manifester en l'absence de tout stimulus, nocif ou non. La douleur peut être continue ou bien lancinante, ressemblant à des décharges électriques ou des coups de poignards.

Peuvent être citer plusieurs exemples de douleurs neuropathiques, telles que la névralgie du trijumeau, la douleur post zostérienne, la douleur post AVC et la polyneuropathie douloureuse. (16)

La douleur neuropathique nécessite une prise en charge multidisciplinaire centrée sur le traitement pharmacologique. En effet, une mise en évidence du mécanisme physiopathologique causant la douleur neuropathique associée à l'évaluation des signes cliniques est nécessaire pour déterminer quel traitement choisir, car très souvent les antalgiques habituels se révèlent pas ou peu efficaces dans ce type de douleur.

4-1-3-1 Les anesthésiants locaux :

L'anesthésie locale peut être définie par une perte de sensibilité due à une interruption de la conduction nerveuse. Elle est utilisée dans de nombreux domaines, en chirurgie, odontologie ou bien encore en anesthésiologie.

L'indication première des anesthésiques locaux est la prévention de la sensation de douleur de manière réversible. Leur capacité pharmacologique résulte dans le blocage des canaux sodiques voltage dépendant, entraînant une modification du potentiel d'action.

La totalité des molécules au sein de cette famille possède une structure commune et un mode d'action similaire. Le choix en clinique repose sur le type d'anesthésie recherchée ainsi que sur les propriétés physico-chimiques de la molécule. En effet, celles-ci vont induire des différences sur plusieurs caractéristiques : (17) le délai d'action, la durée d'action, la puissance et la toxicité.

Exemple du VERSATIS dans le traitement de la douleur induite par le zona (18).

Le zona correspond à une réactivation du virus VZV resté latent dans des ganglions sensitifs vertébraux. En phase aiguë, le zona se caractérise par une inflammation atteignant les nerfs sensitifs et la peau, entraînant une éruption cutanée. La douleur lors de la phase aiguë est consécutive à la migration des particules virales qui s'ajoute à la destruction des structures nerveuses.

La douleur possède un caractère neuropathique et se localise au niveau des vésicules. Elle peut s'accompagner de déficits sensitifs plus ou moins importants et est décrite de nombreuses façons :

Démangeaisons, étai, brûlures continues exacerbées par les frottements, décharges électriques...

Cette manifestation douloureuse peut régresser spontanément ou bien s'installer et persister des mois voire des années, on parle dans ce cas de douleurs post zostériennes. (DPZ) (19)

Le versatis est un emplâtre qui contient un anesthésique local, la lidocaïne.

Il est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques faisant suite à un zona, aussi appelées douleurs post zostériennes. On l'utilise localement sur la zone douloureuse, en appliquant un ou plusieurs patchs (selon l'étendue de la zone à traiter) sans jamais dépasser trois en même temps.

4-1-3-2 les antidépresseurs :

Certains antidépresseurs sont indiqués dans le traitement de la douleur, c'est le cas notamment des trois molécules présentées dans le Tableau 3. Pour expliquer leur action sur les douleurs neuropathiques, des études ont mis en évidence deux mécanismes complémentaires qui découlent de l'augmentation du taux de noradrénaline causée par l'inhibition de sa recapture. (20) (21)

DCI	Classe pharmacologique	Mécanisme action
Duloxétine	IRSNA	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Amitryptiline	Imipraminiques ou tricycliques	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Clomipramine	Imipraminiques ou tricycliques	Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Tableau 3 : les antidépresseurs dans le traitement de la douleur.

- Le premier de ces mécanismes est aigu, central. Il a lieu au niveau de la moelle épinière avec action de la noradrénaline sur ses récepteurs alpha 2. Ce mécanisme implique également les récepteurs opioïdes mu et delta. Ceci permet une action rapide sur la douleur.
- Le deuxième possède une action différée, nécessitant quelques semaines avant de se développer. Il découle de l'action de la noradrénaline sur les récepteurs beta 2 qui sont présents dans les ganglions rachidiens, et nécessite la présence des récepteurs opioïdes delta. Cela engendre l'inhibition de la neuro-inflammation en lien avec la lésion nerveuse.

4-1-3-3 les anti-épileptiques :

Exemple de la carbamazépine :

La carbamazépine est un anti-épileptique. Son action principale se fait sur les canaux sodiques voltages dépendants responsables de la genèse du potentiel d'action. En prolongeant la fermeture de ses canaux sodiques, la carbamazépine augmente la période réfractaire sans altération du potentiel d'action initial.

Elle bloque préférentiellement les canaux sodiques activés, donc plus le neurone se dépolarise et plus la carbamazépine est efficace. Cette molécule permet de contrer l'hyper excitabilité neuronale observée dans l'épilepsie.

La carbamazépine est utilisée en première intention pour traiter les névralgies essentielles du trijumeau, qui correspond à une compression du nerf qui conduit les informations sensibles du visage au cerveau. Cela entraîne de fortes douleurs au niveau du nez, de la mâchoire et des joues. (22)

Exemple de la prégabaline :

Le mécanisme d'action de la prégabaline est mal connu mais les effets thérapeutiques semblent être expliqués par une action sur la transmission gabaergique. Etant un analogue du GABA, elle peut ainsi en augmenter la transmission pour renforcer son action inhibitrice.

De plus, elle se lie à des canaux calciques voltage dépendants (une sous unité spécifique α_2 -delta), responsables de l'activation des voies noradrénergiques descendantes. Ce mécanisme conduit à l'effet analgésique, permettant à la prégabaline d'être utilisée notamment dans les douleurs neuropathiques diabétiques et les douleurs post-herpétiques. (23)

4-2 Les Alternatives non médicamenteuses :

Il existe de nombreuses alternatives non médicamenteuses pouvant se révéler bénéfiques pour traiter la douleur du patient.

4-2-1 La kinésithérapie :

La kinésithérapie possède un rôle important dans le traitement de la douleur. Son efficacité repose sur l'élaboration d'objectifs personnalisés lors de la prise en charge du patient souffrant de douleur chronique. Ces objectifs ne sont pas seulement centrés sur la disparition ou la diminution des phénomènes douloureux mais reposent également sur l'amélioration des performances fonctionnelles.

En effet il est important de « décentrer » le patient sur l'amélioration de sa douleur vers les bénéfices d'une amélioration fonctionnelle ayant des répercussions sur sa vie quotidienne (marche, montée escalier, port de charge, station debout ou assise...).

Ceci va permettre une amélioration de la qualité de vie du patient, favorisant souvent dans le même temps une réinsertion sociale et professionnelle.

Cette technique repose en grande partie sur le massage dont les actions antalgiques dépendent des techniques utilisées. On lui reconnaît de nombreux effets mécaniques locaux notamment :

- Sur les adhérences cutanées et sous cutanées
- Sur les contractures musculaires
- Sur le système circulatoire, qui se révèle important, car en cas d'ischémie, le seuil d'excitabilité des nocicepteurs est abaissé.
- Une action sur les fibres nerveuses, qui selon l'étendu, la puissance et la fréquence des manœuvres, entraîne une inhibition des récepteurs de la douleur. (24)

L'effet psychologique associé au contact manuel sur les zones douloureuses ou adjacentes à celles-ci jouent également un rôle sur le plan psychique du patient. Cependant, il ne faut pas réduire la prise en charge exclusivement à des massages, car cela risque de renforcer l'aspect passif du patient et ne permet quasiment aucun progrès fonctionnel. En effet, en parallèle des massages, le travail du kinésithérapeute repose sur un travail rééducatif composé de plusieurs facettes : l'entraînement à l'effort, des éléments d'ergothérapie ainsi qu'un travail de souplesse. Cela permet au patient d'être actif et de s'investir dans sa prise en charge.

4-2-2 La neurostimulation électrique transcutanée ou le TENS :

Les TENS sont des dispositifs médicaux qui agissent sur le circuit de la douleur en envoyant un courant électrique au niveau des nerfs impliqués dans la douleur du patient. Cette technique est utilisée dans des douleurs chroniques ou parfois aiguës, d'étiologies diverses, notamment dans des situations où la prise en charge médicamenteuse est jugée inadaptée ou insuffisante. On colle des électrodes adhésives sur la peau au sein de la région douloureuse qui sont reliées à un boîtier qui envoie les impulsions électriques. La fréquence ainsi que l'intensité des impulsions sont les facteurs essentiels dans ce type de traitement analgésique.

Deux approches existent lors de l'utilisation du TENS (25) :

- Un mode dit « conventionnel », qui se caractérise par l'utilisation d'une fréquence élevée (comprise entre 50 et 100 Hz) associée à une faible intensité. Cela n'engendre pas de douleur pour le patient, seulement une sensation de fourmillements ou de picotements. Cette approche repose sur la théorie du « gate control », un soulagement de la douleur par diminution d'information nociceptive capable de rejoindre les structures centrales. Cette technique est utilisée notamment pour les névralgies, les douleurs du membre fantôme et les douleurs cicatricielles.

- Un mode dit « acupuncture like » qui correspond à une fréquence faible comprise entre 2 et 4 Hz associée à une forte intensité. Cela provoque des secousses musculaires associées à une douleur qui doit rester tolérable pour le patient. Le principe repose sur la libération d'opioïdes endogènes en réponse à un stimuli nocif. Cela entraînant une diminution de la nociception du patient. Cette technique est utilisée notamment pour les douleurs où la composante musculaire est notable.

4-2-3 La Cryothérapie :

La cryothérapie est l'application d'une substance froide, par exemple de la glace, sur la peau qui entoure les articulations et les tissus mous. (26)

La diminution de température va permettre de diminuer la douleur et de réduire les œdèmes tissulaires : en ralentissant la vitesse de conduction nerveuse et en diminuant les spasmes vasculaires et le flux sanguin.

La thérapie par le froid est fréquemment utilisée, notamment après des opérations orchiopecties. Il existe de nombreuses études montrant les effets de la cryothérapie sur la douleur postopératoire.

Cette technique est la plupart du temps utilisée localement à l'aide de poche de froid ou bien d'un système faisant circuler de l'eau glacée en continue. Cependant, il existe également des traitements de cryothérapie sur corps entier, réalisés sous contrôle médical. Ces méthodes exposent le corps à des températures de -120 degrés pour une durée de quelques minutes.

4-2-4 La thermothérapie :

Le but de cette technique est d'appliquer de la chaleur sur le corps. En augmentant la température corporelle on améliore la circulation sanguine ainsi que la relaxation des fibres musculaires lisses.

On agit ici sur la congestion des muscles « profonds » pour diminuer l'inflammation et la douleur. L'effet optimal serait obtenu pour une température des tissus cutanés comprise entre 40 et 45 degrés. (27)

4-2-5 L'acupuncture :

L'acupuncture est une pratique issue de la médecine traditionnelle chinoise. Elle consiste en la stimulation de « points d'acupuncture », selon la « théorie des méridiens ». Ces stimulations se font sur divers endroits du corps, à l'aide de différentes techniques : implantation d'aiguilles, dispositifs d'acupression, application de ventouses, d'aimants, lasers...

L'acupuncture traditionnelle ainsi que les techniques non traditionnelles comme l'aiguillete à sec ou l'électroacupuncture entraînent une diminution de la douleur. On observe une grande variabilité dans les effets thérapeutiques de l'acupuncture selon plusieurs facteurs : le nombre d'aiguilles, la durée de rétention de l'aiguille, la technique d'aiguillete et la spécificité du point d'acupuncture.

4-2-6 L'hypnose :

L'hypnose est un état modifié de conscience où le patient reste conscient de tout ce qui est dit et de tout ce qu'il se passe dans l'environnement qui l'entoure.

Elle permet de mettre en lien l'inconscient et le conscient permettant de trouver des ressources à l'intérieur de soi-même. C'est une démarche consentante et active qui permet une alternative aux thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses. Grâce à des suggestions, le thérapeute va proposer au patient une modification de son rapport à la douleur.

Dans un contexte de douleur chronique, l'hypnose va permettre d'aider le patient à contrôler l'intensité de la douleur, à gérer la douleur et les émotions qui l'accompagnent. Le but est d'aider le patient à trouver des ressources qui vont lui permettre de se mobiliser pour devenir actif dans sa prise en charge.

L'analgésie hypnotique ne supprime pas les symptômes de la douleur mais permet une modification sur l'interprétation du stimulus nociceptif. L'hypnose aide le patient à gérer sa douleur d'une façon nouvelle, permettant d'influer directement sur sa qualité de vie. (28)

5- Le Tramadol :

5-1 Historique :

Ce médicament a été synthétisé dans un premier temps par Kurt Flick, un chimiste allemand travaillant pour le groupement pharmaceutique Grünenthal. Il a découvert cette molécule en modifiant la structure chimique de la codéine dans le but d'obtenir un antitussif. Son objectif était de synthétiser un produit dépourvu des effets secondaires des médicaments opioïdes.

Malheureusement c'est à ce moment-là que « la crise du thalidomide » (commercialisé par le groupe pharmaceutique Grünenthal) a éclaté, ce qui a paralysé l'industrie pharmaceutique allemande pendant une quinzaine d'années. En effet, ce médicament, utilisé comme anti nauséeux et sédatif chez la femme enceinte s'est révélé être tératogène, entraînant un véritable scandale sanitaire.

Des années plus tard, Ernst-Günter Schenck reprend les recherches sur le Tramadol qui vont aboutir à sa commercialisation en 1977 sous le nom de Tramal. (29)

Ce médicament a obtenu l'AMM le 11 avril 1997 en France. Il est à ce jour commercialisé dans plus de 100 pays à travers le monde.

5-2 Molécule et caractéristiques physico-chimiques :

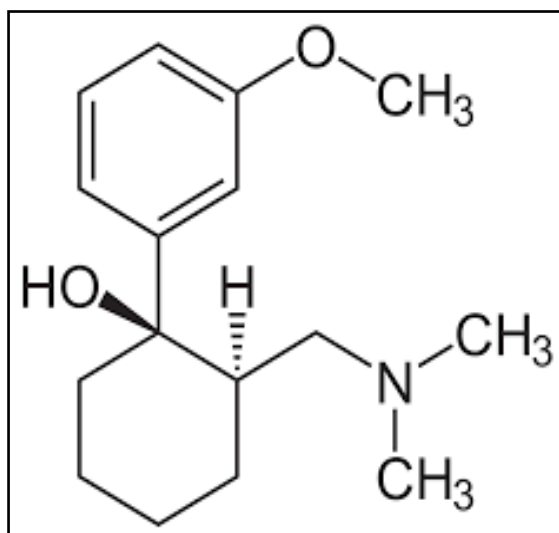


Figure 7 : la molécule du Tramadol.

La formule brute du Tramadol est C₁₆H₂₅NO₂ et s'apparente à la morphine et à la codéine qui sont tous deux des opioïdes naturels. De formule chimique (1RS, 2RS) -2-[(diméthylamino)- méthyl] -1-(3-méthoxyphényl) -cyclohexanol, le Tramadol est décrit comme une poudre blanche cristalline. Cette poudre se caractérise par un goût amer sans odeur. C'est une base faible de Pka de 9,41. Le Tramadol est une molécule racémique qui possède des mécanismes d'actions différents d'un isomère à l'autre. (30)

5-3 Spécialités commercialisées :

5-3-1 Formes classiques :

DCI	Nom commerciale	Dosage
Tramadol	BIODALGIC CONTRAMAL TOPALGIC ZUMALGIC OROZAMUDOL	50 milligrammes
Tramadol	TAKADOL ZUMALGIC	100 milligrammes
Tramadol/Paracétamol	ZALDIAR IXPRIM	37,5/375 milligrammes

Tableau 4 : les formes classiques du Tramadol.

Les formes classiques décrites dans le tableau 4 sont destinées exclusivement à la voie orale. Le Tramadol peut être utilisé seul ou en association avec du paracétamol. Pour ces formes, le dosage du Tramadol varie entre 50 et 100 milligrammes. La dose est cependant plus faible lorsqu'il est associé au paracétamol.

On y retrouve en grande majorité des comprimés à avaler ou parfois des comprimés effervescents.

Cependant, l'orozamudol se distingue par sa galénique, sous forme de comprimés orodispersibles permettant son utilisation dans des cas où le patient n'arrive pas à avaler les comprimés.

5-3-2 Formes à libération prolongée :

DCI	Nom commerciale	Dosage
Tramadol	CONTRAMAL LP MONOCRIXO	LP 100 milligrammes LP 150 milligrammes LP 200 milligrammes
	MONOALGIC	LP 100 milligrammes LP 200 milligrammes LP 300 milligrammes
	ZAMUDOL LP	LP 50 milligrammes LP 100 milligrammes LP 150 milligrammes LP 200 milligrammes

Tableau 5 : les formes libération prolongée du Tramadol.

Le Tramadol est également commercialisé sous une forme dite de « libération prolongée ». Cela permet un espacement des prises en assurant une libération continue du principe actif dans l'organisme pendant une période donnée.

5-3-3 Autres formes :

DCI	Nom commerciale	Forme galénique	Dosage
Tramadol	TOPALGIC	Solution injectable	100 mg/2 mL
	TOPALGIC CONTRAMAL	Buvable	100 mg/mL

Tableau 6 : les autres formes du Tramadol.

Le Tramadol peut en effet être injecté par voie IV lente (de l'ordre de 2-3 minutes) ou bien mis en solution pour une utilisation en perfusion ou par un dispositif d'analgésie contrôlé par le patient.

Le Tramadol est également commercialisé en France sous forme de gouttes buvables depuis septembre 2004. Utilisé en particulier en pédiatrie, il est utilisable chez l'enfant à partir de 3 ans. (Pédiapol)

5-4 Posologie du Tramadol chez l'adulte :

Comme tout traitement visant à agir contre la douleur, il est nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'intensité de la douleur mais également en fonction de la sensibilité personnelle à la douleur. Il faut trouver la dose minimale qui permet de soulager le patient. La posologie usuelle du Tramadol est comprise entre 1 et 2 mg/kg par prise. La dose maximale sur 24 heures ne doit pas dépasser 400 mg selon les recommandations du Vidal.

5-4-1 Posologie en cas de douleurs aiguës :

La dose d'attaque est de 100 mg suivis de 50 ou 100 milligrammes toutes les 4 à 6 heures sans jamais dépasser 400 milligrammes en 24 heures.

5-4-2 Posologie en cas de douleurs chroniques :

La dose d'attaque est de 50 ou 100 mg suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/24 h (8 comprimés).

5-4-3 Posologie pour les formes LP :

Pour les formes LP, la posologie est la plupart du temps d'une prise le matin et/ou le soir sans jamais dépasser la dose de 400 mg par 24 heures.

5-4-4 Adaptations de posologie :

Selon le profil du patient, une adaptation de posologie va être nécessaire. C'est le cas notamment pour :

- Le patient de plus de 75 ans chez qui il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises (9 heures).
- Le patient souffrant d'insuffisance hépatique, où il faut réduire la dose unitaire de moitié ou augmenter l'intervalle de prise à 12 heures.
- Le patient souffrant d'insuffisance rénale, chez qui il est nécessaire d'augmenter de 2 l'intervalle de prise pour une créance de la créatinine <30 ml/min. Si la créance de la créatinine est <10 mL/min la prise de Tramadol n'est pas recommandée. (31)

5-5 Mécanisme d'action :

Le Tramadol est une molécule racémique qui possède plusieurs mécanismes d'action en fonction de ses deux isomères :

- La forme lévogyre inhibe la recapture de la noradrénaline.
- La forme dextrogyre inhibe la recapture de la sérotonine et agit sur les récepteurs opioïdes en particulier le récepteur mu μ .

5-5-1 Action sur les récepteurs opioïdes :

On dénombre trois familles de récepteurs des opiacés, les récepteurs *mu* (μ), *kappa* (κ) et *delta* (δ) qui sont localisés dans différentes zones du système nerveux central. (Tableau 7) Ils ont été découverts en 1973 et mis en évidence en utilisant de la morphine radioactive.

Récepteurs opioïdes	Localisation
Mu (μ)	Cortex cérébral Amygdale Hippocampe Thalamus Tronc cérébral Moelle épinière Périphérie
<i>Delta</i> (δ)	Cerveau Moelle épinière
Kappa (κ)	Système limbique Hypothalamus Tronc cérébrale Moelle épinière

Tableau 7 : la localisation des récepteurs opioïdes (32)

Le récepteur *mu* (μ) contribue majoritairement à l'analgésie (spinale et supra spinale) ainsi qu'au contrôle de la respiration. Ce récepteur agit également sur l'euphorie, la constipation, le myosis, la sédation, l'induction de la dépendance physique, la bradycardie, l'hypothermie et la rétention urinaire.

Le récepteur *delta* (δ) agit sur l'analgésie (spinale et supra spinale), la respiration, la dépendance physique, la constipation et la rétention urinaire. Le récepteur kappa (κ) est responsable de l'analgésie (spinale et supra spinale), de la sédation, de la diurèse, de myosis et de dysphorie (un état de malaise douloureux qui s'oppose à l'euphorie). (33)

Le Tramadol est un agoniste partiel des trois récepteurs opioïdes, avec une affinité plus importante pour le récepteur *mu* (μ) que pour les récepteurs *delta* (δ) et kappa (κ). Son action analgésique découle donc d'une liaison préférentielle sur le récepteur opioïde *mu* (μ).

Sa liaison sur les récepteurs opioïdes entraîne une réduction de l'excitation neuronale et de la transmission du signal nociceptif par :

- Une diminution de l'AMP cyclique intracellulaire.
- Une inhibition des canaux voltage dépendant au niveau pré synaptique.
- Une ouverture des canaux potassiques qui conduit à une hyperpolarisation membranaire en post synaptique.
- Un blocage de la libération de neurotransmetteurs comme le glutamate ou la substance P.

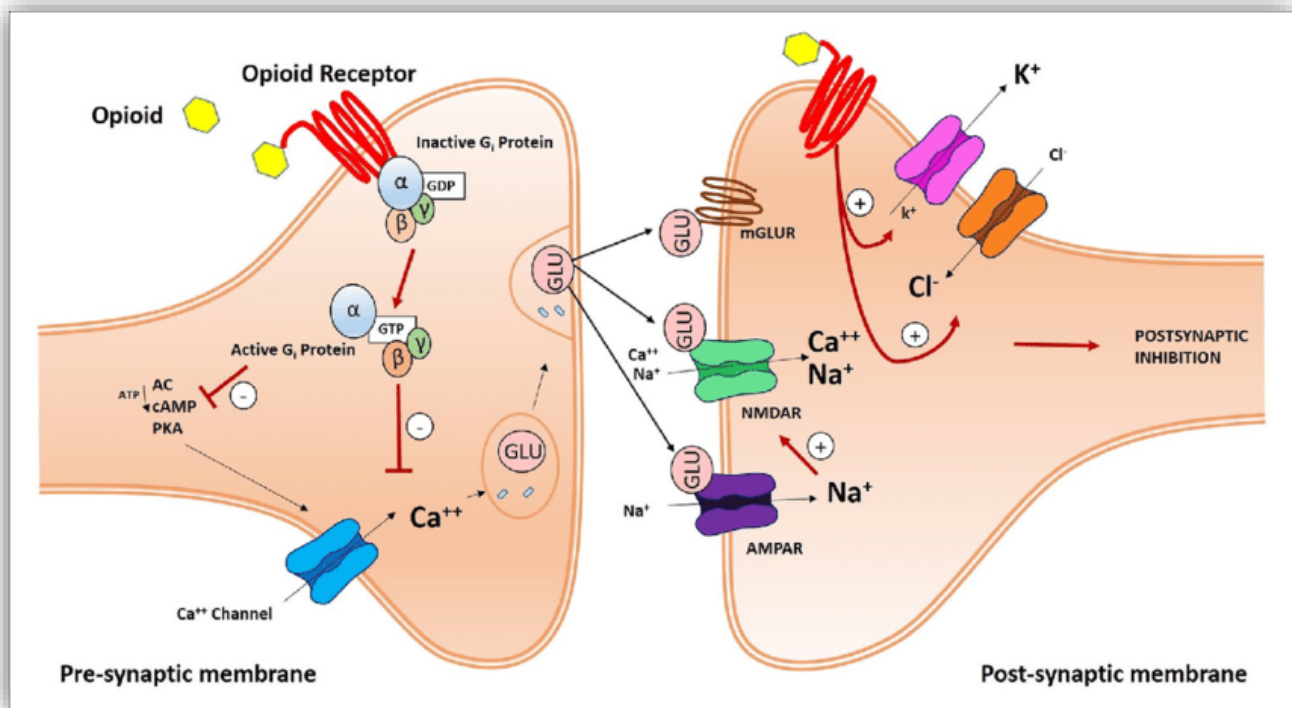


Figure 8 : Mise en évidence du mécanisme analgésique des opioïdes

L'affinité du Tramadol pour les récepteurs opioïdes μ est environ 10 fois inférieure à celle de la codéine et 6000 fois inférieure à celle de la morphine, affinité qui, à elle seule, ne semble pas suffisante pour contribuer à l'action antalgique du Tramadol.

