



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Prescription de Tramadol chez les patients âgés hospitalisés

Présentée et soutenue publiquement le 8 Mars 2017 à 18h
au Pôle Formation

Par Sophie de Courrèges d'Ustou - Lampe

JURY

Président :

Monsieur le Professeur PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BEUSCART

Monsieur le Professeur DECAUDIN

Monsieur le Docteur CALAFIORE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur BEUSCART

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

IM	Interaction Médicamenteuse
EI	Effet Indésirable
AMM	Autorisation de mise sur le marché
IASD	Association internationale de l'étude de la douleur
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
HAS	Haute Autorité de Santé
EVA	Échelle Visuelle Analogique
AINS	Anti-inflammatoires non Stéroïdiens
IRS-NA	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
IMAO	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CIM-10	Classification Internationale des Maladies 10eme révision
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
ATC	Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

Table des matières

Résumé.....	1
Contexte de L'étude.....	3
I. La douleur chez la personne âgée.....	3
A. Définitions, physiopathologie.....	3
B. Épidémiologie.....	5
1. Prévalence.....	5
2. Principales causes de la douleur chez la personne âgée.....	6
C. Conséquences de la douleur chez la personne âgée.....	6
D. Un enjeu de santé publique.....	7
E. Évaluation.....	8
F. Recommandations de prise en charge.....	9
1. Médicamenteuse.....	9
2. Non médicamenteuse.....	12
II. LE TRAMADOL.....	13
A. Propriétés pharmacologiques.....	13
B. Données de la littérature sur tolérance et efficacité chez la personne âgée.....	14
III. Polymédication chez la personne âgée et projet PSIP.....	16
A. Personne âgée et polymédication.....	16
B. Etude PSIP et outil Scorecards.....	17
C. Objectifs de l'étude.....	18
Introduction.....	20
Matériel et Méthodes.....	22
I. Base de données.....	22
II. La détection automatique des prescriptions d'antalgiques.....	23
III. Les IM cliniquement significatives impliquant le tramadol.....	23
IV. Détection des EI digestifs potentiellement associés au tramadol.....	24
V. Analyse statistique.....	25
Résultats.....	26
I. Population étudiée et administration d'antalgiques.....	26
II. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant le tramadol.....	28
III. EI digestifs liés à l'administration de tramadol.....	29
Discussion.....	30
Conclusion.....	34
Références bibliographiques.....	35
Annexes.....	40
I. Annexe 1 : Codes ATC utilisés pour la détection des antalgiques.....	40
II. Annexe 2 : Codes ATC utilisés pour la détection des IM.....	41
III. Annexe 3 : figure 1 : Algorithme de Kramer.....	42

RÉSUMÉ

Introduction : Le Tramadol est souvent utilisé dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez les patients âgés, mais il existe peu de données sur sa sécurité d'emploi en pratique chez ces patients. L'objectif de cette étude était de décrire les prescriptions de Tramadol chez les patients âgés hospitalisés, en insistant sur les interactions médicamenteuses (IM) cliniquement significatives et les effets indésirables (EI) digestifs.

Méthodes : A partir des données médicales informatisées d'un hôpital général français, nous avons extrait des informations concernant des patients âgés de 75 ans et plus hospitalisés entre 2011 et 2013. Les prescriptions d'antalgiques étaient automatiquement détectées chez ces patients de 75 ans et plus. Les IM cliniquement significatives impliquant le tramadol ont été détectées selon l'Autorisation de mise sur le Marché (AMM) française. Les EI digestifs ont été indirectement repérés par l'administration d'un laxatif ou d'un antiémétique suivant l'administration de tramadol.

Résultats : 7,362 séjours hospitaliers ont été inclus avec un âge moyen de 83,8 +/- 5,3 ans. Une administration de tramadol a été identifiée dans 16,2% (n= 1,092) des séjours des patients de 75 ans et plus et représentait 83,4 % de l'administration des antalgiques de palier 2 (n= 1,309). Les IM impliquant le tramadol étaient fréquentes (n= 567 ; 51,9 % des administrations de tramadol). Cependant, très peu d'IM (n=11 ; 1,0%) impliquant le tramadol concernaient des IM contre-indiquées ou à éviter. La plupart des IM étaient liées à des associations aux

benzodiazépines ou à des médicaments abaissant le seuil épileptogène. D'après l'algorithme de Kramer, 322 EI digestifs sont survenus parmi 27,0 % (295) des 1,092 séjours avec administration de tramadol.

Conclusion : Le tramadol est fréquemment administré chez les patients âgés hospitalisés et est associé à des EI digestifs dans plus d'une administration sur quatre.

CONTEXTE DE L'ÉTUDE

I. La douleur chez la personne âgée

A. Définitions, physiopathologie

La douleur est définie par l'association internationale de l'étude sur la douleur (IASD) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion. » (1) Il s'agit d'un phénomène subjectif, associant une dimension sensorielle et psychologique, le vécu et la tolérance d'une douleur pouvant être totalement différents d'un patient à un autre.

La perception physique de la douleur est gérée par un système sensoriel dont un des rôles est de maintenir l'intégrité corporelle. Son activation se fait par l'intermédiaire de la stimulation de nocicepteurs périphériques permettant ensuite l'intégration de l'influx douloureux au niveau du système nerveux central.

Classiquement, les douleurs sont classées en plusieurs types (1):

Les douleurs nociceptives : elles sont liées à l'activation des voies de la douleur par stimulation des nocicepteurs périphériques par une lésion tissulaire. Elles correspondent au fonctionnement normal du système nerveux. Ce type de douleur peut être d'origine mécanique ou inflammatoire et répond habituellement aux

antalgiques classiques des trois paliers de l' Organisation Mondiale de la Santé (OMS) .

Les douleurs neuropathiques : elles sont liées à une lésion du système nerveux central ou périphérique entraînant des anomalies de transmission et d'intégration des signaux douloureux au niveau des voies nerveuses. Elles surviennent en l'absence de stimulation des nocicepteurs périphériques et répondent mal aux antalgiques classiques des trois paliers de l'OMS.

Les douleurs mixtes, intégrant une part nociceptive et une part neuropathique.

Les douleurs psychogènes, sans substrat organique.

A ces quatre types de douleurs, la société française d'étude et de traitement de la douleur distingue également (2):

La douleur aiguë : elle est secondaire à une atteinte tissulaire brutale et elle joue un rôle de signal d'alarme qui informe l'organisme d'un danger pour son intégrité. Celui-ci peut alors mettre en place des réponses adaptées dans le but d'en supprimer la cause et d'en limiter les conséquences.

La douleur chronique : « La douleur chronique ou syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au

traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient. » (définition de la Haute Autorité de santé (HAS) ; (3)). Lorsque la douleur devient chronique, elle n'est plus un mécanisme d'alarme justifié et devient pathologique, une maladie à part entière.

La douleur procédurale, induite par les soins.

B.Épidémiologie

1.Prévalence

La prévalence de la douleur dans la population générale est estimée à 17% (4). En pratique de médecine générale, la douleur concernerait même jusqu'à 74 % des consultations (5). Les personnes âgées sont particulièrement concernées. De nombreuses études s'accordent sur une prévalence importante de la douleur dans cette population, estimée à 52,8% chez les 60 ans et plus (6), 62% chez les 75 ans et plus (7), 49,3% chez les 75-89 ans et 53,3% chez les 90 ans et plus (8).

