

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 02 Février 2021
Par M GUESSAD ELIAS**

**Tramadol :
Bon usage et rôle du pharmacien
d'officine**

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry, Praticien Hospitalier, Groupe hospitalier Loos Haubourdin, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Professeur GRESSIER Bernard, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : RAJAN Jean-Paul, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine titulaire de la Pharmacie RAJAN à Neuville-en-Ferrain



Faculté de Pharmacie de Lille

du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique

M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale

M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, **le Professeur Bernard GRESSIER**, pour ses conseils avisés et pour le temps qu'il a consacré à diriger cette thèse.

J'aimerais également exprimer ma gratitude au **Professeur Thierry DINE** pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Je suis particulièrement reconnaissant envers le **Docteur Jean-Paul RAJAN** pour sa disponibilité et pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de ma thèse. Merci avant tout de m'avoir formé lors de mon stage de fin d'études et de continuer à ce jour.

Je remercie toutes les pharmacies (stage ou job) qui ont contribuées à faire le pharmacien que je suis aujourd'hui. J'ai eu la chance de toujours tomber sur de superbes équipes :

- **Pharmacie REBIER** : Merci à Mr et Mme REBIER, Maxime, Marine, Charlotte.
- **Pharmacie LUCIDARME** : Merci à Anne LUCIDARME pour son indéfectible confiance depuis de nombreuses années et pour ses encouragements.
- **Grande Pharmacie de Paris** : Merci à Mr FLORACK, Geoffrey, Florine, Sérine.
- **Pharmacie des 400 maisons** : Merci à Mr DEGROOTE, Daniel, Nawal, Khadija, Fanny, Manon, Marc, Bérangère, Céline, Maeva.
- **Pharmacie RAJAN** : Merci à Mr RAJAN, Clémence, Anaïs et Timothée.

Je souhaite adresser des remerciements spécifiques à ceux qui m'ont toujours accompagné depuis le début.

À la team Pharma : Ali, Hakim, Mahdi, Antoine V et Antoine A, Marc Antoine, Mehdi et pleins d'autres.

À mes amis extérieurs : Merci à Clément, Hugo, Daniel, Nassim, Lyes, Mehdi, Rayhan et à ceux que j'ai oublié...

À ma famille : Vous m'avez permis de rester concentré sur l'achèvement de ce travail notamment en me posant cette question stressante de manière récurrente « quand est-ce que tu la soutiens, cette thèse ? ». Merci à Cédric, Sylvie, Yann, Nathalie,

Pauline, Céline, Kader, Justine, Lilou, Maxime, Lili, Théo, Elias, Salomé, Mamidine, Papi et Mami Zohra, Bilel, Ali, Célia, Leïne, Moulkir, Najia, Bébé, Keira... (j'arrête là sinon ma thèse fera 200 pages)

Cette thèse est dédiée :

À mon épouse : Ces quelques mots ne sauront pas illustrer tout ce que je ressens. Mais merci de m'avoir aidé pour cette thèse, sans toi je ne l'aurai jamais finie. Merci également de me l'avoir corrigé. Tu es celle qui me donne envie d'avancer et qui me permet de me surpasser.

À mon fils : Car tu pourras te la raconter à l'école en disant que ton père est docteur. Tu es là depuis quelques mois et tu remplis nos journées de bonheur. Le meilleur reste à venir pour construire notre petite famille avec ta mère. Un gros bisou mon fils et dorénavant tu m'appelleras Docteur Papa.

À mon père, ma mère et ma sœur : Merci tout simplement pour tout. Car je ne serai pas l'homme que je suis sans vous. Vous m'avez toujours suivi dans mes projets et m'avez supporté et aidé tout au long de ces études. Vous êtes une source d'inspiration pour moi. Je suis fier de vous et par ce travail j'espère vous faire honneur.

Table des matières

I.	LE CONCEPT DE LA DOULEUR	21
A.	DEFINITION DE LA DOULEUR.....	21
B.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR	22
1.	<i>La douleur périphérique</i>	<i>23</i>
a)	Nocicepteurs	23
b)	Transmission de l'influx.....	24
c)	Substances algogènes	24
d)	Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone	26
2.	<i>De la périphérie à la moelle</i>	<i>26</i>
3.	<i>Les contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle.....</i>	<i>28</i>
a)	Le contrôle de la porte ou « <i>gate control</i> ».....	28
b)	Le système opioïde	29
4.	<i>Les voies ascendantes</i>	<i>30</i>
a)	Voie Lemniscale	30
b)	Voies « extralemniscals »	31
5.	<i>Les voies descendantes</i>	<i>33</i>
a)	Modulation supraspinale	34
b)	Modulation corticale	35
C.	LES DIFFERENTS TYPES DE DOULEURS	36
1.	<i>Les douleurs neuropathiques ou neurogènes.....</i>	<i>36</i>
a)	Origines, Symptômes et étiologies.....	36
b)	Pathologies en causes	36
c)	Médicaments principalement utilisés	37
2.	<i>Les douleurs « sine materia ».....</i>	<i>40</i>
3.	<i>Les douleurs par excès de nociception</i>	<i>40</i>
a)	Mécanismes	41
b)	Pathologies en cause.....	41
c)	Les traitements des douleurs par excès de nociceptions	41
D.	LES OUTILS D'EVALUATIONS DE LA DOULEUR.....	43
1.	<i>Les outils d'auto-évaluation</i>	<i>43</i>
2.	<i>Les outils d'hétéro-évaluation</i>	<i>45</i>
E.	RECOMMANDATIONS AFIN DE BIEN PRENDRE SON TRAITEMENT ANTIDOULEUR	46
II.	L'USAGE DU TRAMADOL.....	48
A.	ORIGINE DU TRAMADOL.....	48
1.	<i>Molécule de synthèse.....</i>	<i>48</i>
2.	<i>Une origine naturelle ?.....</i>	<i>48</i>
B.	STRUCTURE CHIMIQUE ET DERIVES	49
C.	PHARMACOLOGIE DU TRAMADOL.....	51
1.	<i>Pharmacodynamie</i>	<i>51</i>
a)	Effet sur le système opioïde.....	51

b)	Effet sur les monoamines.....	52
c)	Autres pistes de mécanismes.....	53
2.	<i>Pharmacocinétique du tramadol per os</i>	53
a)	Absorption	53
b)	Volume de distribution	53
c)	Métabolisme	54
d)	Voie d'élimination	56
D.	EFFICACITE.....	57
E.	TOLERANCE.....	58
F.	EFFETS INDESIRABLES	59
1.	<i>Autres pistes d'études d'effets indésirables probables</i>	60
G.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES.....	61
1.	<i>Effet sur le CYP2D6</i>	61
2.	<i>Interactions médicamenteuses</i>	61
3.	<i>Interactions alimentaires</i>	62
4.	<i>Contre-indications</i>	62
H.	GROSSESSE/ALLAITEMENT	63
I.	FORMULATION DU TRAMADOL A L'OFFICINE	64
1.	<i>Différentes formes disponibles</i>	64
2.	<i>Indications</i>	64
3.	<i>Posologie</i>	65
a)	Dosage 50 mg à libération immédiate	65
b)	Dosage 100mg, 150mg, 200 mg en forme libération prolongée	65
c)	Association tramadol/paracétamol.....	66
d)	Skudexum 75mg/25mg	67
e)	Topalgic forme buvable en goutte	68
J.	PRESCRIPTION DE TRAMADOL	69
1.	<i>Cas du Royaume-Uni</i>	71
K.	CHIFFRES ET ÉPIDÉMIOLOGIE	72
1.	<i>Généralités</i>	72
2.	<i>Les chiffres en Europe</i>	75
3.	<i>Focus sur le tramadol</i>	77
a)	Consommation globale	77
b)	Intoxications : toxidrome, prise en charge et chiffres.....	80
c)	Hospitalisations.....	84
d)	Pharmacodépendance-Addictovigilance.....	84
4.	<i>Usage problématique et Sevrage</i>	94
III.	ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	96
A.	RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LES OPIOÏDES.....	96
1.	<i>Plan Gouvernemental : Prévention des surdoses opioïdes</i>	96
2.	<i>Guide pratique de bon usage des antalgiques opioïdes</i>	97
B.	ACTIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE	97
1.	<i>Validité de l'ordonnance</i>	97

2.	<i>Bon usage et observance</i>	102
3.	<i>Identifier le risque de mésusage et d'intoxication.....</i>	106
4.	<i>Fiche pour accompagner le patient.....</i>	111

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médical

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

OMS : Organisation mondial de la santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

MOR: Mu Opioid Receptor

DOR: Delta Opioid Receptor

KOR: Kappa Opioid Receptor

GPCR: G Protein-Coupled Receptor

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteur mixte de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

INTRODUCTION

La douleur est un phénomène complexe, subjectif qui est conditionné par deux facteurs : la perception et la sensation. Il peut être difficile de les identifier et les quantifier convenablement.

Selon l'INSERM, 30% de la population serait atteinte de douleurs « chroniques », c'est-à-dire de douleur persistante au-delà de 3 mois, résistante au traitement et affectant la qualité de vie des patients. Selon la même étude, la douleur serait à l'origine de deux tiers des consultations médicales. (1) Devant ce constat, les prescripteurs tentent de trouver les traitements adaptés afin de soulager au mieux leurs patients.

Présent depuis 1997 en France, le tramadol, dérivé de la morphine, est un antalgique opioïde de palier 2 selon l'OMS. Il est indiqué pour les douleurs modérées à intenses. On y recourt ainsi après échec des antalgiques non opioïdes ; ou lorsque la douleur nécessite une prise en charge par un opioïde chez l'adulte et chez l'enfant (à partir de 3 ans) pour la forme en goutte.(2)

A l'origine, il était présenté comme un antidouleur efficace et a été largement prescrit en raison de son potentiel d'abus limité. Son fabricant présentait des effets indésirables opioïdes plus faibles que les autres opioïdes sur le marché.

Cependant, au fur et à mesure que les prescriptions augmentaient, les usages détournés l'étaient également.

Cette situation touche à la fois la France mais également d'autres pays. En effet, au Royaume-Uni, des médecins tirent la sonnette d'alarme par rapport aux prescriptions d'opioïde notamment avec l'augmentation de décès liés au tramadol.

Les USA ne sont pas en reste. Une véritable crise des opioïdes y fait rage. Pour éviter que cette crise ne s'exporte en Europe, il est conseillé au médecin d'avoir une prescription responsable d'opioïde. (3)

En France, la crise des opioïdes peut être évitée grâce à la législation des ordonnances stupéfiants pour les opioïdes dit « forts » comme la morphine ou l'oxycodone.

Toutefois, le tramadol a longtemps été exempt de restriction de prescription et ce n'est que récemment qu'un suivi s'est vu imposé. En effet, depuis l'arrêt de la commercialisation du Di-Antalvic et de ses dérivés en mars 2011(4), le tramadol a commencé à faire l'objet d'un suivi national d'addictovigilance instauré par l'ANSM. En effet, depuis 2011 les chiffres concernant le tramadol n'ont fait qu'augmenter.

Ce suivi permet de mettre en évidence via des enquêtes : la consommation, le profil des patients, de nouveaux effets indésirables, les hospitalisations, les intoxications, les détournements et décès liés à l'usage du tramadol. Cela a notamment permis de constater une augmentation de la consommation du tramadol qui en fait le premier antalgique opioïde faible en France.

Le pharmacien d'officine est confronté à cette hausse et est un maillage indispensable pour le bon usage de ce médicament. Il est le professionnel de santé qui va délivrer le médicament au patient. Il lui incombe par conséquent de s'assurer de la validité de l'ordonnance et de la pertinence de la prescription par rapport au patient. Il lui revient également de constater une probable surconsommation, voire même un usage non nécessaire.

Dans le cadre de cette mission, le pharmacien d'officine peut s'appuyer sur le dossier pharmaceutique, la dispensation adaptée, la communication interprofessionnelle...

Après avoir détaillé la physiopathologie de la douleur(I) et avoir présenté le tramadol, des statistiques viendront étayer les propos montrant qu'un abus, pouvant mener au décès, est de plus en plus courant (II).

Le pharmacien d'officine s'est vu attribuer un rôle prépondérant dans le bon usage du Tramadol (III).

I. Le concept de la douleur

A. Définition de la douleur

René DESCARTES, en 1664, fut le premier à avancer une théorie logique de la douleur. Il la définit comme « *la douleur n'est ni plus ni moins qu'un système d'alarme, dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle* ».

Pendant très longtemps, les cliniciens et les chercheurs ont considéré la douleur comme une sensation particulière qui témoigne d'un traumatisme ou d'une agression, ou n'apparaissant qu'après l'exercice d'un stimulus. Cette ébauche de définition ne tient pas compte des implications psycho-pathologiques inhérentes à toute douleur et notamment les facteurs culturels, les seuils de la douleur, les expériences, le comportement...(5)

En 1979, a été adoptée par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), la définition proposée par MERSKEY qui considère la douleur comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes* ». (1)

Cette définition intègre la dimension affective et émotionnelle à la dimension sensorielle. Elle rend compte de l'ensemble des mécanismes générateurs qui peuvent être d'origine physique ou psychologique.

La douleur est une réaction normale de défense : c'est une réaction logique de protection suite à une agression de l'organisme. C'est un phénomène naturel mais lorsque celui-ci est trop important, on peut avoir recours aux antalgiques.

Dans la douleur, il existe une part sensorielle et émotionnelle. La douleur n'est pas ressentie de la même façon entre deux individus vis-à-vis du même stimulus. La perception est variable. Cela est lié au fait que la totalité du système nerveux est mis en cause, en particulier les structures du cortex cérébral présentes aussi dans le contrôle des émotions, du stress, de l'aspect affectif...

La transmission de la douleur est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électro-physiologiques et neurochimiques qu'on peut décrire en 3 étapes :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission au niveau de la fibre périphérique nerveuse.
- Le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale et de la moelle épinière.
- L'intégration du message au niveau du cerveau : sensation douloureuse avec une composante émotionnelle et affective désagréable et une composante sensori-discriminative.

B. Physiopathologie de la douleur

(6)

Sous la peau, les muscles, les organes, différentes fibres vont à la fois transmettre des stimuli douloureux et des stimuli classiques non douloureux

L'influx douloureux est transmis par deux grandes voies :

- Les fibres A δ qui conduisent rapidement l'influx nerveux. Elles vont transmettre une douleur localisée, aiguë et intense qui ne dure pas.
- Les fibres C amyéliniques qui transmettent une douleur tardive et diffuse.

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons libres amyéliniques.

Les afférences primaires, de grosses fibres, fortement myélinisées A β répondent aux stimulations mécaniques modérées, comme le tact ou le toucher mais ne répondent pas aux stimulations nociceptives. Elles vont transmettre les informations de la vie courante. Elles arrivent dans la moelle et envoient les informations vers le cerveau pour transmettre des informations somesthésiques. Cela permet de reconnaître les objets par la palpation en l'occurrence. Ces fibres sont stimulées qu'il y ait ou non une douleur.

Ces différentes fibres sont organisées en plexus, arborisés dans les tissus cutanés, musculaires et les parois viscérales.

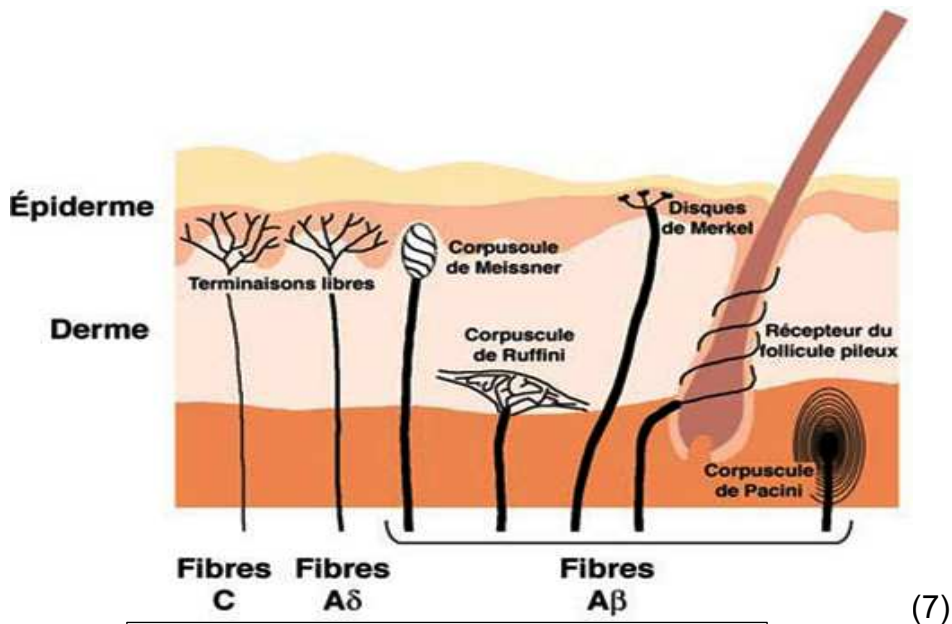


Fig1 : Les capteurs de la somesthésie.

1. La douleur périphérique

a) Nocicepteurs

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons libres amyéliniques.

Les nocicepteurs cutanés se présentent sous deux formes :

- Les mécano-nocicepteurs : activés par des stimulus douloureux mécaniques (pression, étirement). Ils se prolongent par les fibres A δ
- Les nocicepteurs polymodaux, activés par des stimulus mécaniques, chimiques, thermiques (>42°). Ils se prolongent par des fibres de type C.

Les nocicepteurs cutanés ont un seuil de réponse élevé, qui va nécessiter une stimulation intense. Il y aura une absence d'activité spontanée et une sensibilisation par une stimulation nociceptive répétée.

Des nocicepteurs profonds sont également présents au niveau de la capsule des organes pleins, le réseau musculaire des viscères creux, les parois vasculaires, les muscles striés et les structures péri articulaires. Ce sont aussi des mécanonocicepteurs activés par l'ischémie, la distension, la contraction.

b) Transmission de l'influx

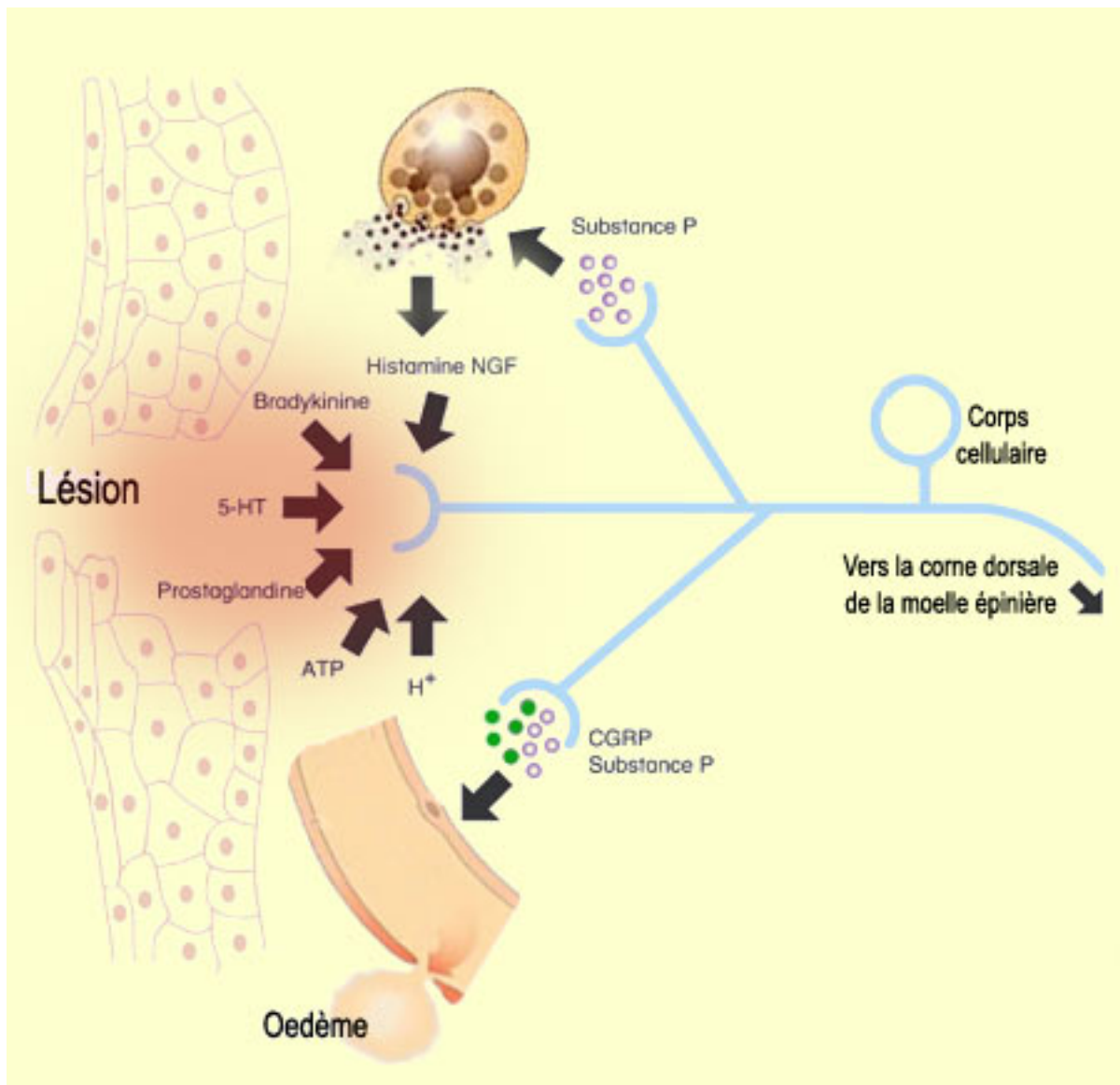
Suite à l'activation des nocicepteurs, l'influx est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par les fibres A δ , fibres de petit calibre faiblement myélinisées responsable de la douleur localisée et précise (exemple piquûre), et par les fibres C, fibres non myélinisées responsables de la douleur diffuse, mal localisée, tardive (exemple brûlure).

c) Substances algogènes

Lors d'une lésion ou d'une inflammation, la production d'un grand nombre de médiateurs va contribuer, directement ou pas, à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques. Ils sont libérés à partir de tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, mastocytes), des macrophages et à partir des terminaisons des fibres afférentes (comme la substance P)

On peut y distinguer notamment :

- La bradykinine : elle induit une cascade d'effets avec libération d'autres médiateurs, augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et chimotactisme leucocytaire
- Les prostaglandines : elles ne sont pas algogènes mais vont sensibiliser les nocicepteurs à l'action d'autres substances (abaissement du seuil d'activation). Elles sont des médiateurs de l'inflammation.
- L'histamine : elle vient de la dégranulation des mastocytes. Elle est prurigineuse puis douloureuse



(8) **Fig2** : Réaction inflammatoire suite à une lésion

d) Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone

Des mécanismes d'hyperalgésie peuvent amplifier le message nociceptif initial.