5-5-2 Action sur la sérotonine et la noradrénaline :

En plus de ses actions sur les récepteurs opioïdes, le tramadol inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine. Ces neurotransmetteurs sont notamment impliqués dans les effets antinociceptifs des voies inhibitrices descendantes du système nerveux central. En effet l'inhibition de recapture de la noradrénaline entraîne des effets analgésiques, principalement par l'intermédiaire des récepteurs α_2 -adrénergiques dans la corne dorsale de la moelle épinière. Ces récepteurs sont couplés à la protéine G inhibitrice, qui, après une cascade de réaction en chaîne, vont inhiber la libération de neurotransmetteurs excitateurs. Dans le même temps, l'ouverture des canaux potassiques va entraîner une baisse d'excitabilité en post synaptique par une hyperpolarisation. (34)

La sérotonine joue également un rôle, en effet, lors de l'administration simultanée de noradrénaline et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine au cours d'une expérimentation animale, on remarque qu'il se produit un effet analgésique synergique.

Elle contribue grandement à la modulation de la douleur dans la corne dorsale de la moelle épinière par l'intermédiaire d'une multitude de récepteurs excitateurs (5-HT₃ et 5-HT₇) et inhibiteurs (5-HT_{1A}). Ces récepteurs sont localisés dans les terminaisons pré-synaptiques des fibres nerveuses afférentes primaires, des interneurons inhibiteurs, des interneurons excitateurs et des neurones de projection, et modifient la transmission nociceptive. (34)

La sérotonine et la noradrénaline possèdent également un impact sur le système inhibiteur descendant qui est mobilisé lorsque la douleur atteint le cerveau. En effet, les projections sérotoninergiques descendantes vers la corne dorsale de la moelle épinière exercent des effets inhibiteurs et facilitateurs sur la douleur.

5-6 Pharmacocinétique :

5-6-1 Absorption :

En voie orale, le Tramadol est absorbé presque entièrement (biodisponibilité de 75% pour une dose de 100 per os) et assez rapidement (0,2 heure en suspension buvable et 30 min pour des gélules). La biodisponibilité orale lors de prises répétées dans le temps peut atteindre environ 90 %.

Les concentrations maximales (C_{max}) sont atteintes en 1,2 heures après administration orale de gouttes et environ 1,7 heures pour des gélules. Après une dose orale unique de 100 mg, la C_{max} est d'environ 300 µg/L. La concentration plasmatique ainsi que l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) augmentent de manière linéaire sur la plage de doses de 50 à 400 mg. (35)

Il existe peu de données sur les comprimés orodispersibles mais on peut supposer une absorption équivalente à celles de la solution buvable.

Le Tramadol est cependant rapidement et presque complètement absorbé après injection intramusculaire. La Cmax de 166 µg/L est atteinte 0,75 heure après une injection de 50 mg.

L'injection intramusculaire et la perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes sont considérées comme bioéquivalentes pour l'étendue de la biodisponibilité systémique.

5-6-2 Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%. Son volume de distribution est assez important (environ 3 à 4 L/Kg).

Le Tramadol traverse la barrière placentaire. Il est fortement déconseillé de l'utiliser lors du premier trimestre de grossesse et peut être utilisé à partir du deuxième trimestre de manière ponctuelle et prudente.

Environ 0.1% de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrété dans le lait. Une administration ponctuelle de Tramadol semble être sûre pour le nouveau-né. Un traitement de quelques jours peut être envisagé à la dose la plus faible possible. En cas de traitement au long cours par Tramadol, l'allaitement est contre-indiqué. (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)

5-6-3 Métabolisme :

Le Tramadol est fortement métabolisé après administration. En effet, 60 à 70 % du Tramadol est excrété sous forme de métabolites. Ce métabolisme est hépatique et consiste en une N-déméthylation (CYP3A4) et une O-déméthylation (enzyme CYP2D6). Ces réactions entraînent la création de 5 métabolites, M1, M2, M3, M4 et M5. Des réactions de sulfuro-conjugaisons et de glucuro-conjugaisons vont intervenir pour créer d'autres métabolites par la suite. Lors d'une étude, un total de 23 métabolites, comprenant 11 métabolites de phase I (M1 à M11) et 12 conjugués (sept glucuronides, cinq sulfates), ont été mis en évidence dans l'urine de volontaires masculins après administration de 100 mg de Tramadol par voie orale. (36)

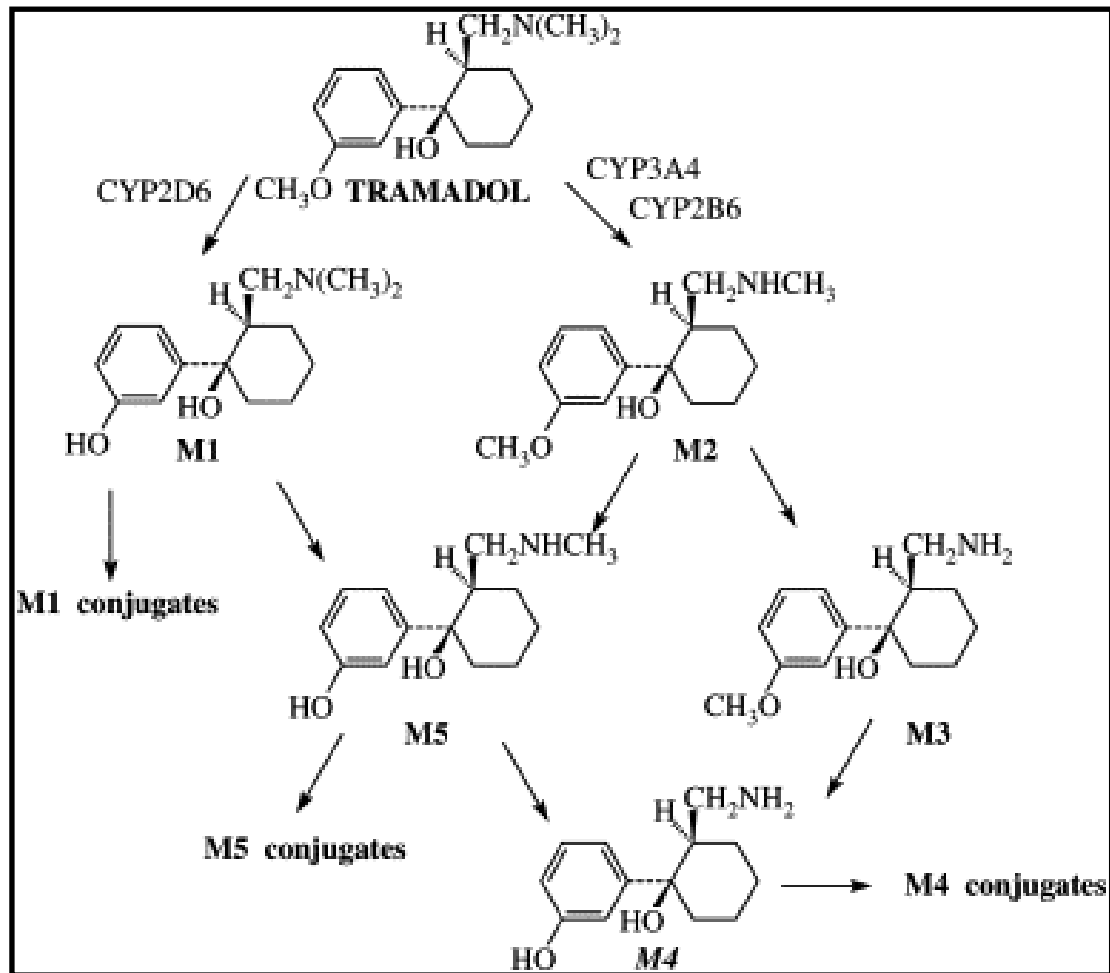


Figure 9 : Mise en évidence du métabolisme du Tramadol.

La voie du cytochrome 2D6 représente la voie principale de métabolisation du Tramadol et aboutit à la formation du seul métabolite actif, le o-desméthyltramadol-M1. Ce métabolite M1 possède une plus grande affinité pour le récepteur mu et il est pharmacologiquement 200 à 300 fois plus puissant que le Tramadol.

En cas de déficit ou d'absence totale de CYP2D6, l'effet analgésique peut ne pas être obtenu du fait de l'absence de métabolisation du Tramadol en métabolite M1. On estime que dans la population caucasienne, environ 7% pourrait présenter ce déficit.

Au contraire, en cas de métaboliseurs ultra rapide, des effets indésirables liés à la toxicité du Tramadol peuvent se manifester. La prévalence des métaboliseurs dits ultra rapides varie selon les populations comme le démontre le tableau 8.

Africain/Éthiopien	29 %
Afro-américain	De 3,4 % à 6,5 %
Asiatique	De 1,2 % à 2 %
Caucasien	De 3,6 % à 6,5 %
Grec	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européen du Nord	De 1 % à 2 %

Tableau 8 : Répartition des métaboliseurs rapides au sein de la population mondiale. (37)

5-6-4 Elimination :

La demi-vie du Tramadol est d'environ 5 à 7 heures chez le volontaire sain. Celle du métabolite M1 est légèrement supérieure (de l'ordre de 6 à 8 heures). Le tramadol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins (environ 95 %). Une faible quantité est éliminée dans les fèces, qui a été mise en évidence par l'activité résiduelle d'une dose radiomarquée de tramadol. L'évolution des concentrations sériques exclue une élimination biliaire ainsi qu'une recirculation entero-hépatique.

5-7 Contre-indication :

Le Tramadol est contre indiqué dans les cas suivants : (RCP)

- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou l'un des excipients mentionnés dans la composition du médicament.
- Lors d'intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou autres psychotropes.
- Chez les patients traités, ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par des inhibiteurs de la MAO.
- En cas d'insuffisance respiratoire sévère ou d'insuffisance hépatique sévère.
- Chez l'enfant de moins de 3 ans.
- En cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement.
- Dans le traitement de sevrages des toxicomanes.

5-8 Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges. Ces effets sont mis en évidence dans plus de 10 % des mises en place de traitement sous Tramadol.

Système immunitaire	Réactions allergiques	Rare
Affections psychiatriques	Hallucinations, confusion, trouble du sommeil, anxiété, cauchemars, troubles de l'humeur.	Rare
Affections du système nerveux	Vertiges	Très fréquent
	Céphalées, somnolence	Fréquent
	Paresthésie, tremblements, convulsions, trouble élocution	Rare
Affection du métabolisme et de la nutrition	Modification de l'appétit	Rare
Affection du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Indéterminée
Affections visuelles	Myosis, vision floue, mydriase	Rare
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie	Peu fréquent
	Bradycardie	Rare
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique	Peu fréquent
Affections respiratoires	Dépression respiratoire, dyspnée	Rare
	Hoquet	Indéterminée
	Nausées	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation, sécheresse buccale, vomissement	Fréquent
	Haut le cœur, diarrhée, inconfort gastro-intestinal	Peu fréquent
Affections cutanées	Hyperhidrose	Fréquent
	Prurit, éruption cutanée, urticaire	Peu fréquent
Affection musculosquelettiques	Faiblesse musculaire	Rare
Affections urinaires	Troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire)	Rare
Syndrome sérotoninergique	Température corporelle élevée, spasmes musculaires, anxiété, délire	Indéterminée

Tableau 9 : les effets indésirables du Tramadol.

5-9 Interactions médicamenteuses :

5-9-1 Contre-indication absolue :

IMAO irréversibles : iproniazide.

L'iproniazide inhibe la dégradation des monoamines cérébrales indolamines (sérotonine) et catécholamines (noradrénaline, dopamine et adrénaline). Ces effets peuvent entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique caractérisé par une diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

5-9-2 Associations déconseillées :

- Agonistes- antagonistes morphiniques : diminution de l'effet antalgique associée à l'apparition d'un syndrome de sevrage potentiel.
- Alcool : majoration de la sédation et altération de la vigilance.
- Carbamazépine : diminution des concentrations plasmatiques de Tramadol.
- IMAO A réversible : risque de syndrome sérotoninergique.
- Naltrexone : risque diminution effet antalgique.

5-9-3 Précautions emploi :

- Antivitamine K : risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Cela nécessite un contrôle plus régulier de l'INR et peut entraîner une adaptation de posologie pendant le traitement sous Tramadol voire après le traitement.
- Les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine : risque de syndrome sérotoninergique.

5-10 Législation du Tramadol :

Le tramadol est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses en France. Il ne peut être obtenu que sur prescription médicale. Initialement, le Tramadol avait une durée de prescription limitée à 12 mois.

Cependant, l'ANSM a décidé qu'à partir du 15 avril 2020 :

« La durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du Tramadol (voie orale) est réduite de 12 mois à 3 mois, pour limiter leur mésusage ainsi que les risques de dépendance. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par Tramadol (voie orale) nécessitera une nouvelle ordonnance. » (38)

**Partie 2 : Evolution, impact et risques de la consommation
Tramadol.**

L'amélioration de la prise en charge de la douleur en France est un enjeu majeur de santé publique. En effet un certain nombre de plans d'actions ont vu le jour depuis 1998 : (39)

Le premier plan de lutte contre la douleur 1998-2000 comportait trois axes :

- Le développement de la lutte contre la douleur dans les structures de santé et réseaux de soins.
- Le développement de la formation et de l'information des professionnels de santé sur l'évaluation et le traitement de la douleur.
- La prise en compte de la demande du patient et l'information du public.

Le programme de lutte contre la douleur 2002-2005 était articulé autour de quatre axes :

- Améliorer la prise en charge des douleurs dans les populations considérées comme les plus vulnérables en particulier les enfants, les personnes handicapées, les personnes âgées.
- Améliorer la formation pratique de manière continue des professionnels de santé pour mieux comprendre la douleur des patients,
- Améliorer les modalités de traitement médicamenteux et d'utilisation des méthodes non pharmacologiques pour une prise en charge de qualité,
- Structurer la filière de soins de la douleur, notamment pour la prise en charge des douleurs chroniques dites rebelles.

Le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010 :

Ce programme a suivi les objectifs du plan précédent dans de lutte contre la douleur. Il avait pour but l'amélioration de la prise en charge pour la douleur chronique rebelle (lombalgies, céphalés chroniques, douleurs cancéreuses...) et la douleur en fin de vie.

- Associer les usagers grâce à une meilleure information.
- Améliorer l'accès du patient souffrant de douleurs chroniques rebelles à des structures spécialisées.
- Améliorer l'information et la formation des personnels de santé
- Amener les établissements de santé à s'engager dans un programme de prise en charge de la douleur.
- Renforcer le rôle infirmier notamment dans la prise en charge de la douleur provoquée.

Ces différents plans successifs ont grandement contribué à l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Ceci s'explique en partie par une mise à disposition ainsi qu'une utilisation plus large des médicaments dits opioïdes dans le traitement de la douleur. Cependant le potentiel élevé d'abus et de dépendance de ces médicaments font l'objet de mésusages entraînant d'importants dommages sanitaires.

1- Consommation et impact du Tramadol en France et dans le monde :

1-1 Comparatif sur l'utilisation des antalgiques en Europe :

1-1-1 Répartition globale des antalgiques en Europe :

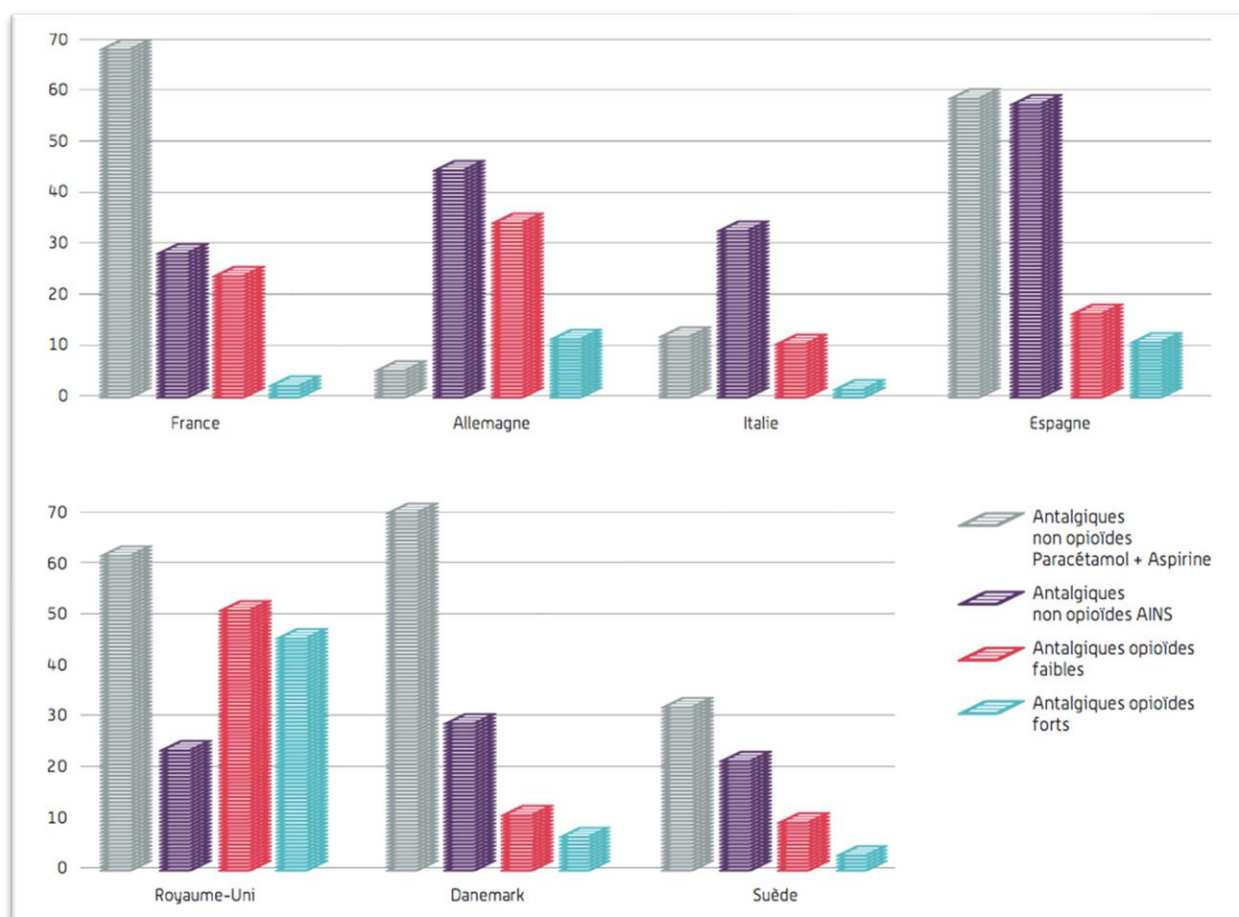


Figure 10 : répartition des antalgiques dans plusieurs pays européens.

Ces graphiques correspondent aux résultats d'une étude menée par le service de pharmacovigilance de l'ANSM. En effet, ils ont procédé à une estimation des ventes d'antalgiques en 2015 dans les 5 pays européens les plus peuplés : Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et l'Espagne. En parallèle, une extraction a été réalisée sur les bases danoise (Medstat) et suédoise (Socialstyrelsen) pour obtenir les données de ventes d'antalgiques en ville et à l'hôpital en 2015. Cette analyse de consommation a permis de mettre en évidence des habitudes de consommation différentes.

Pour rappel seulement cinq antalgiques opioïdes sont commercialisés dans tous les pays européens : la codéine, le Tramadol, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl.

Dans cette étude, la France se classe troisième en termes de consommation globale d'antalgiques. Les deux premiers étant respectivement le Royaume-Uni et l'Espagne.

1-1-2 Comparaison européenne de l'utilisation des antalgiques non opioïdes :

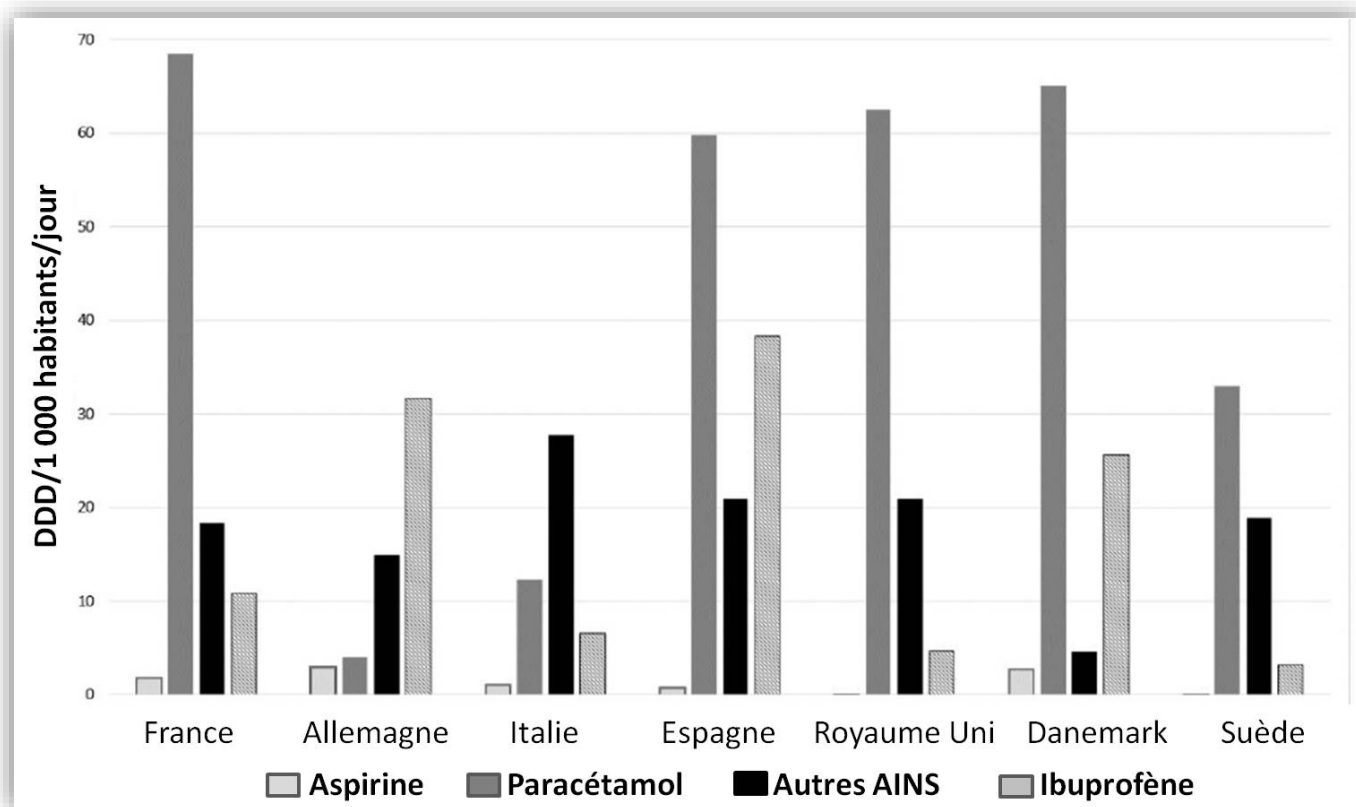


Figure 11 : utilisation des antalgiques non opioïdes en Europe.