Les différences retrouvées s'expliquent en partie par les différentes définitions utilisées pour la douleur chronique, les différentes populations étudiées, ainsi que par la difficile évaluation de cette douleur au caractère très subjectif. De plus, ces études chez la personne âgée s'intéressaient essentiellement à la douleur chronique pathologique.

2.Principales causes de la douleur chez la personne âgée

Il existe peu de données sur les causes de douleurs chez la personne âgée, notamment parce que plusieurs définitions de la douleur peuvent être utilisées et parce que les douleurs d'origine cancéreuse sont régulièrement mises à part.

Les localisations les plus fréquemment rapportées sont articulaires, principalement au niveau des membres inférieurs et du rachis lombaire (34,5% et 29,5% des cas), les céphalées et cervicalgies (16,2%) sont également répandues, ainsi que et les douleurs localisées aux épaules et membres supérieurs (10% des cas) (6–9). Cependant, les pathologies à l'origine de ces douleurs sont rarement décrites. Les douleurs d'origine arthrosique représenteraient un tiers des douleurs chroniques (7).

C.Conséquences de la douleur chez la personne âgée

Les conséquences de la douleur chez les patients âgés sont graves et multiples.

Sur le plan thymique, la douleur chronique serait responsable d'une symptomatologie dépressive chez 30,2% des patients âgés, contre 18% dans la population générale et 8% des patients ne présentant pas de douleur chronique. Elle est également une importante source d'anxiété et de troubles du sommeil. Anxiété et dépression confondues concerneraient même 58% des patients âgés souffrant de douleur chronique (10–14).

Sur le plan physique, la douleur augmente surtout le risque de perte d'indépendance fonctionnelle des personnes âgées souffrant de douleurs chroniques (15), ainsi que le risque de chute dont les conséquences sont parfois catastrophiques chez les séniors.

Ces retentissements physiques et psychiques ont un impact sur la vie sociale des patients âgés. Il a été retrouvé une relation significative entre la sévérité de la douleur et la diminution de la qualité de vie (13) et une limitation de la participation aux activités de la vie quotidienne et des capacités globales.

D.Un enjeu de santé publique

Considérée comme un des marqueurs de la qualité d'un système de santé, la douleur et sa prise en charge représentent de véritables enjeux de santé publique. De plus, du fait de sa prévalence élevée, elle représente un coût majeur de façon directe en termes de soins de la douleur, mais aussi de façon indirecte via ses conséquences physiques, psychiques et sociales.

Sur le plan législatif, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. La lutte contre la douleur est également une priorité de santé publique inscrite dans la loi de santé publique de 2004.

Article L. 1110-5 du code de la santé publique : « ... toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte ... » ;

E.Évaluation

L'évaluation de la douleur est donc une étape incontournable de la prise en charge appropriée de la douleur afin de la dépister, la reconnaître et la quantifier.

Comme nous l'avons vu, la douleur étant un phénomène subjectif très variable d'un patient à un autre, son évaluation est difficile et s'appuie sur des échelles et des questionnaires validés.

On distingue 2 principaux modes d'évaluation :

- l'auto-évaluation, lorsque le patient est capable de communiquer,
- l'hétéro-évaluation , qui permet l'évaluation par le soignant en cas de difficultés pour le patient de s'exprimer (enfants, troubles cognitifs, handicap...).

Certains outils ont été développés de façon spécifique pour les douleurs neuropathiques ou certaines étiologies particulières (fibromyalgies, migraines...).

Chez la personne âgée, les outils les plus fréquemment utilisés sont :

- en auto évaluation : l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique ou l'échelle verbale simple,

-
- en hétéro-évaluation, des outils spécifiquement dédiés à cette population : ALGOPLUS® ou l'échelle comportementale pour les douleurs aiguës, l'échelle DOLOPLUS® pour les douleurs chroniques.

F.Recommandations de prise en charge

1.Médicamenteuse

Pour les douleurs nociceptives, le projet “Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour”, développé par la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, s'appuyant sur les recommandations de l'OMS publiées en 1986 ainsi que sur une revue de la littérature peut être utilisé comme référence. (16)

Il reprend la stratégie proposée par l'OMS pour la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception, qui repose sur 5 règles :

- prescription par voie orale
- prescriptions à intervalles réguliers
- prescription en respectant l'échelle de l'OMS à 3 niveaux
- prescription personnalisée
- prescription avec un soucis constant du détail.

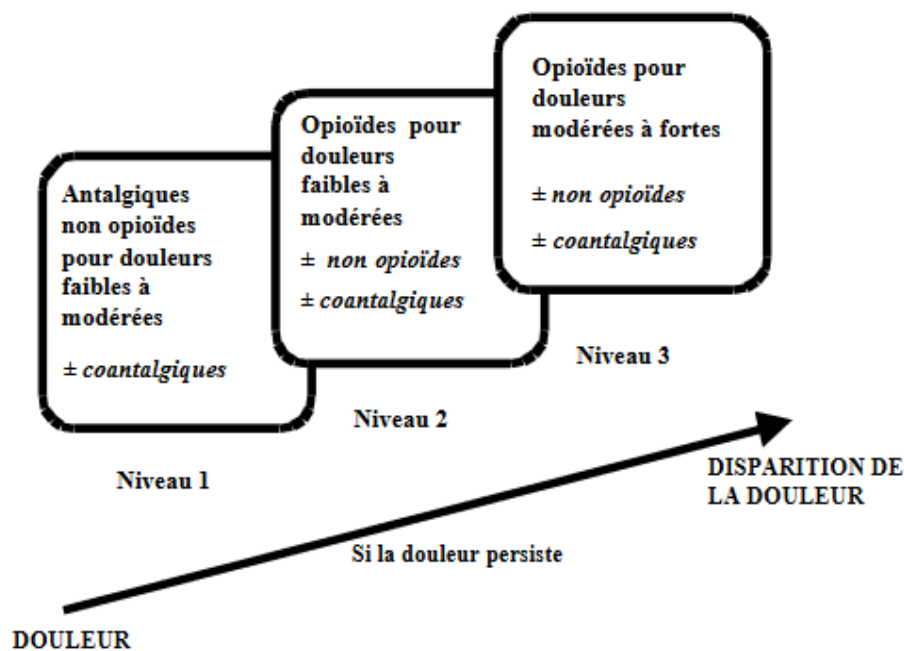
L'utilisation des différentes classes d'antalgiques se fait en fonction de l'intensité de la douleur, mesurée grâce aux outils validés disponibles, notamment l'EVA.

Si l'EVA est inférieure ou égale à 3/10 : utilisation des antalgiques de palier 1 de l'OMS , c'est à dire non opioïdes : paracétamol.

Pour une EVA comprise entre 3 et 7, utilisation des antalgiques de palier 2 de l'OMS, les opioïdes faibles qui sont : codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine et tramadol, plus ou moins associés au paracétamol.

Enfin, pour les douleurs avec une EVA supérieure à 7, on peut utiliser les antalgiques de palier 3, opioïdes forts : morphine, fentanyl, oxycodone ou hydromorphone, là encore, plus ou moins en association avec un palier 1.