L'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés. Les substances libérées augmentent l'inflammation au niveau lésionnel. Elle se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs.

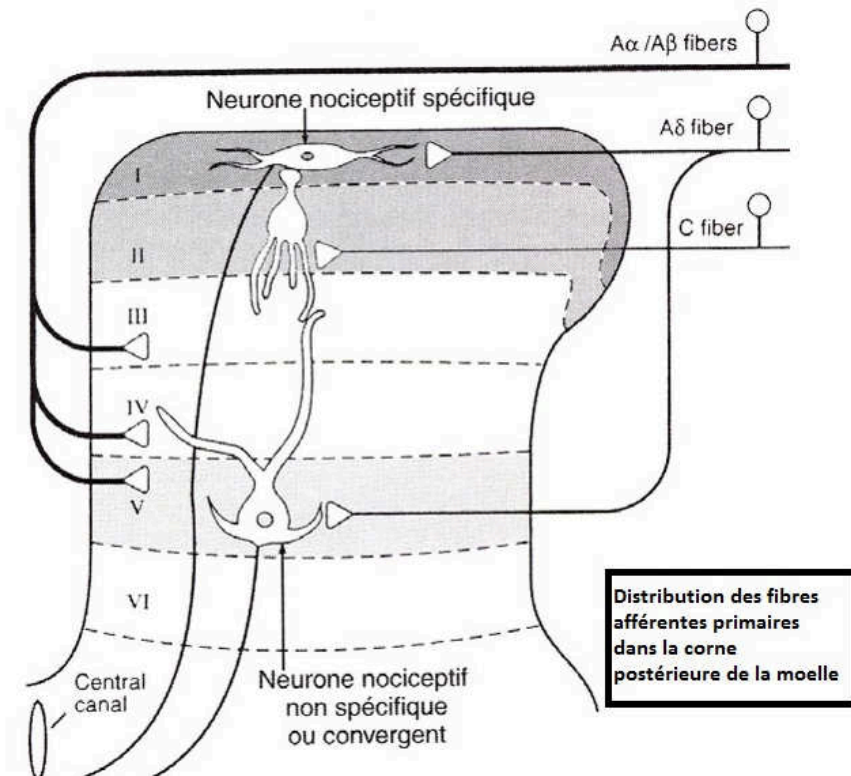
L'hyperalgésie secondaire concerne les tissus sains péri-lésionnels. Les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone. Ce réflexe correspond à la libération en périphérie des neuropeptides algogènes présent dans le ganglion rachidien. Ils sont libérés au niveau du site lésionnel ainsi qu'aux alentours de la lésion initiale et vont progressivement se diffuser aux tissus sains adjacents.

2. De la périphérie à la moelle

Les fibres afférentes primaires vont rejoindre la moelle épinière par les racines postérieures. Les fibres A δ et C se terminent dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière.

Le relais médullaire se fait alors avec deux types de neurones :

- Les neurones nociceptifs spécifiques ne véhiculent que des stimuli douloureux. Ils sont localisés dans les couches superficielles (I et II)
- Les neurones non nociceptifs non spécifiques ou « *convergent* » peuvent véhiculer à la fois des stimuli douloureux et non douloureux. Ils sont localisés dans la couche profonde. Ce neurone transporte les informations venant d'un champ récepteur cutané, viscéral et/ou musculaire.



(9)

Fig3 : Substance grise.

Les fibres A δ et C libèrent, au niveau de la corne dorsale, des peptides (substance P, somatostatine...) au niveau de l'espace synaptique ainsi que des acides aminés excitateurs (glutamate).

La substance P et le glutamate jouent un rôle dans la transmission du message nociceptif. Les différents récepteurs aux glutamates vont avoir des rôles particuliers. Ils pourront être impliqués dans la transmission excitatrice rapide ou d'activation plus lente. (10)

3. Les contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle

A ce niveau, 2 systèmes peuvent moduler la transmission de l'information douloureuse

a) Le contrôle de la porte ou « *gate control* »

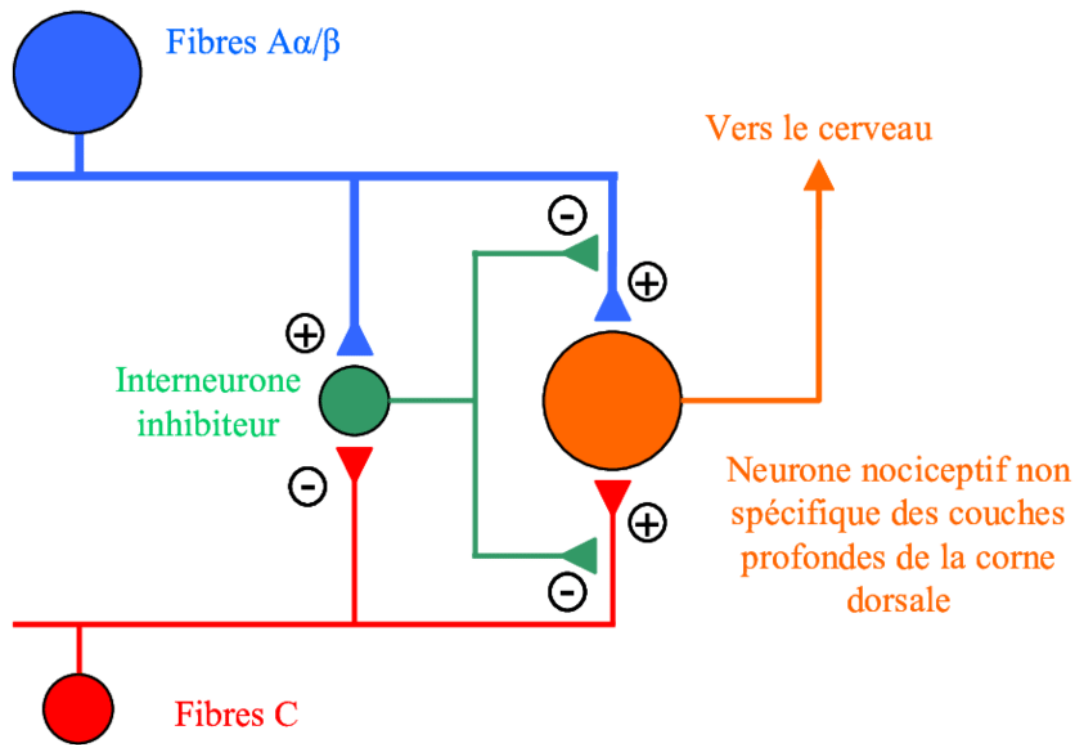
(11)

Cette théorie repose sur l'arrivée simultanée dans la corne postérieure de différents influx : les grosses fibres à gaine de myéline $A\alpha$ et β et les fibres plus petites qui transmettent l'influx douloureux.

L'activation des fibres de gros diamètres va activer des inter-neurones présents au niveau de la corne dorsale postérieure. Ces inter-neurones vont inhiber la transmission des influx nociceptifs.

Il y a une synapse activatrice entre les grosses fibres et cet inter-neurone, et une inhibitrice entre les petites fibres et cet inter-neurone. Tant que la stimulation n'est pas importante, les grosses fibres de gaine de myéline sont plus stimulées et plus rapides. Elles arrivent donc à inhiber l'influx douloureux via l'inter-neurone.

En permanence, il y a un équilibre entre la stimulation des grosses fibres somesthésiques et des petites fibres au seuil d'excitation plus élevé de transmission de la douleur. Quand cet équilibre est rompu, une petite stimulation périphérique est capable de stimuler le neurone final et déclenche la douleur.



(12)

Fig4 : Le contrôle de la porte ou « Gate control »

b) Le système opioïde

Les récepteurs pré et post synaptiques aux opioïdes sont répartis en 3 classes : μ , Δ et κ . Ils sont présents dans tout le système nerveux central et aussi en périphérie. Les agonistes aux récepteurs μ (Tramadol) bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques ou chimiques. Ces récepteurs sont distribués dans tout le SNC, notamment au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Les endorphines qui sont des peptides miment l'action du tramadol en se fixant sur les récepteurs aux opiacés.

(13)

4. Les voies ascendantes

Les faisceaux ascendants transmettent la douleur. On a une stimulation périphérique, la fibre arrive à la moelle épinière. Des interneurons établissent des connexions avec des neurones qui forment alors les faisceaux ascendants en direction du système nerveux central.

En majorité, les messages nociceptifs croisent la ligne médiane par la commissure grise antérieure après le relais de la corne postérieure.

Deux voies ascendantes sont impliquées dans la transmission de la douleur au niveau de l'étage supra-spinal

a) Voie Lemniscale

C'est la voie dite non douloureuse qui passe par le cordon postérieur. Cette voie transmet la sensibilité du tact fin et proprioceptive consciente. Il est question des fibres myélinisées de gros calibres (A β). Ces fibres arrivent dans la moelle épinière par son contingent médian.

La fibre ascendante fait ensuite synapse avec un deuxième neurone au niveau du bulbe rachidien du tronc cérébral. Il y a alors un croisement de ce neurone secondaire qui passe au lemniscus médian (d'où la voie lemniscale) jusqu'au thalamus. Dans le thalamus, une nouvelle synapse qui met en place un troisième neurone. Celui-ci se projette dans la quatrième couche du cortex cérébral au niveau de l'aire somesthésique S1.

(14)

b) Voies « extralemniscas »

(15)

Ces voies sont celle de la douleur. Les neurones ne passent pas par le lemnie médian d'où son nom. Elles sont séparées en plusieurs catégories correspondant aux douleurs apparues successivement au cours de l'évolution : la voie paléospinothalamique, la voie archinothalamique et la voie néospinothalamique

(1) La voie paléospinothalamique

Cette voie véhicule le message douloureux. Elle est composée de fibres de petit calibre à conduction lente (fibre Aδ et C). Cette voie se projette au niveau de la formation réticulée de l'ensemble du tronc cérébral. Cette projection permet l'éveil général du système nerveux central par le système réticulaire ascendant et l'activation de la voie descendante du contrôle de la douleur.

Les terminaisons de cette voie se projettent à différentes régions corticales dont le cortex frontal, le cortex cingulaire et le cortex insulaire

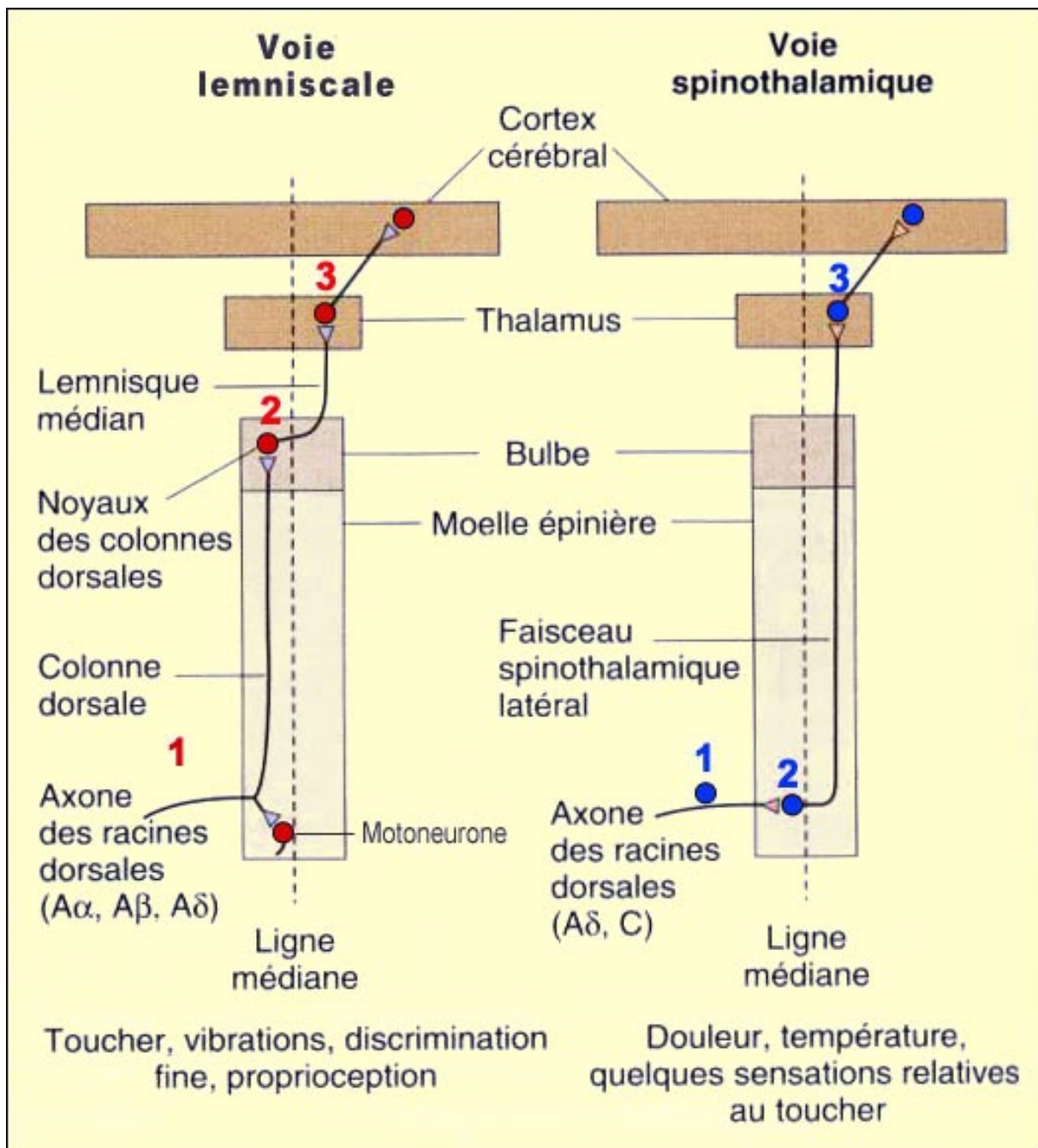
(2) La voie archinothalamique

Il s'agit du chemin le plus ancien de transmission de la douleur. Elle rejoint la formation réticulée et la substance grise périadequale. La stimulation de la formation réticulée a pour effet de mettre en éveil l'ensemble du cortex. C'est un système d'éveil et d'alerte. Il transmet des informations qui sont mal discriminées et de façon beaucoup plus lente. Il y a des projections au niveau du système limbique et de l'hippocampe qui donne le caractère affectif de la douleur. Cela entraîne une réaction viscérale, autonome et émotionnelle de la douleur. La douleur joue sur l'humeur de l'individu.

(3) La voie néospinothalamique

Cette voie est la plus récente de l'évolution. Elle n'est présente que chez les mammifères supérieurs. La composante rapide de la douleur emprunte cette voie. Elle nous informe de la nature du stimulus (piqûre, brûlure...) et de la localisation précise. Cette voie communique également la sensation de température. Cette transmission se fait à nouveau avec les fibres amyéliniques de petit calibre Aδ et C. Les faisceaux

récents se projettent alors dans le thalamus spécifique et le cortex somesthésique primaire. Cela permet de localiser l'origine de la stimulation. Les influx qui empruntent ces faisceaux transmettent une douleur bien discriminée et bien localisée.

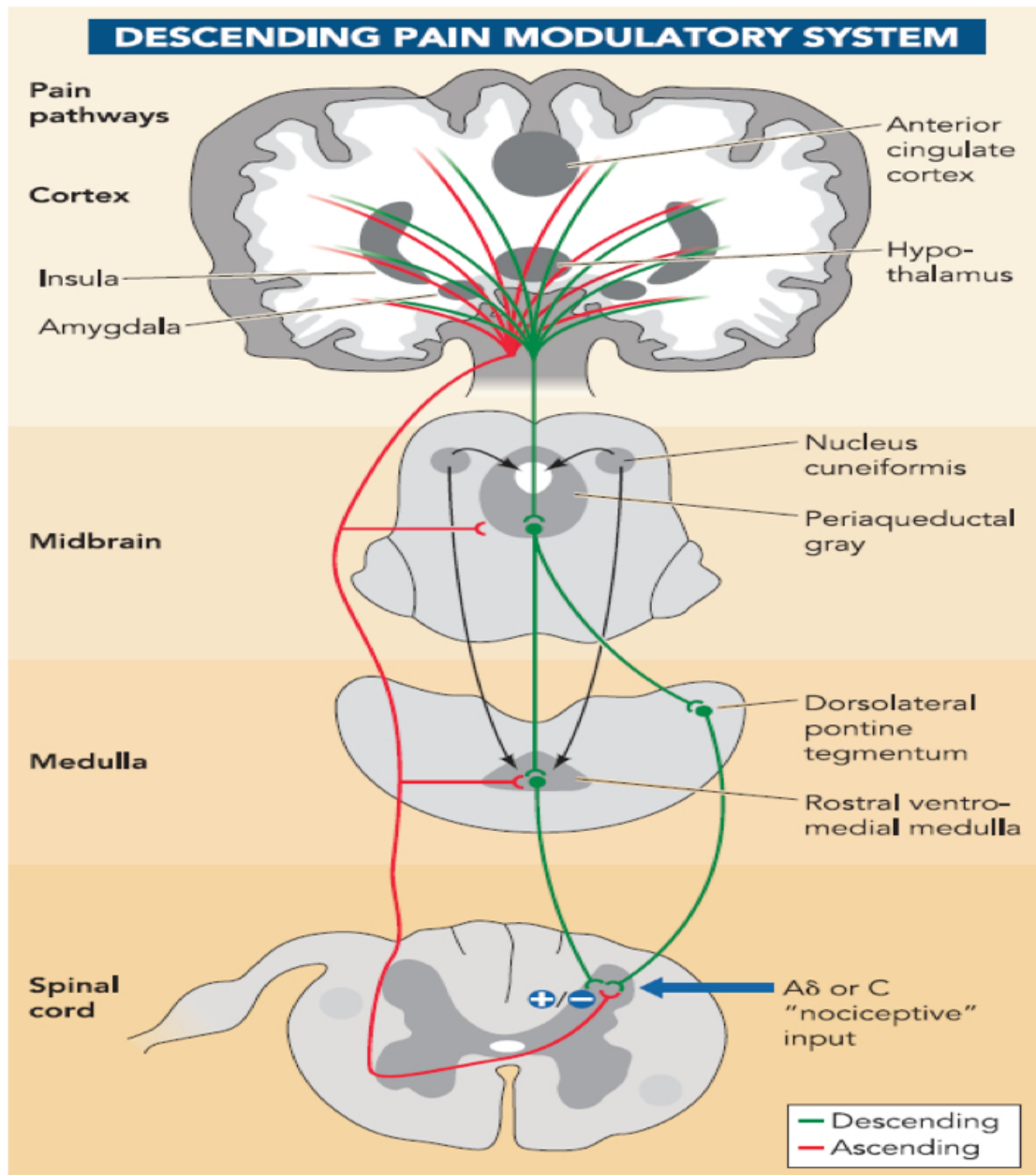


(16)

Fig5 : Les voies ascendantes : la voie lemniscale et extralemniscale ou spinothalamique

5. Les voies descendantes

Le système descendant a pour effet de bloquer la transmission douloureuse à différents étages. Si les voies descendantes n'étaient pas présentes, la vie serait insupportable car les voies ascendantes douloureuses sont les mêmes que celles empruntées par des stimuli non douloureux.



(17)

Fig6 : Voies descendantes

a) Modulation supraspinale

Cette modulation se fait grâce à deux structures majeures du tronc cérébral : la substance grise périaqueducale dans le mésencéphale, et le noyau raphé magnus (NRM) dans le myélencéphale.

Les neurones de la substance grise périaqueducale sont noradrénergiques. Elles se projettent sur le NRM qui contient des neurones sérotoninergiques.

Les fibres nerveuses par la suite se projettent sur les couches I, II et V de la corne postérieure de la moelle.

Les neurones exercent un contrôle inhibiteur des influx nociceptifs en empêchant la recapture de noradrénaline et de la sérotonine. Cette action entraîne une augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs qui génère un effet analgésique. Cela peut expliquer l'autre effet analgésique du **tramadol**, par inhibition de la recapture des monoamines.

(18)

Un autre mécanisme peut s'exercer de type « *Contrôle inhibiteur Diffus Nociceptif* ». Il s'exerce sur les neurones nociceptifs non spécifiques. Lorsqu'ils sont actifs par un stimulus douloureux intense, la boucle de rétro contrôle faisant relais dans le myélencéphale inhibe en retour tous les autres neurones nociceptifs non spécifiques du corps. Cela veut dire que s'il y a une douleur intense à un point du corps, l'éventuelle douleur d'intensité plus faible à un autre endroit du corps est inhibée.