Les Français sont les deuxièmes plus gros consommateurs d'antalgiques non opioïdes (juste derrière le Danemark) et les plus gros consommateurs de paracétamol. (40)

Le paracétamol est majoritaire dans la plupart des pays, sauf en Allemagne et en Italie où il est très peu utilisé.

La France utilise beaucoup moins d'ibuprofène que ses voisins (11 % du total des antalgiques non opiacés, contre 59 % en Allemagne, 32 % en Espagne et 25 % au Danemark). En effet seul la Suède consomme moins d'ibuprofène que la France.

Les autres AINS sont les antalgiques non opioïdes les plus utilisés en Italie. A l'inverse ils sont très peu utilisés au Danemark. Dans les autres pays, leur consommation est à peu près équivalente en termes de DDD. L'aspirine est la molécule au sein des antalgiques non opioïdes la moins utilisée dans la totalité des pays analysés.

1-1-3 Comparaison européenne de l'utilisation des antalgiques opioïdes :

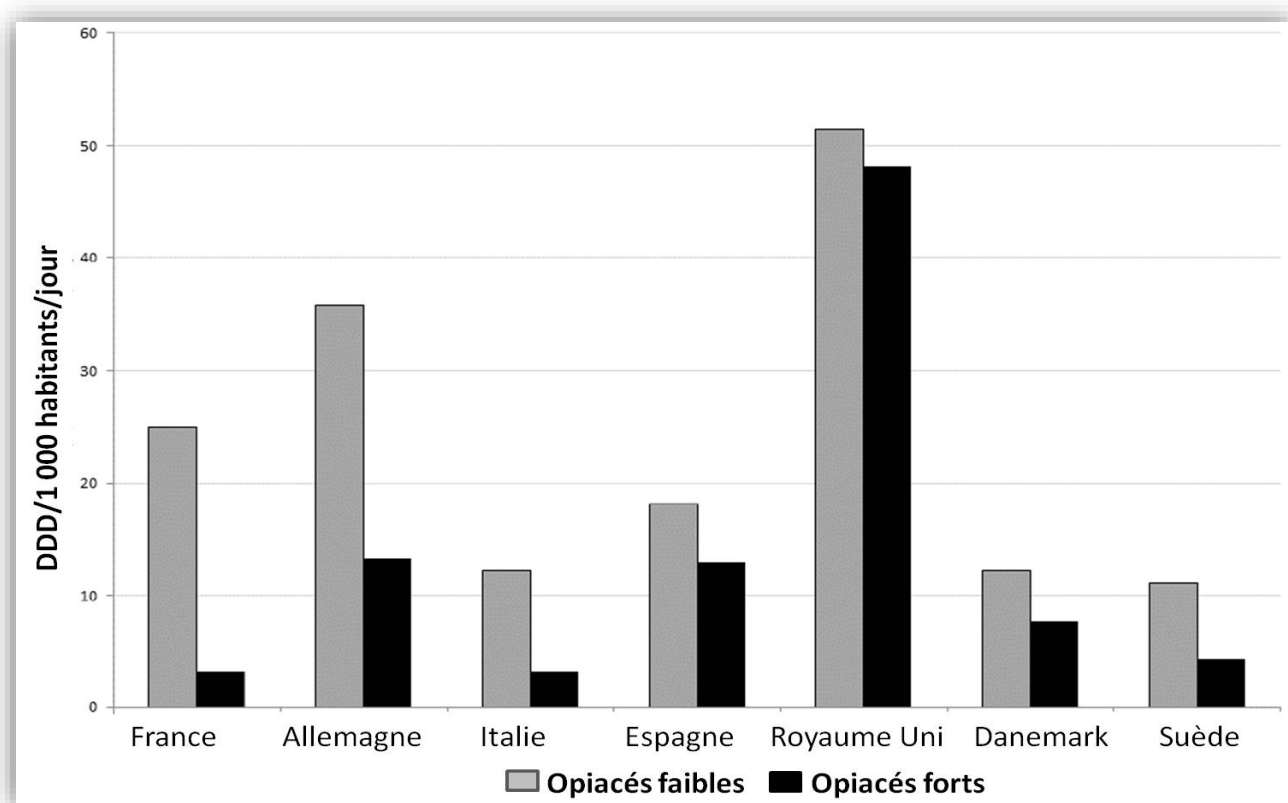


Figure 12 : utilisation des antalgiques opioïdes en Europe.

A propos des opiacés faibles, la France se situe au troisième rang. La substance la plus utilisée est le Tramadol (48% en France) comme dans la majorité des autres pays. Le Tramadol représente 98% des opiacés faibles utilisés en Allemagne. La seule exception est la Suède qui utilise majoritairement la codéine (54%)

A propos des opiacés forts, la consommation française est la plus basse sur les sept pays analysés. Le fentanyl est l'antalgique opioïde fort le plus utilisé en France, Allemagne et Italie. En Suède c'est l'oxycodone qui est majoritaire, la morphine au Danemark et la buprénorphine en Espagne. (40)

Le Royaume-Uni arrive largement en tête des utilisations des opiacés faibles. C'est le cas également pour les opiacés forts où l'écart avec les autres pays européens est encore plus important.

La consommation des opiacés faibles reste supérieure aux opiacés forts dans les sept pays analysés. Cependant ce rapport est plus au moins marqué selon les pays sauf pour le Royaume-Uni où le rapport est quasiment égal à 1.

1-2 Place du Tramadol dans la consommation d'antalgique française :

1-2 Répartition et évolution de la consommation d'antalgiques en France :

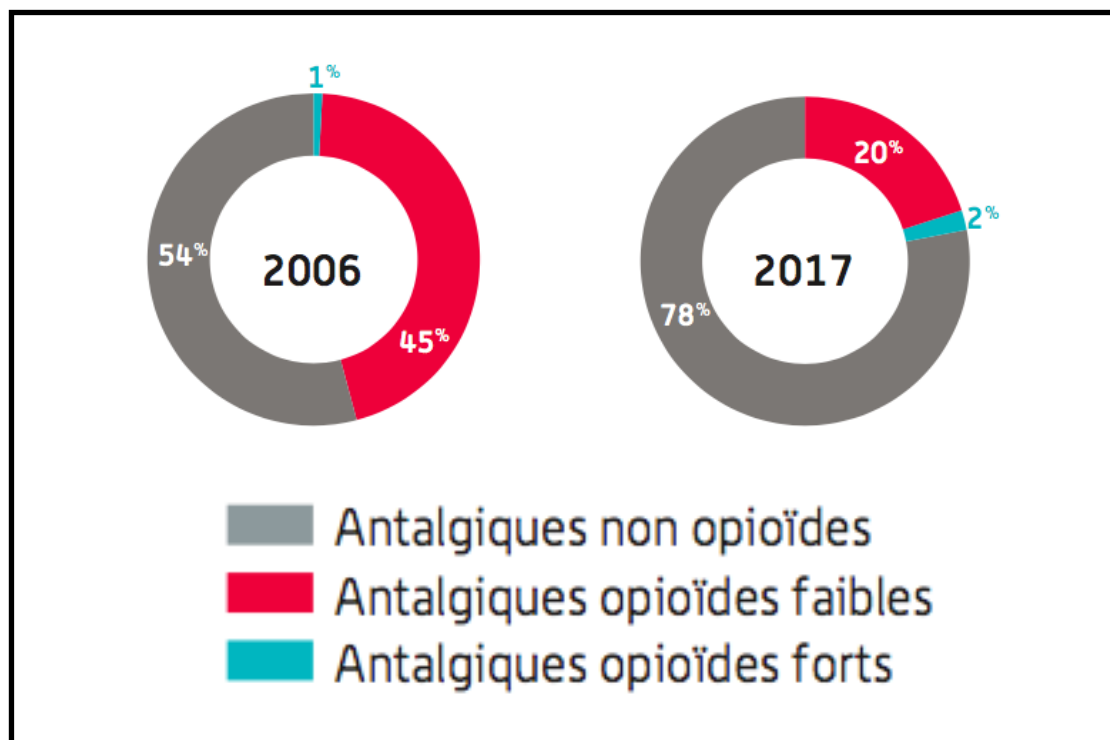


Figure 13 : évolution de l'usage des antalgiques en France entre 2006 et 2017.

En 2017, les antalgiques non opioïdes (le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoire non stéroïdien) sont les plus consommés en France (78%). Suivis ensuite par les opioïdes faibles avec 20% des usages et les opioïdes forts avec 2%. (41)

On observe une évolution entre 2006 et 2017 sur la répartition des différents antalgiques.

En effet, on observe une légère augmentation de l'usage des antalgiques opioïdes forts. La molécule la plus utilisée au sein de cette classe antalgique est la morphine suivie de près par l'oxycodone et le fentanyl.

Cependant la plus grosse évolution concerne le rapport entre les antalgiques opioïdes faibles et les antalgiques non opioïdes.

En effet on observe une forte diminution dans l'usage des antalgiques opioïdes faibles (passant de 45% à 20%) et une augmentation significative de consommation d'antalgiques non opioïdes (54% en 2006 et 78% en 2017).

Ces évolutions s'expliquent en grande partie par le retrait du marché en mars 2011 de l'association dextropropoxyphène/paracétamol, commercialisée sous le nom de DIANTALVIC. Cette spécialité était la molécule la plus utilisée au sein de la classe des antalgiques opioïdes faibles.

Ce retrait fait suite à une décision de la commission européenne du 14 juin 2020 se basant sur une réévaluation d'efficacité et de sécurité par l'EMA (agence européenne du médicament). En effet, les preuves de la supériorité du DIANTALVIC par rapport au paracétamol seul étaient alors insuffisantes au regard des risques de décès en cas de surdosage volontaire ou accidentel.

Face à ce retrait, l'ANSM a recommandé de remplacer le DIANTALVIC par :

- Du Paracétamol ou des AINS en première intention pour les douleurs décrites comme faibles à modérées.
- Des antalgiques opioïdes faibles ou des antalgiques opioïdes forts pour les douleurs plus intenses.

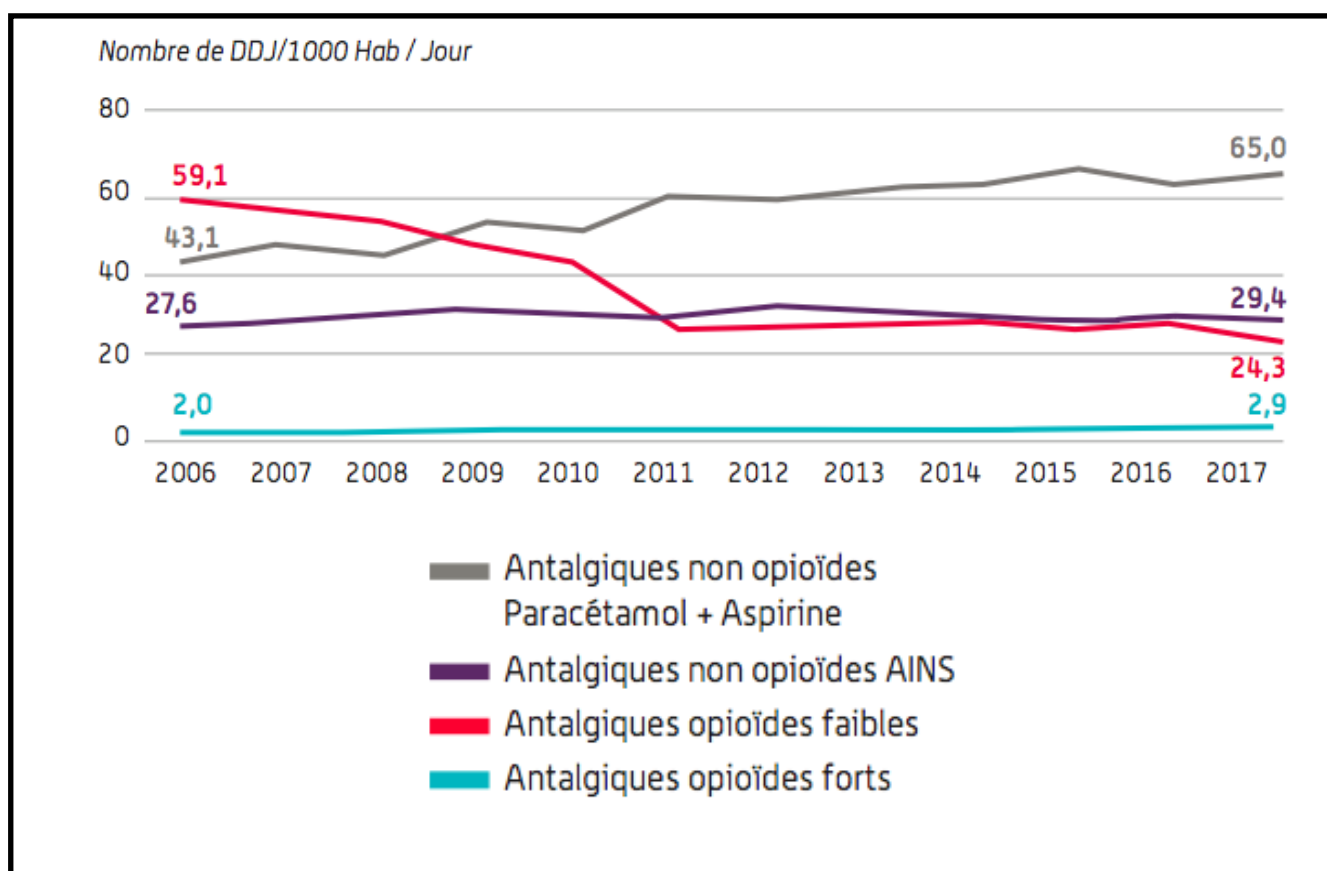


Figure 14 : évolution entre 2006 et 2017 de la consommation antalgique française.

Cependant, malgré la diminution globale de l'utilisation des antalgiques opioïdes faibles, la consommation des molécules présentes au sein de cette classe médicamenteuse (Tramadol, codéine, poudre opium) ne cesse d'augmenter.

1-2-1 Place du Tramadol au sein des antalgiques opioïdes :

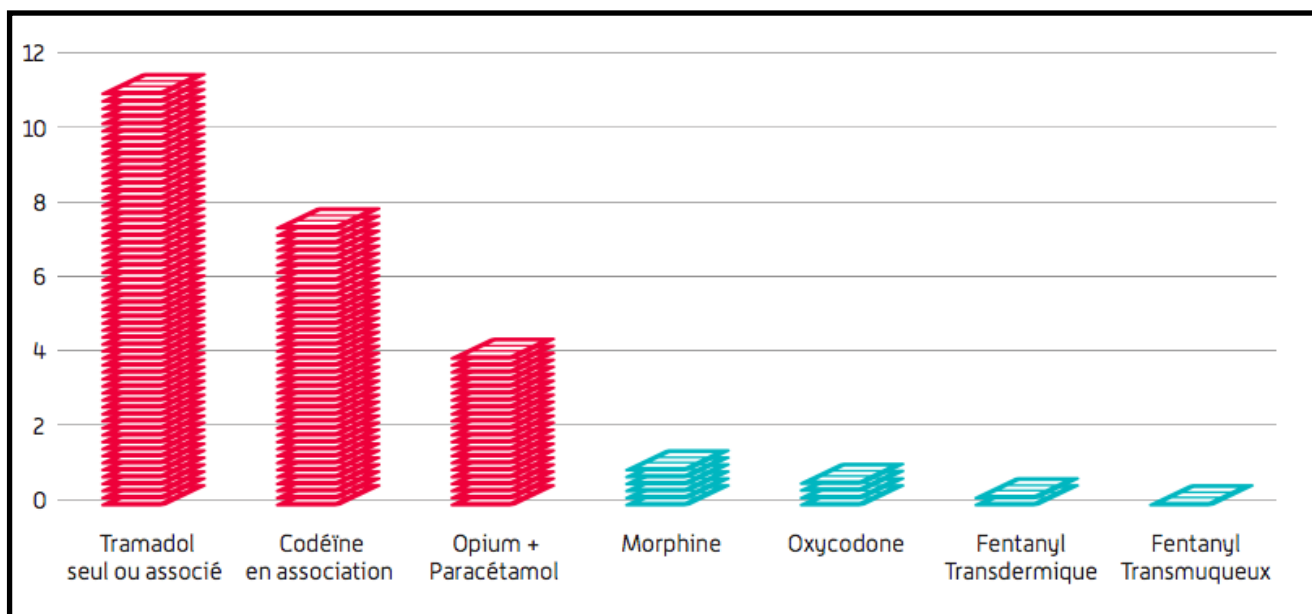


Figure 15 : place du Tramadol dans la consommation d'antalgique opioïde en France.

En 2017, les antalgiques opioïdes (forts et faibles) représentaient environ 23 % de la consommation antalgique française. (41)

Le Tramadol seul (ou en association avec du paracétamol) est l'antalgique opioïde le plus utilisé en France, suivi de la codéine (seul ou en association) et la poudre d'opium (en association avec le paracétamol).

A propos des opioïdes forts, c'est la morphine qui est en tête suivi de près par l'oxycodone. En effet, l'oxycodone est l'antalgique qui marque la plus grosse évolution avec une augmentation de 738 % entre 2006 et 2017. Elle est à présent quasiment autant utilisée que la morphine injectable à l'hôpital et que la morphine orale en ville.

1-2-2 Evolution de la prescription du Tramadol :

Une étude publiée en 2019 par l'Agence nationale du médicament a analysé l'évolution de l'utilisation du Tramadol entre 2006 et 2017.

Lors de cette étude, la consommation du Tramadol a augmenté de 68 % sur la période analysée (passant de 7,51 à 11,22 DDJ/1000 hab/jour).

1-2-2-1 Evolution de la consommation de Tramadol en ville entre 2006 et 2017 :

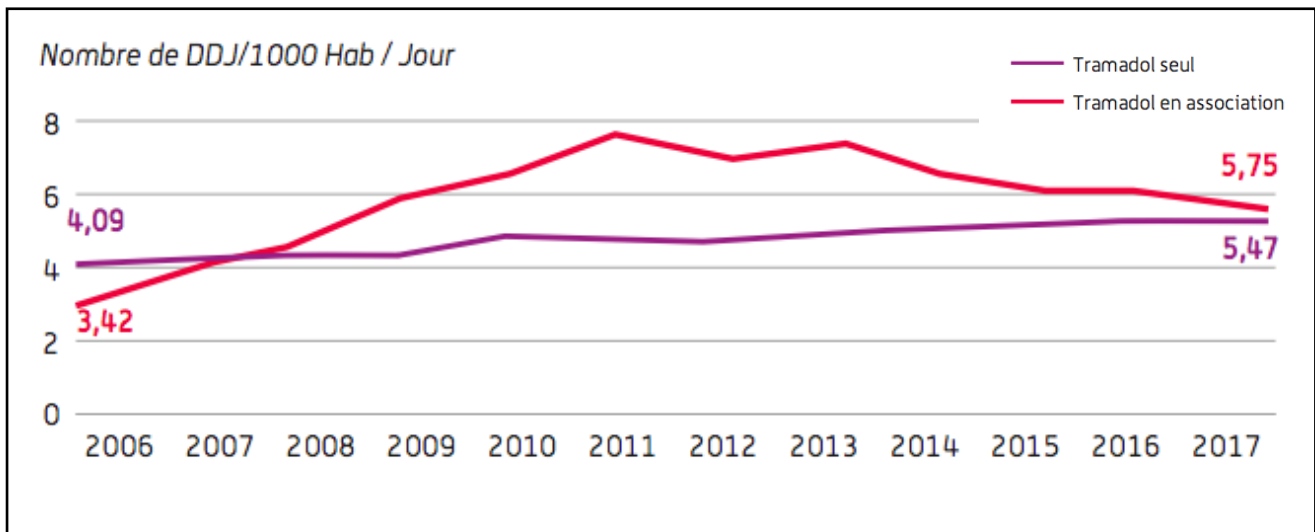


Figure 16 : Evolution de la consommation en ville de Tramadol en France entre 2006 et 2017.

On constate une nette augmentation de consommation de Tramadol seul ou en association entre les années 2006 et 2017. Cependant, il semble que cette consommation tend à se stabiliser en ville depuis 2013. (41)

Si on regarde ces chiffres de plus près, on constate que le Tramadol en association est en diminution ces dernières années après s'être stabilisé en 2013, alors que le Tramadol seul est en constante augmentation en ville.

1-2-2-2 Evolution de la consommation de Tramadol à l'hôpital entre 2006 et 2017 :

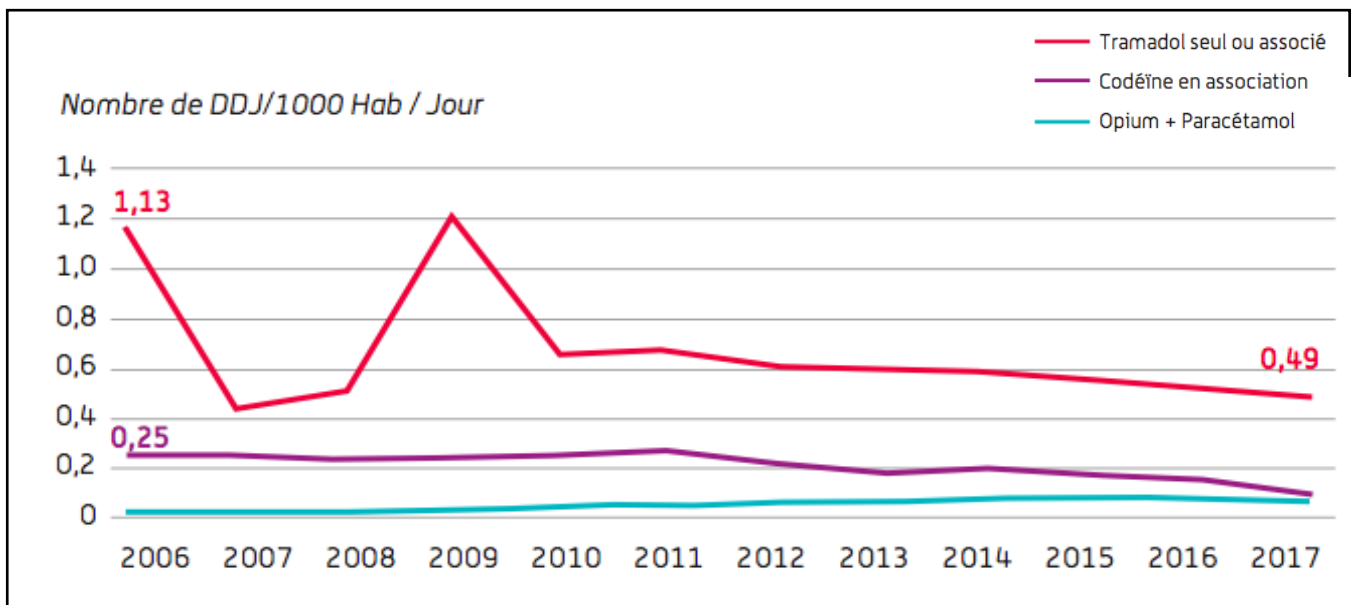


Figure 17 : évolution de la consommation à l'hôpital de Tramadol entre 2006 et 2017.