On peut associer à chaque niveau de l'échelle un ou plusieurs traitements co-antalgique si besoin (Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), myorelaxants, anxiolytiques, corticoïdes...).



NB : La version originale de l'échelle O.M.S. est présentée sous la forme de marches d'escalier.

Il est important de réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement antalgique afin de l'adapter si besoin.

Pour les douleurs neuropathiques, dont la physiopathologie est très différente, sont utilisés en première intention les antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine et amitryptiline), la lidocaïne topique en cas de lésion focale ou la gabapentine. En cas d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance, on peut changer de classe ou en associer deux en seconde intention. En troisième intention, il est recommandé l'utilisation de morphine ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS-NA).

2.Non médicamenteuse

La douleur étant un phénomène complexe associant une dimension psychologique et sensorielle, de nombreuses techniques non médicamenteuses peuvent être utilisées avec succès, seule ou en association avec les thérapeutiques médicamenteuses.

Le développement des moyens non pharmacologiques est d'ailleurs un des axes du plan de lutte contre la douleur de 2006-2010.

On peut par exemple citer :

- les traitements physiques : massages, kinésithérapie, phytothérapie...
- les méthodes psycho-corporelles ou comportementales : hypnose, relaxation, sophrologie, acupuncture, réflexologie, musicothérapie...
- enfin des techniques médicales ou chirurgicales : radiothérapie, infiltrations, interventions chirurgicales à visée antalgique...

C'est la prise en charge globale, pluridisciplinaire et de toutes les composantes de la douleur qui permettront une réponse la mieux adaptée à chaque patient.

II. LE TRAMADOL

A. Propriétés pharmacologiques

Le tramadol est un analgésique central dont l'efficacité est due à la synergie d'un effet opioïde (fixation sur les récepteurs opioïdes de type mu) et d'un effet monoaminergique central lié à une inhibition du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale.

Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7h chez le volontaire sain. 90% du tramadol est métabolisé, principalement au niveau du foie. Le tramadol et ses métabolites sont ensuite excrétés par voie rénale à 95%. Le reste étant éliminé dans les fèces.

La pharmacocinétique du tramadol n'est que très peu modifiée par l'âge du patient; chez le sujet de plus de 75 ans, la demi-vie serait légèrement augmentée. Une étude autrichienne montre que les concentrations sériques du tramadol et de ses métabolites ne sont pas modifiées de manière significative et que ses propriétés pharmacologiques restent les mêmes malgré le vieillissement (17). Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine : la demi vie est alors en moyenne de 12 heures. Chez l'insuffisant hépatique, la clairance du tramadol est diminuée en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Les contre-indications du tramadol sont peu nombreuses :

- hypersensibilité connue au tramadol ou aux opiacés
- intoxication aiguë ou surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central
- traitement simultané ou récent (arrêt de moins de 15 jours) par des Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- insuffisance respiratoire sévère
- insuffisance hépato-cellulaire sévère
- enfants de moins de 15 ans
- allaitement, si un traitement au long cours est nécessaire
- épilepsie non contrôlée par un traitement
- association avec la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine

Son profil semble donc permettre l'utilisation dans une large partie de la population gériatrique.

B.Données de la littérature sur tolérance et efficacité chez la personne âgée

Peu d'études ont été menées à propos du tramadol chez la personne âgée et leurs résultats sont divergents. La plupart s'intéressent essentiellement à l'association fixe tramadol-paracétamol.

En milieu ambulatoire, le tramadol serait utilisé seul ou en association chez 5,4 à 30% des patients âgés présentant des douleurs chroniques (18–20). Aucune donnée disponible sur ce chiffre en hospitalier n'a été retrouvée dans la littérature.

Toutes les études semblent s'accorder sur une efficacité significative du tramadol, indifféremment de l'âge (17,18). Ainsi l'association tramadol-paracétamol permettrait en moyenne une réduction de 3,1 points d'EVA et un soulagement significatif de la douleur chez 64,8% des patients (18). L'association tramadol-paracétamol serait supérieure en termes d'efficacité par rapport aux deux molécules utilisées seules (21).

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les mêmes : nausées, vomissements, vertiges, constipation, somnolence et malaises. Mais leur prévalence varie de façon très importante d'une étude à l'autre :

- allant de 4,5% d'effets indésirables rapportés (18)
- à des nausées chez 18,8 à 40% des patients
- des vomissements chez 13 à 20%
- des vertiges chez 11,6 à 18%
- et une constipation chez 4,3% d'entre eux. (17,21–23)

En revanche, bien que la tolérance semble variable d'une étude à l'autre, plusieurs études s'accordent sur le fait que la tolérance chez la personne âgée semble similaire à celle retrouvée dans la population générale (17,18,22).

III. Polymédication chez la personne âgée et projet PSIP

A. Personne âgée et polymédication

Il est important de rappeler que depuis plusieurs années, la part de la population âgée augmente de façon constante (24). Cette population se caractérise par une fragilité liée, d'une part aux modifications physiologiques inhérentes à l'âge, et d'autre part à la polyopathie, source d'une polymédication fréquente avec risque élevé d'effet indésirable lié aux médicaments (25,26).

En effet, le vieillissement s'accompagne entre autres d'une altération de la fonction rénale, et hépatique et par conséquent d'une diminution de la diffusion, de la distribution et surtout de l'élimination des médicaments (24).

A cela s'ajoute donc la polyopathie qui concernerait 62 % des patients de plus de 75 ans (26,27) entraînant une polymédication avec une consommation journalière moyenne de médicament évaluée à 3,6 chez les 65 ans et plus ; 8,3 chez les 75 ans et plus (24,25,28,29).

Il semblerait que les antalgiques soient une des principales classe thérapeutique responsable d'EI chez la personne âgée puisqu'ils représenteraient 15 % des EI, ces derniers étant principalement liées aux opioïdes (30).

B. Etude PSIP et outil Scorecards

Le projet PSIP (Patient Safety through Intelligent Procedures in medication) est un projet de recherche européen en informatique médicale et technologies de la santé coordonné par le CHRU de Lille, mené de janvier 2008 à septembre 2011 puis de 2011 à 2013 (PSIP-EVAL). Il se poursuit actuellement sous la forme du projet GERONTO-PSIP grâce à un financement de la Fédération de Recherche Médicale (FRM).

Ce projet a permis de développer des outils de détection automatisée d'effets indésirables médicamenteux dans de grandes bases de données hospitalières, afin de développer des outils d'aide à la décision médicale capables de prendre en compte les contextes à risque d'effets indésirables.

Les données ont été anonymisées et le projet a été accepté par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro d'autorisation 1487204 ainsi que par le Comité de Protection des personnes en janvier 2008.

L'outil Scorecards®, issu du projet PSIP, est une interface ergonomique de relecture experte de cas fournissant un ensemble de données informatisées comme les données administratives, les actes réalisés au cours du séjour, les diagnostics encodés selon la classification CIM 10 (31), les médicaments prescrits encodés selon la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), les résultats biologiques et les courriers de sortie . Il permet l'application de l'algorithme de Kramer développé et validé pour l'évaluation des EI médicamenteux (32).