Ce mécanisme permettrait de diminuer le « bruit de fond » de stimulation permanente des afférences non nociceptives afin de discriminer efficacement la localisation de la douleur.

(19)

Au-delà de l'inhibition, il y a un contrôle facilitateur de la douleur. Il a été introduit au niveau de la région bulbaire rostroventrale des cellules dites « on », « off » et des cellules neutres.

L'activation de ce type de cellule dépend de l'intensité de la stimulation de la région bulbaire rostroventrale, dans le myélencéphale.

Si l'intensité est faible, les cellules « on » sont activées et facilitent la réponse algique descendante.

Si l'intensité est forte, ce sont les cellules « off » qui prennent le dessus et qui inhibent la réponse algique.

C'est l'équilibre de ces cellules « on » et « off » qui permet d'aboutir à un niveau d'excitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière responsable de la transmission de l'information douloureuse

L'effet pharmacologique de la prise de tramadol inhibe les cellules « on » et diminue le temps de réponse des cellules « off » pour un effet antalgique puissant et rapide.
(20)

b) Modulation corticale

C'est la partie émotionnelle de la modulation de la douleur. Cette dimension émotionnelle peut moduler le ressenti par facilitation ou inhibition. Les interactions avec le système limbique fournissent des informations contextuelles et mnésiques qui permettent d'influencer la réaction au stimulus douloureux. Cela permet de moduler les comportements futurs de l'individu ou de diminuer l'intensité du ressenti.

C. Les différents types de douleurs

1. Les douleurs neuropathiques ou neurogènes

a) Origines, Symptômes et étiologies

Les douleurs neurogènes sont des lésions dans les trajets nerveux de la douleur (au niveau du système nerveux périphérique ou système nerveux central).

Dans ces douleurs, les voies inhibitrices de la douleur sont interrompues. Il n'y a plus de système inhibition sérotoninergique, les douleurs sont alors exacerbées. (21)

Les patients ressentent alors :

- Des décharges électriques avec des accès paroxystiques
- Des brûlures
- Des troubles de la sensibilité : sensations d'engourdissement, de picotement, permanentes et nécessitant des psychotropes.
- Une aggravation de la douleur neurogène par des facteurs psychoaffectifs chez des personnes présentant des névroses, psychoses.

Les douleurs neuropathiques touchent 7% de la population française et représentent 25% des douleurs chroniques.

b) Pathologies en causes

Les pathologies présentant ce type de douleurs peuvent être (liste non exhaustive)(22) :

Les pathologies comme le diabète, le zona...	Des causes iatrogènes comme le traitement du SIDA, les chimiothérapies, antibiotiques, section d'un nerf suite à une opération chirurgicale...
L'alcoolisme chronique	Tumeurs : hémopathies, compression d'un nerf...

Pathologies systémiques : Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux disséminé, Hypothyroïdie	Traumatismes tronculaires : désafférentation totale, partielle ou névrome
--	---

c) Médicaments principalement utilisés

(23)

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas aux antalgiques de palier 1 tels que le paracétamol ou AINS.

Dans ce cas, les médicaments efficaces sont le plus souvent des psychotropes. Ces douleurs sont très difficiles à traiter : l'efficacité du traitement est jugée si 50 % de l'intensité de la douleur est diminuée.

(1) Médicaments antidépresseurs

Ils sont déclinés en 3 catégories :

- Les antidépresseurs tricycliques ;
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) ;
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

○ Les antidépresseurs tricycliques

Ils empêchent la recapture des monoamines (noradrénaline, dopamine et sérotonine) au niveau synaptique. Il s'agit principalement de l'action sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine au niveau de la fente synaptique. La concentration de sérotonine génère une augmentation au niveau synaptique et en particulier au niveau de la voie de transmission des fibres inhibitrices.

Les molécules possédant l'AMM pour les douleurs neuropathiques sont :

- Laroxyl* (Amitriptyline) ;
- Anafranil* (Clomipramine) ;
- Tofranil* (Imipramine).

- ISRNA

Le Cymbalta* (Duloxétine) est la seule molécule possédant l'AMM. Il est utilisé dans les douleurs neuropathiques diabétiques notamment dans les douleurs cutanées (par exemple de type paresthésies, fourmillements, engourdissement...).

- ISRS

A ce jour, les ISRS ne sont pas recommandés et ne possèdent pas d'AMM pour les douleurs neuropathiques

(2) Médicaments anti épileptiques

- Médicaments inhibant les canaux calciques voltage dépendant $\alpha_2\delta$ des voies stimulatrices A δ et C

Ces molécules permettent une diminution de sécrétion de substance P et de glutamate (AA excitateur). Cela entraîne une diminution des douleurs neuropathiques. Les molécules présentant une AMM sont :

- Neurontin (Gabapentine) ;
- Lyrica (Prégabaline).

Ces molécules sont davantage utilisées que les antidépresseurs avec un plus large spectre d'action.

Leurs indications sont :

- Les douleurs neuropathiques permanentes ou fulgurantes ;
- Les névralgies faciales ;
- Les neuropathies du diabétique ou du zona ;
- Les douleurs liées à la fibromyalgie.

- Médicaments inhibiteurs des canaux sodiques voltages dépendants

Ces produits agissent sur la diminution de l'influx nerveux des voies stimulatrices de la douleur.

On trouve dans cette catégorie des produits sous AMM :

- Tegretol (Carbamazépine) ;
- Di Hydran (Phénytoïne).

Leurs indications sont :

- Les douleurs paroxystiques fulgurantes ;
- Les neuropathies diabétiques ;
- Les névralgies post herpétiques ;
- Les névralgies du trijumeau ;
- Les douleurs associées à la sclérose en plaque.

(3) Tramadol et les opioïdes de palier 3

Ces molécules ne sont pas utilisées en premières intentions dans les douleurs neuropathiques.

Pour le **tramadol** (24), une méta analyse prouve une potentielle efficacité. Cependant, l'étude met en comparatif un placebo et non d'autres analgésiques indiqués pour les douleurs neuropathiques. La qualité méthodologique n'est par conséquent pas optimale et nécessite d'autres études pour prouver l'effet du tramadol pour ce type de douleur.

De plus, les nombreux effets indésirables (détaillés par la suite) du tramadol et les possibles interactions médicamenteuses n'en font pas un traitement de première intention pour les douleurs neuropathiques.

Pour les opioïdes de palier 3, l'oxycodone et la morphine ont été étudiés et possèdent une AMM. L'oxycodone serait efficace au niveau des douleurs liées au diabète et zona. La morphine, quant à elle, ne serait efficace qu'au niveau du zona.

Moins de 20% des patients maintiennent le traitement au-delà de 1 an suite à une balance bénéfices/risques défavorable.

Les recommandations (25) liées aux opioïdes sont envisagées dans les douleurs neuropathiques en 2^{ème} ou 3^{ème} intention après échecs des autres traitements.

2. Les douleurs « sine materia »

Il s'agit des douleurs sans lésions apparentes (26). Elles peuvent être dues à un abaissement du seuil de perception de la douleur ou à des troubles psychoaffectifs qui augmentent la douleur.

Elles peuvent se manifester par des douleurs de type :

- Hyperpathies : réactions douloureuses disproportionnées à un petit stimulus douloureux.
- Allodynie : réactions douloureuses dues à un stimulus non nociceptif (effleurement de la peau).

Ces douleurs correspondent à une sémiologie psychopathologique avérée. Il ne s'agit pas d'un diagnostic de non-organicité. Aucune cause n'est objectivée mais une douleur est ressentie dans le corps. Il ne s'agit ni de stimulation ni de manipulation mais de l'expression d'une difficulté profonde.

Les traitements utilisés sont des antipsychotiques, kinésithérapie (si possible), et des antalgiques classiques, voire antidépresseur. Les médecines douces type relaxations peuvent aussi être plébiscitées par les patients subissant ce type de douleur.

3. Les douleurs par excès de nociception

Ces douleurs sont les plus fréquentes. Elles sont sensibles aux différents antalgiques décrits par l'OMS. Ce sont celles qui vont principalement nous intéresser dans la mesure où le **tramadol** est prescrit dans la majorité des cas pour les soulager.

a) Mécanismes

Suite à une lésion tissulaire au niveau d'un muscle, articulation, tissu cutané (choc, brûlure, phénomène inflammatoire), différentes substances sont libérées afin de transmettre un message inflammatoire et/ou douloureux.

Une des substances est l'acide arachidonique et ses métabolites. L'acide arachidonique est libéré localement à partir des phospholipides membranaires puis sera transformé en prostaglandines, médiateurs de l'inflammation. Les prostaglandines activent alors localement les nocicepteurs

Les nocicepteurs peuvent aussi être activés par une modification de la température ou par un changement de pH. La localisation de ces nocicepteurs est éparse. On les retrouve au niveau cutané, au niveau des tissus et des organes internes. Cette stimulation engendre un potentiel d'action ou influx nerveux. Cet influx nerveux suit alors la voie de la douleur détaillée lors de la physiopathologie.

b) Pathologies en cause

Les douleurs par excès de nociceptions peuvent être dues à :

- Un traumatisme, une fracture ;
- Une intervention chirurgicale ;
- Une vraie brûlure ;
- Douleurs d'origines viscérales car il y a des nocicepteurs présents ;
- Douleur rhumatismale, arthrose et douleurs liées aux métastases ;
- Douleur dentaire ;
- Dysménorrhée ;
- Douleurs ischémiques.

c) Les traitements des douleurs par excès de nociceptions

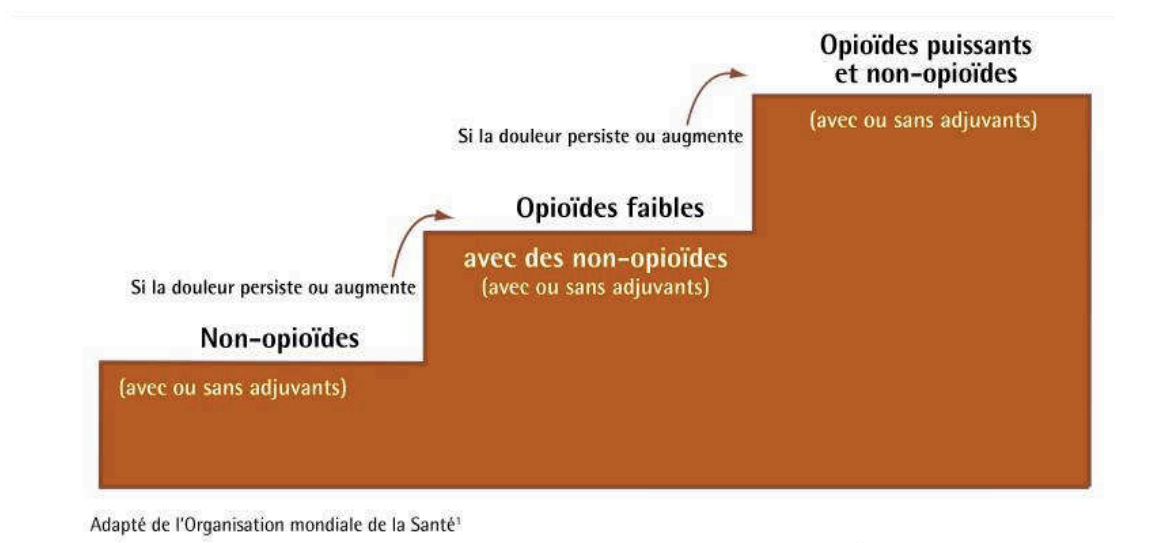
(27)

Les recommandations de l'OMS, éditées en 1986, sont la référence pour les traitements des douleurs par excès de nociception.

Elles sont basées sur trois paliers, de 1 à 3 selon l'intensité de la douleur. L'échelle de l'OMS représente une méthode efficace pour assurer une prise en charge médicamenteuse de la douleur.

(28)

- Le premier palier est représenté par le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens de type Aspirine, Ibuprofène pour traiter les douleurs dites faibles à modérées.
- Le deuxième palier consiste en général à ajouter au traitement un antalgique opioïde faible comme le **tramadol**, codéine pour les douleurs modérées à fortes.
- Le troisième palier consiste en l'utilisation d'antalgiques opioïdes forts, dérivés morphiniques avec la Morphine, le Fentanyl ou l'Oxycodone. La prescription d'opioïde fort d'emblée peut être de rigueur en cas de forte douleur. Dans ce cas, on prend le chemin inverse du palier en allant du 3 au 1 selon l'amélioration de la douleur.



(29)

Fig7 : Palier de la douleur selon l'OMS.

D. Les outils d'évaluations de la douleur

La prise en charge de la douleur se base sur l'évaluation du médecin qui permet d'identifier les différents facteurs liés à l'expérience douloureuse (somatiques, psychologies, sociaux...)

La douleur est subjective. Il est donc difficile au prescripteur d'évaluer convenablement la douleur lors de l'entretien avec son patient. Il revient au praticien de poser un ensemble de questions pour l'aiguiller au mieux.

Quand bien même l'écoute reste le meilleur indicateur, le prescripteur dispose d'échelles et de questionnaires pouvant amener à une quantification la plus juste possible de la douleur.

(30)

Il y a deux modes d'évaluations :

- L'auto-évaluation : le patient, qu'il soit adulte ou enfant (à partir de 4 ans), peut communiquer à propos de sa douleur, de son intensité et de ses caractéristiques via des échelles de valeurs. Cette évaluation doit être privilégiée. Elle est propre au patient.
- L'hétéro-évaluation : cette évaluation est utilisée lorsque le patient est non communicant. Il peut s'agir de personnes âgées, en situation de handicap, de jeunes enfants (<4 ans) ou de nourrissons.

1. Les outils d'auto-évaluation

Les outils les plus simples et les plus utilisés sont les échelles quantitatives. Ce sont des échelles qui permettent au patient d'évaluer au mieux sa douleur, allant de « absence de douleur » à « douleur extrême ». Il y a différentes échelles (31) :

- L'échelle numérique (EN) : de 0 à 10 ou de 0 à 100, le patient voit ses chiffres et indique le chiffre correspondant à sa douleur (plus elle est élevée, plus le chiffre l'est). Si la douleur est supérieure à 4 ou 40, une prise en charge est nécessaire.
- L'échelle visuelle analogique (EVA) : le patient doit mettre une croix sur une ligne continue et le praticien a les chiffres correspondants au verso de l'échelle. Elle a la même notation que l'échelle numérique de 1 à 10 ou 1 à 100
- L'échelle verbale simple (EVS) : il faut choisir pour le patient le qualificatif le mieux adapté selon une liste (par exemple : absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense).

▪ **Échelle visuelle analogique:**

Pas de douleur _____ Douleur maximale imaginable

▪ **Échelle numérique:**

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

▪ **Échelle verbale simple:**

Pas de Douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur sévère	Douleur très sévère	Douleur extrême
-----------------------	-----------------------	------------------------	-----------------------	----------------------------	------------------------

(32)

Fig8 : Les outils d'auto-évaluation.

Pour les enfants, sont aussi utilisés les EVA et EN. En plus de ces échelles, l'échelle de visage sera utilisée. 6 visages allant de neutre à très douloureux vont permettre de donner un score donc une quantification de la douleur

Afin de quantifier au mieux la douleur, ces échelles sont indispensables pour le diagnostic mais aussi pour le suivi d'un traitement antalgique.

Pour qualifier la douleur, les praticiens utilisent le questionnaire douleur de l'hôpital saint Antoine. Ce questionnaire repose sur différents qualificatifs regroupés en sections remplies par le patient. (ANNEXE I)

2. Les outils d'hétéro-évaluation

Il est utilisé dans la plupart des cas pour les personnes âgées et les enfants de moins de 4 ans. Là encore il existe de nombreuses échelles afin de quantifier au mieux la douleur. Elles sont le plus souvent utilisées en milieux hospitalier.

- Pour un nouveau-né, la douleur de base peut être quantifiée par le système EDIN (évaluation de la douleur et de l'inconfort du nouveau-né). Selon le visage de l'enfant, son corps, ses gestes, un score va en être tiré. Cela permettra la prise en charge.
- Pour la personne âgée, l'ECPA (échelle comportementale de la douleur de la personne âgée) se base sur le même système que celui du nouveau-né. Le Doloplus, qui se base sur les aspects de la vie de tous les jours pour mesurer la douleur, est également utilisé.

**Tableau de correspondance des niveaux de douleur pour l'indicateur
« Evaluation et prise en charge de la douleur »**

Modalité à cocher	Score	Pas de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Echelle Verbale Simple	0 - 4	0	1	2	3	4
EN ou EVA (en mm)	0 - 100	0	1 - 39	40 - 59	60 - 79	80 -100
ENS ou EVA (en cm)	0 - 10	0	1 - 3	4 - 5	6 - 7	8 -10
Autres échelles acceptées		Pas de douleur	Faible	Modérée	Forte	Insupportable

(31)

Fig9 : Tableau de correspondance des niveaux de douleur.

E. Recommandations afin de bien prendre son traitement antidouleur

La douleur peut être de différents types et avoir différents traitements selon son évaluation. Lors du traitement antalgique, l'OMS a édité plusieurs recommandations à la fois pour les douleurs cancéreuses et aussi pour les douleurs aiguës ou chroniques(33) :

- *La dose doit être adaptée à la personne.* Chaque patient est différent et sa douleur aussi. Il n'y a pas de dosage standardisé selon un score de douleur. La posologie est adaptée afin de calmer la douleur efficacement sans avoir trop d'effets indésirables
- *Favoriser les médicaments per os.* Il est plus facile pour un patient de suivre un traitement par voie orale plutôt que par perfusion ou injection qui va nécessiter une prise en charge hospitalière ou l'aide d'une tierce personne.
- *Prendre le traitement à intervalles réguliers.*

- *Prescrire les analgésiques en fonction de l'intensité de la douleur donnée par les différentes échelles d'évaluations.* Le prescripteur ne doit pas être subjectif et se baser sur les données objectives qu'il aura.
- *Prescrire les analgésiques en se préoccupant des détails.* Détailler la prise de l'antalgique et la démarche à suivre en cas d'effets indésirables.

II. L'usage du tramadol

Le tramadol est présent sous de nombreuses formes, seul ou en association. Sa structure chimique basée sur la morphine permet de soulager les douleurs mais provoque les effets indésirables inhérents aux opioïdes. Apparue en 1977, le tramadol a pris une place importante cette dernière décennie que ça soit dans la place thérapeutique que dans le mésusage. Cette partie va détailler le tramadol dans son ensemble et montrer son évolution et le problème de santé publique provoqué par sa surconsommation.

A. Origine du tramadol

1. Molécule de synthèse

Le tramadol est une molécule de synthèse développée par la firme allemande Grünenthal en 1977. La molécule a été conçue par une simplification de la structure de la morphine qui maintenait les éléments responsables de l'effet analgésique.

Cette entreprise pharmaceutique est spécialisée dans la douleur, la goutte et l'inflammation avec d'autres molécules dans son catalogue telles que Versatis, Arcoxia, Zaldiar (qui contient une association de tramadol et de paracétamol) ...

(34)

2. Une origine naturelle ?

Lors d'un programme de recherche de produits naturels à action analgésique, les chercheurs se sont focalisés sur un arbre du Cameroun, le *Nauclea Latifolia* communément appelé « *Pêcher africain* ».

Les populations locales utilisent les écorces, plantes et racines en décoction pour différentes indications comme le paludisme, les fièvres, les douleurs, les troubles digestifs et les problèmes neurologiques.

En 2013, une étude (35) a mis en avant l'isolation du tramadol dans les racines de cet arbre. Il s'agissait d'une première mondiale. Une molécule de synthèse sous forme naturelle avait été trouvée et les concentrations rencontrées étaient élevées.

Ces résultats surprenants ont poussé d'autres chercheurs à se saisir du cas. Ces chercheurs allemands(36) ont conclu que les concentrations rencontrées étaient dues à une contamination par les bovins à qui on prodiguait, hors AMM, du tramadol. Ces bovins ont alors contaminé les arbres, les sols et les eaux environnantes.

Mais les concentrations retrouvées peuvent corroborer cette conclusion, il faudrait alors tenter de déterminer le mécanisme de biosynthèse (37) des racines de l'arbre.

Ainsi, une source de tramadol naturelle est à ce jour envisageable.

B. Structure chimique et dérivés

La formule chimique du tramadol est $C_{16}H_{25}NO_2$. C'est une structure proche de celle de la morphine ou de la codéine.

Le tramadol se présente comme une molécule chirale, avec un mélange racémique 1 :1, les énantiomères présentent un mécanisme d'action différent (38)

- Lévoogyre (-) a une action noradrénergique
- Dextrogyre (+), une action opioïde et sérotoninergique.