À l'hôpital, la tendance est à la baisse pour les opioïdes faibles, comme le montre le graphe ci-dessus. En effet, les usages du Tramadol et de la codéine ont diminué au cours des dix dernières années comme le souligne cette étude de l'ANSM. (2006-2017) (41)

Seule l'association opium et paracétamol marque une faible augmentation mais son utilisation reste malgré tout négligeable par rapport aux autres antalgiques opioïdes faibles commercialisés.

Cependant, on remarque que le Tramadol est également l'antalgique opioïde faible le plus utilisé à l'hôpital, loin devant la codéine et l'association opium et paracétamol.

1-3 Impact du Tramadol en France et dans le monde :

1-3-1- En France :

Les antalgiques opioïdes font l'objet d'une surveillance par les CEIP-A (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) qui constituent le réseau d'addictovigilance de l'ANSM.

Il existe en France un certain nombre d'outils permettant de mettre en évidence l'apparition d'un usage dit « problématique » sur une ou plusieurs substances données.

Ces outils reposent en grande partie sur des études annuelles de pharmacovigilance associées à des notifications spontanées de cas d'abus, de dépendance, d'usages détournés et de mésusages rapportés par les professionnels de santé.

1-3-1-1 Enquête décès toxiques par antalgique DTA :

Cette enquête annuelle a pour but depuis 2013 de recenser les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques et d'identifier les molécules impliquées. Cela permet une évaluation de la dangerosité des différents antalgiques et une estimation de l'évolution du nombre de décès.

La création de cette étude fait suite au retrait des spécialités contenant du dextropropoxyphène en raison du risque de report vers d'autres substances actives antalgiques, en particulier le Tramadol.

La notification des décès est réalisée par des toxicologues analystes experts et volontaires, des experts judiciaires, les CEIP-A, l'ANSM. C'est le CEIP-A de Grenoble qui est chargé de l'enquête.

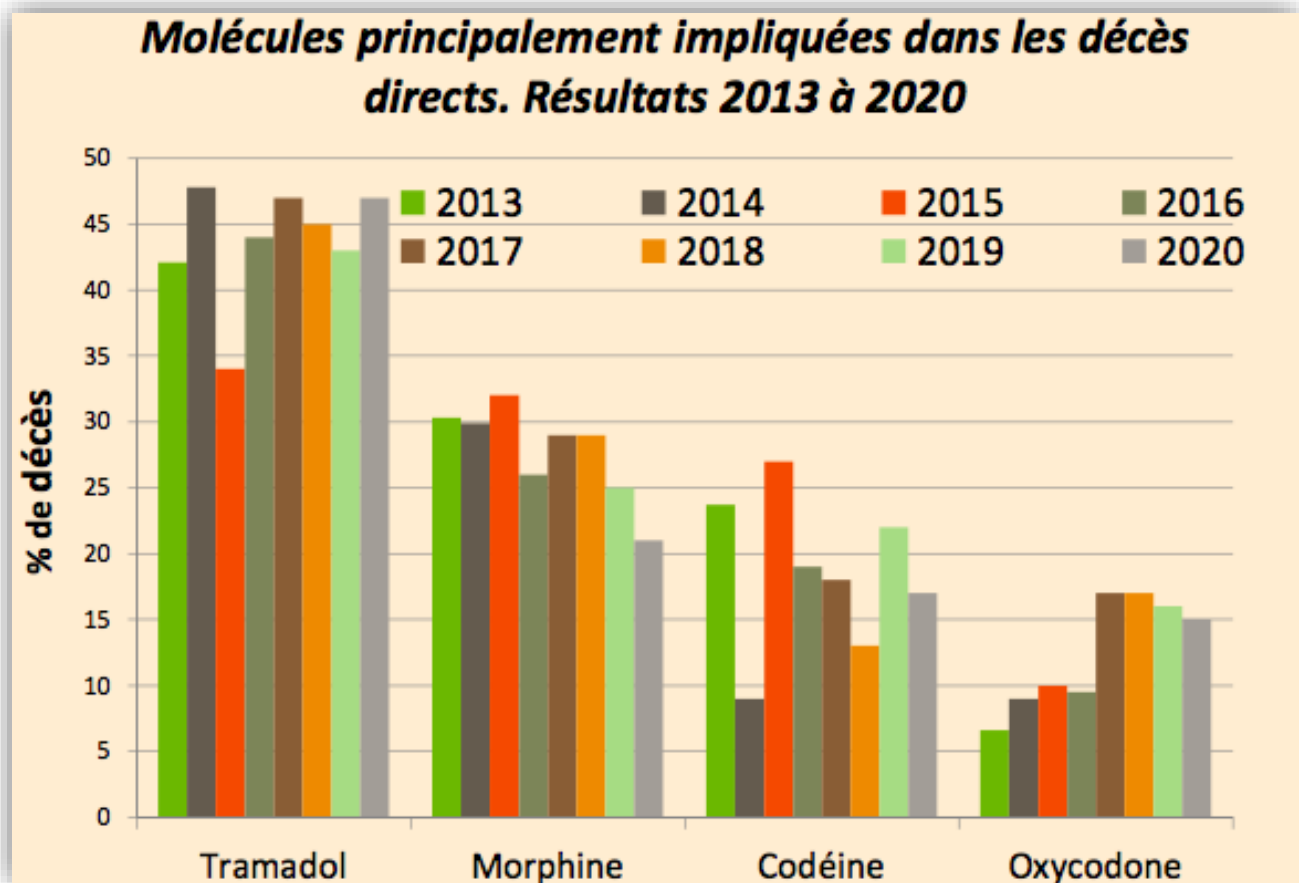


Figure 18 : les principales substances mis en cause dans l'enquête DTA (2013-2020)

Dans cette enquête le Tramadol arrive en tête des décès par antalgiques, suivi par la morphine et la codéine. (42)

En 2020, 124 dossiers ont été analysés et inclus dans l'enquête. On y observe 117 décès directs et 7 décès indirects avec une moyenne d'âge de 49,8 ans. Parmi ces décès, 55 étaient imputable au Tramadol.

1-3-1-2 Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances DRAMES :

Depuis 2002, l'enquête DRAMES a pour but de recueillir les décès en lien avec l'usage abusif de substances dites psychoactives. L'objectif est d'identifier les substances impliquées, d'évaluer leur dangerosité et de réaliser une estimation du nombre de décès.

C'est également le CEIP-A de Grenoble qui est chargé de l'enquête. Les décès sont notifiés par des médecins légistes, des experts judiciaires et des toxicologues experts volontaires.

Sont inclus au sein de cette enquête les décès qui répondent à la définition des décès liés à la drogue de l'EMCDDA :

- Psychose due à la drogue (ce sont décès pour lesquels la drogue est une cause indirecte mais où la relation avec l'usage de drogue est clairement établie : chutes d'un lieu élevé, noyades, défenestration...).
- Pharmacodépendance.
- Abus de drogue chez une personne non dépendante.
- Empoisonnement accidentel causé par la prise d'opioïdes dont les médicaments de substitution, de cocaïne, d'amphétamines et dérivés, de cannabis, d'hallucinogènes, de nouvelles drogues de synthèse.

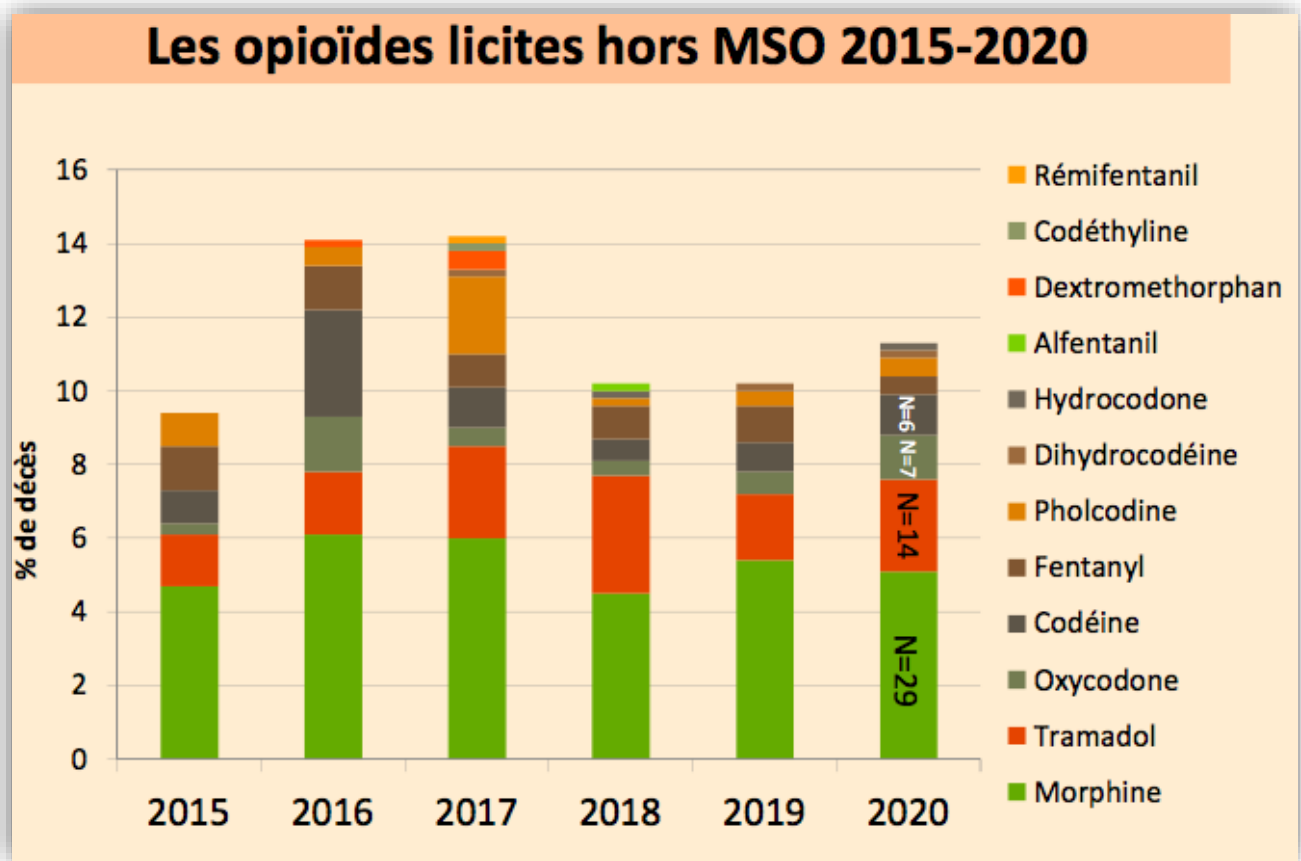


Figure 19 : substances mises en causes dans l'enquête DRAMES (2015-2020)

Une augmentation des décès par opioïdes licites (hors médicaments substitutifs aux opiacés), a été observé en 2020, avec une implication majoritaire de la morphine, suivi par le Tramadol et l'oxycodone. (43)

1-3-1-3 Enquête ordonnances suspectes indicateurs d'abus possibles :

L'enquête OSIAP évalue le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce à la surveillance et le recueil des ordonnances suspectes identifiées en officine par les pharmaciens. Deux recueils de données sont organisés chaque année en mai et novembre. L'enregistrement des ordonnances suspectes par les pharmaciens des différents CEIP-A prend en compte les caractéristiques démographiques, les médicaments concernés ainsi que les critères de suspicion de l'ordonnance.

En 2020, c'est 2 285 ordonnances falsifiées qui ont été collectées. Elles comprenaient 4 356 citations de médicaments, 290 substances et 423 spécialités différentes.

Le médicament le plus cité en 2020 est la prégabaline avec 611 citations, ce qui représente plus d'un quart des ordonnances suspectes collectées.

En deuxième position on retrouve la codéine seule avec en grande majorité la spécialité Euphon. En troisième position, on retrouve le paracétamol du fait de sa présence sur la grande majorité des ordonnances pour obtenir de la codéine.

Le Tramadol seul ou associé se classe quatrième avec 12,3% de citations. (44)

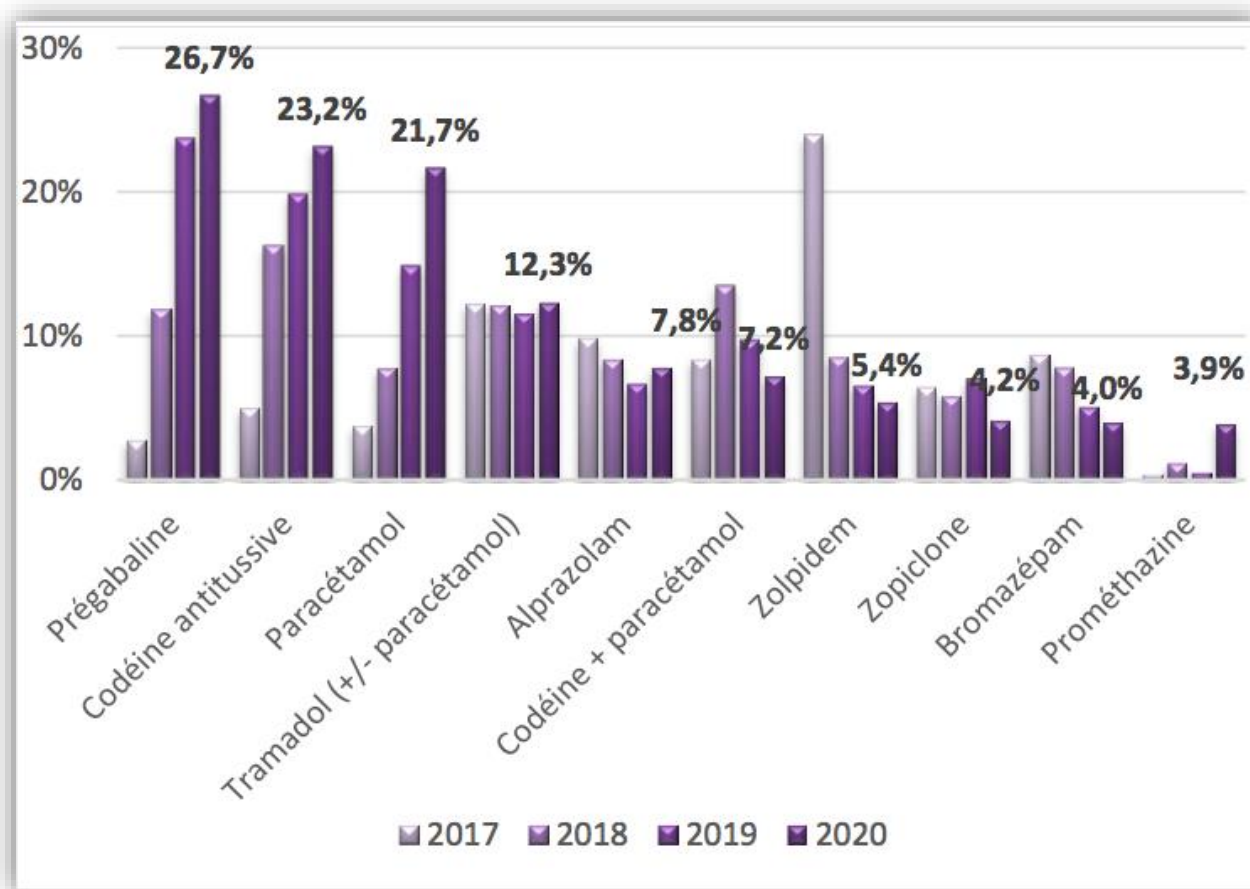


Figure 20 : évolution des dix molécules les plus citées dans l'OSIAP (2017-2020)

1-3-1-4 Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse OPPIDUM :

OPPIDUM correspond à une étude annuelle auprès des usagers de drogues fréquentant des structures de soins spécialisées en addictologie (CAARUD, CSAPA).

Cette étude permet d'obtenir des informations sur les « modalités pratiques d'utilisation des substances » : produits, fréquence, souffrance à l'arrêt, usage simple, abus, dépendance, obtention...

Les usagers de cette enquête sont, pour la grande majorité, dépendant aux opioïdes. On retrouve donc les médicaments de substitution aux opioïdes en premiers produits cités suivis par les substances illicites, puis les médicaments autres que les MSO.

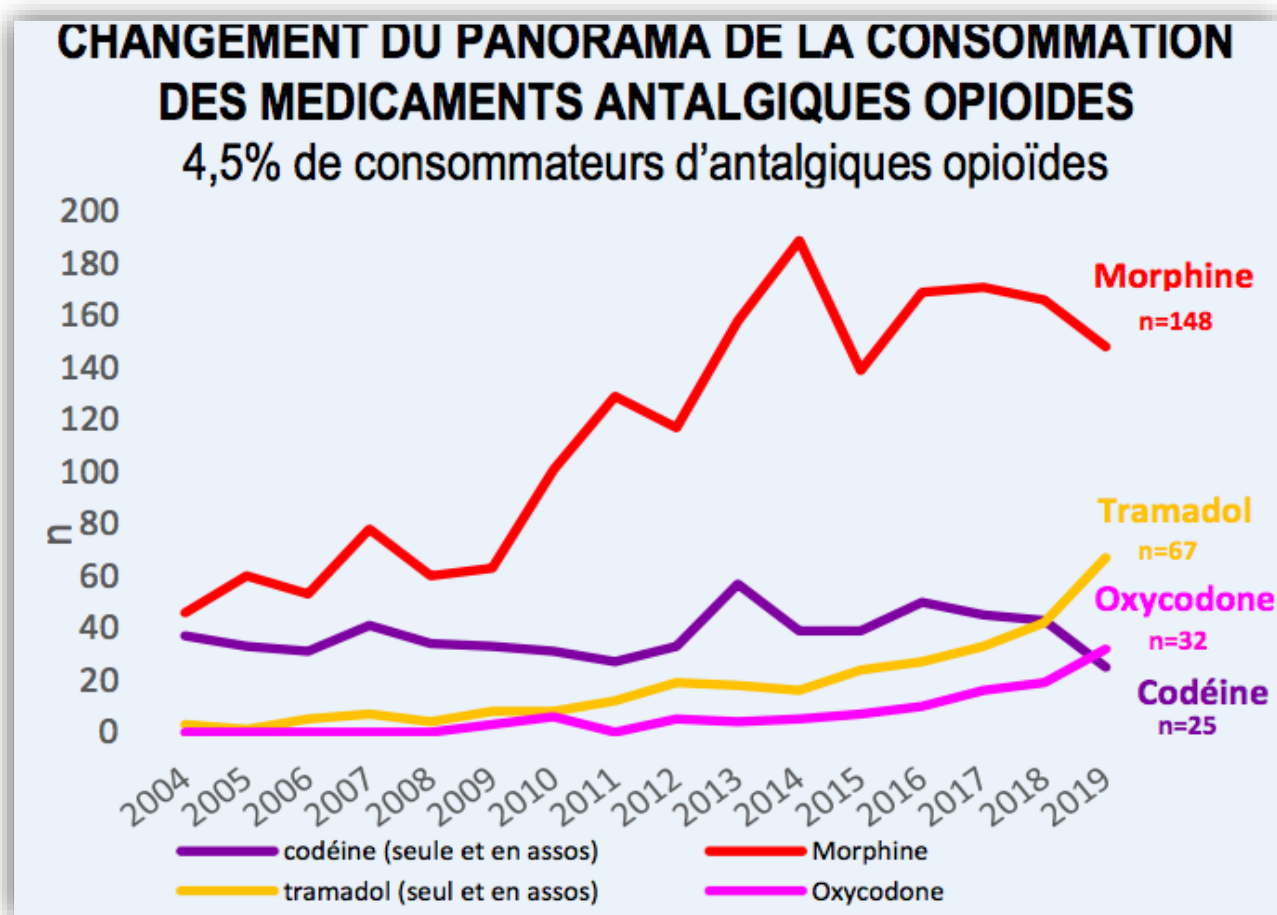


Figure 21 : évolution des médicaments cités dans l'enquête OPPIDUM (2004-2019)

Le Tramadol est depuis 2018 le deuxième opioïde cité dans l'étude OPPIDUM derrière la morphine et devant la codéine et l'oxycodone. En effet on observe ces dernières années une forte augmentation de l'usage du Tramadol chez les usagers de drogues fréquentant les structures spécialisées en addictologie. (45)

1-3-1-5 Les notifications spontanées :

Les professionnels de santé : pharmacien, médecin, chirurgien-dentiste et sage-femme ont une obligation de déclarer des cas de pharmacodépendances graves et des cas d'abus en lien avec :

- La prise de substances ou plantes possédant des effets psychoactifs.
- La prise de médicaments ou autres produits.

Ces déclarations sont transmises aux CEIP-Addictovigilance du territoire où les cas sont constatés. Il existe un certain nombre de critères de gravité qui sont définis au sein du code de la santé publique. On y retrouve notamment : le décès, la mise en jeu du pronostic vital, les séquelles ou l'incapacité, l'hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, les anomalies congénitales, et les cas médicalement graves.

L'évolution des données fournies par ces notifications spontanées représente un système de surveillance qui permet la génération d'alertes. Cela permet une surveillance de l'évolution de la consommation de psychotropes ainsi que la mise en évidence des pratiques nouvelles ou des associations dangereuses.

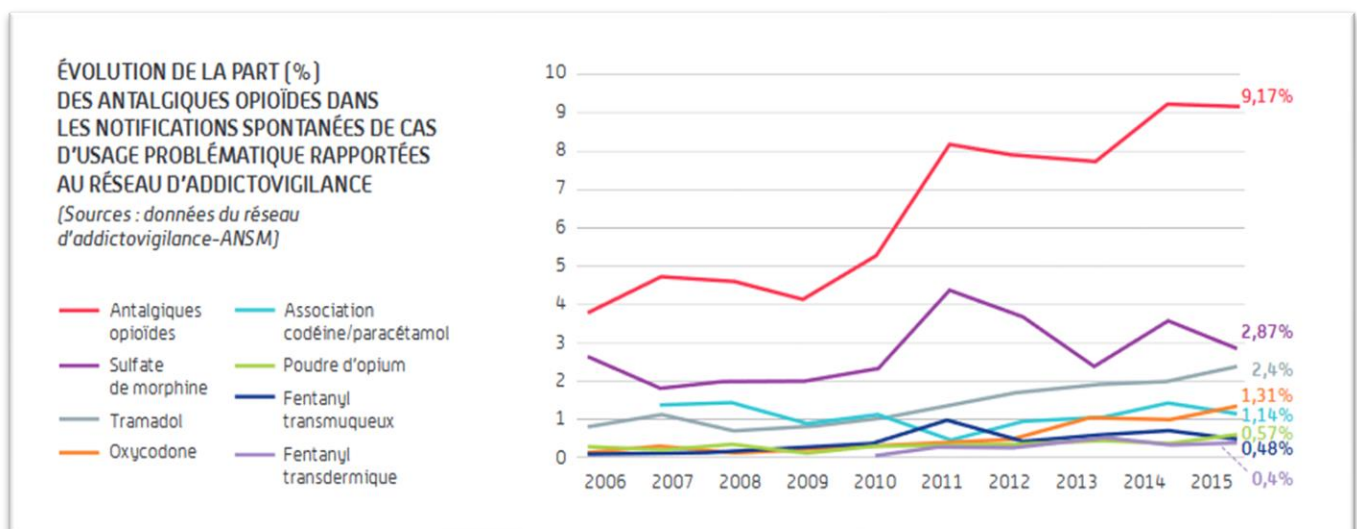


Figure 22 : Evolutions des NOTS entre 2006 et 2015 pour les usages problématiques

Comme le souligne le rapport de l'ANSM publié en 2019, la proportion des cas d'usages problématiques des antalgiques opioïdes ne cesse d'augmenter. En effet, ces antalgiques représentaient 9.2% en 2015 (323 Notifications).