C.Objectifs de l'étude

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation du tramadol chez la personne âgée, notamment en milieu hospitalier. Les données retrouvées concernant sa tolérance sont de plus très variables d'une étude à l'autre et ne permettent pas réellement de trancher sur sa sécurité d'emploi dans cette population fragile.

Les données disponibles grâce au projet PSIP nous permettent de décrire l'utilisation du tramadol en milieu hospitalier, grâce à des données concernant plus de 70 000 séjours, dont une grande partie concerne des patients de 75 ans et plus.

Les objectifs de l'étude étaient donc :

- de décrire la prescription du tramadol chez la personne âgée hospitalisée
- d'étudier les cas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives
- et la survenue des effets indésirables digestifs.

La rédaction du travail dans la partie suivante correspond à la traduction française du travail rédigé en anglais sous forme d'article.

INTRODUCTION

La douleur est un symptôme très fréquent chez les personnes âgées. La prise en charge inappropriée de cette douleur peut avoir des conséquences graves dans cette population, comme une diminution de la qualité de vie, une perte d'autonomie, une augmentation de la mortalité, une dépression, des chutes, une asthénie et des troubles du sommeil (33–37). Cependant, la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez la personne âgée peut être difficile. Le risque d'IM ou d'EI augmente avec l'âge, étant donné la plus grande prévalence de polypathologie et polymédication, ainsi que les modifications physiologiques liées à l'âge (19,38–41).

Le Paracétamol est l'antalgique de palier 1 le plus fréquemment utilisé chez les personnes âgées, en raison de sa sécurité d'emploi satisfaisante lorsque les précautions d'emploi et contre-indications sont respectées (41). Les AINS doivent être utilisés avec précaution en raison d'un risque majeur de toxicité rénale et gastro-intestinale ainsi que leur multiples contre-indications (42,43). Les antalgiques de palier 3 peuvent aussi être prescrit chez les patients âgés ; des études concernant l'utilisation et la sécurité d'emploi des opioïdes dans cette population ont permis la publication de recommandations de prescription pour la pratique et l'évitement des EI (42,44,45).

A l'inverse, l'utilisation des antalgiques de palier 2 chez les patients âgés a été moins bien étudiée. Quelques études ont rapportées que la sécurité d'emploi du tramadol était variable dans un cadre ambulatoire (17,18).

L'objectif de cette étude était de décrire la prescription de tramadol chez les patients âgés hospitalisés, en insistant sur les IM cliniquement significatives et les EI digestifs.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Base de données

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, observationnelle dans un hôpital général du nord de la France de 222 lits. Les données ont été recueillies entre janvier 2011 et décembre 2013. Les données de 45,012 séjours étaient disponibles et ont été anonymisées avant leur analyse. L'étude a été menée avec l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, N° 1487204) et du comité d'éthique local indépendant (janvier 2008).

Les données suivantes ont été renseignées dans la base de données : données démographiques et administratives ; données diagnostiques selon la Classification Internationale des Maladies 10eme révision (CIM-10) (31) ; les procédures diagnostiques et thérapeutiques selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) ; les traitements médicamenteux administrés selon la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC) (46) ; et les résultats biologiques selon la nomenclature de l' IUPAC (47) . Le nombre de médicaments administrés au patient la veille de la sortie était aussi extrait de la base de donnée. L'index de comorbidité de Charlson a été calculé en utilisant les codes ICD-10, comme proposé par Quan et al. (48) .

Le critère d'inclusion était un âge de 75 ans ou plus au moment de l'hospitalisation. Les critères d'exclusion étaient un manque d'information concernant l'administration des médicaments ou des résultats biologiques et un séjour de moins de 2 jours.

II. La détection automatique des prescriptions d'antalgiques

Tous les séjours hospitaliers comprenant au moins une administration d'antalgique ont été automatiquement détectés. Les antalgiques ont été classés d'après l'échelle de l'OMS : palier 1 (paracétamol et chlorhydrate de nefopam), palier 2 (codéine et tramadol) et palier 3 (opioïdes forts, à l'exception de ceux utilisés en anesthésie). Les AINS n'ont pas été inclus. La liste des codes ATC utilisés pour la détection des antalgiques est donnée en annexe (tableau 1).

III. Les IM cliniquement significatives impliquant le tramadol

Les associations du tramadol avec d'autres drogues d'intérêt ont été détectées automatiquement. Les interactions médicamenteuses ont été considérées comme cliniquement significatives si l'association avec le tramadol était contre-indiquée, déconseillée ou à prendre en compte d'après l'AMM française et le thésaurus ANSM. La liste des médicaments impliqués dans chacun de ces trois groupes est donnée avec la liste des codes ATC dans les annexes (tableau 2) .

IV. Détection des EI digestifs potentiellement associés au tramadol

Chaque séjour avec au moins une administration de tramadol a été relu par un médecin grâce à l'outil ADE-Scorecards (49). Cet outil a été développé dans le cadre du projet européen « Patient Safety Through Intelligent Procédures » (convention de subvention numéro 216130) (50). Il permet aux médecins de revoir des cas via une interface qui résume toutes les données disponibles pour chaque séjour : données administratives (âge, sexe, service hospitalier, durée du séjour, etc), résultats biologiques, données CIM-10, prescriptions médicamenteuses et lettres de sorties anonymisées par la « Fast and Simple De-Identification Method » (51).

Constipation et nausées/ vomissements sont des EI fréquemment observés au cours du traitement par tramadol (52). Ces EI digestifs ont été indirectement identifiés en détectant la prescription d'un laxatif ou d'un antiémétique suivant la prescription de tramadol. L'imputabilité du tramadol dans ces EI digestifs a été ensuite confirmée en utilisant l'algorithme de Kramer (32). Cet algorithme est une échelle validée pour l'évaluation des relations causales entre un médicament et un EI. Le score total est compris entre -7 et +7 et indique les catégories de probabilités suivantes : improbable (score inférieur à 0), possible (score entre 0 et 3), probable (score de 4 ou 5) ou certain (score de 6 ou 7). Nous avons considéré que la constipation était causée par le tramadol dans les cas avec un score de probable ou certain et qu'elle était associée au tramadol dans les cas avec un score possible.

Dans l'algorithme de Kramer, l'axe 2 prend en compte les causes alternatives possibles. L'alitement est connu pour favoriser la constipation. Cependant, les données concernant l'alitement (confinement au lit seulement vs confinement au fauteuil vs marche) n'étaient pas toujours disponibles. En l'absence de données fiables, l'alitement était considéré comme une alternative possible appliquée à chaque patient.

V. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par moyenne et déviation standard (SD) en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'espace interquartile (i.e. 25^{ème} et 75^{ème} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions sera vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et pourcentages.