La structure chimique est représentée comme ceci :

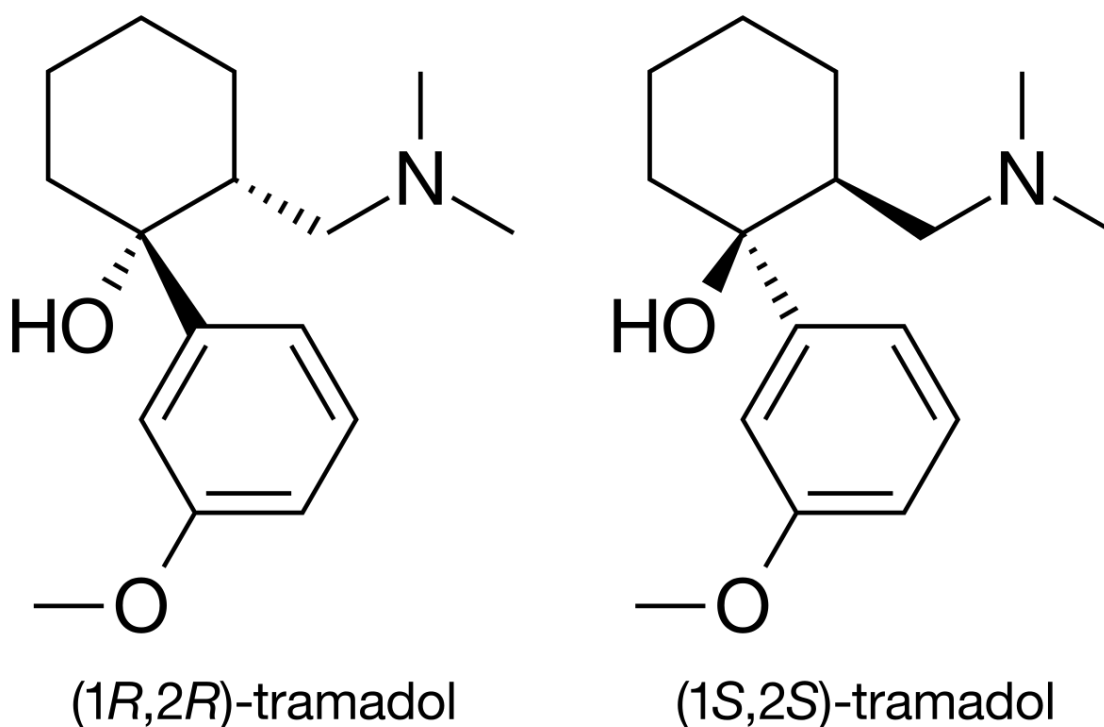


Fig10 : Structure chimique du tramadol.

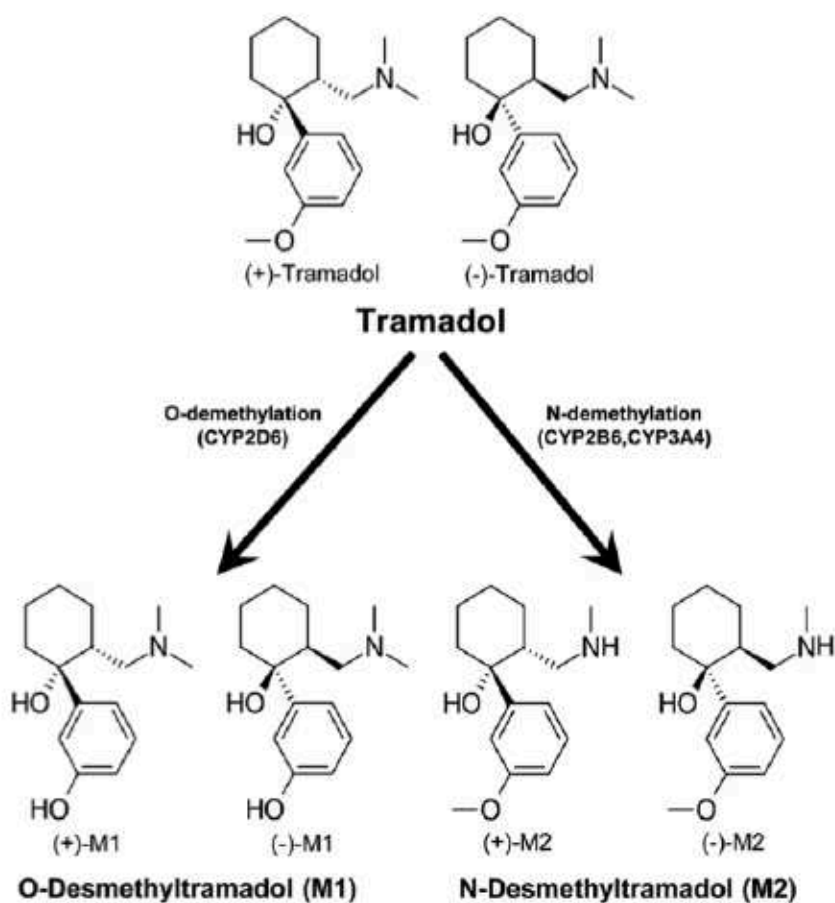
Dans l'organisme, le tramadol est converti par les enzymes Cytochromes P450 3A4 et 2D6 en différents métabolites. Certains de ces métabolites ont une activité.

Le tramadol subit des réactions chimiques de O-Demethylation par le cytochrome 2D6 et des réactions de N-demethylation par les cytochromes 3A4 et 2B6.

De ce fait, les métabolites de la O-Déméthylation sont les O-Demethyltramadol (+)-M1 et (-)-M1 et les métabolites de la N-Déméthylation sont les N-demethyltramadol(+)-M2 et (-)-M2.

Ces effets seront détaillés par la suite dans mon propos relatif à la pharmacologie et à la pharmacocinétique du tramadol.

(39)



(40)

Fig11 : Métabolites du tramadol suite à l'action des cytochromes.

C. Pharmacologie du tramadol

1. Pharmacodynamie

Le tramadol présente la particularité d'avoir un double effet analgésique. Il a à la fois une activité opioïde et non opioïde principalement au niveau du SNC

En effet, il agit sur les récepteurs μ -opioïdes et κ -opioïdes avec une faible affinité, et il affecte le système récepteur des monoamines en bloquant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Ces monoamines sont responsables de la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière

(41)

a) Effet sur le système opioïde

Le tramadol agit sur les récepteurs μ opioïdes principalement avec son métabolite actif : le O-Desmethytramadol (M1) et plus particulièrement le métabolite énantiomère (+) M1. (42)

Le tramadol a une affinité pour le récepteur μ très faible, 300 fois inférieure à la codéine et 6000 fois inférieure à celle de la morphine.(43) Son métabolite M1 est considéré comme le plus actif sur le plan pharmacologique. Il est jusqu'à 6 fois plus puissant que la molécule mère, mais avec une affinité beaucoup plus faible que la morphine. (44)

Le deuxième métabolite N-Desmethytramadol a aussi une activité au niveau des récepteurs et participe donc aux effets analgésiques. Cependant selon une étude, il s'est avéré qu'il n'y a que le métabolite M1 qui a une activité intrinsèque dans l'activation du MOR. Le métabolite M1 est ainsi le seul responsable des effets antalgiques par les récepteurs μ opioïdes.(45) Le tramadol agit aussi sur les récepteurs DOR et KOR à moindre mesure.

Par rapport à son efficacité antalgique, le tramadol a une affinité relativement faible aux récepteurs opioïdes. D'autres mécanismes contribuent à renforcer son action analgésique.

b) Effet sur les monoamines

Les énantiomères ont des rôles et des actions séparés sur les monoamines.

L'énantiomère (+) - tramadol est l'inhibiteur de recapture de la sérotonine, tandis que l'énantiomère (-) – tramadol est principalement responsable de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.(46)

De plus, il a été déterminé que le tramadol participe aussi à une action de libération de sérotonine sans lien apparent avec l'inhibition de la recapture de la sérotonine.(47)

Comme abordé lors de la partie I, les monoamines et notamment la sérotonine ont des rôles dans la transmission du message douloureux.

Les taux de sérotonine et de noradrénaline augmentent alors au niveau des synapses du SNC. Ces taux participent à un effet analgésique central.

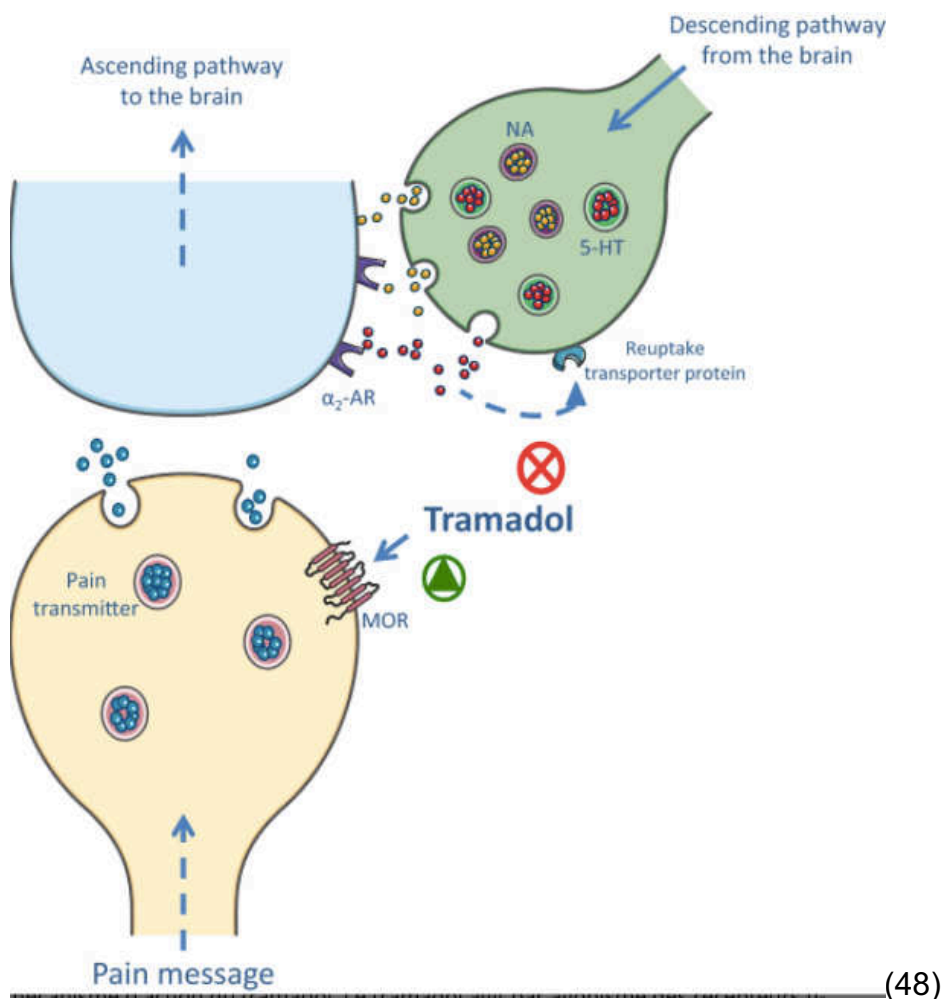


Fig12 : Mécanisme d'action général du tramadol.

c) Autres pistes de mécanismes

(49)

Le tramadol a souvent été étudié sous le prisme de son effet sur les récepteurs opioïdes et de recapture des mono amines.

Mais certaines études montrent que certains GPCR et des canaux ioniques ligands récepteurs sont aussi des cibles du tramadol.

Il y aurait alors d'autres récepteurs en jeu comme les récepteurs muscariniques, et d'autres protéines comme les transporteurs des mono amines qui assureraient l'effet anti nociceptif du tramadol.

Le mécanisme d'action du tramadol reste encore incertain.

2. Pharmacocinétique du tramadol per os

(46)

a) Absorption

Le tramadol est administré sous forme de racémate. Il est rapidement et presque totalement absorbé avec une biodisponibilité comprise entre 70 et 90 % -pour des comprimés de 50 à 100 mg. Suite à une administration répétée, toutes les 6h, l'état d'équilibre est atteint après 36h et la biodisponibilité augmente au-delà de 90%.

Après administration orale de 100 mg, le pic sérique est atteint après environ 2h, sa Tmax est d'environ 300ng/ml, sa Cmax.

(50)

b) Volume de distribution

Le volume de distribution du tramadol est important, à peu près de 3L/kg.

Le tramadol a une affinité tissulaire élevée. Le tramadol passe la BHE et la concentration retrouvée au niveau du SNC est maximale à peu près 10 minutes après l'administration orale.

Le tramadol passe la barrière placentaire et se retrouve en très faible quantité dans le lait maternel (à peu près 3% de la dose maternelle selon le CRAT).

La liaison aux protéines plasmatiques est de 20%. La diffusion tissulaire est d'autant plus importante que la fraction libre est élevée ; en l'occurrence, 80%.(51)

c) Métabolisme

Le tramadol subit un métabolisme de premier passage important par le cytochrome P450 isozyme CYP2B6, CYP2D6 et le CYP3A4.

Il existe deux voies métaboliques principales :

- O-Demethylation du tramadol pour produire le O-Desmethyltramadol (M1) catalysé par le CYP2D6. Le métabolite principal participant à l'effet analgésique du tramadol sur les récepteurs opioïdes.
- N-Demethylation pour produire du N-Demethyltramadol (M2) catalysé par CYP3A4 et le CYP2B6

Le cytochrome CYP2D6 est majoritairement responsable du métabolisme du tramadol en M1 (à peu près 80%).

Le métabolisme peut alors être impacté en cas de polymorphisme génétique, d'autres traitements, d'automédication ou suite à la prise d'aliments ayant une action sur le cytochrome.

Les médicaments peuvent être (liste non exhaustive) :

- Inhibiteurs : fluoxétine, paroxétine, codéine, progestatif, etc ;
- Inducteurs : rifampicine, millepertuis, anticonvulsivant...

Les sources de variabilités de la réponse aux opioïdes sont multiples. Ils peuvent dépendre de l'âge, du poids du patient, des comorbidités, des interactions médicamenteuses, du tabac ou encore de la pollution.

La génétique participe également à la réponse. D'autant plus que l'effet du tramadol est variable selon l'activité du CYP2D6. Le polymorphisme génétique des cytochromes participe à la réponse des individus au tramadol. En effet, la grande variabilité des propriétés pharmaceutiques peut être attribuée en partie à des polymorphismes dans le gène du CYP2D6 qui déterminent son activité enzymatique

CYP2D6*1 est l'allèle sauvage associé à une activité enzymatique normale et au phénotype dit « métaboliseur extensif ».

90 à 95% des Caucasiens sont considérés comme des métaboliseurs rapides avec une fonction normale. Les 5 à 10% sont considérés comme des métaboliseurs lents avec une enzyme réduite ou non fonctionnelle.

Les différents allèles associés au non-fonctionnement sont *3, *4, *5 et *6, alors que les allèles à activité réduites sont *9, *10, *17, et *41.

Ainsi les métaboliseurs faibles ont une activité réduite de l'enzyme CYP2D6. Le métabolite M1 est alors moins produit. Cela entraîne un effet analgésique réduit puisque le métabolite M1 participe majoritairement à l'activité. De plus, le risque est une accumulation du tramadol, la molécule mère, générant un risque de syndrome sérotoninergique.

La fréquence des allèles est variable selon les ethnies :

- *3, *4, *5, *6 et *41 sont plus fréquents chez les Caucasiens
- *17 sont plus fréquents chez les africains

(52,53)

Au contraire, certains individus sont considérés comme des métaboliseurs ultra-rapides. Il s'agit des individus porteurs de duplication du gène CYP2D6 ou de multiplications. Ces personnes présentent un risque d'intoxication ou d'effets indésirables majorés liés aux effets opioïdes car les concentrations en M1 sont plus élevées.

(54)

L'apparition de ce phénotype est observée chez 1 à 10% des caucasiens, 3 à 4 % des africains. Il y a même certaines ethnies/Races>10% comme les portoricains, juifs etc...Pour ces populations, il faut éviter l'administration de tramadol afin de limiter les effets indésirables majorés ou les surdosages

Pour résumer, on peut distinguer quatre catégories pour le CYP2D6 :

Poor Metabolizer PM	Déficit enzymatique Complet	5 à 10% Europe central Majoritairement Afro- Américains
Intermediate Metabolizer IM	Activité enzymatique diminuée	10 à 15% Europe centrale
Extensive Metabolizer EM	Metaboliseur bon voir rapide	65 à 80% Europe centrale
Ultrarapid Metabolizer UM	Metabolisme accéléré	1 à 10% Europe centrale 21 à 29% Afrique de l'Est Moyen orient

d) Voie d'élimination

Le métabolisme hépatique de phase II rend les métabolites solubles dans l'eau et permet ainsi une excrétion par les reins. 90% de l'élimination est assurée par les reins tandis que 10% le seront par les fèces. Environ 30% de la dose est excrétée sous forme inchangée pour 60% sous forme de métabolite.

La demi-vie du tramadol est de 5 à 6h tandis que le métabolite M1 présente une demi-vie de 8h.

La pharmacocinétique du tramadol n'est pas modifiée chez les personnes âgées. La demi-vie est légèrement augmentée chez les patients de plus de 75 ans.

Il faudra être vigilant en cas d'insuffisance rénale avec une demi-vie qui monte à 12h. Il faut revoir la posologie. De même pour une éventuelle insuffisance hépatique(50).

D. Efficacité

Lors de sa mise sur le marché, de nombreuses études ont fait état de l'efficacité du tramadol notamment lors de l'essai clinique pour soutenir la demande d'enregistrement aux États-Unis. Cet essai clinique relatait notamment les douleurs post-opératoires ou une extraction dentaire calmées par le tramadol. Cette étude montrait notamment que le tramadol 100mg était la dose unique optimale pour la douleur aiguë. (55)

En 2019 (56), une analyse globale du tramadol a permis de mettre à jour les différentes douleurs dont le tramadol présentait une efficacité, notamment :

- Douleurs dues à l'arthrose chez les femmes : le tramadol se présente comme une alternative efficace aux AINS et aux opioïdes forts. Le sexe féminin a été choisi car la prévalence des douleurs chroniques et de l'intensité sont plus élevées pour les femmes. Lors de cette étude, le tramadol versus placebo permettait une réduction de douleur significative pour des dosages entre 100 et 300mg (57)
- Douleurs cancéreuses : en 2017(58), Cochrane Library a regroupé certaines études afin d'évaluer son efficacité sur les douleurs cancéreuses. Les preuves sont de très faibles quantités et ne permettent pas d'identifier une réelle efficacité.
- Douleur post opératoire comme suite à une chirurgie du disque lombaire(59)
 - De plus une autre étude a comparé l'efficacité de l'association paracétamol/codéine versus paracétamol/tramadol. L'association du tramadol/paracétamol donne de meilleurs résultats et une efficacité analgésique plus élevée sur une population de 122 patients subissant une chirurgie d'un jour. (60)
- Douleur rénale aiguë. Dans les calculs urétraux, le tramadol présente un effet thérapeutique intéressant. Pour les coliques rénales aiguës, le tramadol IV combiné avec le diclofenac présente un bon effet thérapeutique(61)

E. Tolérance

Le tramadol est un médicament efficace pour les douleurs modérées à intenses, mais les effets indésirables peuvent amener à une interruption de traitement.

La tolérance du médicament est primordiale afin d'avoir une bonne observance.

En 2019, une étude(62) a comparé l'efficacité analgésique du tramadol et du célécoxib en post opératoire chez l'adulte. Les doses appropriées ont été délivrées pendant l'étude. Sur les 90 patients, 55% de ceux-ci ont présenté les effets indésirables du tramadol.

Une autre étude(63) a été effectuée chez des adultes en bonne santé à doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques. Le but de cette étude était de vérifier l'innocuité et la tolérance du tramadol afin d'éclairer la posologie et d'aider à une autre étude.

30 personnes ont été inclus dans l'étude. Ils ont été divisés en 3 groupes de 10, le premier groupe la posologie était de 200 mg, le deuxième 400 mg et le troisième 600 mg. En tout 22 personnes sous tramadol ont fini l'étude. 21 participants ont signalé au moins 1 effet indésirable. Les plus fréquents sont les nausées et les vomissements, ces derniers augmentaient proportionnellement avec la dose administrée. Suite à cette étude, il a été déterminé que la tolérance était acceptable.

Concernant les enfants, la tolérance de la solution buvable du tramadol a été évaluée dans une étude de 2014(64). 136 enfants de moyenne d'âge 8 ans ont été inclus. Les indications étaient principalement la prémédication pour injection douloureuse et les douleurs post traumatiques. Le traitement était sur une courte durée de quelques jours. Sur cette échantillon, 92% des enfants n'ont eu aucun effet indésirable, 7% ont présenté des nausées et vomissements et 1% des vertiges et somnolences. La tolérance semble alors acceptable pour les enfants.

F. Effets indésirables

(65)

Le tramadol par son activité atypique présente différents effets indésirables :

- Certains via l'action sur les récepteurs opioïdes du métabolite M1 ;
- D'autres suite à l'action sur les mono amines, notamment la sérotonine.

Les effets indésirables généraux, reportés ou constatés, sont classés ci-dessous par ordre de fréquence (liste non exhaustive) :

Les plus fréquents (plus de 10% des cas) : nausées, vertiges.

Fréquents (1 à 10%) : vomissements, constipation, bouche sèche, sueurs, maux de têtes, somnolence.

Peu fréquents (moins de 1%) : douleurs abdominales, ballonnement, diarrhée, éruption cutanée, démangeaisons, palpitations, hypotension orthostatique.

Parmi ces effets, on en retrouve des communs avec les autres opioïdes tels que la morphine ou oxycodone notamment (Constipation, bouche sèche, somnolence...).

La fréquence de ces effets peut mener à une mauvaise observance du patient. C'est pourquoi, il est indispensable de prévenir et de conseiller le patient.

(66)

Au-delà de ces effets indésirables fréquents, d'autres plus rares peuvent avoir un grave effet sur la santé des patients (liste non exhaustive) :

- Le tramadol peut provoquer une **dépression respiratoire** par action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral dans le SNC.
- Le tramadol provoque un **myosis**.
- Il peut provoquer des **convulsions**(67). La convulsion peut arriver dans la plage posologique recommandée, mais le risque augmente lorsqu'on dépasse la posologie maximale (à peu près 500mg pour un adulte, 10mg/kg pour un enfant). Le risque augmente chez les épileptiques, les patients avec des antécédents de convulsions ou avec un risque reconnu de convulsions

(sevrage tabagique, médicamenteux, traumatisme crânien...). Le risque augmente également en cas de prise concomitante de médicaments qui abaissent le risque épileptogène.