En 2015, c'est la morphine qui était la substance la plus représentée avec 2.9% des notifications suivi de près par le Tramadol (2.4%) qui ne cesse d'augmenter depuis 2008.

(41)

En 2016, les notifications de cas d'addictovigilance du Tramadol seul ou associé au paracétamol ont continué à augmenter (132 cas et 140 en 2017). En effet, malgré une consommation qui semble se stabiliser depuis 2013, la part des notifications « Tramadol » a été multiplié par 3 entre 2006 (0,8%) et 2016 (3%).

En 2016, le motif initial de consommation du Tramadol était une prise en charge de la douleur dans 87% des cas.

Le rapport homme/femme était de 50% et l'âge moyen était de 38,7 ans. On observe donc une diminution de l'âge moyen chez les sujets notifiés (inférieure à 40 ans depuis 2014).

1-3-1-6 Usage problématique du Tramadol en France :

L'ANSM, au sein de son rapport publié en février 2019 sur « l'état des lieux de la consommation d'opioïdes et leurs usages problématiques » arrivait à la conclusion suivante à propos du Tramadol :

« Malgré des échantillons faibles de population issus des différentes sources de données disponibles (notifications spontanées, DTA, DRAMES, OPPIDUM, OSIAP), l'ensemble des informations converge vers le même constat qui est l'émergence d'un usage problématique du tramadol non négligeable en population générale dans le cadre d'une prise en charge de la douleur, mais également chez les usagers de drogues ».

1-3-2 Le Tramadol dans le monde :

Dans son rapport mondial sur les drogues publié en 2019, l'ONUDD rappelle que les opioïdes de synthèse constituent une réelle menace sur la santé. Cette menace est mise en lumière par l'augmentation des décès par overdose en Amérique du Nord associée aux progrès constants du trafic de fentanyl ou analogues dans le monde.

Cependant, l'ONUDD considère l'usage à des fins non médicales du Tramadol comme un aspect de la crise des opioïdes insuffisamment mis en avant mais qui requiert une attention tout aussi urgente de la communauté internationale, en particulier en Afrique. (46)

En effet, les saisies mondiales de Tramadol, qui étaient de moins de 10 kilogrammes en 2010, ont progressé pour atteindre presque 9 tonnes en 2013, avant d'atteindre par la suite un niveau record de 125 tonnes en 2017.

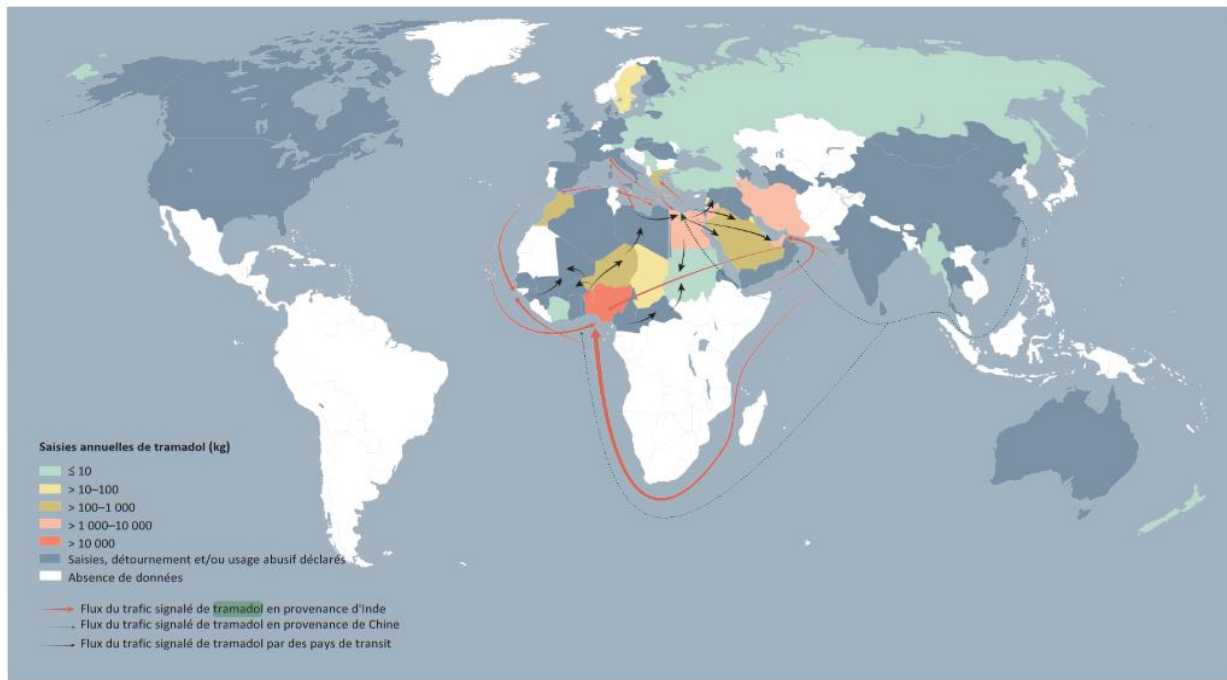


Figure 23 : Le trafic mondial du Tramadol.

L'ONUDC rappelle que l'usage non médicale de médicaments sur ordonnances est un des aspects essentiels de la polyconsommation de drogues, associée à ses conséquences délétères.

On retrouve dans les pays où le système de santé est peu développé, des médicaments ainsi détournés et utilisés à des fins d'automédication :

- Pour accroître les effets de la principale substance utilisée.
- Pour contrer les effets secondaires de la drogue principale.
- Pour atténuer les effets indésirables ainsi que la sévérité des symptômes induits par le syndrome de sevrage.

La difficulté principale est d'obtenir un juste équilibre entre les usages détournés et un accès légitime aux médicaments sur ordonnance à des fins médicales. En effet, Les opioïdes pharmaceutiques sont essentiels à la prise en charge de la douleur et d'autres affections. Pourtant, une grande partie de la population mondiale n'a toujours qu'un accès restreint à ces médicaments du fait d'obstacles législatifs, réglementaires, administratifs et humains. (46)

1-3-2-1 Le cas africain :

L'Afrique de l'ouest et du centre ainsi que l'Afrique du Nord sont en proie à une crise liée à la prise de Tramadol dans un but non médical. D'après le dernier rapport mondial sur les drogues, le Tramadol qui inonde les rues en Afrique serait fabriqué illicitement en Asie du Sud et importé clandestinement vers les pays africains et certaines parties du Moyen-Orient.

Le Tramadol porte de nombreux noms différents en Afrique. Par exemple au Gabon, on l'appelle "Kobolo", au Cameroun il porte le nom de "Tramol". (47) On retrouve souvent le surnom de « drogue du travailleur » dans la plupart des pays africains.

Considéré comme la cocaïne du pauvre, le Tramadol est une molécule prisée par les travailleurs manuels qui l'utilisent dans le but d'obtenir un effet « boosteur » afin de travailler plus longtemps. En effet, les revendeurs vantent les multiples effets bénéfiques du Tramadol tels que : surmonter la fatigue, combattre la dépression ou encore améliorer les rapports sexuels.

Le Tramadol est également très consommé chez les jeunes, souvent à des doses largement supérieures à la dose maximale recommandée. On le retrouve souvent associé à de la théine, de l'alcool ou bien encore de la caféine. En effet, il existe des kiosques en Guinée forestière où on propose de rajouter une dose de Tramadol à l'intérieur de son café, véritable rituel chez beaucoup de jeunes guinéens. (48)

Il existe à ce jour peu d'études et de chiffres permettant de mettre en lumière cette crise du Tramadol en Afrique.

Cependant, une enquête nationale sur l'usage des drogues au Nigéria citée dans le rapport des drogues de 2019 montre que 4,7 % de la population entre 15 et 64 ans ont indiqué avoir consommé des opioïdes à des fins non médicales au cours de cette même année. Le Tramadol étant de loin l'opioïde qui faisait le plus fréquemment l'objet d'un usage abusif.

Enfin, une étude a été réalisée au Bénin en 2021, regroupant 384 élèves du secondaire de 10 à 24 ans. Un entretien, un questionnaire et une analyse toxicologique urinaire pour la détection du Tramadol et de ses principaux métabolites ont été effectués, et les résultats ont été analysés. Au sein de cette population, la prévalence de l'usage non médical du Tramadol au cours de la vie était proche des 10% avec un âge moyen de première consommation de 14,81 ans. Parmi les usagers, 45,6% avaient un niveau d'usage à risque et leur consommation nécessitait une intervention brève. (49)

2- Mésusages et abus de Tramadol :

2-1 Intoxication aigue au Tramadol :

2-1-1 Généralités :

La toxicité découle directement de son mécanisme d'action qui est multiple. En effet l'intoxication aiguë au Tramadol présente un certain nombre de similitudes avec les overdoses aux opiacés ainsi que des manifestations toxiques en rapport avec l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Les symptômes les plus souvent observés lors d'un surdosage étaient la léthargie (30 % des patients), les nausées (14 %), la tachycardie (13 %), l'agitation (10 %), les convulsions (8 %), le coma (5 %), l'hypertension (5 %) et la dépression respiratoire (2 %). (50)

La dose toxique théorique est de 500 mg, c'est la dose plus faible associée à des convulsions, à la tachycardie, à l'hypertension ou à l'agitation, tandis que 800 mg est la dose la plus faible associée au coma et à la dépression respiratoire.

La toxicité du Tramadol est majorée lors d'une association concomitante de fluoxétine ou d'amytriptilyne car ils sont des inhibiteurs enzymatiques du métabolisme du Tramadol.

On observe lors d'un surdosage au Tramadol la « triade de surdoses d'opiacés » (myosis, dépression respiratoire et dépression du système nerveux central). (51) Cependant, contrairement aux opioïdes, le Tramadol peut entraîner une hypertension, des tremblements, une irritabilité et une augmentation des réflexes tendineux profonds [7, 49]. L'empoisonnement peut également entraîner une défaillance multiviscérale, un coma, un arrêt cardiorespiratoire et la mort.

2-1-2 Système nerveux central :

Les effets d'une intoxication comprennent majoritairement la dépression du système nerveux central, le coma, l'anxiété et les convulsions. Les convulsions sont nettement plus fréquentes sur un surdosage au Tramadol que chez n'importe quel autre opiacé. (52) Ces convulsions peuvent survenir dans les 6 premières heures après l'ingestion de Tramadol. Ces crises de convulsions sont généralement de type tonico-cloniques et sont dose dépendantes mais peuvent également survenir à des dosages thérapeutiques.

2-1-3 Système digestif :

Les vomissements et les nausées, signalés comme des symptômes fréquents aux doses thérapeutiques sont majorés en cas d'intoxications. (53) Très rarement, des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés lors d'une intoxication aiguë au Tramadol en général en lien avec une défaillance multiviscérale.

2-1-4 Système cardiovasculaire :

Plusieurs manifestations cardiaques sont susceptibles d'apparaître lors d'une intoxication au Tramadol. Les symptômes de la cardiotoxicité du Tramadol sont, la plupart du temps, caractérisés par des palpitations et une légère hypertension. Des complications potentiellement mortelles tels que des arrêts cardiorespiratoires sont très rarement observés et seulement pour des doses supérieures à 5 grammes.

Lors d'un rapport analysant des cas d'intoxications au Tramadol, les modifications les plus courantes étaient : (54)

- Une tachycardie sinusale dans 33% des cas.
- Une déviation de l'axe droit dans 24% des cas.
- Un allongement de l'intervalle QT dans 18% des cas.

2-1-4 Système respiratoire :

Aux doses thérapeutiques, le Tramadol n'induit pas de dépression respiratoire, sauf si la prise est concomitante à un autre médicament dépresseur du SNC ou de l'alcool.

Lors d'une intoxication, une dépression respiratoire et une apnée centrale sont les deux symptômes qui peuvent se manifester. Cependant il n'existe pas de preuves que le Tramadol cible directement les poumons malgré le fait qu'un syndrome de détresse respiratoire et d'œdème pulmonaire ait été rapporté. (55)

2-1-5 Système rénale :

Seulement quelques cas d'insuffisance rénale ont été rapportés lors de l'ingestion de fortes doses de Tramadol. Une hypothèse suggère que les patients présentant des convulsions lors de leur intoxication sont plus à risques de développer des complications rénales. (56)

2-1-6 Système musculo squelettique :

L'augmentation de la CPK et la rhabdomyolyse sont des complications rares mais très graves d'un surdosage de Tramadol. La rhabdomyolyse doit être traitée le plus rapidement possible pour prévenir une potentielle insuffisance rénale aiguë. (51)

2-1-7 Système endocrine :

L'hypoglycémie est un autre symptôme majeur d'un surdosage au Tramadol. (57) On retrouve également dans certaines études de rares cas d'hyperglycémie qui serait causés par son action sur les voies monoaminergiques. Une surveillance en série de la glycémie a été suggérée pour la détection précoce et la gestion de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie en cas de surdosage et d'intoxication au tramadol.

2-1-8 Le syndrome sérotoninergique :

La toxicité sérotoninergique, ou communément appelé syndrome sérotoninergique est causé par un surplus de sérotonine au sein des synapses du cerveau. (58)

Ce syndrome est composé d'un ensemble de symptômes neuromusculaires, du système nerveux autonome et de l'état mental du patient.

On peut classifier les différents symptômes du syndrome sérotoninergique de la façon suivante:

- Les symptômes "légers": Nervosité, insomnie, diarrhée, tremblements, dilatation des pupilles.
- Les symptômes modérés: Hyperréflexie, transpiration, agitation, fièvre, clonus, clonus oculaire.
- Les symptômes graves: Fièvre supérieure à 38.5°C, confusion, le delirium, le clonus soutenu, rigidité et rhabdomyolyses.

Chez l'homme, cependant, le syndrome sérotoninergique est peu probable dans l'intoxication isolée au Tramadol et a été surtout rapporté en co-ingestion avec d'autres médicaments, en particulier les antidépresseurs sérotoninergiques et les antipsychotiques atypiques.

Une étude réalisée chez l'animale a révélé un potentiel syndrome sérotoninergique avec un surdosage de Tramadol chez les rongeurs dépourvus d'une ou plusieurs copies du transporteur de la sérotonine. Cette découverte peut indiquer une susceptibilité génétique au syndrome sérotoninergique qui reste à démontrer. (59)

Signes et symptômes de toxicité sérotoninergique	
CATÉGORIE	SIGNES ET SYMPTÔMES
Neuromusculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Tremblements • Hyperréflexie (réflexes accrus)* • Clonus (spasmes musculaires rythmés qui peuvent être spontanés, inductibles ou oculaires)*
Système nerveux autonome	<ul style="list-style-type: none"> • Mydriase (pupilles dilatées) • Diaphorèse (transpiration) • Tachycardie (rythme cardiaque plus élevé) • Tachypnée (rythme respiratoire plus rapide)
État mental	<ul style="list-style-type: none"> • Agitation • Excitation • Fébrilité • Confusion • Delirium

Figure 24 : Les principaux symptômes du syndrome sérotoninergique.

2-1-9 Mortalité :

La mortalité induite par le Tramadol est en augmentation dans de nombreux pays. Cependant, les intoxications mortelles au Tramadol restent rares sauf s'il est consommé simultanément avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC (en particulier les benzodiazépines et l'alcool).

La cause la plus fréquente de décès est l'arrêt cardiorespiratoire. Un autre mécanisme d'action qui peut être attribué au décès par intoxication au Tramadol est la dépression respiratoire.

L'évolution clinique avant le décès est mal connue car la plupart des décès surviennent avant que le patient arrive à l'hôpital et très souvent sans témoins.

Le rapport entre les métabolites M1 et M2 est recommandé pour servir d'indicateur sur la durée entre l'ingestion de la dose de Tramadol et le décès. Un ratio supérieur à 1 est retrouvé dans un décès rapide ou aigu alors qu'un ratio inférieur à 1 souligne un délai beaucoup plus long. (60)

2-1-10 Prise en charge et traitements :

La naloxone est l'antidote spécifique des opioïdes, c'est le médicament de référence dans le traitement d'urgence des intoxications aux opiacés. C'est un composé polycyclique complexe et c'est le principal antagoniste des récepteurs de la morphine. Il est utilisé lors de surdosage pour déplacer la molécule opioïde de ses sites récepteurs.

L'approche de la prise en charge d'une intoxication au Tramadol est avant tout conservatrice. C'est-à-dire « un traitement symptomatique visant à maintenir les fonctions physiologiques dans un état satisfaisant ».

Dans un premier temps, il est possible d'agir sur l'absorption du Tramadol par lavage gastrique ou décontamination digestive par charbon activé. L'efficacité de ces traitements dépend du temps écoulé depuis la prise. En effet, il est nécessaire d'agir rapidement après l'ingestion pour que ces traitements fonctionnent. Certaines contre-indications doivent être prises en compte notamment la sécurisation des voies aériennes supérieures. Une intubation et une ventilation assistée ou bien une oxygénothérapie sont mises en place pour traiter la dépression respiratoire ou l'apnée centrale induite par le Tramadol. Une injection de naloxone permet également de traiter ces différents symptômes respiratoires mais n'a aucun effet sur les convulsions. En effet les benzodiazépines sont le traitement de choix des crises convulsives.

L'instabilité hémodynamique nécessite une stabilisation du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Un remplissage vasculaire peut être nécessaire en cas d'hypotension sévère à l'aide de solutés cristalloïdes.

Cas particulier du traitement du syndrome sérotoninergique : (58)

La conduite à tenir varie selon la gravité et la rapidité d'apparition des symptômes. Un syndrome faible à modéré disparaît généralement dans les 72 heures. Quand le syndrome est plus sévère, les signes vitaux et la température corporelle doivent être surveillés avec attention. La stabilité hémodynamique est un facteur clé dans la prise en charge du syndrome sérotoninergique.

L'hyperthermie peut être contrôlée par des mesures non pharmacologiques telles que des bains d'eau glacée ou des couvertures refroidissantes. Dans le cas où ces mesures sont inefficaces, les benzodiazépines ainsi que des bloquants neuromusculaires non dépolarisants (associés à une ventilation mécanique) peuvent être nécessaires. En effet, l'hyperthermie du syndrome sérotoninergique découle d'une forte augmentation de l'activité musculaire.

Les benzodiazépines occupent également une place importante pour traiter l'agitation, les crises convulsives potentielles, et son action inhibitrice non spécifique agit sur la transmission sérotoninergique.

Enfin, l'utilisation d'antagonistes sérotoninergiques tels que l'olanzapine, la chlorpromazine et la cyproheptadine peut être envisagée même si on retrouve à ce jour peu de données probantes sur l'efficacité de ces traitements.

2-2 Intoxication chronique au Tramadol, vers l'addiction :

2-2-1 L'addiction :

L'Institut Nord-Américain des drogues, (le NIDA) en donne la définition suivante: "*L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives.*" L'affection neurologique en cause dans les comportements addictifs est principalement localisée au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique, plus communément appelé le "circuit de la récompense."

2-2-2 Le système de récompense:

Le système mésocorticolimbique a été mis en évidence pour la première fois en 1954 par deux Américains, Olds et Milner. Ils ont constaté lors d'une expérience chez le rat, que la stimulation de certaines aires cérébrales entraînait une satisfaction si intense qu'elle faisait disparaître la sensation de soif et de faim. Deux régions du cerveau ont été mises spécifiquement en évidence: l'hypothalamus et l'aire tegmentale ventrale. (61)

Des années plus tard, les progrès en anatomie et en neurobiologie comportementale ont mis en évidence un "circuit de la récompense". Ce circuit étant constitué de l'aire tegmentale ventrale contenant les corps cellulaires des neurones dopaminergiques, localisés dans le tronc cérébral. Via le faisceau médian, ces neurones se projettent vers différentes structures corticales et sous corticales: noyau accumbens, hippocampe, amygdale, cortex pré frontal.

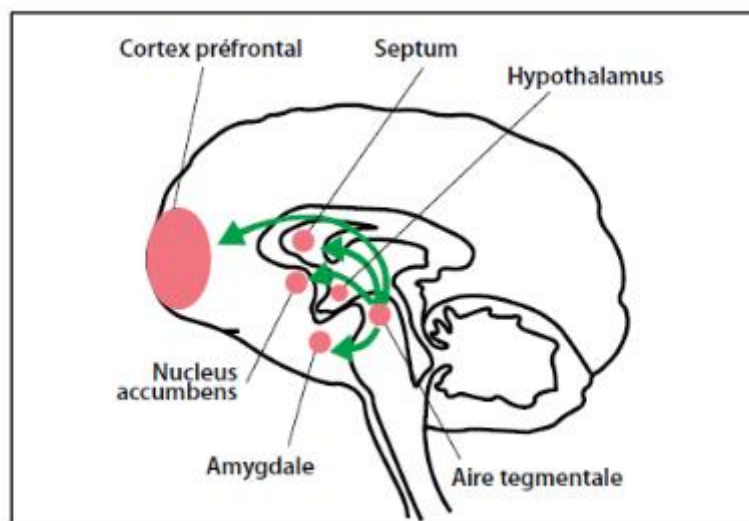


Figure 25: les différents acteurs du système de récompense.

Ce système est formaté depuis l'enfance et il est nécessaire à la survie de l'individu. Il permet l'apprentissage de réactions émotionnelles, d'actions motrices et de comportements qui sont indispensables à la survie de l'espèce:

- Le maintien de l'homéostasie.
- L'apprentissage des comportements fondamentaux comme le comportement alimentaire, l'allaitement, les rapports sexuels...
- Des apprentissages nécessaires à l'adaptation à l'environnement tel que le conditionnement aux dangers, l'emplacement d'eau et de nourriture.

On distingue trois composantes au sein de ce système de récompense :

- La composante affective, qui correspond au plaisir qui découle des « récompenses » et au déplaisir provoqué par les « punitions ».
- La composante motivationnelle qui correspond à la motivation nécessaire pour obtenir la récompense ou pour éviter la punition.
- La composante cognitive qui définit les apprentissages réalisés en générale par conditionnements.

2-2-3 La dopamine:

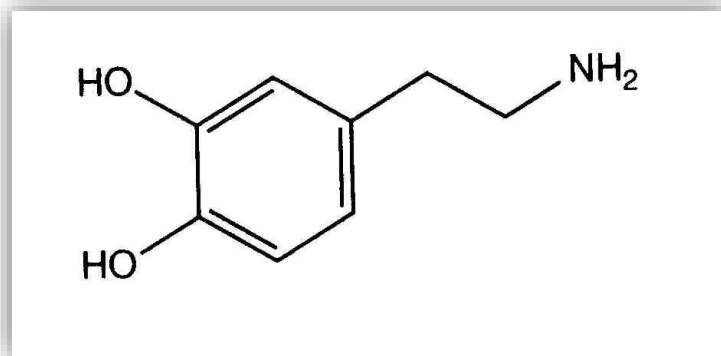


Figure 26: molécule de la dopamine

La dopamine, aussi connue sous le nom d'hormone du plaisir est le neurotransmetteur clé au sein de ce circuit de la récompense. En effet, les récompenses naturelles modifient la transmission dopaminergique en stimulant sa libération par les neurones de l'ATV, induisant du plaisir.