RÉSULTATS

I. Population étudiée et administration d'antalgiques

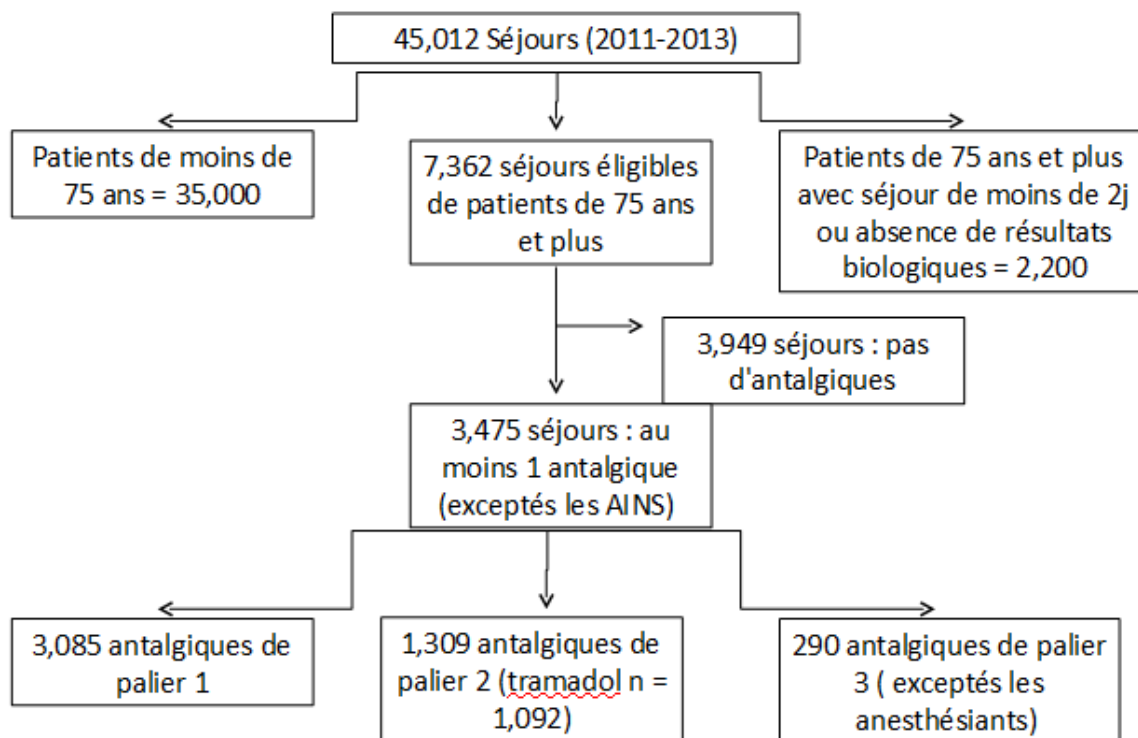
Un total de 7,362 séjours a été inclus dans l'étude, correspondant à 16,4 % des séjours dans cet hôpital au cours de la période étudiée. Les caractéristiques des séjours sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des séjours des patients âgés de 75 ans et plus

	Séjours (n= 7,342)
Âge (moyenne, (SD))	83.8 (5.3)
Sexe masculin, n(%)	2467 (33.5%)
Durée du séjour, en jours (moyenne, (SD))	10.4 (7,2)
Index de comorbidité de Charlson (moyenne, (SD))	1.6 (1.9)
Nombre de médicaments par jour et par patients (moyenne, (SD))	5.09 (2.6)

Les patients de ces séjours étaient très âgés (âge moyen : 84,3 ans). La répartition des séjours en fonction de l'administration d'antalgiques de palier 1, 2 ou 3 est présentée dans la figure 1.

Figure 1: Diagramme de flux décrivant la sélection de la population étudiée et la distribution des prescriptions d'antalgiques en fonction des paliers de l'OMS



L'administration d'antalgique était très fréquente et concernait 48,1 % (n= 3,544) des séjours inclus dans l'étude. L'administration des antalgiques de palier 1 représentait 88,8 % (n = 3,085) des séjours avec administration d'antalgique et correspondait principalement à des administrations de paracétamol (n= 3,080).

Les antalgiques de palier 2 étaient administrés dans 31,4%(n=1,309) des séjours avec administration d'antalgique. Le tramadol était l'antalgique de palier 2 le plus administré , représentant 83,4% (n= 1,092) de ces administrations. Il était associé au paracétamol dans 13,2% (n= 974) des cas. Le nefopam hydrochloride était peu fréquemment prescrit (n=92 ; 2,6%).

II. Interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant le tramadol

Un total de 567 IM cliniquement significatives a été détecté dans 38% (n= 415) des séjours avec administration de tramadol. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : IM cliniquement significatives impliquant le Tramadol

	Séjours avec tramadol (n=1092)
Associations contre-indiquées	
IMAO non sélectifs	0
IMAO sélectifs A	0
IMAO sélectifs B	0
Linézolide	6
Associations déconseillées	
Agonistes-antagonistes morphiniques	0
Naltrexone	0
Carbamazépine	5
Associations à prendre en compte	
Agonistes morphiniques hors anesthésiques, anti-tussifs morphiniques vrais et morphinique-like	44
Benzodiazépines	349
Barbituriques	7
ISRS	65
Venlafaxine	12
Médicaments abaissant le seuil épileptogène	79

Très peu étaient des IM contre-indiquées ou déconseillées. La plupart étaient des associations à prendre en compte avec surveillance spécifique et étaient

essentiellement liées à des associations aux benzodiazépines ou avec des médicaments abaissant le seuil épiléptogène.

III.El digestifs liés à l'administration de tramadol

322 El digestifs ont été identifiés dans 27% (n= 295) des 1092 séjours avec administration de tramadol. Il y avait 169 administrations concomitantes de laxatifs, 99 administrations concomitantes d'antiémétiques et 27 administrations de laxatif et d'antiémétiques concomitantes. D'après l'algorithme de Kramer, l'administration de tramadol était probablement responsable (score > ou = 4) de 14 (4,3%) des El digestifs et possiblement responsable de tout les autres El digestifs (n= 308 ; 95,7%).

DISCUSSION

Dans cette présente étude en milieu hospitalier, le tramadol était administré dans 16,2% des séjours totaux des patients âgés de 75 ans et plus et représentait 83,4% des administrations d'antalgiques de palier 2. En tout, des médicaments antalgiques étaient administrés dans presque 50 % des séjours de patient âgés de 75 ans et plus. Comme attendu, les antalgiques de palier 1 étaient les plus prescrits ; en accord avec les recommandations de l'OMS, ces médicaments constituant le traitement de première intention de la douleur. Le tramadol était le second antalgique le plus fréquemment prescrit en milieu hospitalier après le paracétamol. Ces résultats soulignent donc l'importance du tramadol dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur.

La prescription d'antalgique chez la personne âgée a été essentiellement étudiée en soin primaire. Dans deux grandes cohortes de patients âgés de 65 ans et plus présentant des douleurs chroniques, Landi et al. rapportaient que 6% des participants de leur étude avaient reçu un antalgique de palier 2 (33), et 5,4% des patients inclus dans l'étude de Won et al. avaient reçu du tramadol (19). Une étude plus récente en soins primaires en France montrait une prévalence de 30% des antalgiques de palier 2 chez les patients de 65 ans et plus souffrant de douleurs chroniques (20). Très peu de données sont disponibles sur les prescriptions d'antalgiques en milieu hospitalier, et les quelques données retrouvées concernent seulement les services de chirurgie ou d'urgence (53–57). La proportion de patients traités par tramadol ou autres antalgiques de palier 2 ne peut pas être clairement

individualisée dans ces études. Les autres descriptions de la prescription spécifique d'antalgique chez les personnes âgées se sont concentrées sur les patients institutionnalisés ou avec des pathologies particulières comme une démence (19,38,58,59) .