- Par son action sur la sérotonine, le tramadol peut provoquer un syndrome rare mais potentiellement mortel : **le syndrome sérotoninergique**. Ce syndrome se présente suite à la prise concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques. Les symptômes se caractérisent par : Altération de l'état mental (anxiété, nervosité, agitation...), Hyperactivité du système neurovégétatif (tachycardie, HTA, hyperthermie...), Hyperactivité neuromusculaire (hyperréflexie, hypertonie, rigidité musculaire). Les traitements agissant sur le système sérotonine doivent être arrêtés à l'apparition de ces symptômes.

(68)

- Risque de prolongation de l'intervalle QTc notamment dans le cadre de surdosage. Il faut une surveillance chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT.

1. Autres pistes d'études d'effets indésirables probables

Depuis 2010, suite à l'arrêt du Di-Antalvic, le tramadol fait l'objet d'un suivi national du comité technique de pharmacovigilance afin de déterminer les risques de détournement (détaillés dans une prochaine partie), de mauvais usages et l'apparition d'effets indésirables non connus et rares.

Ce suivi national se justifie par le risque de report des prescripteurs sur le tramadol à la place du Di-Antalvic.

Lors de ce suivi, certains effets indésirables ont pu être observés. C'est le cas du risque d'hypoglycémie induit par les opioïdes et principalement le tramadol.

(69) Certaines études complémentaires sont nécessaires car lors du comité, les experts ont déterminé que l'hypoglycémie n'est pas déterminée par le tramadol.

Le tramadol peut aussi augmenter le risque de fracture de hanche. Il provoque une sédation qui est propice à une fracture en cas de chute. La prise de tramadol apporterait un risque plus élevé de fracture de la hanche par rapport aux autres antalgiques. C'est une étude effectuée par le Journal of Bone and Medical Research qui a comparé le tramadol avec la codéine, un autre opioïde faible, et des AINS comme le naproxène. Cette étude se basait sur cinq études de cohorte consécutive. Les participants avaient une moyenne d'âge de 65,7 ans et 56,9% étaient des femmes.

Par comparaison avec la codéine, il y avait 518 fractures sous tramadol et 401 sous codéine. De même avec les AINS, ou par exemple le naproxène, le risque de fracture était plus élevé pour le tramadol 2,9/1000 que le naproxène 1,7/1000

L'initiation du tramadol, d'après cette étude, serait associée à une augmentation du risque de fracture de la hanche.

(70)

G. Interactions médicamenteuses et alimentaires

1. Effet sur le CYP2D6

Le CYP2D6 est le cytochrome qui s'occupe majoritairement du métabolisme du tramadol en M1, son métabolite principal responsable de l'effet opioïde. Comme indiqué précédemment, certaines ethnies ont des polymorphismes génétiques modifiant la réponse au tramadol.

Certains médicaments peuvent avoir un effet inhibiteur du cytochrome, le CYP2D6 est par contre saturable et non inductible.

- Effets inhibiteurs : Fluoxétine, Paroxétine, Quinidine.

(71)

2. Interactions médicamenteuses

(72)

- Médicament avec un effet sur le système sérotonine (ISRS, ISRNA, IMAO)
 - Sertraline ;
 - Paroxétine ;
 - Fluoxétine ;
 - Venlafaxine ;

- Duloxétine.

Ces traitements ont à la fois un effet sur la recapture de la sérotonine et un effet inhibiteur sur le CYP2D6 qui majore la concentration du tramadol par baisse de son métabolisme. Cela conduit à un risque de syndrome sérotoninergique :

- Citalopram ;
 - Laroxyl ;
 - Clomipramine ;
 - Triptans.
- Médicament abaissant le seuil épileptogène (liste non exhaustive)
 - Neuroleptiques ;
 - IMAO ;
 - Bupropion ;
 - Huiles essentielles : camphre, menthol, niaouli.
 - Médicaments sédatifs :
 - Neuroleptiques ;
 - Benzodiazépines ;
 - Antihistaminiques sédatifs.

3. Interactions alimentaires

La prise de tramadol avec de l'alcool majore la sédation, abaisse le seuil épileptogène et peut, si l'alcoolisme est chronique, altérer les fonctions du foie et amener vers une insuffisance hépatique.

Le jus de pamplemousse qui est connu pour être un puissant inhibiteur enzymatique peut majorer la présence de tramadol dans l'organisme et mener à une inactivité thérapeutique ainsi qu'à une augmentation de l'effet sérotoninergique.

4. Contre-indications

(73)

- Si insuffisance respiratoire sévère ;
- Si intolérance ou hypersensibilité au tramadol ou aux opiacés en général ;

- Intoxication ou surdosage avec des opioïdes, ivresse aiguë ;
- En cas d'épilepsie non stabilisée par un traitement ;
- En association avec un IMAO ou si le patient était sous IMAO il y a moins de 14 jours ;
- Dans le traitement des sevrages de toxicomanes (bupropion) ;
- Si traitement au long cours : pas d'allaitement.

H. Grossesse/Allaitement

Le tramadol passe la barrière placentaire pendant la grossesse. De ce fait, les concentrations néonatales et celles de la mère sont équivalentes.

Pour le risque malformatif, peu de données sont sorties chez l'Homme mais aucun élément inquiétant n'a été remarqué ou publié. De même, chez le rat et la souris, il n'y a eu aucune tératogénicité induite par le traitement sous tramadol lors de la gestation. De ce fait, la patiente peut être rassurée si elle apprend qu'elle est enceinte alors qu'elle était sous tramadol.

En revanche, en cas de traitement chronique jusqu'à l'accouchement, le risque d'une dépression respiratoire et d'un syndrome de sevrage néonatal est important. Il faut prévenir l'équipe de la maternité afin de lui permettre de mettre en place les dispositions nécessaires pour bien accueillir le nouveau-né.

Concernant l'allaitement, dans les premiers jours qui suivent l'accouchement, le passage du tramadol est faible dans le lait maternel. Après ces quelques jours, peu de données ont été recensées sur le passage du tramadol dans le lait maternel.

Les premiers jours, le tramadol peut être pris. Les suivants, il faut privilégier un autre antalgique de type paracétamol.

En dernier recours, le tramadol peut être pris à condition que ça soit sur la période la plus courte possible (2 à 3 jours).(74)

I. Formulation du tramadol à l'officine

1. Différentes formes disponibles

En officine, le tramadol est présenté sous différentes formes galéniques, dosages, seul ou en association avec le paracétamol, prise quotidiennes ou répétées.

- Tramadol 50 mg comprimé (cp) ou gélule (gel) ;
- Tramadol LP (Libération prolongée) 50 mg cp ou gel ;
- Tramadol LP 100 mg cp ou gel ;
- Tramadol LP 150 mg cp ou gel ;
- Tramadol LP 200 mg cp ou gel ;
- Tramadol/Paracétamol 37,5mg/325mg cp ou gel ou effervescent ;
- Monocrixo (prise quotidienne) LP 100 cp ou gel ;
- Monocrixo (prise quotidienne) LP 200 cp ou gel ;
- Monocrixo (prise quotidienne) LP 300 cp ou gel ;
- Topalgic 100mg/mL forme buvable en goutte ;
- Skudexum : association de tramadol 75mg et Dexkétoprofène 25 mg un AINS.

2. Indications

Le tramadol est indiqué dans le traitement symptomatique :

- Des douleurs modérées à intenses, dans ce cas le tramadol est instauré d'emblée ;
- Des douleurs non soulagées par l'utilisation des antalgiques non opioïdes ;
- Des douleurs aiguës (<3 mois) avec évaluation du médecin traitant de la douleur
- Des douleurs chroniques, en traitement de poussées douloureuses en association avec des antalgiques non opioïdes

3. Posologie

La dose doit être adaptée selon l'intensité de la douleur et le ressenti personnel du patient déterminé lors de l'entretien médical.

Le tramadol (par voie orale) a un rapport de 1/5 d'équivalence à la morphine. 50mg de Tramadol correspondent à 10mg de morphine. (75)

a) Dosage 50 mg à libération immédiate

(76)

Ce dosage est indiqué pour les adultes et les adolescents à partir de 15 ans.

- Douleurs aiguës

La dose d'attaque est de 100 mg soit deux gélules/cp suivi de 50 ou 100 mg (1 à 2 gélules) toutes les 4 à 6h sans dépasser 400 mg par 24h, soit 8 comprimés par jour.

- Douleurs chroniques

Pour les douleurs chroniques, le schéma posologique est identique.

Pour les personnes âgées non polymédiquées (à partir de 75 ans), il faut respecter un intervalle entre les prises plus élevé (9h entre chaque prise).

Dans le cas d'insuffisance hépatique, il faut diminuer de moitié les doses ou augmenter l'intervalle entre les prises de 12h entre chaque prise.

Dans le cas d'insuffisance rénale, il faut également respecter un intervalle de 12h entre les prises si la créatinine est inférieure à 30ml/min. Le tramadol est proscrit si elle diminue à 10ml/min.

b) Dosage 100mg, 150mg, 200 mg en forme libération prolongée

(76)

Ce dosage est indiqué pour les adultes et les adolescents à partir de 12 ans

Les comprimés ne doivent pas être mâchés, ni écrasés ou coupés en deux, l'effet libération prolongée en serait altéré.

La dose initiale est de 100 mg une fois par jour à prendre le soir, la dose habituelle est 200 mg par jour. Les prises sont espacées de 12h, soit une prise matin et une prise le soir.

Le prescripteur peut décider d'augmenter les dosages progressivement. Il ne faut pas dépasser la dose de 400 mg par jour.

Pour les personnes âgées de plus de 75 ans, il est nécessaire d'augmenter l'écart entre les prises voire de rester à une prise par jour de préférence le soir.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, le tramadol L.P n'est pas recommandé.

c) Association tramadol/paracétamol

(77)

L'association est disponible sous formes de comprimés ou effervescents.

Ce dosage est indiqué pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés, soit 75 mg de tramadol avec 650 mg de paracétamol. Des doses complémentaires peuvent être administrées avec comme maximum deux comprimés en une prise toutes les 6h. Il faut aussi être vigilant au risque de surdosage en paracétamol.

La dose maximale recommandée est de 8 comprimés par jour à raisons de 2 comprimés toutes les 6h.

Pour les personnes âgées de plus de 75 ans, une adaptation posologique est recommandée en augmentant les intervalles de prise. Le prescripteur évalue selon les besoins du patient.

En cas d'insuffisance rénale ou dialyse, il faut également revoir l'intervalle entre les prises.

De même, en cas d'insuffisance hépatique. Concernant l'insuffisance hépatique sévère, l'ixprim est proscrit par sa teneur en paracétamol pouvant être hépatotoxique.

d) Skudexum 75mg/25mg

(78)

Cette spécialité regroupe à la fois l'antalgique opioïde qu'est le tramadol et l'AINS qu'est le dexkétoprofène.

Faute de données, il ne peut pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent. Il est ainsi exclusivement réservé à l'adulte.

La dose recommandée est d'un comprimé, jusqu'à 3 comprimés par jour à prendre avec un intervalle de 8h entre les prises.

Chez les personnes âgées, il est conseillé de rester sur 2 comprimés par jour maximum. Si la tolérance est acceptable, le patient pourra passer à 3 comprimés par jour avec un intervalle de 8h.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la dose journalière conseillée est de 2 comprimés par jour et une surveillance étroite doit être instaurée.

En cas d'insuffisance rénale légère, la dose par jour est également de 2 comprimés maximum. Le skudexum ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance <59mL/min).

Les contre-indications aux AINS doivent aussi être prises en compte telles que :

Allergie, ATCD d'ulcère, patient avec un terrain hémorragique...

e) Topalgic forme buvable en goutte

Depuis 2013, la codéine n'est indiquée que pour les enfants à partir de 12 ans. De ce fait, le tramadol forme goutte a connu un essor. Une hausse des prescriptions pour les enfants en cas de fortes douleurs non calmées par le paracétamol ou l'ibuprofène a été constatée.

(79)

Le tramadol sous forme de goutte est indiqué à partir de 3 ans (15 kg environ) pour les enfants et les adolescents.

La posologie habituelle est de 1mg/kg à 2mg/kg par prise, 3 à 4 fois par jour. Avec un intervalle entre les prises de 6 à 8h.

La dose maximale recommandée est de 8mg/jour. Il ne faut pas dépasser 400 mg (soit à peu près 160 gouttes) par jour. Même si l'enfant a un poids supérieur à 50 kg.

Par prise, la dose maximale est de 100 mg (soit 40 gouttes)

Le Résumé caractéristique du produit détaille la posologie habituelle selon le poids dans un tableau :

Poids (âge approximatif)	1 mg/kg	2 mg/kg
15 kg (environ 3 ans)	Soit 6 gouttes/prise	Soit 12 gouttes/prise
20 kg (environ 6 ans)	Soit 8 gouttes/prise	Soit 16 gouttes/prise
30 kg (environ 9 ans)	Soit 12 gouttes/prise	Soit 24 gouttes/prise
45 kg (environ 12 ans)	Soit 18 gouttes/prise	Soit 36 gouttes/prise
50 kg (environ 15 ans)	Soit 20 gouttes/prise	Soit 40 gouttes/prise

(2) **Fig13** : Goutte par prise selon le poids et l'âge du patient.

Suite à de nombreux surdosages et des décès chez les jeunes enfants, l'ANSM a fait un rappel en 2016 pour les prescripteurs, pharmaciens et patients.

L'ANSM préconise :

- Une prescription précise, compréhensible et exprimée en goutte.
- Au moment de la délivrance, contrôle et instruction de bon usage.
- Respecter les posologies et ne pas utiliser en automédication et la conduite à tenir en cas de surdosage.

J. Prescription de Tramadol

(80)

Le tramadol fait partie de la liste I des substances vénéneuses. Il ne peut être obtenu que sur prescription médicale. Il ne peut être obtenu directement à la pharmacie.

Il n'a pas de restriction de prescription. Les médecins généralistes, spécialisés, dentistes peuvent prescrire du tramadol.

La durée maximale de délivrance est de 28 jours.

La prescription témoigne d'un entretien médical au cours duquel le prescripteur a évalué la douleur du patient et son ressenti, nécessitant l'antalgique de palier 2.

La validité d'une ordonnance de tramadol était de douze mois avant le 15 avril 2020. Lorsque le médecin prescrivait une ordonnance de tramadol renouvelable, elle pouvait l'être tout au long de l'année selon les besoins du patient.

Néanmoins, depuis le 15 janvier, l'ANSM a décidé de limiter les ordonnances à trois mois afin de réduire les risques de dépendances et de surdosages liés à une consommation non maîtrisée de l'antalgique opioïde.

Selon la directrice adjointe dans le journal le Monde, Madame Nathalie Richard : « *les médecins connaissent mal la molécule et les patients ne reconnaissent pas toujours les signes de dépendance (...) Nous souhaitons débanaliser la prescription de tramadol (...)* »

(81)

Cette décision fait notamment écho à des publications comme *l'Etat des lieux sur la consommation des opioïdes* et certaines enquêtes de pharmacovigilance. (Détailés dans les parties suivantes.)

Ainsi, depuis le 15 avril 2020, une ordonnance de tramadol n'est valable que trois mois. Le patient doit faire le point sur ses douleurs tous les trois mois afin d'évaluer la posologie ou la pertinence du traitement.

En pratique, si un patient se présente avec une ordonnance de tramadol 4 mois après sa prescription pour un renouvellement, il ne faut pas délivrer le traitement.

1. Cas du Royaume-Uni

(82)

La France n'est pas le seul pays dans lequel le tramadol est devenu problématique. C'est aussi le cas du Royaume-Uni.

En 2013, le conseil consultatif sur l'usage abusif des drogues a étudié le nombre de décès dû à l'usage abusif de médicaments. Cette étude mettait en exergue le fait que le tramadol présentait une utilisation abusive - avec et surtout sans prescription - pouvant mener à une majoration des effets indésirables, des intoxications, des décès. Par cette utilisation abusive, le nombre de décès a explosé avec 154 décès en 2011 contre 83 en 2008. De plus, la prescription de tramadol a augmenté en 7 ans passant de 5,9 Millions en 2005 à 11,2 millions en 2012.

De cet état des lieux, le conseil consultatif a conseillé au gouvernement de placer le tramadol sous une substance contrôlée classe C passible d'une amende ou d'une peine de prison si une personne en possède sans justifier d'ordonnance. Le conseil a également proposé d'inscrire le tramadol à l'annexe III.

Les prescriptions de médicaments dans l'annexe III doivent désormais (depuis le 3 juin 2014) inclure la forme, la dose, la concentration et la quantité totale de la préparation en mot et en chiffres sans tenir de registre particulier.

Une étude a permis de constater que les décès liés au tramadol avait alors diminué suite au changement de classification du tramadol.

Cependant, la prise de tramadol a augmenté chez les patients traités pour des douleurs chroniques. Ces patients ont une utilisation prolongée du tramadol qui nécessite un suivi particulier devant le peu d'études relatant les traitements longs sous tramadol.

(83)

Cet état des lieux britannique montre que le tramadol présente au fil des années un danger de mauvaise utilisation et de détournement de plus en plus important.

K. Chiffres et Épidémiologie

(84)

Cette partie et les graphiques se basent sur le document publié par l'ANSM en février 2019 : *État des lieux de la consommation des opioïdes et de leurs usages problématiques*. Cette étude s'appuie sur des données élaborées entre 2002 et 2017.

1. Généralités

(85)

Le tramadol fait partie de la catégorie des antalgiques opioïdes dit « faibles ». Dans cette catégorie, on retrouve également la codéine et l'opium.

En 2017, les antalgiques opioïdes faibles représentaient 20% des antalgiques consommés par les français.

Les antalgiques les plus consommés, à hauteur de 78%, sont les non opioïdes du type paracétamol ou AINS.

En dernière position, les antalgiques opioïdes dit « forts », morphine ou oxycodone, ne représentent que 2%.

Les chiffres des antalgiques opioïdes faibles ont subi une baisse importante en 2011 lors de l'arrêt de commercialisation des médicaments contenant du dextropropoxyphène.

(86)

Lors de l'arrêt de celui-ci, 74% des patients traités n'ont plus reçu de traitement antalgique les 6 mois suivants. L'ANSM avait alors recommandé de passer d'abord sur du paracétamol pour les douleurs faibles et modérées et sur des opioïdes faibles ou forts pour les douleurs plus intenses.

Néanmoins, la baisse de chiffres des antalgiques opioïdes faibles est compensée par l'augmentation de chacun des opioïdes faibles restants (tramadol, opium, codéine...).

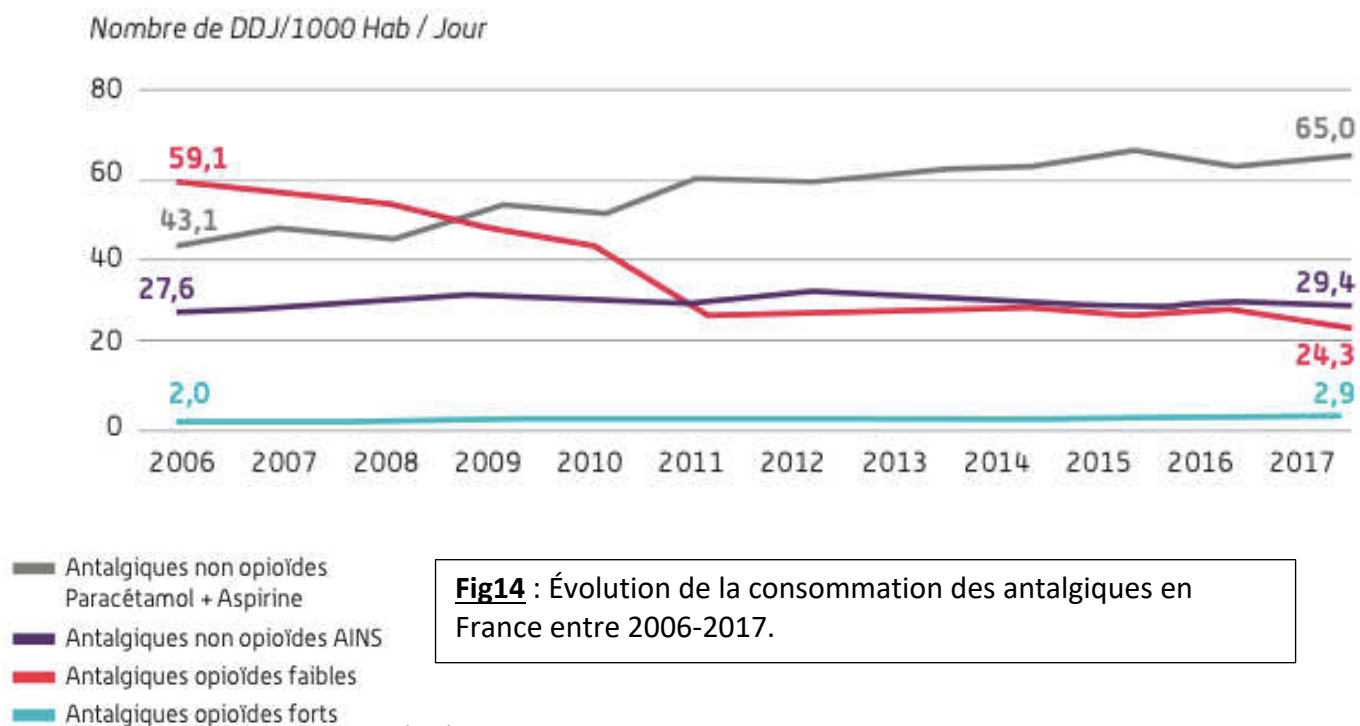


Fig14 : Évolution de la consommation des antalgiques en France entre 2006-2017.