Le mécanisme de libération de la dopamine au sein du circuit de la récompense a été démontré par W. Shultz chez le singe par une série d'expériences. (62)

Dans la première étape, le singe recevait de manière aléatoire une récompense caractérisée ici par une petite quantité de jus de pomme. La prise du jus de pomme entraînait une activation des neurones dopaminergiques induisant le plaisir.

Par la suite, une lumière rouge était allumée quelques secondes avant l'arrivée du jus de pomme. Par un phénomène de répétition, le singe fait le lien entre l'apparition de la lumière et l'arrivée de la récompense. À ce moment là, les neurones dopaminergiques ne s'activaient plus à l'occasion de la récompense mais lorsque la lampe s'allumait.

Une troisième test a été réalisé en allumant la lumière sans que cette action soit suivie de la récompense. L'activité des neurones dopaminergiques augmentait toujours au moment de l'apparition de la lumière mais diminuait par la suite en dessous de son niveau initial au moment où la récompense aurait du être reçue.

Dans une situation dite « naturelle », l'activité des neurones dopaminergiques dépasse le niveau basal lorsque le stimulus précurseur apparaît, puis retourne par la suite à son niveau initial au moment de la récompense. Si cette dernière n'est pas obtenue, l'activité neuronale va descendre au-dessous du niveau de base. On peut supposer que c'est cette baisse d'activité neuronale qui est associée au mal-être, elle-même en lien avec la dépendance psychique et donc à l'addiction. (63)

Cependant, la variation de l'activité neuronale dans une situation normale entraînant la libération de dopamine à l'occasion d'une récompense se mesure en quelques secondes. Les satisfactions naturelles sont assujetties à cette cinétique et ne la modifient pas.

En revanche, les substances psychoactives agissent généralement de façon directe sur les neurones libérant la dopamine, et cette action s'évalue en dizaines de minutes. La cinétique du phénomène est donc totalement perturbée par ces molécules. Pendant ce large laps de temps où les taux extracellulaires de dopamine sont augmentés de manière artificielle, tous les événements de l'environnement ainsi que les sensations psychiques sont possiblement associés à la récompense. Cette mémorisation des associations peut se maintenir des mois, voire des années, rendant ainsi la dépendance psychique un processus à très long terme. Dans ce cas précis, c'est la substance psychoactive qui remplace la récompense naturelle.

2-2-4 Le cas des opiacés et du Tramadol:

La sécrétion physiologique de dopamine est modulée par le système opioïde (sur lequel agissent les opiacés) ainsi que par les neurones GABA qui inhibent les neurones de l'ATV sécréteurs de dopamines.

L'addiction aux opioïdes est due à un dérèglement du système de récompense entraînant une augmentation de libération de dopamine.

Les effets sur le système de récompense des opiacés sont induits par l'activation du système opioïde endogène au niveau du NAc et de l'ATV. (64)

Ainsi, ils vont dans un premier temps augmenter la libération de dopamine au sein du système limbique par activation des récepteurs mu et delta dans le NAc. Dans un deuxième temps, les opiacés vont inhiber l'activité GABAergique induite par les récepteurs mu au

niveau de l'ATV. En effet, dans l'ATV, les récepteurs mu sont en majorité localisés au niveau présynaptique sur les neurones GABA inhibiteurs de l'activité des neurones dopaminergiques.

2-2-5 Les trois stades de l'addiction selon Volkow et Morales) (65)

Lors du premier stade, la substance responsable de l'addiction active le circuit cérébrale et entraîne de fortes augmentations de dopamine dans le cerveau. Ce signal de récompense engendre un apprentissage associatif qu'on appelle aussi le "conditionnement". Ces expériences de récompenses répétées sont par la suite associées aux stimuli de l'environnement les précédents. Au fil du temps la décharge de dopamine se produit de manière anticipative en réponse aux stimuli environnementaux (lieu où la drogue est habituellement consommée, personne avec laquelle la substance est consommée, etc.). C'est cette décharge rapide et conditionnée de dopamine qui entraîne l'envie de consommer et qui motive le comportement de consommation.

Le deuxième stade est caractérisé par des taux de dopamine plus faibles lors de la récompense. En effet, cette atténuation des doses de dopamine rends le système de récompense beaucoup moins sensible qu'auparavant, que ce soit lors de l'usage de la substance ou non. On observe une baisse de motivation globale sur les stimuli de la vie quotidienne et une perte des effets positifs lors de la consommation de la substance. Vient s'ajouter une plus grande réactivité au stress en lien avec une adaptation de l'amygdale induisant l'apparition d'émotions négatives. Ainsi, une motivation de répulsion visant à échapper à l'inconfort vient s'ajouter à l'attraction vers la récompense induite par la consommation de la substance. À ce stade, la consommation est vue comme un échappatoire transitoire à la dysphorie et non plus comme un simple plaisir.

Lors du troisième stade, les sujets présentent une baisse de capacité à résister à de fortes envies ou dans la décision de stopper la consommation de la substance. Cela s'explique par le lien entre les altérations du circuit de la récompense et celles des aires corticales préfrontales qui impactent les capacités d'autorégulation, la reconnaissance des erreurs, l'initiation de l'action, etc. Ces atteintes cérébrales entraînent l'apparition d'un comportement impulsif associé à une incapacité à réguler volontairement son comportement addictif malgré la multitude de conséquences néfastes sur sa santé.

2-2-6 Les conséquences pour le patient :

2-2-6-1 L'usage nocif ou l'abus de substance :

L'abus de substances a été définie dans le code de la santé publique dans l'article R5132-97 de la manière suivante : « *L'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique* ».

2-2-6-2 Critères et définition de l'abus selon le DSM-IV :

« *L'abus est caractérisé par une utilisation inadéquate d'une substance entraînant une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative et caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes dans la période des douze derniers mois* » : (66)

1	« Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères). »
2	« Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance). »
3	« Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance). »
4	« Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres). »

Tableau 10 : critères d'abus selon le DSM-IV

2-2-6-3 Définition de l'usage nocif selon l'OMS et la CIM-10 :

« L'utilisation nocive pour la santé décrit un mode de consommation d'une substance psychoactive comme préjudiciable à la santé. Un certain nombre de complications physiques et psychiques y sont associées. Le diagnostic repose en grande partie sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives. L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages au sein des domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux. Cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite du ou des produits mis en cause. »

2-2-6-4 La dépendance :

La dépendance a été définie dans la quatrième édition du manuel diagnostique des troubles mentaux (DSM-IV) par l'association américaine de psychiatrie par : « Une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance. »

Dans le code de la santé publique, la pharmacodépendance est définie au sein de l'article R5132-97 par :

« L'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique ».

La dépendance psychologique :

La dépendance psychologique est directement liée aux effets procurés par la substance, au comportement ainsi qu'au contexte qui l'entoure. Elle va être influencée par de nombreux facteurs tel que la personnalité de l'utilisateur, ses habitudes de vie ou son cercle social. Au-delà de la dépendance physique, la personne est aussi animée par le souvenir du plaisir que lui procure la substance. La dépendance psychologique dure beaucoup plus longtemps que la dépendance physique et peut même durer toute la vie. Cet état implique que la réduction brusque ou l'arrêt de consommation provoque une préoccupation émotionnelle et mentale associées à un fort désir d'en consommer à nouveau. La privation entraîne une sensation de malaise allant parfois jusqu'à la dépression.

La dépendance physique :

On parle de dépendance physique lorsque l'organisme s'est habitué à la substance au point d'en avoir besoin pour fonctionner. Ainsi, lorsque la personne cesse de consommer cette substance, elle ressent un manque qui s'accompagne de symptômes connus sous le nom de syndrome de sevrage. Un phénomène de tolérance découle également de cette dépendance physique. En effet, avec le temps les effets produits pour un dosage ou une quantité donnée diminuent, ce qui pousse l'utilisateur à augmenter les dosages ou sa fréquence de prise.

2-2-6-5 DSM IV :

« Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois » :
(66)

1	« La substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu. »
2	« Incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter. »
3	« Apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage. »
4	« Existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant. »
5	« Beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets. »
6	« Réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance. »
7	« Persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes. »

Tableau 11 : les critères de dépendance selon le DSM-IV.

2-2-6-6 CIM 10 de l'OMS :

Le syndrome de dépendance, selon la CIM-10, consiste : (67)

« En un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif vis-à-vis des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance correspond à un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de prendre une substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). Au cours des rechutes, c'est-à-dire après une période d'abstinence, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement. »

Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

1	« Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive. »
2	« Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation). »
3	« Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. »
4	« Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré. »
5	« Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets. »
6	« Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives. »

Tableau 12 : les critères de dépendance selon la CIM-10.

2-2-6-7 La notion du « trouble lié à l'usage » :

En 2013, l'association américaine de psychiatrie a élaboré la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, connu sous le nom de DSM-V.

Ainsi, la classification des conduites addictives a évolué en remplaçant les notions détaillées précédemment d'abus et de dépendance par la notion de trouble lié à l'usage.

Avec ces changements, c'est également la vision globale sur les différentes manifestations de l'addiction qui a évolué.

En effet avant 2013, l'abus et la dépendance étaient considérés comme des étapes évolutives. L'abus étant considéré comme les phases légères et modérées alors que la dépendance caractérisait les manifestations plus sévères.

A présent, ces deux notions sont interconnectées au sein d'un « trouble d'usage » qui présente différents stades de gravité selon le nombre de critères de gravité mis en évidence.

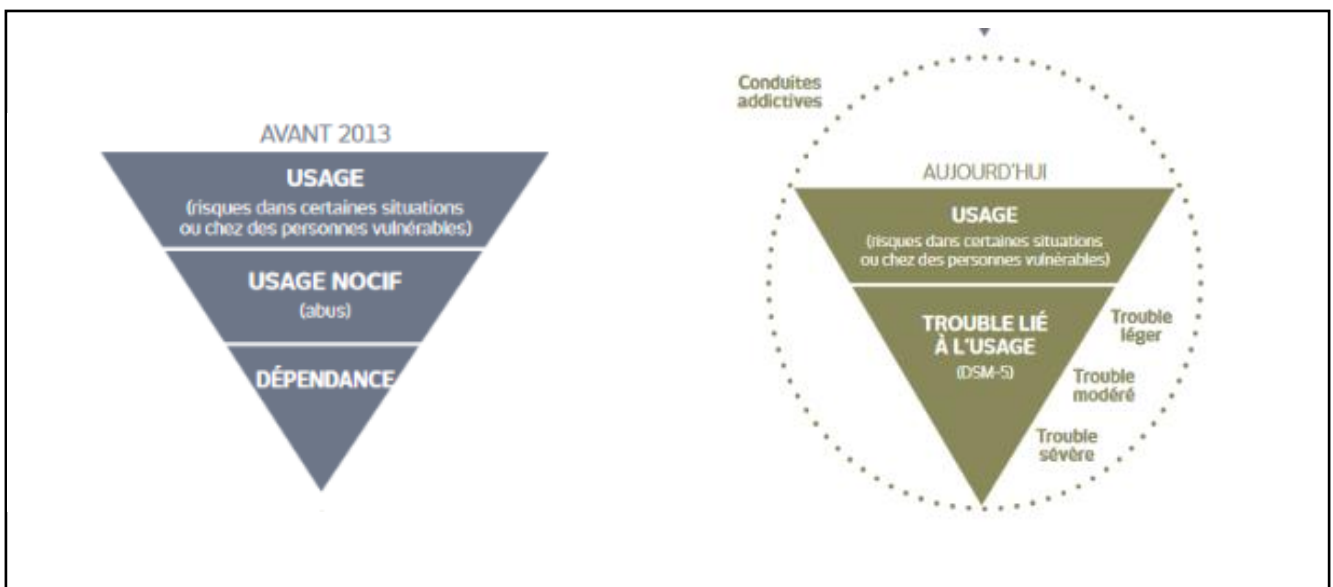


Figure 27 : évolution vers la notion de trouble lié à l'usage.

Les critères diagnostiques d'abus et de dépendance ont été regroupés en un seul "trouble lié à l'usage" en retirant le critère d'abus "problèmes légaux" et en ajoutant un nouveau critère : le craving (défini par un fort désir ou une envie irrésistible d'utiliser la substance).

Le seuil pour retenir le diagnostic de trouble lié à l'usage, a été placé à 2 critères nécessaires parmi les 11. Des niveaux de sévérité ont également été introduits : léger (mild) : 2 à 3 critères ; modéré (moderate) : 4 à 5 critères ; sévère (severe) : 6 critères et plus. (68)

2-2-6-8 Le syndrome de sevrage :

L'arrêt brutal ainsi que la réduction rapide de la dose d'un opioïde chez une personne physiquement dépendante peut entraîner un syndrome de sevrage, avec notamment des symptômes somatiques et affectifs. La gravité de ces différents symptômes varie considérablement en fonction de la molécule impliquée et présente une grande variété inter-individuelle. (69)

Symptomes somatiques	Symptomes affectifs
Douleurs osseuses, spasmes, tensions musculaires.	Alexithymie
Variations de température corporelle, chair de poule, frissons.	Anxiété, stress, malaise
Hyperalgésie	Douleur émotionnelle
Insomnie	Irritabilité
Dilatations pupillaires et ptosis	Perte de motivation pour les récompenses naturelles
Crampes d'estomac, nausées, vomissements, diarrhée	
Tachycardie, arythmie, hypertension	
Fatigue intense, bâillements, écoulements nasaux.	

Tableau 13 : les symptômes du syndrome de sevrage.

Dans le cas du Tramadol, ce syndrome de sevrage peut apparaître assez rapidement à la suite d'un traitement à visée antalgique. En effet, des cas de syndromes de sevrages sont observés dès 1 à 2 mois de traitement. Les symptômes apparaissent généralement 24 heures après la dernière prise, puis ils gagnent en intensité pour atteindre un pic entre 48 et 72 heures. (70) La durée de ce syndrome varie fortement en fonction de la durée de la consommation et du dosage utilisé.

Outre les problèmes liés à l'addiction décrits plus haut, la reprise de la consommation est très souvent motivée dans le but de traiter ces symptômes de manque. Cependant, comme la tolérance de l'organisme diminue rapidement lors du sevrage, il est dangereux de reprendre les mêmes quantités car cela expose à un potentiel surdosage.

3- Les outils de prise en charge de l'addiction (71)

3-1 Les professionnels de santé :

Les médecins traitants, les pharmaciens et les infirmiers sont généralement les premiers interlocuteurs dans le cas de l'addiction. Ils sont les plus à même de mettre en évidence des changements de comportements ou des signes d'appels de mésusage ou d'abus.

Cependant, la prise en charge de l'addiction nécessite de faire appel à des professionnels de santé spécialisés dans ce domaine.

C'est le cas des addictologues, médecins spécialisés dans les addictions psychiques et physiologiques. Leur rôle consiste à prévenir, évaluer et traiter en assurant le suivi des personnes présentant des addictions. Ils exercent en cabinet privé ou dans des centres de soin d'addictologie.

Les psychiatres et les psychologues peuvent également être consultés. Le soutien et la prise en charge psychologique peuvent d'ailleurs être étendus à la famille dans les cas où cela est nécessaire.

3-2 Les structures de prise en charge ambulatoire de l'addiction :

3-2-1 Les CSAPA :

Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie sont localisés dans la totalité des départements français. On y retrouve des équipes pluridisciplinaires composées de psychologues, médecins, pharmaciens...

L'accueil est gratuit et anonyme pour toute personne (ainsi que ses proches) :

- En difficulté avec ses consommations : alcool, tabac, opiacés, autres.
- Ayant une conduite addictive (jeux, internet, etc.).

Le personnel à l'écoute de la personne propose un accompagnement vers l'arrêt, la consommation modérée de drogues, ou vers l'utilisation d'un traitement substitutif pour les personnes dépendants aux opiacés.

Dans cette structure, les prises en charge sont à la fois individuelles et collectives. Elle inclut une approche psychologique, sociale, médicale, éducative et psychothérapeutique.

Les CSAPA accueillent des patients et peuvent leur proposer des services de soins à résidence, collectifs ou individuels. Ils peuvent également les orienter vers une structure

plus adaptée à ses besoins, dans le domaine de la psychiatrie, à l'hôpital, dans un autre dispositif médico-social, etc.

Les CSAPA proposent aussi un accueil pour l'entourage. Les proches peuvent être reçus de manière ponctuelle ou bien recevoir un suivi régulier. En effet, des entretiens individuels avec un ou plusieurs professionnels de santé peuvent être proposés. Enfin des rencontres collectives (comme des groupes de paroles) sont également mises en place.

3-2-2 Les CAARUD :

Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) sont des établissements médico-sociaux destinés à accueillir des usagers de drogues.

Ces établissements se base sur le principe de l'accueil inconditionnel. En effet, l'abstinence ou le projet de sevrage ne sont pas exigés. Les conditions nécessaires à l'accueil des usagers sont le respect de l'équipe ainsi que des autres usagers et l'interdiction de consommation sur place.

Les 7 missions des CAARUD sont détaillées dans le décret no 2005-1606 du 19 décembre 2005 :

- L'accueil individuel et collectif, le conseil personnalisé pour les usagers de drogues.
- Le soutien aux usagers dans l'accès aux soins.
- Le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, logement, insertion professionnelle.
- La mise à disposition de matériel de prévention des infections.
- L'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers.
- Le développement d'actions de médiation sociale en vue de s'assurer une bonne intégration dans le quartier et de prévenir les nuisances liées à l'usage de drogues.
- La participation au dispositif de veille en matière de drogues et de toxicomanie, à la recherche, à la prévention et à la formation sur l'évolution des pratiques des usagers.

3-2-3 Les consultations jeunes consommateurs :

Les CJC concernent les personnes mineures ou les jeunes majeurs présentant des problèmes découlant d'un comportement addictif avec ou sans substance.

Toutes les problématiques d'addiction peuvent être abordées dans ces lieux : l'usage d'alcool, de tabac, de cannabis, drogues de synthèse, cocaïne, polyconsommation, etc. mais aussi la pratique de jeux vidéo ou de l'utilisation d'Internet.

Ces consultations sont quasiment présentes dans l'intégralité des départements français. Elles sont gratuites et confidentielles et se déroulent au sein des CSAPA, des maisons des adolescents, des points d'accueil-écoute jeunes...

Les jeunes peuvent s'y rendre seuls ou en compagnie de leurs parents ou même d'un proche. Les parents peuvent également venir sans leur enfant dans le but de recevoir une aide pour les démarches, pouvant inciter leur enfant à dialoguer ou à consulter.

3-3 La prise en charge hospitalière :

La prise en charge hospitalière des addictions s'effectue sur plusieurs structures.

La personne peut être tout d'abord reçue pour une consultation d'addictologie. Ces consultations servent à faire un point sur l'addiction ainsi qu'à mettre en place un traitement adéquat.

Une hospitalisation de courte durée peut être proposée pour réaliser un sevrage, puis le patient est se verra dirigé vers un service de soins de suite et de réadaptation en addictologie.

Ceci vise à consolider l'abstinence de l'usager, ainsi qu'à prévenir une éventuelle rechute et les risques liés à sa consommation. Ces services de soins de suite assurent, en plus du suivi médical, une aide psychothérapeutique individuelle et collective, et des programmes visant la réadaptation à une vie sociale.

3-4 Les options pharmacologiques :

3-4-1 L'arrêt progressif du Tramadol :

Un arrêt brutal en cas d'usage prolongé expose à des symptômes de sevrage. Un effet rebond caractérisé par une reprise des douleurs associées à d'éventuels troubles psychiques comme de l'anxiété ou des symptômes dépressifs, doit être anticipé. Il est donc important en parallèle de prévoir des alternatives pour soulager la douleur, en particulier des méthodes non médicamenteuses pour éviter un recours à d'autres substances exposant à un risque d'addiction.

Une option consiste à diminuer progressivement les doses de Tramadol par paliers d'environ 5 à 10% toutes les 1 à 4 semaines. Le patient peut adapter lui-même son calendrier de sevrage, en allongeant la durée des différents paliers par exemple. En effet, la participation du patient est une condition primordiale dans le succès du sevrage. Il n'est pas recommandé de traiter d'éventuels symptômes de sevrage par un autre opioïde ou par des benzodiazépines qui exposent aussi à des risques d'addiction. (72)

3-4-2 Les TSO :

Les traitements substitutifs aux opiacés concerne des molécules possédant une activité similaire aux opiacés. Ces traitements vont donc permettre d'empêcher l'apparition des symptômes de « manque ». Leur prescription complète une prise en charge médicale, sociale et psychologique, indispensable pour limiter le risque de rechute.

Il existe deux molécules utilisées dans le TSO :

La méthadone est un opioïde de synthèse agoniste pur des récepteurs aux opiacés, en particulier le récepteur mu. Ce qui explique son utilisation dans le traitement substitutif aux opiacés, c'est sa longue durée d'action. En effet, sa demi-vie est de 13 à 47 heures (25 heures en moyenne) ce qui permet de retarder les signes du syndrome de sevrage, qui apparaissent beaucoup plus rapidement avec les autres opioïdes. La méthadone élimine les effets de sevrage et réduit les symptômes associés à l'état de manque sans causer d'euphorie ni de somnolence. (73)

La dose quotidienne est différente pour chaque patient et ne reflète en aucun cas le niveau de dépendance de l'usager. La méthadone nécessite une prescription initiale d'un médecin exerçant dans les CSAPA ou dans un services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu caractérisé par une forte affinité et une faible activité intrinsèque. Cette propriété agoniste des récepteurs opioïdes μ explique donc son effet thérapeutique de substitution : la buprénorphine diminue rapidement les signes de sevrage puis, à doses efficaces, prévient, au long cours, la rechute en réduisant le craving. Elle induit modérément des effets euphoriques sans générer d'effets sédatifs, dysphoriques et hallucinatoires de certains opiacés.