Notre étude confirme l'importance que le tramadol a gagné ces dernières années dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez les patients âgés, et étendu ces résultats. Nos résultats mettent en évidence les bonnes pratiques de prescription pour le tramadol, avec très peu d'associations contre-indiquées retrouvées. Cependant, les associations avec des médicaments potentiellement confusiogènes (principalement les benzodiazépines) étaient fréquentes et retrouvées dans presque un tiers des séjours. Ceci est probablement lié à la grande fréquence de prescription des benzodiazépines chez les patients âgés, particulièrement en France , où la prévalence est estimée à 32% (60). Nous avons également mis en évidence une grande fréquence des associations impliquant les médicaments abaissant le seuil épiléptogène. Puisque le tramadol est fréquemment prescrit, ces résultats suggèrent qu'une plus grande diffusion des IM cliniquement significatives impliquant le tramadol est nécessaire auprès des prescripteurs hospitaliers.

D'après l'algorithme de Kramer, dans notre étude, les EI digestifs liés au tramadol étaient confirmés dans un séjour sur quatre (27%) avec administration de tramadol. Cependant, la relation de causalité entre ces prescriptions de laxatifs ou antiémétiques et le tramadol était considérée comme probable dans seulement 4,3% des cas. Dans les autres cas, la relation de causalité était considérée seulement comme possible à cause de la nature multifactorielle de la constipation et des

nausées/vomissements. Nous avons appliqué l'algorithme de Kramer de manière conservatrice puisque l'alitement a été considéré comme une cause alternative possible dans tout les séjours avec constipation. La sécurité d'emploi sur le plan digestif du tramadol varie nettement d'une étude à une autre. L'incidence des EI digestifs rapportés chez les patients âgés est comprise entre 4,1% et 27% (18,61) . Mejad et al. ont étudié une cohorte en soin primaire de 2,663 patients âgés de 65 ans et plus souffrant de douleur modérée à sévère dans laquelle 4,4% des patients ont rapporté des EI digestifs (18). Dans une étude prospective des propriétés pharmacodynamiques du tramadol, Likar et al. ont rapporté 27% de nausées, vomissements ou constipation sur 100 patients et il été mis en évidence que l'incidence des EI ne variait pas en fonction de l'âge. Dans une cohorte de 353 patients en soin palliatif, nausées et vomissements survenaient chez 21,8% des patients (62). Aucune de ces études n'utilisait un algorithme d'arbitrage comme celui de Naranjo ou de Kramer pour confirmer ces EI. Nos résultats ont été générés par l'analyse de données issues d'un grand nombre de séjours hospitaliers. Le développement d'une interface informatique spécifique nous a permis de relire plus de 1000 séjours de patients âgés ayant reçu du tramadol (49,50) . Nos résultats donnent ainsi un aperçu fiable à l'échelle hospitalière de l'administration de tramadol et des EI digestifs liés chez les patients âgés hospitalisés.

Cependant, plusieurs limites doivent être soulignées. Il s'agissait d'une étude monocentrique dans un hôpital général du nord de la France, et les résultats reflètent peut être les habitudes particulières de prescription de nos cliniciens. Des études multicentriques dans d'autres pays et d'autres types d'hôpitaux sont maintenant nécessaires pour confirmer l'importance du tramadol dans la prise en charge de la

douleur chez les patients âgés hospitalisés. En outre, notre analyse était rétrospective et basée sur les données diagnostiques CIM-10. Beaucoup d'effets indésirables (comme le syndrome confusionnel ou les chutes) n'ont donc pas pu être analysés. Enfin, la détection de la constipation était basée sur la prescription de laxatif, comme dans une autre étude (63). Cela sous-estime probablement l'incidence de cet EI en ne détectant pas les cas où une prescription n'est pas nécessaire.

CONCLUSION

La moitié des séjours hospitaliers des patients âgés de 75 ans et plus est concernée par la prescription d'un médicament antalgique. Le tramadol est le second antalgique le plus fréquemment prescrit (après le paracétamol) en milieu hospitalier. Au vue de l'importance du tramadol dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez la personne âgée, des études prospective sur la sécurité d'emploi de ce médicament et les EI associés dans cette population à risque sont maintenant nécessaires. Sur la base de données collectées rétrospectivement, nos résultats mettent en évidence de bonnes pratiques de prescription pour le tramadol, mais suggèrent que les EI digestifs sont fréquents avec le tramadol.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-226.
2. La douleur Aiguë [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: /la-douleur-aigue
3. Haute Autorité de Santé - Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient
4. Eschalier A, Mick G, Perrot S, Poulain P, Serrie A, Langley P, et al. Prévalence et caractéristiques de la douleur et des patients douloureux en France : résultats de l'étude épidémiologique National Health and Wellness Survey réalisée auprès de 15 000 personnes adultes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* févr 2013;14(1):4-15.
5. Mak S-L. L'importance de la douleur en consultation de médecine générale: Etude de ses caractéristiques démographiques, de sa typologie et des traitements antalgiques prescrits, associés à son évolution dans l'observatoire de médecine générale entre 1994 et 2010 [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines; 2014.
6. Pereira LV, de Vasconcelos PP, Souza LAF, Pereira G de A, Nakatani AYK, Bachion MM. Prevalence and intensity of chronic pain and self-perceived health among elderly people: a population-based study. *Rev Lat Am Enfermagem.* août 2014;22(4):662-9.
7. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet Lond Engl.* 9 oct 1999;354(9186):1248-52.
8. Jakobsson U. The epidemiology of chronic pain in a general population: results of a survey in southern Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(5):421-9.
9. Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med.* août 2001;17(3):417-431, v.
10. Magni G, Caldieron C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population. An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination Survey data. *Pain.* déc 1990;43(3):299-307.
11. Réthelyi JM, Berghammer R, Kopp MS. Comorbidity of pain-associated disability and depressive symptoms in connection with sociodemographic variables: results from a cross-sectional epidemiological survey in Hungary. *Pain.* août 2001;93(2):115-21.

12. Casten RJ, Parmelee PA, Kleban MH, Lawton MP, Katz IR. The relationships among anxiety, depression, and pain in a geriatric institutionalized sample. *Pain*. mai 1995;61(2):271-6.
13. Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK, Sjøgren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain*. déc 1997;73(3):393-400.
14. Ross MM, Crook J. Elderly recipients of home nursing services: pain, disability and functional competence. *J Adv Nurs*. juin 1998;27(6):1117-26.
15. Empirical evidence of the association between the presence of musculoskeletal pain and physical disability in community-dwelling senior citizens. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Empirical+evidence+of+the+association+between+the+presence+of+musculoskeletal+pain+and+physical+disability+in+community-dwelling+senior+citizens.+Pain.+1998%3B+75%3A+229%E2%80%93235>
16. Krakowski I, Theobald S, Balp L, Bonnefoi M-P, Chvetzoff G, Collard O, et al. [Standards, options and recommendations for the use of medical analgesics for the treatment of pain arising from excess nociception in adults with cancer (update 2002)]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2002;89(12):1067-74.
17. Likar R, Wittels M, Molnar M, Kager I, Ziervogel G, Sittl R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: A prospective, age-group-controlled study. *Clin Ther*. déc 2006;28(12):2022-39.
18. Mejjad O, Serrie A, Ganry H. Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol-tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: a post-marketing study in general practice. *Curr Med Res Opin*. 14 mars 2011;27(5):1013-20.
19. Won AB, Lapane KL, Vallow S, Schein J, Morris JN, Lipsitz LA. Persistent Nonmalignant Pain and Analgesic Prescribing Patterns in Elderly Nursing Home Residents. *J Am Geriatr Soc*. 1 juin 2004;52(6):867-74.
20. Bertin P, Becquemont L, Corruble E, Derumeaux G, Falissard B, Hanon O, et al. The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and over in France: the S.AGES Cohort. Baseline data. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(8):681-6.
21. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2003;28:19-22.
22. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu S-C, Jordan D, Kamin M, on behalf of the CAPSS-105 Study Group. Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets for the Treatment of Pain Associated with Osteoarthritis Flare in an Elderly Patient Population: TRAMADOL/APAP FOR PAINFUL OA FLARE IN THE ELDERLY. *J Am Geriatr Soc*. mars 2004;52(3):374-80.
23. Imasogie NN, Singh S, Watson JT, Hurley D, Morley-Forster P. Ultra low-dose naloxone and tramadol/acetaminophen in elderly patients undergoing joint replacement surgery: A pilot study. *Pain Res Manag J Can Pain Soc*. avr 2009;14(2):103.