(87)

NB : La Dose Définie Journalière (DDJ) est une unité de mesure internationale reconnue, établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication pour un adulte de 70 kg.

Le graphique étaye bien les propos avec une baisse significative en 2011 des antalgiques opioïdes faibles.

Une autre baisse légère est à remarquer en 2017, ce qui correspond au retrait de la codéine en prescription médicale facultative.

(88)

Au niveau des ordonnances, en 2015, 17,1% des français ont reçu un antalgique opioïde (faible ou fort) en prescription.

Pour les antalgiques opioïdes faibles, l'initiation du traitement est réalisée par un médecin généraliste dans 59,1% des cas et un médecin hospitalier pour 20,1% des cas.

En 2017, 86,3% des opioïdes faibles étaient prescrits par des médecins généralistes. Les pourcentages restants sont partagés entre les chirurgiens-dentistes (2,8%), les rhumatologues (2,2%) et les chirurgiens orthopédistes (1,9%).

Pour les opioïdes faibles, les motifs de prescriptions sont :

- Une douleur aiguë (71,1%) ;
- Une douleur chronique (13,4%) ;
- Une douleur dorsale (8,1%) ;
- Une douleur liée à l'arthrose (2,6%).

Les utilisateurs d'antalgiques opioïdes faibles sont majoritairement des femmes. Elles représentaient 57,7% des consommateurs en 2015.

L'âge médian des consommateurs d'opioïdes faibles est de 52 ans.

L'étude DANTE a permis de dresser un profil type de patients pour les opioïdes faibles

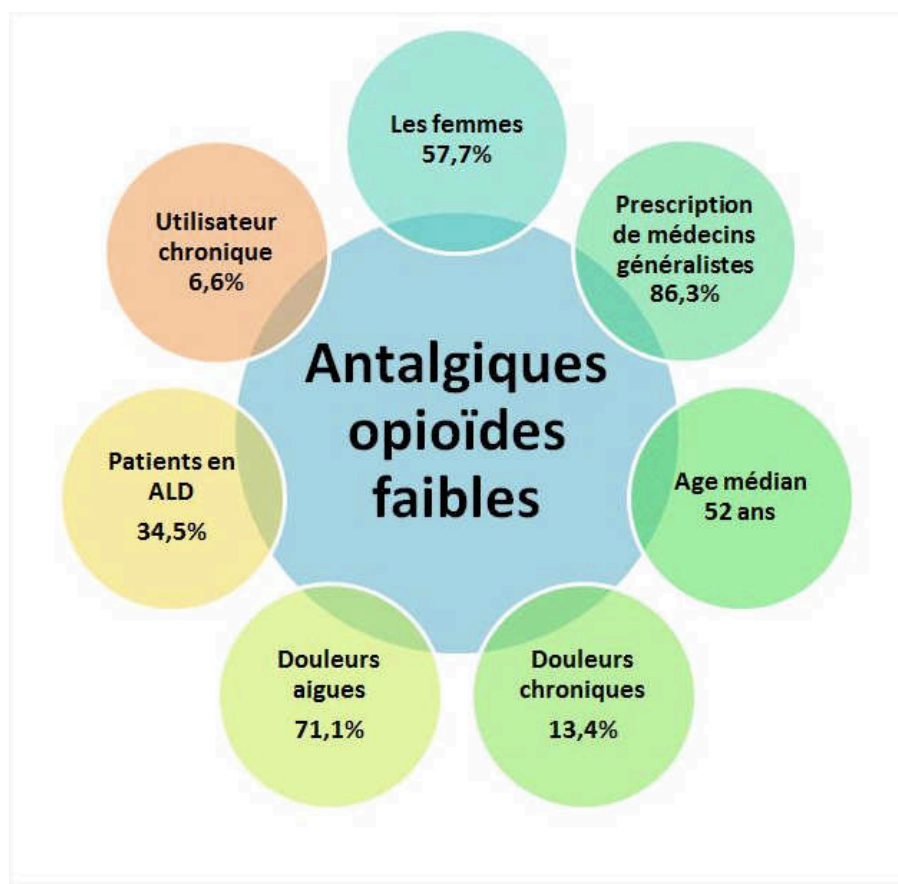


Fig15 : Profil des patients sous opioïdes faibles.

(89)

L'utilisation des opioïdes n'est pas sans risque. En effet, leur utilisation, croissante au fil des années, peut amener à des hospitalisations, des intoxications, des décès ou des usages détournés...

- Le nombre d'hospitalisations liés aux opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017.
- Les notifications d'intoxications ont augmenté de 44/10 000 à 87/10 000 entre 2005 et 2016. Les trois substances les plus citées en 2016 sont : le tramadol, la morphine et l'oxycodone.
- Les décès ont augmenté de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants entre 2000 et 2015 soit au moins 4 décès par semaine.
- Le nombre de décès par surdosage non intentionnel a triplé entre 2000 et 2015.

2. Les chiffres en Europe

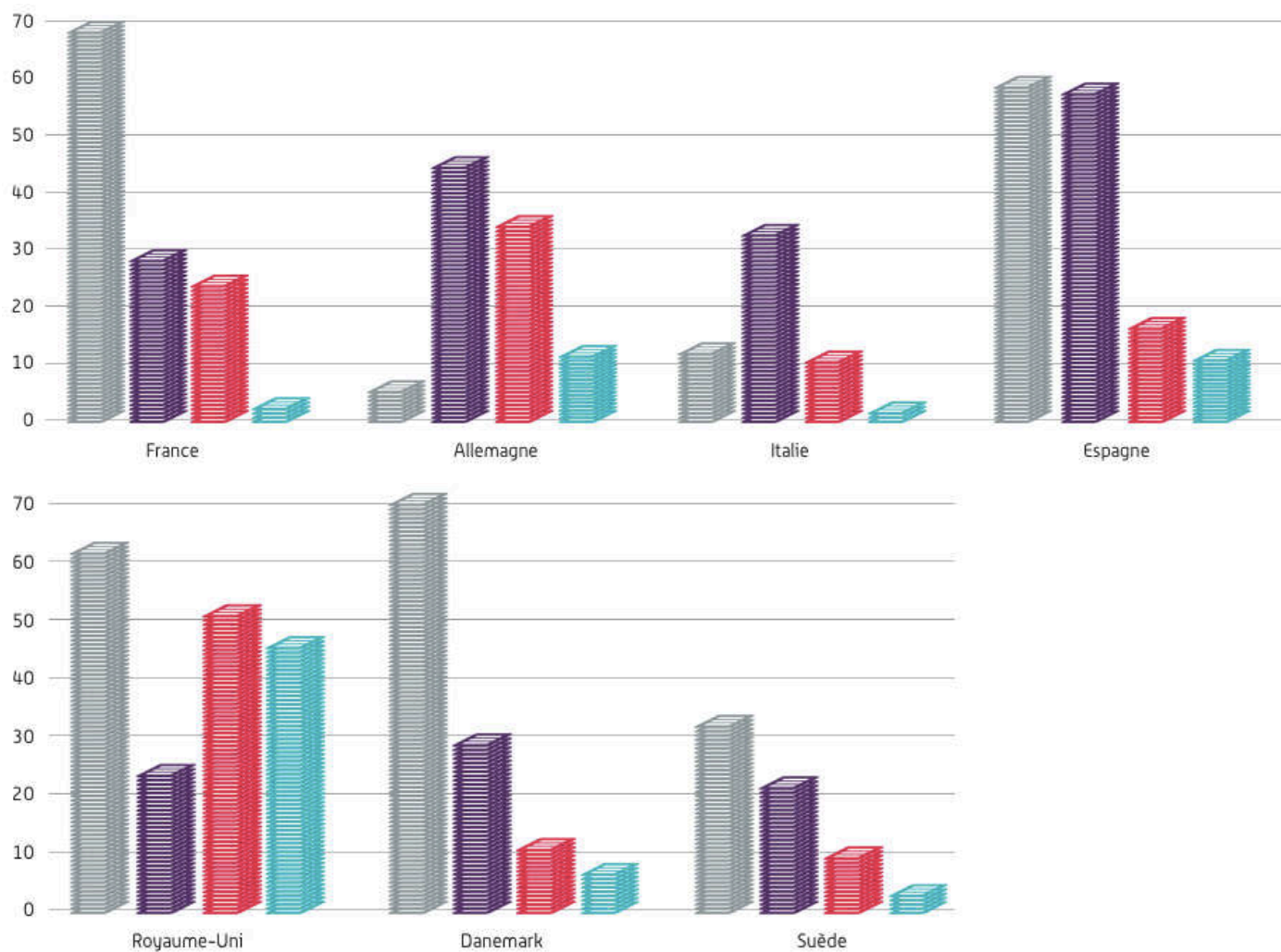
(90)

Les antalgiques opioïdes sont aussi largement utilisés en Europe. 5 antalgiques sont communs dans tous les pays d'Europe : la codéine, le tramadol, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl. Les autres opioïdes ne sont pas tous présents sur la scène européenne.

Les prescriptions ne sont évidemment pas les mêmes suivant le pays. En effet, chaque pays a sa législation propre pour la délivrance de médicaments.

Une analyse de la consommation de 2015 a montré les différentes consommations d'antalgiques pour les 7 pays européens (Allemagne, France, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Danemark, Suède).

Au niveau des antalgiques opioïdes faibles, la France est le troisième consommateur en Europe. Les premières places sont occupées par le Royaume-Uni, dont il a été vu que le tramadol représentait un problème de santé publique, et l'Allemagne.



-  Antalgiques non opioïdes Paracétamol + Aspirine
-  Antalgiques non opioïdes AINS
-  Antalgiques opioïdes faibles
-  Antalgiques opioïdes forts

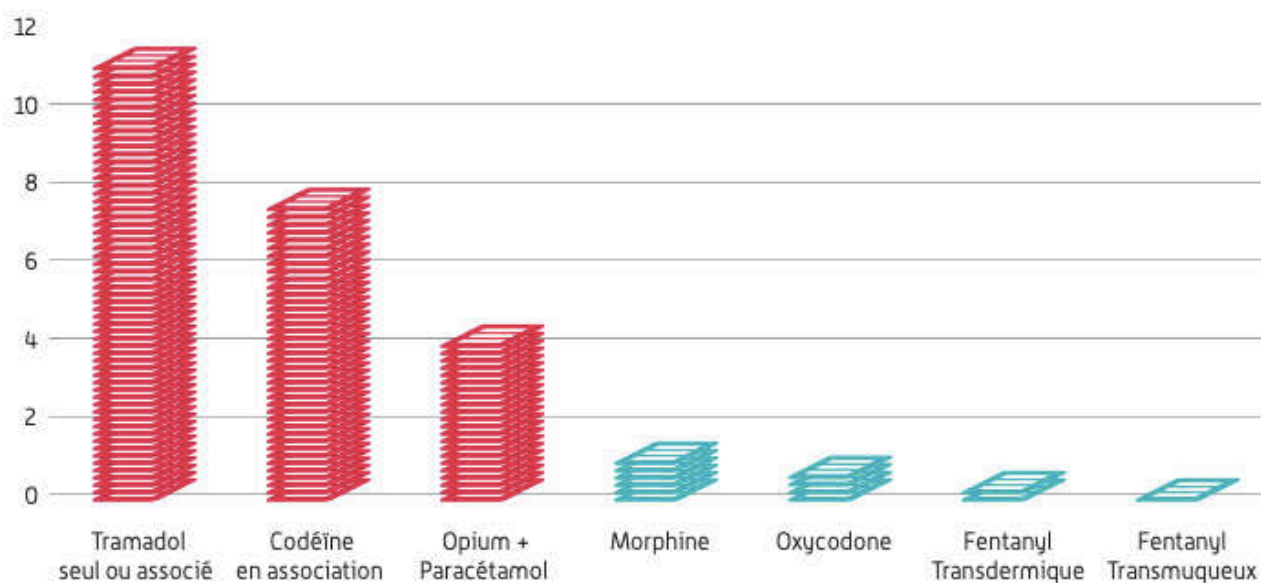
(87)

Fig16 : Utilisation des antalgiques chez 7 pays européens en 2015

3. Focus sur le tramadol

a) Consommation globale

En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé est le tramadol (Ville ou hôpital). Il est suivi par la codéine associée au paracétamol et l'opium associé au paracétamol. Le premier antalgique opioïde fort est la morphine.



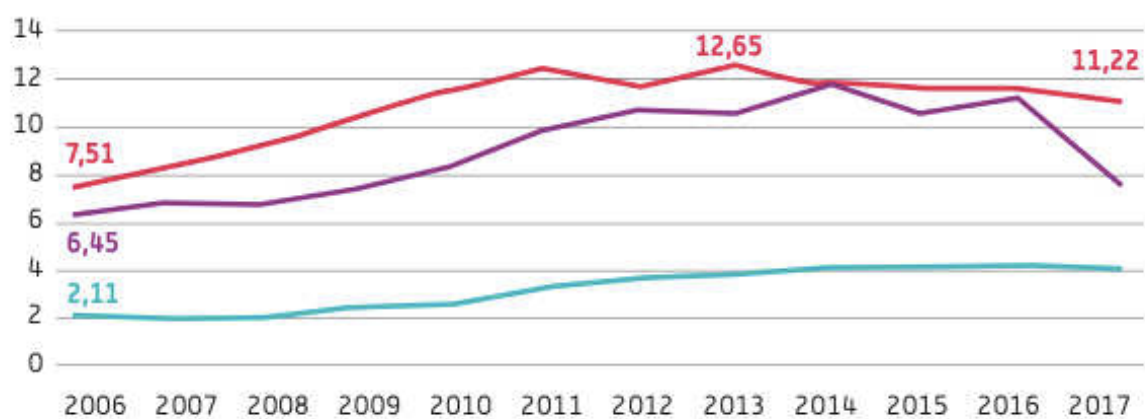
(87) **Fig17** : Les antalgiques opioïdes consommés (DDJ/1000 habitant/jour)

Au niveau des opioïdes faibles, depuis 2006, en ville, le tramadol a gardé la première place par rapport à la codéine et à l'association opium paracétamol.

La consommation de tramadol (seul ou associé au paracétamol) a été croissante depuis 2006. On notait une augmentation de 68% en 2017. (91)

Il est constaté que le tramadol a tendance à se stabiliser depuis 2013.

Nombre de DDJ/1000 Hab / Jour



(87)

- Tramadol seul ou associé
- Codéïne en association
- Opium + Paracétamol

Fig18 : Évolution de la consommation des opioïdes faible en France dans les villes.

En ville, d'après le graphique, le tramadol tend à se stabiliser depuis 2013.

Cependant, la part de consommation de tramadol seul tend à augmenter tandis que le tramadol associé au paracétamol diminue, depuis 2011. Ce qui permet d'observer une stabilisation de la courbe.

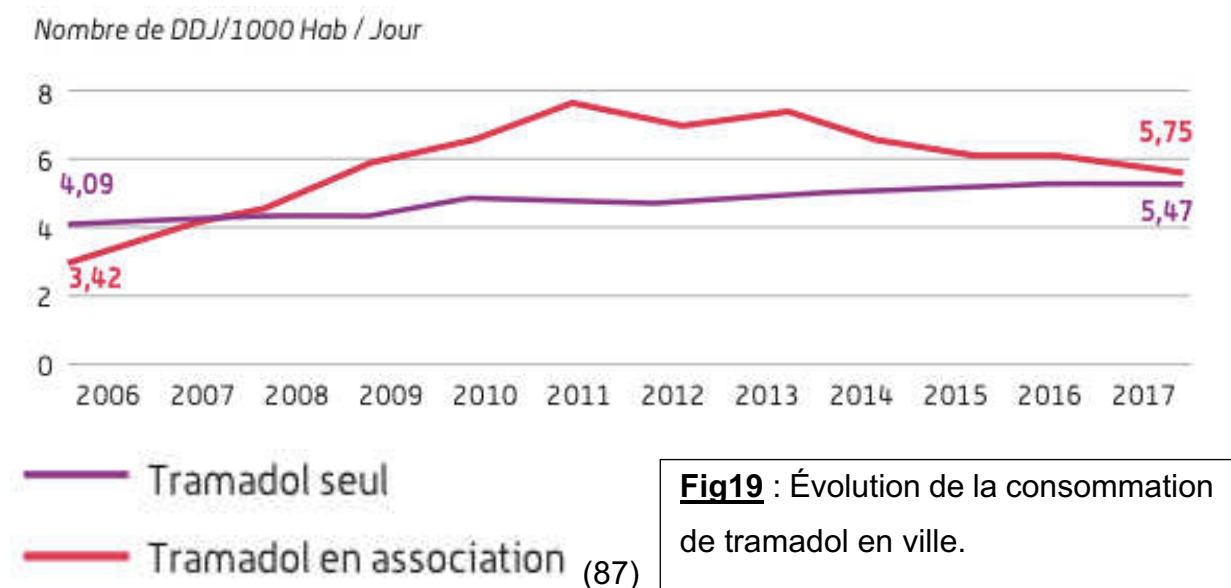


Fig19 : Évolution de la consommation de tramadol en ville.

L'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgiques En France) - en collaboration avec le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - Addictovigilance de Bordeaux - consiste à évaluer l'utilisation des antalgiques sur une décennie, le profil des consommateurs, les modalités de prescription et la délivrance.

L'étude se base sur la décennie 2006-2015 et s'appuie sur les données de délivrances remboursées de l'assurance maladie. Cette étude conforte les chiffres cités précédemment témoignant d'une baisse de consommation des opioïdes faibles mais une augmentation de chacun des médicaments restants. De plus, elle souligne aussi la consommation du tramadol qui est l'antalgique opioïde le plus consommé. L'augmentation depuis 2006 (+1,7%) du tramadol est à mettre au crédit du tramadol seul. Le tramadol/paracétamol est en baisse.

Les données recueillies par DANTE sont détaillées dans un graphique présentant les différents opioïdes faibles. Ces données concordent avec celles présentées précédemment.

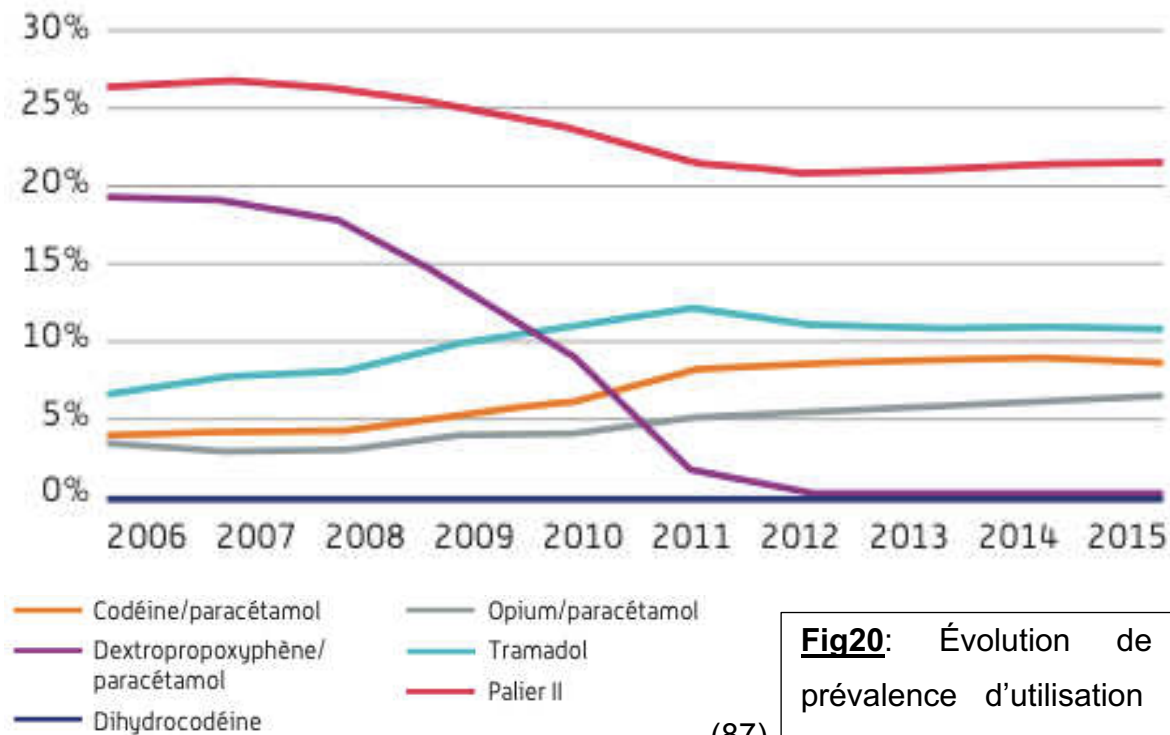


Fig20: Évolution de la prévalence d'utilisation des opioïdes faibles

(87)

b) Intoxications : toxidrome, prise en charge et chiffres

La toxicité du tramadol est induite à partir d'une dose toxique théorique de 500 mg pour l'adulte. La dose toxique pour l'enfant est de 10mg/kg.

La dose létale peut être atteinte à peu près à 3-5 grammes.

Le toxidrome est un ensemble de symptômes et de signes orientant l'examen clinique. Ces symptômes peuvent être dus à une intoxication aiguë suite à la prise d'un médicament. (92)

Le toxidrome présente des similitudes avec l'overdose aux opiacés, comme un myosis bilatéral, des troubles de la conscience, des vomissements ou une dépression respiratoire. Cependant, ces cas semblent minoritaires dans les études.

D'autres manifestations toxiques - plus présentes - semblent plutôt en rapport avec le deuxième mécanisme du tramadol : inhibition de la recapture des monoamines comme la sérotonine. Elles vont se présenter par une agitation, confusion, tachycardie, hypertension. Néanmoins ces symptômes se produisent généralement suite à la prise concomitante d'autres médicaments agissant également sur le système sérotoninergique (fluoxétine, amitriptyline...)