Administrée par voie sublinguale pour éviter un premier passage hépatique trop important, la buprénorphine diffuse dans les tissus et se fixe de manière durable, ce qui explique sa longue durée d'action. La mise en place d'un traitement par buprénorphine doit se faire lors de l'apparition des signes de sevrage. En effet, si la première prise de buprénorphine est trop proche de la dernière prise d'opiacé agoniste, il apparaît un syndrome de sevrage dû à l'effet antagoniste de la buprénorphine. Cela s'explique d'une part par la forte affinité de la buprénorphine qui chasse l'agoniste complet, et d'autre part par sa faible activité intrinsèque qui déclenche le syndrome de sevrage. (74)

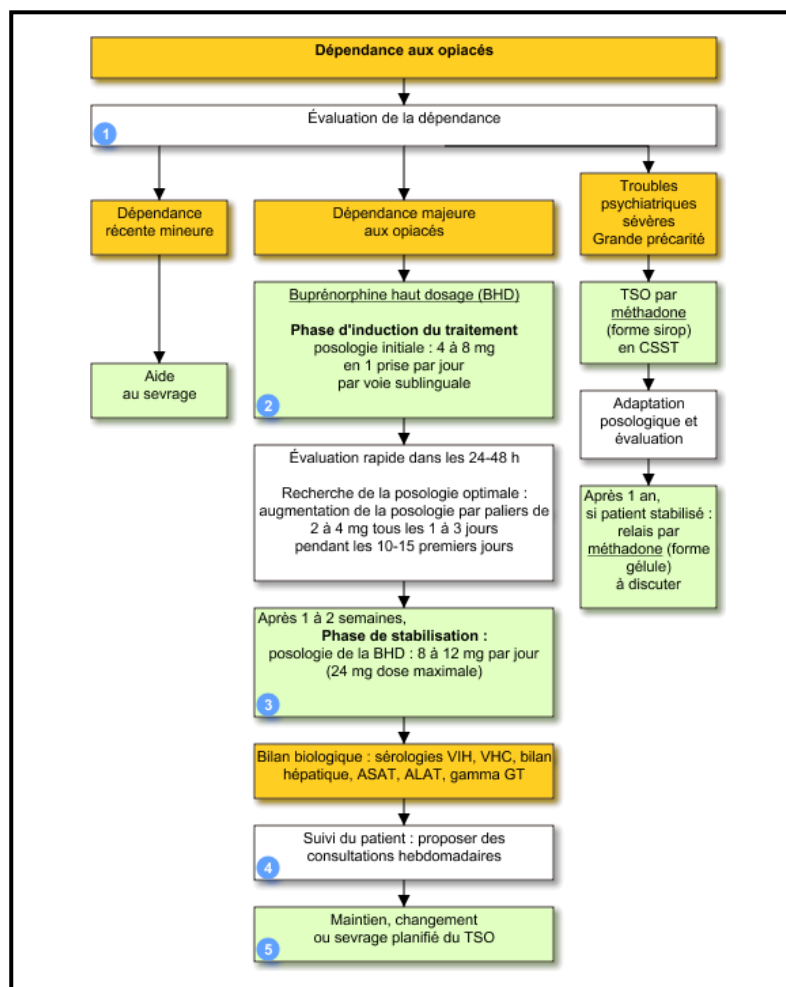


Figure 28 : Vidal : dépendance aux opiacés.

**Partie 3 : Enquête sur les connaissances à propos du
Tramadol chez les patients d'une officine de Lunel, dans
l'Hérault.**

1- Contexte de l'étude :

Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol (voie orale) a été réduite de douze mois à seulement trois mois. Cette mesure a pour but de limiter le mésusage ainsi que les risques de dépendance.

Cependant, lors de mes délivrances j'ai souvent constaté un manque de connaissances voire une ignorance des risques inhérents à la consommation du tramadol chez un certain nombre de patients.

C'est donc pour en savoir plus que j'ai décidé de réaliser un entretien associé à un questionnaire. J'ai réalisé ces entretiens au sein de la Pharmacie du Vidourle à Lunel, entre le 1^{er} février 2023 et le 31 mars 2023.

2- Objectifs :

Les objectifs de mon étude étaient multiples :

- Evaluer si le niveau de douleur justifie la prescription de tramadol pour le patient.
- Evaluer les connaissances du patient sur les risques de dépendance potentielle du tramadol.
- Evaluer les connaissances du patient sur le syndrome de sevrage qui peut survenir à la suite d'un traitement prolongé de tramadol.
- Mettre en évidence les raisons de la mise en place du traitement chez le patient.
- Evaluer la durée du traitement qui a été mis en place ainsi que les modalités de prises.

L'entretien réalisé avait également pour objectif d'expliquer au patient le mécanisme d'action du Tramadol, de préciser son appartenance à la classe des antalgiques opioïdes faibles ainsi que de sensibiliser sur les risques liés à sa consommation.

3- Matériels et méthodes :

3-1 Choix des patients cibles :

Toute personne, lors de la délivrance de tramadol sous forme orale entre le 1^{er} février 2023 et le 31 mars 2023 s'est vu proposer de réaliser un entretien afin de remplir le questionnaire. Ont été exclu les personnes qui venaient chercher le traitement pour une personne qui n'était pas présente dans la pharmacie au moment de la délivrance. C'est finalement 40 entretiens qui ont pu être réalisés au cours de cette étude.

3-2 Réalisation de l'entretien :

L'entretien était réalisé à la suite de la délivrance du traitement dans la salle de confidentialité de l'officine.

Cet entretien était totalement anonyme et il était constitué de trois étapes successives :

- (1) Tout d'abord, la réalisation du questionnaire après explication des termes pouvant ne pas être compris ou bien mal interprétés par le patient.
- (2) Ensuite, une étape de discussion pour approfondir les différents thèmes abordés lors du questionnaire et laisser la parole au patient pour partager son ressenti et son regard sur son traitement.
- (3) Un bilan réalisé afin d'apporter les connaissances nécessaires au patient vis-à-vis des risques liés au Tramadol.

3-3 Le questionnaire :

Le questionnaire se compose de 6 questions permettant d'identifier les raisons de la prescription, l'intensité de sa douleur, les connaissances des patients sur les risques de dépendance du tramadol et les modalités de prises de leur traitement.

Il est composé de questions à choix multiples et d'une question libre concernant les pathologies ayant entraîné la prescription de Tramadol.

1° Évaluez votre douleur sur 10.

1/2/3/4/5/6/7/8/9/10

2° Placer ces différentes molécules en fonction de leur capacité à rendre dépendant :

- Paracétamol.
- AINS.
- Morphine.
- Codéine.
- Tramadol.
- Fentanyl (Dérivé morphinique).

Pas de risques	Risques de dépendances

3° A votre avis, peut-on ressentir un syndrome de sevrage (symptômes de manque) à l'arrêt du tramadol ?

- Non.
- Au bout d'un ou deux mois de traitement.
- Oui au bout d'un an.
- Oui après des années de traitement.

4° Prenez-vous de manière régulière du tramadol ?

- Oui.
- Non.

5° Depuis combien de temps ?

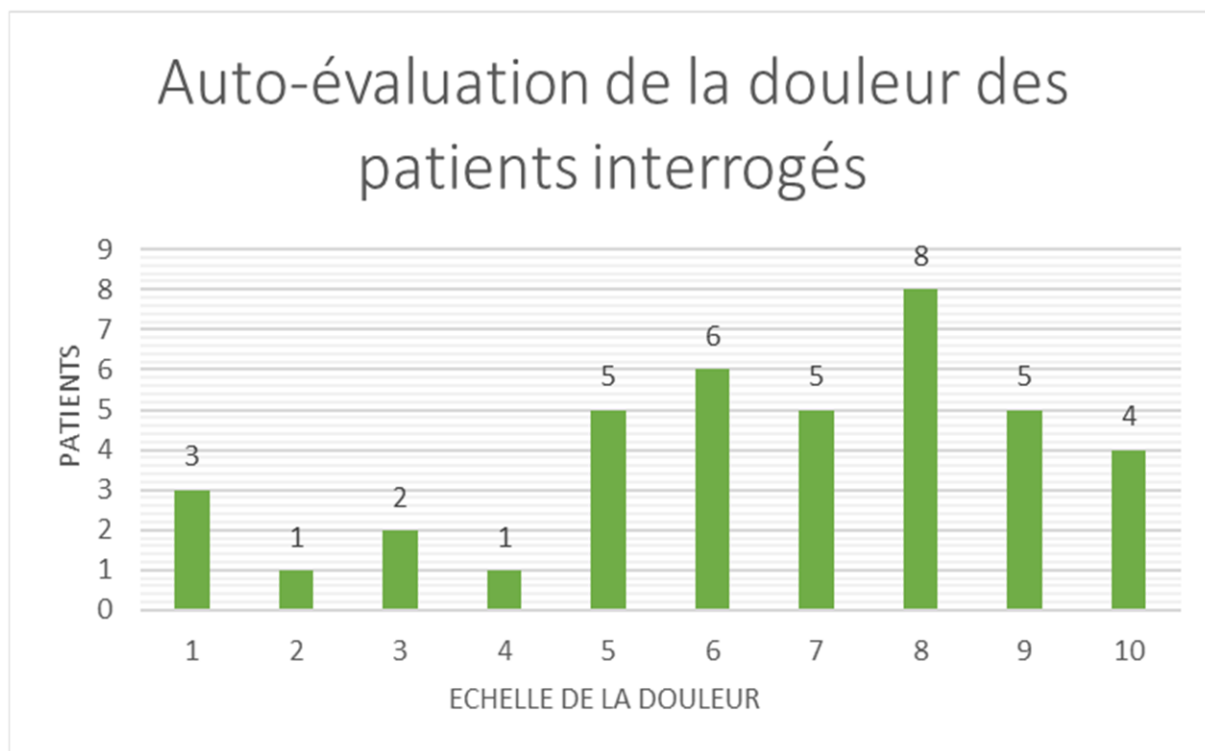
- C'est la première fois.
- Depuis quelques mois.
- Depuis plusieurs années.

6° Pour quelle(s) raison(s) prenez-vous ce traitement ?

4- Résultats :

4-1 Evaluation de la douleur chez les patients traités par Tramadol :

Parmi les différentes échelles d'auto-évaluation de la douleur disponibles, j'ai opté pour une échelle numérique allant de 0 à 10. Dans ce cas, la note 0 correspond à « une absence totale de douleur » et le 10 à « la douleur maximale imaginable » par le patient.



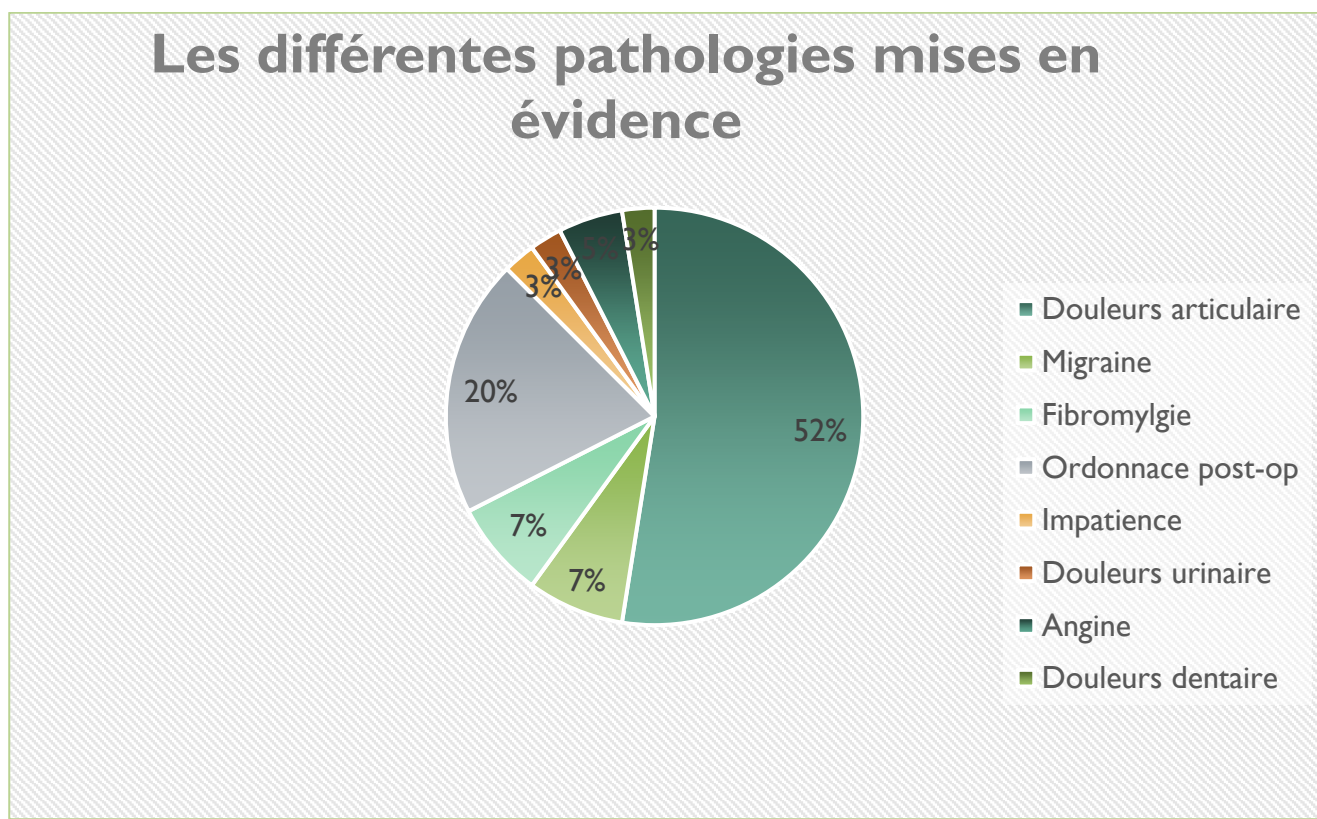
J'ai obtenu, sur les 40 patients interrogés, une évaluation moyenne de la douleur de 6,5 sur 10, qui correspond à une douleur dite « intense ».

La majorité des réponses sont comprises entre 5 et 8, ce qui correspond à une douleur ressentie par le patient comme « modérée à sévère ».

Les évaluations de la douleur comprises entre 1 et 3 correspondent à une douleur qu'on peut décrire comme « faible ». Ces évaluations représentent 15 % des patients participants de cette étude.

Enfin, les évaluations comprises entre 9 et 10 représentent 22,5 % des patients interrogés.

4-2 Les pathologies en lien avec la prescription de Tramadol :



Au sein de cette étude, on observe que le Tramadol est majoritairement utilisé pour traiter des douleurs articulaires. Ces douleurs sont, pour la plupart, localisées au niveau du dos et des genoux.

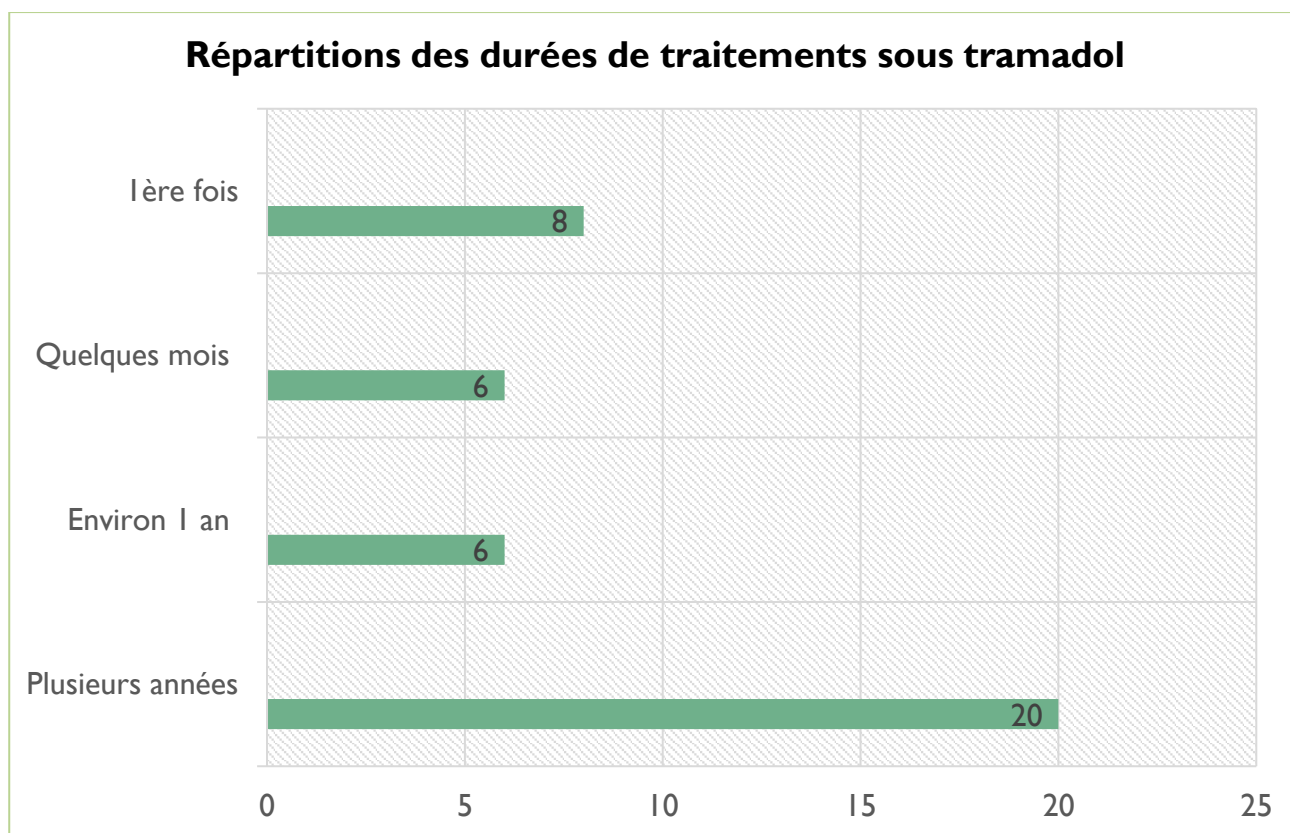
La seconde indication mise en évidence est le traitement de la douleur en post- opératoire, en effet, le tramadol étant très souvent prescrit en complément lorsque les antalgiques de palier I ne suffisent pas à calmer la douleur.

On retrouve par la suite un certain nombre de douleurs tel que les douleurs dentaires, les douleurs induites par une fibromyalgie, par une infection urinaire ou bien encore par un syndrome des jambes sans repos.

Enfin, trois patients (7,5 %) utilisent le Tramadol dans le traitement de crise de la migraine.

4-3 La durée du traitement sous Tramadol et ses modalités de prises :

4-3-1 La durée de traitement sous tramadol :



Comme nous pouvons l'observer sur le graphique ci-dessus, la moitié des patients interrogés consomme du Tramadol depuis plusieurs années.

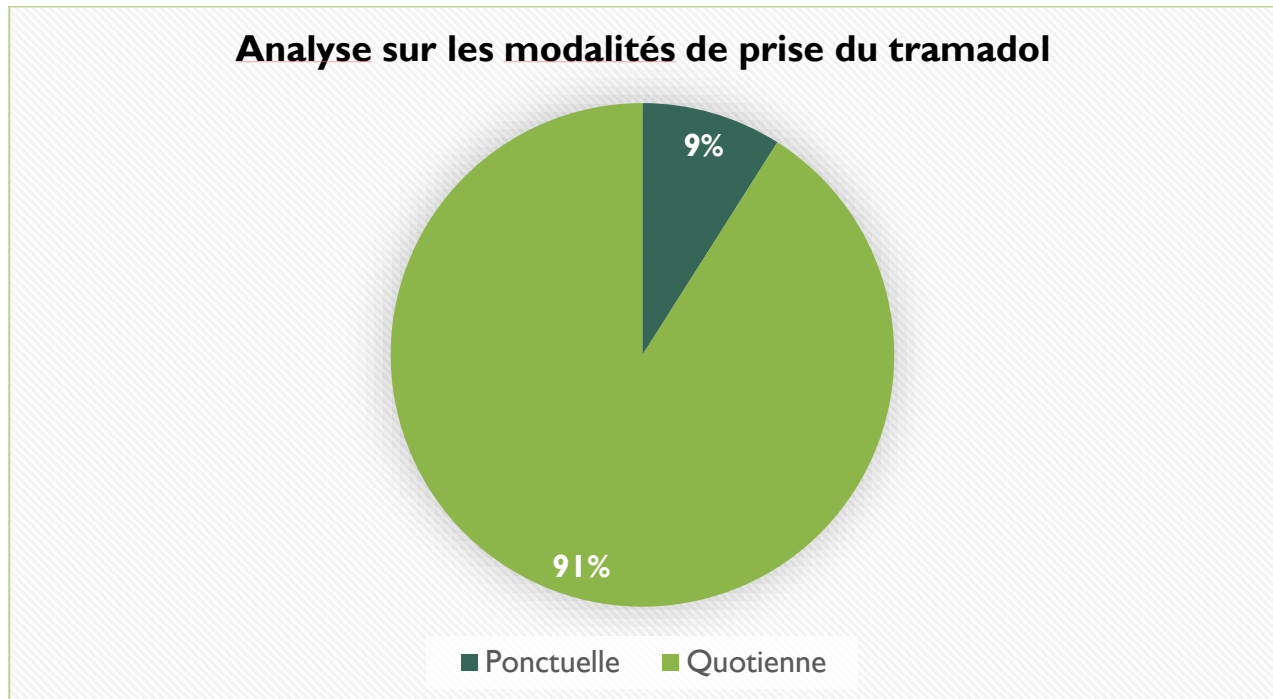
Six patients consomment du Tramadol depuis environ 1 an tandis que six l'utilisent depuis quelques mois.

Enfin, dans cette étude, huit patients ont été interrogés lors de leur primo-prescription du Tramadol.

Après avoir obtenu ses informations, j'ai cherché à savoir si la prise de Tramadol avait lieu de manière régulière ou s'il était seulement utilisé de manière sporadique dans leur prise en charge de la douleur.

L'analyse des modalités de prises au quotidien de Tramadol a donc été réalisé après l'exclusion des huit patients qui n'avait jamais consommé de Tramadol avant l'entretien.

4-3-2 Les modalités de prises au quotidien :



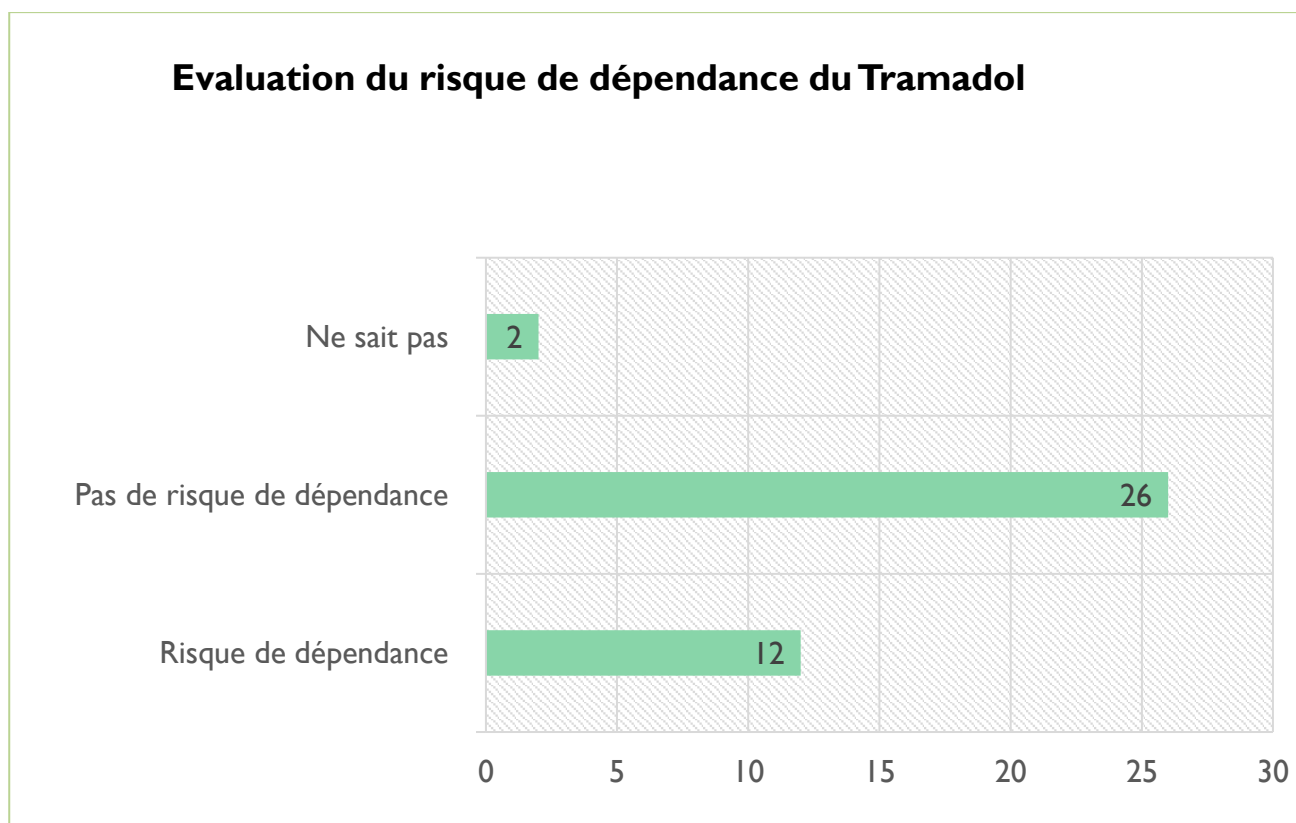
Au cours du questionnaire, il a été demandé aux patients qui prenaient du tramadol si la prise de ce médicament était faite de manière régulière ou si son utilisation était ponctuelle.