24. Merle L, Laroche M-L, Dantoine T, Charmes J-P. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging*. 2005;22(5):375-92.
25. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2014;70(5):575-81.
26. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 7 juill 2012;380(9836):37-43.
27. Rivas-Cobas PC, Ramírez-Duque N, Gómez Hernández M, García J, Agustí A, Vidal X, et al. [Characteristics of potentially inappropriate prescribing of drugs in elderly polypathological patients]. *Gac Sanit SESPAS*. 30 juill 2016;
28. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie Société*. 1 avr 2009;(103):13-27.
29. Beuscart J-B, Dupont C, Defebvre M-M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr*. nov 2014;59(3):630-5.
30. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging*. 1 août 2012;29(8):669-79.
31. WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) [Internet]. WHO. [cité 15 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>
32. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA*. 17 août 1979;242(7):623-32.
33. Landi F, Onder G, Cesari M, Gambassi G, Steel K, Russo A, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. *Arch Intern Med*. 2001;161(22):2721-4.
34. Jakobsson U, Klevsgård R, Westergren A, Hallberg IR. Old people in pain: A comparative study. *J Pain Symptom Manage*. 1 juill 2003;26(1):625-36.
35. Reyes-Gibby CC, Aday L, Cleeland C. Impact of pain on self-rated health in the community-dwelling older adults. *Pain*. janv 2002;95(1-2):75-82.
36. Andrews JS, Cenzer IS, Yelin E, Covinsky KE. Pain as a Risk Factor for Disability or Death. *J Am Geriatr Soc*. 1 avr 2013;61(4):583-9.
37. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM, et al. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA*. 25 nov 2009;302(20):2214-21.
38. Tse MMY, Ho SSK. Pain Management for Older Persons Living in Nursing Homes: A Pilot Study. *Pain Manag Nurs*. juin 2013;14(2):e10-21.
39. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized

-
- patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 15 avr 1998;279(15):1200-5.
40. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2004;57(1):6-14.
 41. Tracy B, Sean Morrison R. Pain Management in Older Adults. *Clin Ther*. nov 2013;35(11):1659-68.
 42. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*. déc 2012;10(6):331-42.
 43. Cavalieri TA. Management of pain in older adults. *J Am Osteopath Assoc*. mars 2005;105(3 Suppl 1):S12-17.
 44. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):273-8.
 45. Rolita L, Spegman A, Tang X, Cronstein BN. Greater number of narcotic analgesic prescriptions for osteoarthritis is associated with falls and fractures in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. mars 2013;61(3):335-40.
 46. WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) [Internet]. WHO. [cité 10 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>
 47. IUPAC. International Union of Pure and Applied Chemistry [Internet]. [cité 2015 avr 9].
 48. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2011;173(6):676-82.
 49. Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inform*. 2011;166:169-79.
 50. Beuscart R, McNair P, Darmoni SJ, Koutkia V, Maglaveras N, Beuscart-Zephir M-C, et al. Patient safety: detection and prevention of adverse drug events. *Stud Health Technol Inform*. 2009;150:968-71.
 51. Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int J Med Inf*. avr 2014;83(4):303-12.
 52. Sweetman SC. *Martindale: the complete drug reference*. London; Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
 53. Jones JS, Johnson K, McNinch M. Age as a risk factor for inadequate emergency department analgesia. *Am J Emerg Med*. mars 1996;14(2):157-60.
 54. Niruban A, Biswas S, Willicombe SC, Myint PK. An audit on assessment and management of pain at the time of acute hospital admission in older people. *Int J Clin*

-
- Pract. 1 sept 2010;64(10):1453-7.
55. Platts-Mills TF, Esserman DA, Brown DL, Bortsov AV, Sloane PD, McLean SA. Older US Emergency Department Patients Are Less Likely to Receive Pain Medication Than Younger Patients: Results From a National Survey. *Ann Emerg Med.* août 2012;60(2):199-206.
 56. Rat P, Bonin-Guillaume S, Attard N, Gedou L. Pain management in the elderly admitted in the emergency department. *Rev Geriatr.* 2012;37(1):29-34.
 57. Iyer RG. Pain Documentation and Predictors of Analgesic Prescribing for Elderly Patients During Emergency Department Visits. *J Pain Symptom Manage.* févr 2011;41(2):367-73.
 58. Hanlon JT, Perera S, Sevick MA, Rodriguez KL, Jaffe EJ. Pain and Its Treatment in Older Nursing Home Hospice/Palliative Care Residents. *J Am Med Dir Assoc.* oct 2010;11(8):579-83.
 59. Haasum Y, Fastbom J, Fratiglioni L, Kåreholt I, Johnell K. Pain treatment in elderly persons with and without dementia: a population-based study of institutionalized and home-dwelling elderly. *Drugs Aging.* 1 avr 2011;28(4):283-93.
 60. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol.* août 2001;57(5):419-25.
 61. Likar R, Wittels M, Molnar M, Kager I, Ziervogel G, Sittl R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: A prospective, age-group-controlled study. *Clin Ther.* déc 2006;28(12):2022-39.
 62. Husic S, Izic S, Matic S, Sukalo A. Efficacy and safety of a fixed combination of tramadol and paracetamol (acetaminophen) as pain therapy within palliative medicine. *Mater Socio-Medica.* févr 2015;27(1):42-7.
 63. Gnjjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Naganathan V, Abernethy DR, et al. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2009;68(1):97-105.