Les risques principaux de l'intoxication sont :

- Coma ;
- Convulsion ;
- Hypertension artérielle/Tachycardie ;
- Dépression respiratoire.

Au-delà de ces risques, la toxicité du tramadol peut aussi s'étendre à d'autres organes :

- Certaines études détaillent une toxicité cardiaque. John B Cole (93) rapporte le premier ECG de Brugada suite à une mono intoxication au tramadol.

In vitro, il avait déjà été déterminé que l'utilisation du tramadol à forte dose aurait un effet blocage sur les canaux voltages dépendants.

(94)

- Une toxicité pulmonaire.

En 2008, Sheng-Qi Wan (95) présente un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë chez un jeune homme de 19 ans ayant ingéré 6g de Tramadol. Ce SDRA a été diagnostiqué suite à une hypoxie et une opacité alvéolaire observée à la radiographie. Ces mécanismes - encore inconnus - du tramadol peuvent mener à de fortes lésions pulmonaires irréversibles.

- Une toxicité hépatique arrive lors de sur consommation notamment avec les spécialités associant le tramadol et le paracétamol.

La prise en charge de l'intoxication au tramadol n'a pas de recommandation spécifique. L'intoxication nécessite une surveillance hospitalière avec un monitoring des signes vitaux, gaz du sang, de l'état mental et respiratoire du patient.

Il faut 4h minimum d'hospitalisation en cas d'ingestion de formes immédiates que ça soit pour les adultes ou les enfants et qu'ils soient symptomatiques ou non.

En cas d'ingestion de forme LP, il faut attendre au minimum 24h. La prise en charge est principalement symptomatique afin de corriger l'insuffisance respiratoire aigüe, c'est un objectif vital.

Le traitement symptomatique repose sur l'oxygénothérapie, avec assistance respiratoire si nécessaire. De plus, l'utilisation de BZD est utilisée pour traiter les convulsions. (96)

Le traitement spécifique est la naloxone. (97) La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des dérivés morphiniques. Elle est utilisée en cas de dépression du SNC ou respiratoire. Il est le traitement de référence pour les surdosages aux opiacés.

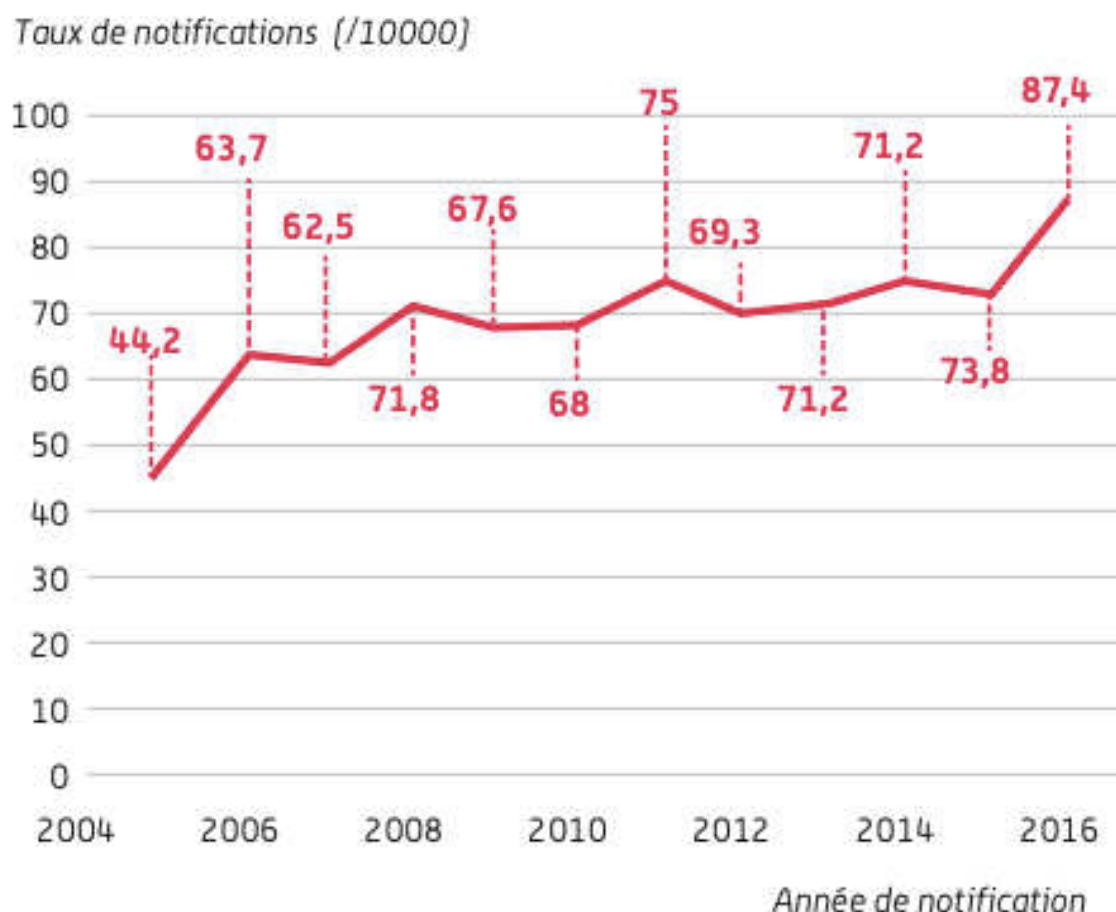
Cependant, Camille Lagard (98) a démontré auprès de rats que lors d'utilisation de Naloxone, la dépression respiratoire est inversée mais que les crises augmentent considérablement. Elle préconise alors l'utilisation du Diazepam en association pour calmer au mieux les crises. La Naloxone est disponible sous la forme de spray Nasal Nalscue.

Il est disponible dans les établissements de santé, les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), par des équipes mobiles qui viennent en aide aux personnes en situation de précarité, les unités sanitaires pénitentiaires, et par les centres d'accueils et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD). Initialement le produit n'était pas disponible en pharmacie de ville. (99)

Lors de la crise sanitaire de 2020 due à la Covid-19, l'accès au Naloxone a été renforcée, il est conseillé d'en délivrer pour chaque patient dit à risque. Une spécialité était déjà disponible en pharmacie d'officine sous prescription prise en charge ou proposé au patient à sa charge si le médecin ne l'a pas mentionné. Cette action est

mise en œuvre devant le risque accru de surdosage suite à une période particulièrement stressante. (100)

Les chiffres d'intoxication aux opioïdes ont été recensés par la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Une analyse des intoxications accidentelles entre 2005 et 2016 a été faite. Le taux de notification d'intoxication a considérablement augmenté. Il est passé de 44/10 000 en 2005 à 87/10 000 en 2016. Ce taux a été calculé par rapport au nombre total annuel de notifications.



(87)

Fig21 : Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes dans la banque nationale de pharmacovigilance

2762 intoxications par des antalgiques opioïdes sont rapportées dans la BNPV entre 2005 et 2016.

Les opioïdes faibles sont responsables de la majorité des intoxications avec 1353 cas (49%).

Parmi ces 1353 cas d'intoxications, 920 cas (68%) sont considérés comme grave.

L'âge médian des sujets concernés est de 73 ans et 63% sont des femmes. Tandis que les notifications sont assez stables pour la codéine, la morphine et le fentanyl, le taux a significativement augmenté pour le tramadol, soit +139% d'intoxication accidentelle.

En 2016, les trois substances les plus impliquées dans ces intoxications étaient le tramadol, la morphine puis l'oxycodone.

c) Hospitalisations

L'Observatoire Français Des Médicaments Antalgiques (OFMA) a exploité les données fournies par le programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) afin d'extraire les hospitalisations survenues suite à une intoxication accidentelle.

Le PMSI est un outil décrivant de façon synthétique et standardisée l'activité médicale des établissements de santé. Le programme recueille des données qui serviront à décrire l'activité hospitalière dans son ensemble. (101)

Le nombre d'hospitalisations lié à la prescription d'antalgique opioïdes a augmenté de 167% entre 2000 et 2017, passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants.

d) Pharmacodépendance-Addictovigilance

Le tramadol et d'autres antalgiques opioïdes font l'objet d'une surveillance par les CEIP. Ces centres régionaux font partie du réseau d'addictovigilance de l'ANSM.

Le tramadol a fait l'objet dès le début des années 2010 d'un suivi d'addictovigilance par la mise en avant de premiers signaux d'usages problématiques. (102)

Cette mise en avant a été effectuée en se basant sur des sources multiples utilisées en addictovigilance en France.

Ces sources peuvent être :

- **Les notifications spontanées (NOTS)** rapportées par les professionnels de santé, en cas d'abus, d'usage détourné et de mésusage
- Les enquêtes annuelles du réseau, disponible sur le site de l'ANSM (103) :
 - **Soumission chimique** : dans les cas d'administrations à des fins criminelles ou délictuelles de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace. Il n'est pas détaillé par la suite. Lors de l'enquête de 2018 le tramadol avait été utilisé une fois. (104)
 - **Antalgique, Stupéfiant et Ordonnance (ASOS)** : c'est une enquête qui concerne les antalgiques stupéfiants, ce qui n'est pas le cas du tramadol.
 - **Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMES)** : cette enquête recueille les décès survenant chez les usagers de drogues.
 - **Décès Toxiques par Antalgiques (DTA)** : elle recueille les décès dont l'enquête toxicologique a conclu une implication d'un médicament antalgique.
 - **Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP)** : enquête auprès des ordonnances falsifiées et des médicaments détournés.
 - **Observatoire des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA)** : recueillie par les médecins généralistes sur les substances psychoactives. Il complète OPPIDIUM.
 - **Observatoire Des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médical (OPPIDIUM)** : enquête qui recueille les données de consommations des substances psychoactives chez les usagers en structure spécialisée de soins des usages de drogues.

L'analyse de ces différentes enquêtes a pu mettre en évidence une utilisation problématique du tramadol. Les enquêtes sont détaillées ci-dessous :

(1) Enquête OSIAP

L'enquête OSIAP contribue à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments via la surveillance et le recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officines. Les dernières données sont celles de 2018 avec la fin du recueil le 19/11/19.

Une ordonnance suspecte peut l'être par différents biais :

- Ordonnance rédigée à partir d'un ordonnancier volé, photocopié, scanné ou fait sur ordinateur.
- Ordonnance modifiée : modification de posologie, ajout d'un médicament. Il s'agit d'ordonnance initialement valide mais modifiée par la suite.
- Les autres ordonnances ne figurants pas dans les deux premiers points peuvent être des ordonnances de complaisance ou forcées.

En 2018, 1950 ordonnances ont été identifiées comme ordonnances falsifiées. Les ordonnances sont majoritairement falsifiées (81%) et faites sur des supports d'ordonnance simple. (42%) Elles ont été identifiées par un élément suspect comme refus de montrer la carte vitale (29%) et tout régler, ou alors par des fautes d'orthographe (8%) sur le produit, la posologie ou le médecin.

Pour les 5,3% d'ordonnances volées, il s'agit principalement d'ordonnances sécurisées (27%)

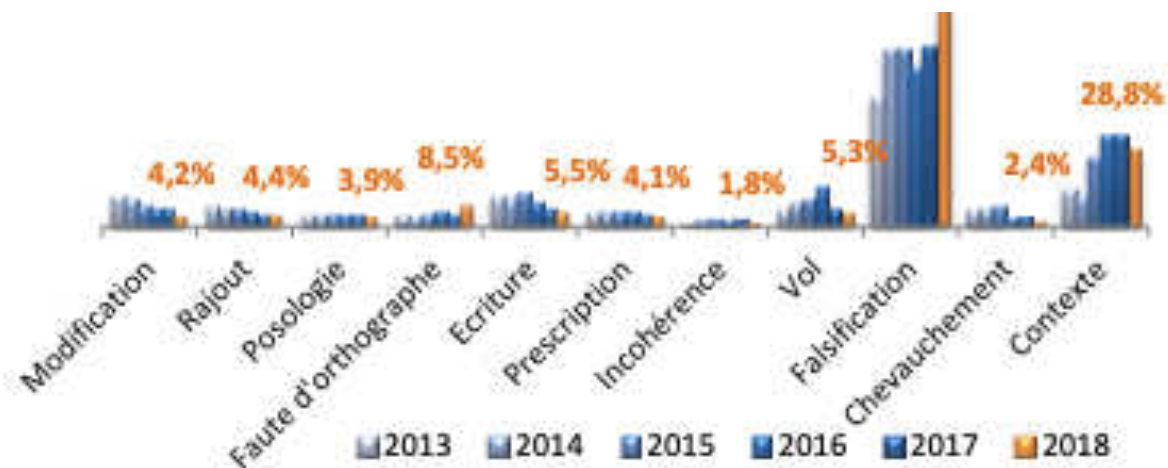


Fig22 : analyse des éléments suspects sur les ordonnances falsifiées entre 2013 et 2018 selon le bulletin n°12 Octobre 2019 d'Addictovigilance

L'âge était renseigné dans 49% des cas, l'âge moyen retiré était de 35,7 +/-14,4 (minimum 10 ans, maximum 91)

Le genre, lui, était renseigné dans 91% des cas. Les demandeurs étaient principalement des hommes : 60% d'hommes contre 40% de femmes.

Les données ont été recueillies et mis dans un graphique pour noter l'évolution du top 10 des médicaments cités depuis 2015.



Fig23 : Évolution du top 10 des médicaments cités depuis 2015 selon les résultats de l'enquête OSIAP 2018

Le tramadol (seul ou associé) figure à la troisième place en 2018 avec 12,2%. Les deux premières places sont occupées par la codéine. La prégabaline suit derrière avec 11,9%, ce qui constitue une augmentation significative étant à peine de 2,8% en 2017.

En 2016 et 2017, le tramadol était deuxième derrière le zolpidem, qui a bien baissé en 2018 suite à son passage aux assimilés stupéfiants.

Sur la période 2010-2017, le principal antalgique opioïde pour lequel une ordonnance suspecte a été identifiée était le tramadol (616 cas)

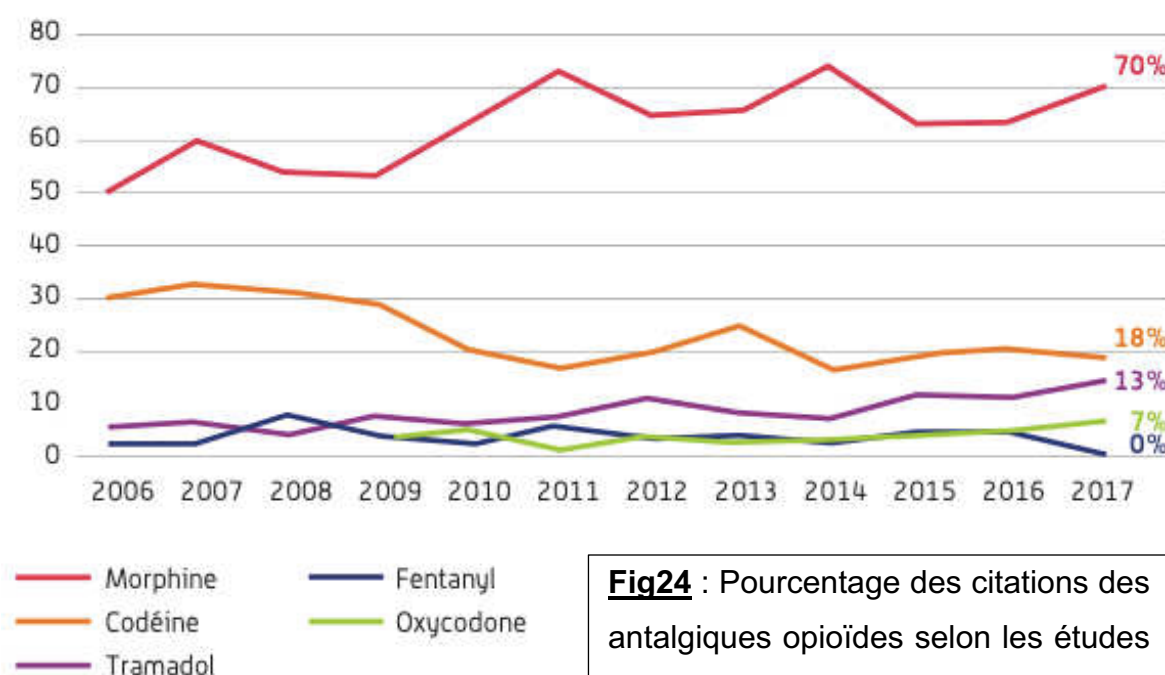
Le taux de déclaration du tramadol est en constante évolution : il est le premier antalgique opioïde cité dans l'enquête en 2016 (9,7%) et 2017 (12,3%). La codéine connaît une augmentation de notification depuis son passage en prescription obligatoire.

(2) Enquête OPPIDIUM

C'est une enquête effectuée auprès des usagers de drogues dans les centres spécialisés en addictologie. Ces patients sont dépendants aux opioïdes.

Les premiers cités sont alors les médicaments de substitutions aux opioïdes (MSO), des substances illicites, et des médicaments autres que MSO dont le tramadol.

Depuis 2006, les différentes enquêtes mettent en évidence une augmentation des citations de consommation des antalgiques opioïdes en passant de 2,8% à 4,6% (246 sujets) en 2017.



Le tramadol est en augmentation constante depuis 2006 avec 13% en 2017.

(3) NOTS

Les notifications spontanées ne sont pas les plus pertinentes du fait de nombreuses sous-notifications de cas. Mais elles permettent de mettre en évidence, croisée avec d'autres enquêtes et données, des tendances ou des risques. De plus, elles sont à mettre en proportionnalité par rapport aux patients traités.

En rapport avec le nombre total de notifications spontanées, l'usage problématique des antalgiques opioïdes a augmenté pour atteindre 9,2% en 2015.

En 2015, le tramadol est le deuxième opioïde le plus cité (2,4%) derrière la morphine (2,90%).

De plus, le tramadol est en constante augmentation depuis 2008 et nécessite un suivi particulier pour les notifications spontanées.

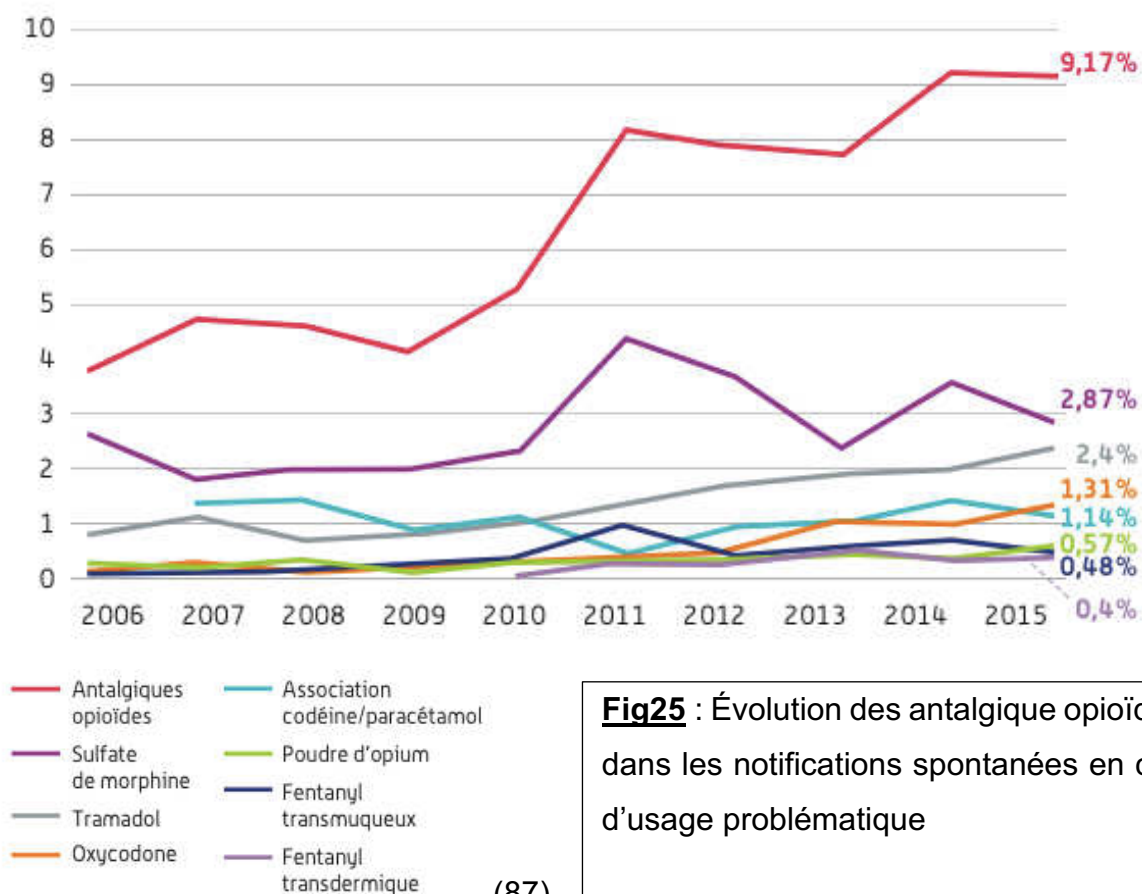


Fig25 : Évolution des antalgique opioïdes dans les notifications spontanées en cas d'usage problématique

(87)

(4) Enquête DTA

Les dernières données sont les résultats de l'enquête de 2018 arrêtée au 29/06/2020. L'enquête DTA a pour objectif de recueillir les décès liés à l'usage d'antalgique, d'identifier la molécule incriminée, d'évaluer la dangerosité et estimer l'évolution du nombre de décès.