La quasi-intégralité des patients ont une consommation régulière de Tramadol sauf 3 patients qui le consomment de façon ponctuelle.

Les trois patients qui ont une consommation ponctuelle de Tramadol alternent celui-ci avec des antalgiques de palier I (ou non opioïdes) en fonction de l'intensité de leur douleur. Ces prises discontinues s'expliquent aussi par des pathologies qui se manifestent sous la forme de crises et non pas de manière chronique.

Enfin, la prise régulière concerne 91% des patients interrogés. Parmi ces patients, la totalité prennent du Tramadol de façon journalière et la très grande majorité en consomment plusieurs fois par jour.

4-4 Evaluation des connaissances sur le risque de dépendance au tramadol :



J'ai proposé de classer les six molécules suivantes en fonction de leur risque de dépendance :

- Le Paracétamol.
- Les AINS.
- La Codéine.
- Le Tramadol.
- La Morphine.
- Le Fentanyl.

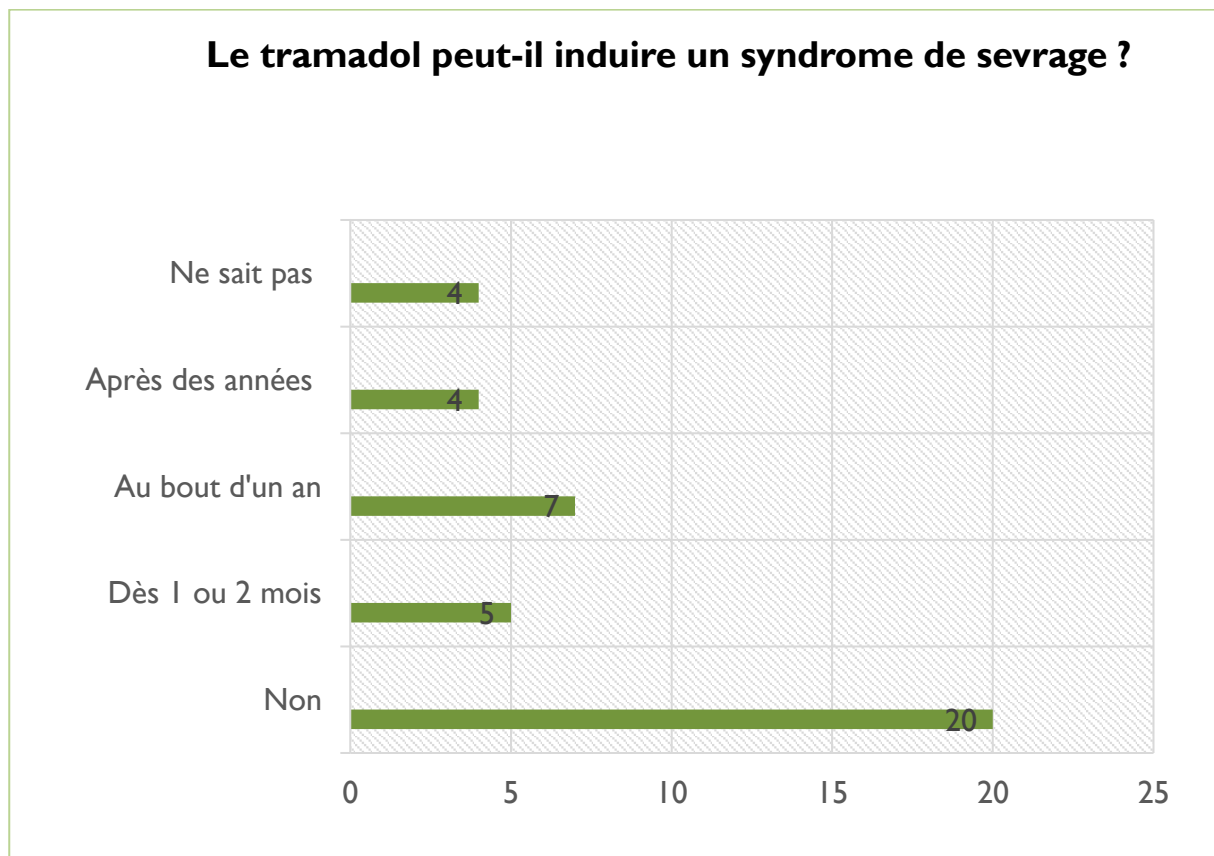
Pour chaque molécule, le patient avait le choix entre trois réponses possibles :

- Pas de risques de dépendance.
- Risque de dépendance.
- Ne sait pas.

Parmi les 40 patients interrogés :

- 30% ont répondu que le Tramadol peut entraîner une dépendance. (12 patients)
- 65% ont répondu qu'il n'y avait pas de risque de dépendance avec le Tramadol. (26 patients)
- 5% ne savait pas. (2 patients)

4-5 Evaluation des connaissances sur le syndrome de sevrage induit par le Tramadol :



J'ai ensuite souhaité évaluer les connaissances des patients interrogés sur le syndrome de sevrage induit par le tramadol.

J'ai dans un premier temps défini le concept du syndrome de sevrage pour éviter que les réponses ne soient faussées par un manque de compréhension.

Puis dans un deuxième temps, j'ai demandé si le Tramadol pouvait induire un syndrome de sevrage et si oui, au bout de combien de temps.

50 % des patients ont répondu que le Tramadol ne pouvait pas induire de syndrome de sevrage.

40 % des patients ont répondu que le Tramadol pouvait induire un syndrome de sevrage :

- 5 patients ont répondu « au bout de 1 à 2 mois de traitement. »
- 7 patients ont répondu « au bout d'un an. »
- 4 patients ont répondu « après des années de traitement. »

Enfin, 10 % ont répondu qu'ils ne savaient pas si le Tramadol pouvait induire un syndrome de sevrage.

5- Discussions :

Dans un premier temps, cette étude avait pour but d'évaluer le niveau de douleur des patients interrogés et si celui-ci justifiait ou pas l'utilisation du Tramadol.

La moyenne d'auto-évaluation de la douleur obtenue est de 6,5 sur 10, ce qui représente une douleur dite « intense ». La majorité des patients ont auto-évalué leur douleur entre 5 et 8, ce qui représente donc une douleur considérée comme « moyenne à intense ». Cela correspond aux indications du Tramadol qui ont été rappelé aux professionnelles de santé le 16 janvier 2020 : « Il est indiqué uniquement dans le traitement des douleurs modérées à intenses ».

Les évaluations de la douleur comprises entre 1 et 3 correspondent majoritairement à des ordonnances post-opératoires ou de sortie d'urgence. C'est une prescription qu'on peut qualifier de préventive dans le cas où la douleur découlant de l'opération n'est pas suffisamment calmée par les antalgiques de palier I.

Les évaluations supérieures à 8 qui correspondent à une « douleur insupportable » peuvent en partie s'expliquer par une surévaluation de la douleur. En effet le patient peut faire appel à l'imaginaire ou à ses souvenirs en comparant le niveau 10 à sa pire douleur vécue.

Dans un deuxième temps, cette étude avait pour objectif de mettre en évidence les pathologies qui ont conduit à la prescription du Tramadol chez les patients interrogés.

J'ai observé que l'indication majoritaire du Tramadol concernait des douleurs chroniques articulaires localisées le plus souvent au niveau du dos et des genoux.

La deuxième indication principale concerne un suivi post-opératoire où le Tramadol est co-prescrit avec un antalgique de palier I. Ces ordonnances sont souvent réalisées avant l'opération et ne prennent pas en compte l'évaluation de la douleur du patient. En effet ce sont des ordonnances « probabilistes » dans le cas où les antalgiques de palier inférieur ne suffiraient pas à calmer les douleurs faisant suite à l'opération.

Puis, trois patients utilisent le Tramadol dans le traitement de crise de la migraine malgré le fait que celui-ci ne soit pas indiqué dans le traitement de cette pathologie.

En effet, lors d'un rappel des nouvelles règles de prescription et de délivrance de Tramadol publié le 27 janvier 2021, l'ANSM avait précisé la « non-recommandation du Tramadol dans le traitement de la migraine ».

Enfin, lors des entretiens, 4 cas de mésusages ont pu être mis en évidence. En effet, 2 patients m'ont confié utiliser le Tramadol le soir pour dormir, 1 patient l'utilise pour obtenir un effet « boosteur » et un patient s'en sert pour maigrir.

Dans un troisième temps, cette étude devait analyser les modalités et la durée des traitements sous Tramadol chez les patients interrogés.

Une grande majorité des patients de cette étude consomment du Tramadol depuis 1 an ou plus. Cette consommation se fait pour la plupart de manière journalière avec une ou plusieurs prises par jour.

Lors des entretiens, il a été constaté chez les patients prenant du tramadol depuis plusieurs années, une augmentation progressive des dosages au fil du temps.

L'ANSM a rappelé que : « Pour limiter le risque de dépendance, le Tramadol doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible ».

Cependant, il est compliqué d'analyser et d'émettre un avis sur les durées de traitement sous Tramadol car il n'y a pas vraiment de « valeur seuil ».

Malgré tout, 50% des patients interrogés consomment du Tramadol depuis plusieurs années (voir depuis une dizaine d'années pour certains) ce qui semble être en désaccord avec les rappels fait par l'ANSM.

Puis dans un quatrième temps, j'ai souhaité évaluer les connaissances sur le risque de dépendance au Tramadol et l'apparition d'un syndrome de sevrage potentiel.

Seulement 30% des patients interrogés avaient connaissance du risque de dépendance lié au Tramadol. A contrario, la grande majorité des patients ont considéré que la codéine, la morphine et le fentanyl présentaient des risques de dépendances.

A propos du sevrage, si on ajoute les patients ayant répondu que le tramadol n'induisait pas de syndrome de sevrage et ceux qui ne savaient pas, on retrouve 60 % des patients qui ignoraient que le Tramadol pouvait induire des symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement.

Cependant, parmi ces patients ignorant la possibilité d'un syndrome de sevrage, la plupart ont décrit un certain nombre de symptômes de manque lors de l'oubli d'une prise ou lors d'une tentative d'arrêt de traitement sans avis médical. Mais ces symptômes sont dans la grande majorité des cas, imputés à leur douleur et non à la molécule qui cause ce syndrome de sevrage.

Ce manque de connaissances s'explique en partie par le fait que la majorité des patients interrogés ignoraient que le Tramadol appartenait à la classe des antalgiques opioïdes. En effet, la plupart des patients interrogés considéraient le tramadol plus proche sur le plan pharmacologique du doliprane que des autres antalgiques opioïdes cités.

Ces lacunes sur les risques liés au Tramadol découlent surtout d'un manque d'information lors de la prescription et de la délivrance. Il est anormal qu'un patient traité depuis plusieurs années ne connaissent pas les risques de dépendance de cette molécule ainsi que la possible apparition de symptômes de manque lors de l'arrêt du traitement.

Conclusion :

L'émergence d'un usage problématique du tramadol en population générale dans le cadre d'une prise en charge de la douleur, mais également chez les usagers de drogues, est un réel problème de santé publique. Ce phénomène, qui peut être étendu à tous les antalgiques opioïdes fait écho à la « crise des opioïdes » qui dévaste la Canada et les Etats-Unis depuis les années 2010. Il est donc nécessaire de mettre en place des actions pour sensibiliser et limiter les risques au sein de la population.

Cependant, la réduction de la durée maximale de prescription du Tramadol décidée par l'ANSM est encore trop récente pour savoir si cette mesure a impacté ou non la consommation globale de Tramadol en France. Il est donc primordial de continuer la réalisation d'études sur sa consommation pour surveiller l'évolution du Tramadol sur les prochaines années afin d'évaluer le potentiel effet bénéfique de ce changement de législation.

Il est important de rappeler que le pharmacien d'officine possède un rôle crucial dans la prévention du mésusage des médicaments. Cette mission doit être réalisée aussi bien lors d'une primo-prescription que sur une ordonnance chronique et un traitement au long court.

Mais, même si l'étude analysée dans ce document n'est pas représentative de la population générale elle démontre un cruel manque de connaissances sur les risques induits par la prise de Tramadol. Cela démontre un manque d'informations données sur le bon usage de cette molécule ainsi que sur les risques qu'entraînent une consommation excessive ou un usage détourné.

Il faut donc que les prescripteurs et les pharmaciens d'officine soient encore plus vigilants et plus complets dans leurs messages de prévention afin d'apporter les outils et les connaissances sur les dangers potentiels d'une consommation de Tramadol.

C'est d'ailleurs dans le but d'aider les professionnels de santé à lutter contre le mésusage et les surdosages liés aux opioïdes que la HAS a publié le 24 mars 2022 une recommandation de bonne pratique : « Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses ». (Annexe 1)

L'enjeu de cette recommandation est de sécuriser l'utilisation des opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur, pour prévenir tout risque de mésusage et dépendance, sans en restreindre l'accès aux patients qui en ont besoin.

D'autre part, le but est de renforcer la formation des professionnels sur la prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes, et de les sensibiliser à une intervention précoce sur les situations à risque.

Enfin, cette recommandation a également comme objectif de renforcer l'information des patients ainsi que leur entourage par les professionnels de santé, afin de réduire les risques liés au traitement.

- (1) https://www.has.sante.fr/upload/docs/application/pdf/200901/douleur_chronique_synthese.pdf
- (2) https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/douleur-generalites_1490262655956-pdf
- (3) <https://sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-hetero-evaluation>
- (4) <https://pediadol.org/evendol-echelle-pour-evaluer-la-douleur-de-lenfant-de-moins-de-7-ans-aux-urgences>
- (5) <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/26625-Paracetamol-mefaits-d-une-surconsommation-bientot-precises-boite>.
- (6) COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen
- (7) <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-lansm-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage>
- (8) <https://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription>
- (9) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999 Jun 17 ;340(24) :1888-99. Doi : 10.1056/NEJM199906173402407. Erratum in : *N Engl J Med* 1999 Aug 12 ;341(7) :548. PMID : 10369853.
- (10) http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2015_Bordeaux_Nuhrich_AINS/co/classif_2.html
- (11) <https://www.prescrire.org/fr/3/31/49411/0/NewsDetails.aspx>
- (12) <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille7/PRODROGUES.htm>
- (13) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy : 2014 updates K R Crews 1, A Gaedigk 2, H M Dunnenberger 1, J S Leeder, T E Klein, K E Caudle, C E Haidar, D D Shen, J T Callaghan, S Sadhasivam, C A Prows, E D Kharasch, T C Skaar ; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.
- (14) <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html#ade>
- (15) <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/mal-ventre-adulte/traitements.html>
- (16) Neuropathic pain : diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment Ralf Baron, Andreas Binder, Gunnar Wasner.
- (17) <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42-2>
- (18) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/ct-5354_versatis__2008-06-23_17-02-20_768.pdf
- (19) <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-178/zona-et-nevralgies-postzosteriennes-de-la-personne-agee>
- (20) <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/antidepresseurs-dans-la-douleur-neuropathique-deux-mecanismes-daction>

(21) *A Dual Noradrenergic Mechanism for the Relief of Neuropathic Allodynia by the Antidepressant Drugs Duloxetine and Amitriptyline* Mélanie Kremer, Ipek Yalcin, Yannick Goumon, Xavier Wurtz, Laurent Nexon, Dorothée Daniel, Salim Megat, Rhian A Ceredig, Carl Ernst, Gustavo Turecki, Virginie Chavant, Jean-François Thérout, Adrien Lacaud, Lauriane-Elisabeth Joganah, Vincent Lelievre, Dominique Massotte, Pierre-Eric Lutz, Ralf Gilsbach, Eric Salvat, Michel Barrot.

(22) *Aspect clinique et thérapeutique des névralgies essentielles du trijumeau et du glossopharyngien* M. Sindou Y. Kéravel B. Laurent.

(23) *Pregabalin for neuropathic pain in adults* Sheena Derry, Rae Frances Bell, Sebastian Straube, Philip J Wiffen, Dominic Aldington, R Andrew Moore.

(24) *Place du masseur-kinésithérapeute dans la prise en charge pluridisciplinaire des douloureux chroniques en Centre de Traitement de la Douleur* Angélique Jadaud, Julien Nizard, Claudine Danglot, Marc Fourneau, Youenn Lajat Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, CHU Nantes.

(25) Peng WW, Tang ZY, Zhang FR, Li H, Kong YZ, Iannetti GD, Hu L. *Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia*. *Neuroimage*. 2019 Jul 15.

(26) Thacoor A, Sandiford NA. *Cryotherapy following total knee arthroplasty : What is the evidence ?* *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019 Jan-Apr 27.

(27) Back Y, Lee Y. *Optimal Time of Thermotherapy for Reducing Pain, Anxiety, and Side Effects in Arteriovenous Fistula Puncture Patients : A Randomized Controlled Trial*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020.

(28) <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-208/approche-de-la-douleur-chronique-par-l-hypnose-experience-d-un-medecin-praticien>

(29) <https://muysalud.com/fr/medicaments/tramadol-histoire-posologie-et-effets-secondaires/>

(30) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tramadol>

(31) <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010158.pdf>

(32) <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2018/11/9.Opioïdes.pdf>

(33) <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/OPIUM.htm>

(34) Obata, H. *Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain*. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 2483.

(35) Grond, S., Sablotzki, A. *Clinical Pharmacology of Tramadol*. *Clin Pharmacokinet* 43, 879–923 (2004).

(36) Wu WN, McKown LA, Liao S. *Metabolism of the analgesic drug Ultram® (tramadol hydrochloride) in humans : API-MS and MS/MS characterization of metabolites*. *Xenobiotica* 2002 ; 32(5) : 411–25

(37) <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichage>.

(38) <https://ansm.sante.fr/actualites/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France>

- (39) <https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/>
- (40) Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun ;84(6) :1324-1334.
- (41) rapport ANSM : État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques FÉVRIER 2019.
- (42) <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/11/Resultats-DTA-2020.pdf>
- (43) <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/11/Resultats-DRAMES-2020.pdf>
- (44) <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/12/Resultats-nationaux-de-lenqueteOSIAP-2020.pdf>
- (45) https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette_oppidum_2019_vf.pdf
- (46) https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019_B1_F.pdf
- (47) Antonin TISSERON, Tramadol, médicament et drogue du pauvre en Afrique de l'Ouest et au Sahel
- (48) <https://www.allodocteurs.africa/guinee-les-ravages-du-cocktail-tramadol-cafe-464.html>
- (49) Bio-Sya A, Gandjo HJ, Klikpo ETE, Kouglanou O, Agbanlinsou AC, Damien GB, Kpatchavi AC, Allabi AC. Nonmedical use of tramadol among secondary school students in Benin, Africa. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2021 Nov.
- (50) Afshari, R., Afshar, R. & Mégarbane, B. Tramadol overdose : review of the literature. *Réanimation* 20, 436–441 (2011).
- (51) Nakhaee, S., Hoyte, C., Dart, R.C. et al. A review on tramadol toxicity : mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicol* 39, 293–310 (2021).
- (52) Seizures Associated with Intoxication and Abuse of Tramadol Vesna Jovanović-Čupić, PhD., M.D., Žarko Martinović, Ph.D., M.D. & Nada Nešić, M.D.
- (53) Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M. Tramadol intoxication : a review of 114 cases. *Human & Experimental Toxicology*. 2008 ;27(3) :201-205.
- (54) Alizadeh Ghamsari A, Dadpour B, Najari F. Frequency of Electrocardiographic Abnormalities in Tramadol Poisoned Patients ; a Brief Report. *Emerg (Tehran)*. 2016 Summer ;4(3) :151-4
- (55) Gioia, Sara MD*; Lancia, Massimo MD† ; Bacci, Mauro MD† ; Suadoni, Fabio MD*. Two Fatal Intoxications Due to Tramadol Alone : Autopsy Case Reports and Review of the Literature. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 38(4) : p 345-348, December 2017
- (56) Demographic Characteristics and Functional Performance of the Kidneys and Hearts of Patients with Acute Tramadol Toxicity Abbas Mohammadpou, Mahmood Dehghani Ashkezari, Betroka Farahmand, Mohammad Shokrzadeh.

- (57) Mugunthan N, Davoren P. Danger of hypoglycemia due to acute tramadol poisoning. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec.
- (58) Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Démystifier le syndrome (ou la toxicité) sérotoninergique. *Can Fam Physician.* 2018 Oct ;64(10): e422-e430.
- (59) Kaye AD (2015) Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome : a review. *Pain Physician* 18 :395–400.
- (60) Barbera N, Fisichella M, Bosco A, Indorato F, Spadaro G, Romano G (2013) A suicidal poisoning due to tramadol. A metabolic approach to death investigation. *J Forensic Leg Med.*
- (61) Olds J., Milner P.M. —*J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, 47, 419.
- (62) Schultz W., Dayan P., Montague P.R. — A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 1997, 275, 1593-1599.
- (63) La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues JP Tassin.
- (64) Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues [The endogenous opioid system and drug addiction]. *Ann Pharm Fr.* 2010 Jan ;68(1) :3-11.
- (65) Volkow ND., Morales M. The brain on drugs : from reward to addiction. *Cell.* 2015 ;162(4) :712–725.
- (66) American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., Text Revision)*. Washington, DC : Author.
- (67) Organisation mondiale de la santé, *Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement, 10e édition (cim-10), 1 vol., Paris, Masson, 1993.*
- (68) American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- (69) Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder : Current understanding and approaches to management. Joseph V. Pergolizzi Jr MD, Robert B. Raffa PhD, Melanie H. Rosenblatt MD.
- (70) Tramadol Withdrawal Symptoms, Timeline & Detox Treatment Wendy Manwarren Generes Scot Thomas, MD.
- (71) <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/addictions/suivi>
- (72) <https://www.prescrire.org/fr/3/31/63844/0/NewsDetails.aspx>
- (73) <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-etla-dependance/%E2%80%8BBlamethadone>
- (74) Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage, Afssaps, octobre 2011.

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation
Le Directeur d'U.F.R.

RÉSUMÉ :

Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol a été réduite de douze mois à seulement trois mois. Cette mesure a pour but de limiter le mésusage ainsi que les risques de dépendance. Cependant, lors de mes délivrances j'ai souvent constaté un manque de connaissances voire une ignorance des risques inhérents à la consommation du tramadol chez un certain nombre de patients. J'ai donc cherché à en savoir plus en réalisant une étude au sein de la Pharmacie du Vidourle à Lunel, localisée dans le département de l'Hérault en France. Après avoir décrit l'arsenal thérapeutique antalgique et l'évolution du tramadol en France sur ces dernières années, nous analyserons les résultats obtenus lors de l'étude.

ASSESSMENT OF KNOWLEDGE ON TRAMADOL AMONG PATIENTS OF A PHARMACY IN THE DEPARTMENT OF HERAULT IN FRANCE.

MOTS-CLÉS :

Tramadol, opioïde, dépendance, addiction, trouble lié à l'usage, antalgique, douleur.