ANNEXES

I. Annexe 1 : Codes ATC utilisés pour la détection des antalgiques

	Liste des codes ATC utilisés
antalgiques de palier 1	N02BE, N02BE01, N02BE03, N02BE04, N02BE05, N02BE51, N02BE53, N02BE54, N02BE71, N02BE73, N02BE74, N02BG06
antalgiques de palier 2	N02AA59, N02AA79, N02AX02, N02AX52, R05DA04, N02AC54
antalgiques de palier 3	A07DA52, N02A, N02AA, N02AA01, N02AA02, N02AA03, N02AA04, N02AA05, N02AA08, N02AA09, N02AA10, N02AA51, N02AB, N02AB01, N02AB02, N02AB03, N02AB52, N02AB72, N02AC, N02AC01, N02AD, N02AD01, N02AD02, N02AE, N02AF, N02AF01, N02AF02, N02AG, N02AG01, N02AG02, N02AG03, N02AG04
linézolide	J01XX08
barbituriques	N01AF, N01AF01, N01AF02, N01AF03, N01AG, N01AG01, N03AA, N03AA01, N03AA02, N03AA03, N03AA04, N03AA30, N05CA, N05CA01, N05CA02, N05CA03, N05CA04, N05CA05, N05CA06, N05CA07, N05CA08, N05CA09, N05CA10, N05CA11, N05CA12, N05CA15, N05CA16, N05CA19, N05CA20, N05CA21, N05CA22, N05CA24, N05CB, N05CB01, N05CB02
benzodiazépines	M03BX07, N03AE01, N05BA, N05BA01, N05BA02, N05BA03, N05BA04, N05BA05, N05BA06, N05BA07, N05BA08, N05BA09, N05BA10, N05BA11, N05BA12, N05BA13, N05BA14, N05BA15, N05BA16, N05BA17, N05BA18, N05BA19, N05BA21, N05BA22, N05BA23, N05BA56, N05CD, N05CD01, N05CD02, N05CD03, N05CD04, N05CD05, N05CD06, N05CD07, N05CD08, N05CD09, N05CD10, N05CD11, N05CD12, N05CD13, N05CF, N05CF01, N05CF02, N05CF03, N05CX01
carbamazépine	N03AF01
Inhibiteurs non-sélectifs de la monoamine oxidase	N06AF, N06AF01, N06AF02, N06AF03, N06AF04, N06AF05, N06AF06
iMAO sélectifs A	N06AG, N06AG02, N06AG03
iMAO sélectifs B	N04BD, N04BD01, N04BD02
naltrexone	N07BB04
antitussifs morphine-like	R05DA07, R05DA08, R05DA09
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	N06AB, N06AB02, N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06, N06AB07, N06AB08, N06AB09, N06AB10
venlafaxine	N06AX16, N06AX23
Médicaments abaissant le seuil épiléptogène	C01EB02, D04AA10, N01AX01, N05AA01, N05AA02, N05AA04, N05AA06, N05AA07, N05AB, N05AB02, N05AB03, N05AB06, N05AB08, N05AC01, N05AC04, N05AD01, N05AD02, N05AD05, N05AD08, N05AG03, N06AA01, N06AA02, N06AA04, N06AA05, N06AA06, N06AA10, N06AA12, N06AA16, N06AA17, N06AA21, N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06, N06AB08, N06AB10, N06CA01, N07BA02, P01BA01, P01BA02, P01BC02, P02CB, R03DA09, R06AD01, R06AD08, R06AE, V03AB05

II. Annexe 2 : Codes ATC utilisés pour la détection des IM

	séjours avec une prescription de TRAMADOL (n=1092)
association contre-indiquée	
IMAO non-sélectifs	0
IMAO sélectifs A	0
IMAO sélectifs B	0
Linézolide	6
association déconseillée	
Agonistes-antagonistes morphiniques	0
naltrexone	0
carbamazépine	5
association à prendre en compte	
autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like, antitussifs morphiniques vrais	15
benzodiazépines	349
barbituriques	7
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	27
venlafaxine	12
médicaments abaissant le seuil épileptogène	79

III. Annexe 3 : figure 1 : Algorithme de Kramer

	+1*	0	-1**
AXIS I	CM well accepted as ADR to the suspected drug	CM is not well known or the suspected drug is new	CM previously unreported as ADR to well known drug
AXIS II	(a) No good alternative candidate (score +2); or (b) Otherwise unexplained exacerbation or recurrence of underlying illness. (score +1)	Candidate(s) exist but no good ones	Good alternative candidate
AXIS III	Timing as expected for ADR for the suspected drug	Timing equivocal or nonassessable	Timing inconsistent for ADR for the suspected drug (score -2)
AXIS IV	Drug level or other data provide unequivocal evidence of overdose	Unobtained, unknown, equivocal level or other evidence of overdose	Drug level strongly against overdose
AXIS V	(a) CM improves suitably after dechallenge; or (b) Nature of CM prevents assessment of dechallenge for otherwise likely ADR	(a) CM improved, but degree or rate are unexpected; or (b) CM is treated by auxiliary maneuver	(a) CM improves without dechallenge; or (b) Potentially reversible CM fails to improve after dechallenge
AXIS VI	CM unequivocally recurs or exacerbates on rechallenge	(a) No rechallenge attempted; or (b) response of CM obscured by auxiliary maneuver	CM fails to recur or exacerbate on dechallenge

CM: Clinical Manifestation

* Except where noted as +2

** Except where noted as -2

AUTEUR : Nom : de Courrèges d'Ustou Lampe

Prénom : Sophie

Date de Soutenance : 8 Mars 2017

Titre de la Thèse : Prescription de tramadol chez les patients âgés hospitalisés

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : tramadol, patient âgé

Résumé :

Contexte : Le Tramadol est souvent utilisé dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez les patients âgés, mais il existe peu de données sur sa sécurité d'emploi en pratique chez ces patients. L'objectif de cette étude était de décrire les prescriptions de Tramadol chez les patients âgés hospitalisés, en insistant sur les interactions médicamenteuses (IM) cliniquement significatives et les effets indésirables (EI) digestifs.

Méthode : A partir des données médicales informatisées d'un hôpital général français, nous avons extrait des informations concernant des patients âgés de 75 ans et plus hospitalisés entre 2011 et 2013. Les prescriptions d'antalgiques étaient automatiquement détectées chez ces patients de 75 ans et plus. Les IM cliniquement significatives impliquant le tramadol ont été détectées selon l'Autorisation de mise sur le Marché (AMM) française. Les EI digestifs ont été indirectement repérés par l'administration d'un laxatif ou d'un antiémétique suivant l'administration de tramadol.

Résultats : 7,362 séjours hospitaliers ont été inclus avec un âge moyen de 83,8 +/- 5,3 ans. Une administration de tramadol a été identifiée dans 16,2% (n= 1,092) des séjours des patients de 75 ans et plus et représentait 83,4 % de l'administration des antalgiques de palier 2 (n= 1,309). Les IM impliquant le tramadol étaient fréquentes (n= 567 ; 51,9 % des administrations de tramadol). Cependant, très peu d'IM (n=11 ; 1,0%) impliquant le tramadol concernaient des IM contre-indiquées ou à éviter. La plupart des IM étaient liées à des associations aux benzodiazépines ou à des médicaments abaissant le seuil épiléptogène. D'après l'algorithme de Kramer, 322 EI digestifs sont survenus parmi 27,0 % (295) des 1,092 séjours avec administration de tramadol.

Conclusion : Le tramadol est fréquemment administré chez les patients âgés hospitalisés et est associé à des EI digestifs dans plus d'une administration sur quatre.

Composition du Jury :

Président : Pr François PUISIEUX

Assesseurs : Pr Régis BEUSCART, Pr Bertrand DECAUDIN, Dr Matthieu CALAFIORE, Dr Jean-Baptiste BEUSCART