Les décès dans un contexte d'abus ou de toxicomanie ne sont pas pris en compte. Les décès par suicide sont inclus. Les décès sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires et experts judiciaires, par les CEIP-A, le pôle stupéfiant de l'ANSM et le CEIP-A de Grenoble responsable de l'enquête

Les lieux de décès sont majoritairement le domicile (78% des cas). La moyenne d'âge est de 50,5 ans. Le sexe ratio est de 0,78 (52 hommes/67 femmes). Les antécédents médicaux ne sont pas énormément renseignés (48% des cas) mais montre une majorité d'antécédent psychiatrique (70%).

119 décès ont été inclus, dont :

- 109 décès directs :
 - 65 cas sont des décès toxiques sans précisions (60%) ;
 - 43 cas de suicide (39%) ;
 - 1 cas accidentel.
- 10 décès indirects (5 suicides par arme, 3 pendaisons, 2 immersions) dont le tramadol est impliqué dans 6 cas.

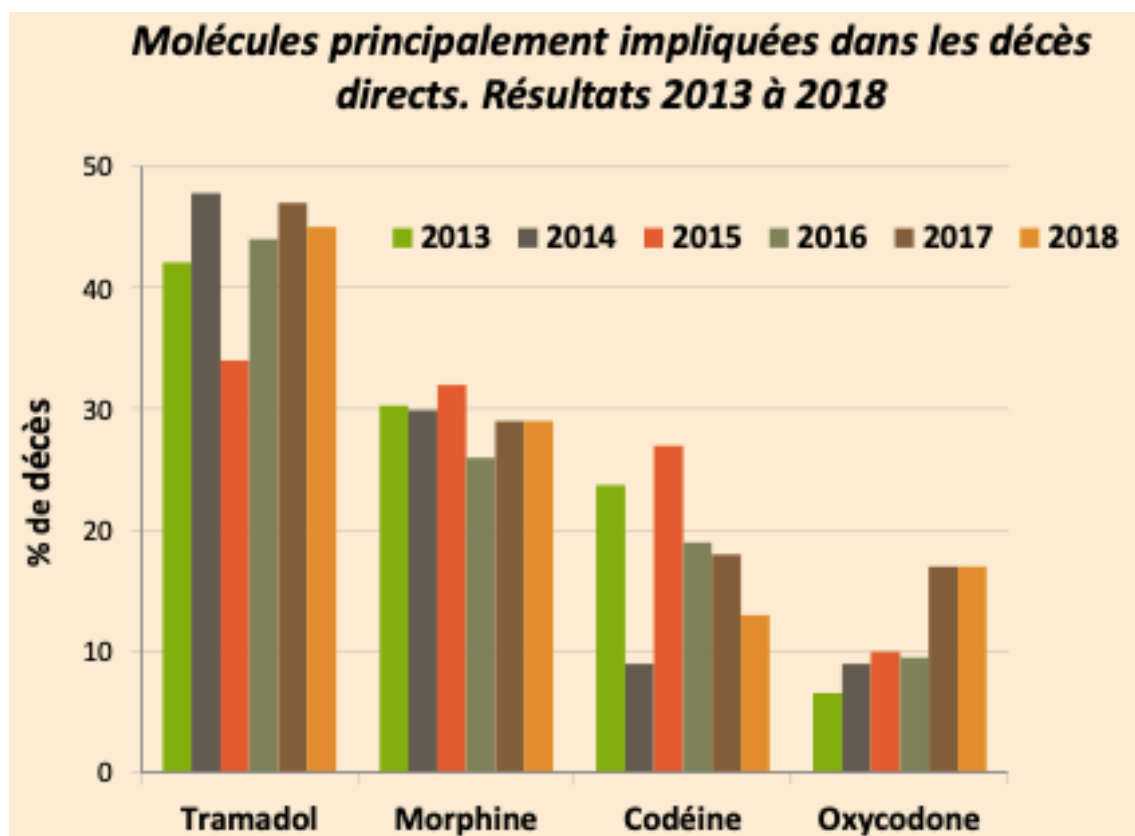


Fig26 : Molécules impliquées dans les décès directs entre 2013 et 2018 selon les résultats de l'enquête DTA

Entre 2013 et 2018, le tramadol est la première molécule impliquée dans les décès directs.

En 2018, le tramadol a provoqué 49 décès directs. Soit l'équivalent de 46% des morts.

(5) Enquête DRAMES

L'enquête, dans le recueil de données, est sensiblement équivalente à l'enquête DTA. La différence est la stipulation des décès. Dans cette enquête, on relève les décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. Ces substances peuvent être des médicaments ou des drogues illicites. Il peut ainsi y avoir des MSO, des opioïdes ou des drogues illicites.

Les décès sont majoritairement dûs aux MSO. Les lieux de décès étaient renseignés dans 90% des cas et l'on relevait 63% de décès à domicile.

Au niveau de la population étudiée, il s'agit d'homme dans 84% des cas avec comme âge médian 38 ans. Les antécédents médicaux sont renseignés dans 63% des cas avec 65% d'antécédents d'abus ou de pharmacodépendance.

Le stade de l'abus est renseigné dans 44% des cas. Chez 60% persiste un abus intermittent ou permanent.

Concernant le tramadol, il est impliqué dans les décès dans la catégorie des opioïdes licites hors MSO.

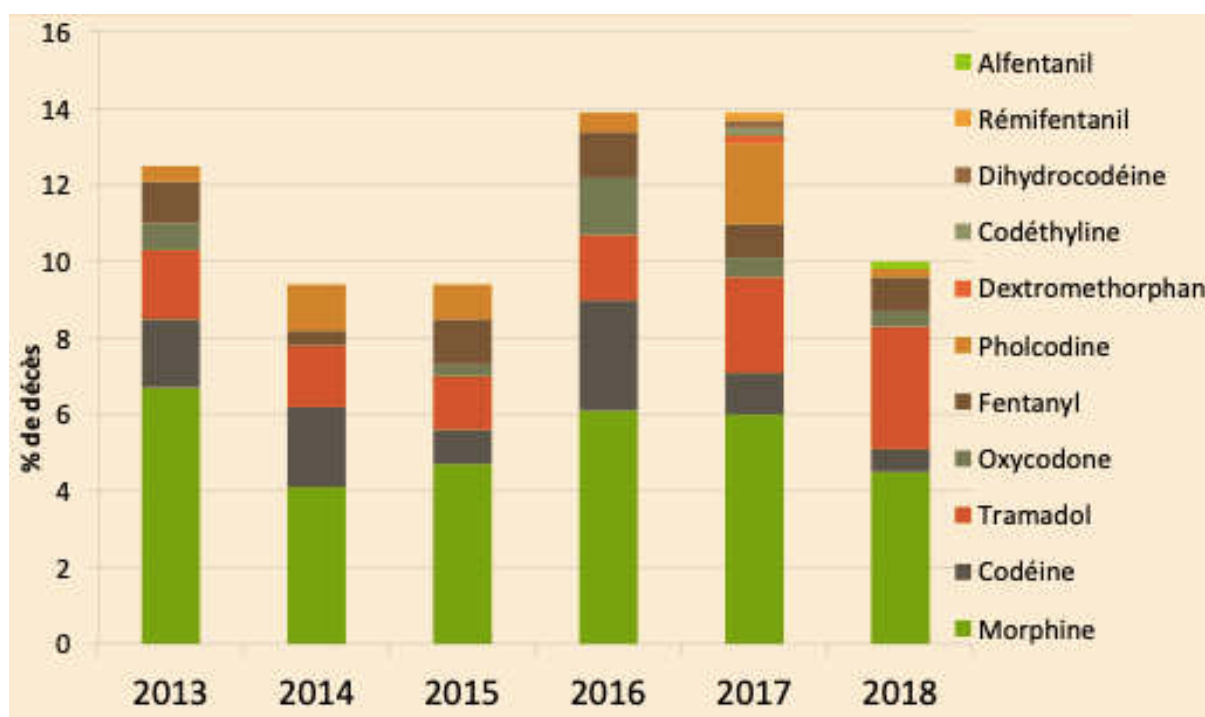


Fig27 : Les opioïdes licites or MSO entre 2013-2018 impliqués dans les décès par abus d'utilisation en % selon les résultats de l'enquête DRAMES

La molécule est en deuxième position en 2018 avec la morphine qui est première. Depuis 2013, on constate une augmentation plus ou moins croissante du nombre de décès liés à l'usage abusif du tramadol.

4. Usage problématique et Sevrage

Comme vu précédemment, le tramadol est le premier antalgique opioïde consommé en France.

Les notifications spontanées de cas d'addictovigilance du tramadol ont connu une augmentation importante passant de 14 en 2006 à 140 en 2017. Ces chiffres augmentent régulièrement.

Les notifications spontanées concernent aussi bien les femmes que les hommes, à peu près 50/50. L'âge moyen est de 38,7 ans (Cf l'enquête DRAMES ou les patients ont un âge moyen de 38 ans).

Initialement, la consommation du tramadol est motivée par des douleurs (87% des cas renseignés), des céphalées (3 cas en 2016) ou par la dépendance aux opioïdes (1 cas en 2016).

Le tramadol est consommé à des fins autres qu'antalgiques dans 38,6% des cas. De même, le détournement du tramadol pour des effets psychoactifs est en hausse avec 40 cas en 2016 contre 26 en 2015.

En 2016, dans 49% des cas (données non exhaustives), la quantité consommée de tramadol est supérieure à celle recommandée par l'AMM. 8% des sujets consomment jusqu'à 3 grammes par jour, une dose potentiellement mortelle.

Le syndrome de sevrage est déclaré dans 27% des cas. Ce syndrome de sevrage n'intervient pas que dans un contexte d'usage abusif. On considère que 50% des syndromes de sevrage arrivent à dose thérapeutique et lors d'une période courte inférieure à une semaine.

Dans les enquêtes OPPIDUM ou OPEMA, les usagers dépendants du tramadol sont des usagers prenant le tramadol à dose thérapeutique tous les jours. Plus de la moitié de ces patients ressentent une souffrance à l'arrêt.

Les symptômes de ce syndrome selon les déclarations spontanées sont plus de l'ordre du psychique (troubles du sommeil, anxiété, dépression, nervosité...) que physique.

Un patient sous tramadol doit alors arrêter progressivement le tramadol proportionnellement avec la durée de prise.

Pour finir, l'ensemble des enquêtes de l'ANSM montre que le tramadol est détourné dans un usage récréatif par la population générale et chez les usagers de drogues (102)

III. Rôle du pharmacien d'officine

A. Recommandations générales sur les opioïdes

1. Plan Gouvernemental : Prévention des surdoses opioïdes

Les cas de surdosages aux opioïdes sont de plus en plus nombreux et touchent toute la population. En effet, on constate que les personnes à risque c'est-à-dire ayant un passif de dépendance ne sont pas les seules concernées.

Le ministère de la santé et des solidarités a édité une stratégie de prévention intitulée « *Prévenir et agir face aux surdoses opioïdes, feuille de route 2019-2022* ». L'objectif est triple. Il s'agit de consolider les acquis, d'améliorer le parcours de soin des patients mais surtout de limiter le risque de surdosage. Ce document s'organise en 5 points principaux ou objectifs. Chacun de ces objectifs sont détaillés par des actions (au nombre de 18) afin d'explicitier au mieux les moyens mis en œuvre. Certaines de ces actions sont détaillées sous les objectifs énoncés :

- **Améliorer les pratiques professionnelles**
 - Doter les professionnels de santé de recommandations de bonnes pratiques, les informer et les sensibiliser du bon usage des opioïdes faibles ou forts.
- **Assurer une diffusion large de la Naloxone prête à l'emploi**
 - Déployer le Naloxone auprès des médecins et des pharmacies de ville.
- **Impliquer les usagers et leur entourage**
 - Mettre à disposition des patients des documentations sur la prise d'antalgique opioïdes, disposer d'outils afin d'informer sur les risques de surdosages et la conduite à tenir en cas d'overdose.
- **Mettre en réseau l'ensemble des acteurs au niveau territorial et favoriser les actions coordonnées de proximité**
- **Renforcer le système de vigilance, d'alerte et de réponse**

Le pharmacien d'officine participe à ses objectifs notamment via des informations et des conseils prodigués aux patients. Ces actions seront détaillées par la suite. (105)

2. Guide pratique de bon usage des antalgiques opioïdes

Soucieux d'apporter les informations et les outils nécessaires aux prescripteurs, le REPADD (Réseau de prévention des addictions), en collaboration avec l'OFMA (Observatoire français des médicaments antalgiques) et le Réseau de Français d'addictovigilance, a publié en 2018 un guide de bon usage des antalgiques opioïdes (voir annexe).

Le but de ce guide vise à :

- Rappeler le bon usage des antalgiques opioïdes faibles ou forts ;
- Rappeler la prévention et le dépistage d'un éventuel mésusage ;
- Savoir reconnaître les signes et prendre en charge un surdosage.

Ce guide transmet les informations nécessaires afin d'informer et de prescrire les antalgiques opioïdes, conseil sur la posologie, et permet de déprescrire et limiter un abus ou une dépendance.

B. Actions du pharmacien d'officine

1. Validité de l'ordonnance

La validité d'une ordonnance est encadrée par la Code de Santé Publique (CSP). Lorsqu'un patient présente une ordonnance à l'officine, le pharmacien vérifie certains points essentiels pour s'assurer de sa validité :

- **Art 5123-1 du CSP**: Identification du patient (nom, prénom, âge, poids s'il s'agit d'un enfant) à valider avec le patient qui présente l'ordonnance (carte vitale...).
- **Art 5123- 1 du CSP** : Identification du médecin (adresse du cabinet, numéro RPPS, FINESS et sa qualification ou sa spécialité selon les médicaments prescrits, la signature du prescripteur).

- **Art 5123-1 du CSP** : Les médicaments sont prescrits en DCI, avec leur posologie, la durée du traitement ou le nombre de conditionnement.
- **Art 5123-2 du CSP** : La date de l'ordonnance, la durée maximale de présentation de l'ordonnance (3 mois en principe, 1 an si une délivrance est effectuée avant ou si elle est renouvelable). Cela ne s'applique pas à tous les médicaments.

The diagram shows a medical prescription form from the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. It is annotated with arrows pointing to various fields, each labeled with a category of information required by the law.

Annotations and their corresponding fields:

- Informations prescripteur** (Prescriber information): Points to the top-left section containing the establishment name, FINESS number, address, telephone, email, prescriber's name, title, and RPPS number.
- Informations patients** (Patient information): Points to the top-right section containing the patient's name, sex, date of birth, and height/weight.
- Date de rédaction de l'ordonnance** (Date of prescription): Points to the date field, which is filled with "04 janvier 2017".
- Informations prescription** (Prescription information): Points to the central section containing the medication name, dosage, duration, and renewal conditions.
- Signature du prescripteur** (Prescriber signature): Points to the signature of "Dupont" at the bottom.

Content of the prescription form:

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

GROUPE HOSPITALIER
 5, route des bois
 75000 Paris France
 Tél : +33 1 46 46 46 46
 FINESS 750100022

SERVICE DE MEDECINE INTERNE
 Docteur DUPONT Paul
 paul.dupont@medecin.mssante.fr
 N° RPPS

Spécialité à PIH
 1 cp matin et soir pendant 3 mois

Signature (Handwritten: Dupont)

04 janvier 2017

Madame DURAND Elise Marie
 Femme née le 1 janvier 1966

(106)

Fig28 : Ordonnance valide et légale, selon les dispositions du CSP

Le **tramadol**, avant 15 avril 2020, ne présentait pas de restriction de prescription. Si un médecin estimait que le patient avait besoin de tramadol pour 6 mois, il était possible de faire 6 renouvellements.

Cependant, un arrêté du 13 janvier 2020 (107) modifie la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale (soit les spécialités disponibles en pharmacies d'officines). Ces dispositions s'appliquent à partir du 15 avril 2020. (108) La prescription de tramadol est désormais limitée à 12 semaines de traitement maximum.

Dans la pratique, si un patient présente une ordonnance prescrivant en plus du tramadol d'autres médicaments à renouveler, au-delà de 3 mois après la date de l'ordonnance, le patient aura besoin d'une nouvelle ordonnance pour le tramadol. La prescription nécessitera alors une nouvelle consultation avec le médecin qui pourra déterminer la pertinence du traitement et décider de le poursuivre, le diminuer ou l'arrêter.

Cet arrêté s'inscrit dans une volonté de limiter la surconsommation et le mésusage du tramadol.

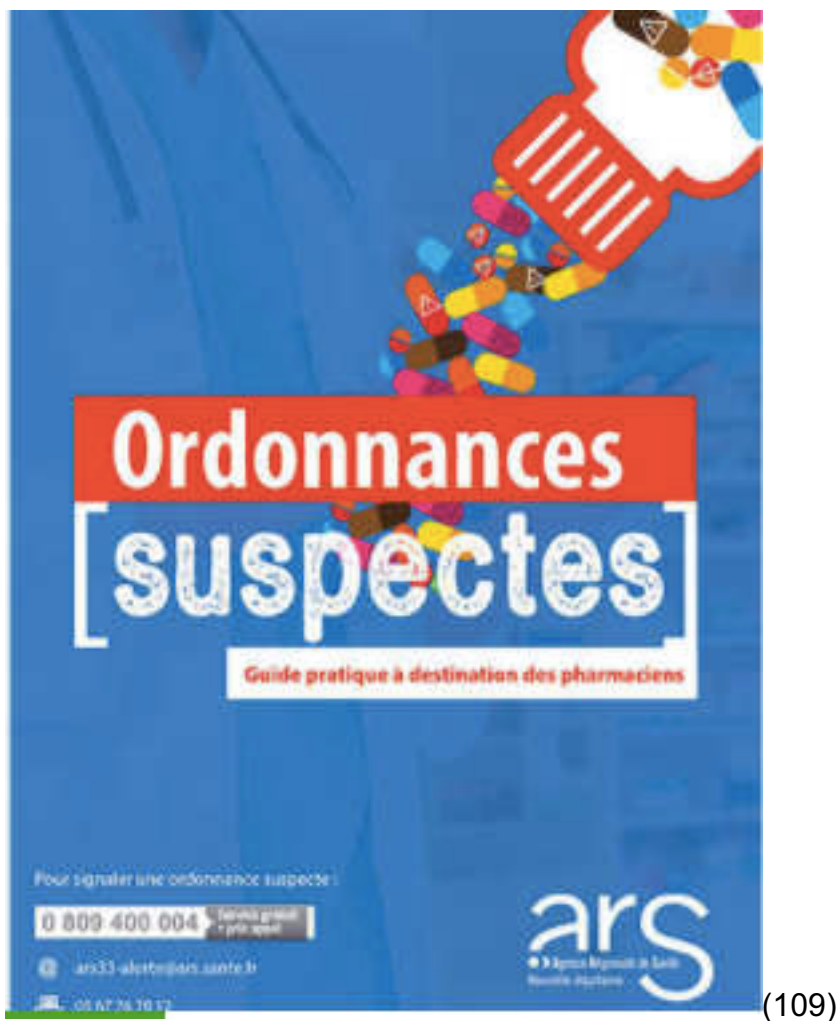
Conduite à tenir en cas de suspicion d'ordonnance falsifiée :

D'après l'enquête OSIAP, le tramadol est la troisième molécule impliquée dans les falsifications d'ordonnance en 2018.

Le pharmacien se trouve confronté à des patients présentant ce type d'ordonnance. Certains signes peuvent l'alerter comme le comportement du patient ou l'écriture de l'ordonnance. Ces signes ont été évoqués précédemment dans cette thèse.

Face à ce problème, l'ARS nouvelle aquitaine (NA) a édité en 2019 un flyer sur les ordonnances suspectes. Ce flyer a été élaboré en collaboration la CEIP-A de NA, l'URPS pharmacien NA, les CROPS NA.

Il permet d'organiser et de standardiser les signes, la conduite à tenir, et les risques qu'encourt le pharmacien en cas de délivrance sur une ordonnance falsifiée. (109)



(109)

Fig29 : Flyer Ordonnances suspecter de l'ARS NA.

Lorsque le pharmacien détient la confirmation qu'il est en présence d'une ordonnance falsifiée (appel du médecin si bon numéro, ou suite à l'interrogatoire), il peut :

- Refuser la délivrance ;
- Expliquer calmement. Ne pas faire de geste brusque, ni être agressif. Rester courtois et garder son sang-froid. Le but étant de ne pas entrer en confrontation.
- Expliquer le risque qu'encourt pénalement le patient ;
- Proposer au patient de le réorienter vers un établissement spécialisé dans le cas de mésusage de médicament ;

- Faire une copie de l'ordonnance falsifiée, la rendre au patient avec écrit dessus « *Refus de délivrance ordonnance falsifiée* » ;
- Faire un signalement à l'ARS correspondante de l'officine avec la copie jointe. La transmettre également au CEIP-A ainsi qu'à l'ANSM pour les enquêtes OSIAP ;
- Contacter et prévenir le médecin nommé sur l'ordonnance afin qu'il prenne ses dispositions ;
- Prévenir les pharmacies aux alentours au cas où le patient détient plusieurs copies et compte faire le tour de la ville ;
- Informer l'équipe officinale et assurer une procédure qualité si nécessaire.

Le risque de délivrer des substances vénéneuses sur des ordonnances falsifiées est de (110) :

- 5 ans d'emprisonnement et 375 000 euros d'amende (**Art L 5432-2 du CSP**) ;
- 7 ans et 750 000 euros si fait commis en vue de faciliter un mésusage (**Art L 5432-2 du CSP**) ;
- 10 ans et 7 500 000 euros si le produit est un stupéfiant (**Art 222-37 du code pénal**). (111)

2. Bon usage et observance

Lorsque l'ordonnance est valable, le pharmacien a pour rôle d'assurer le bon usage du médicament et aider à son observance. Ce rôle fait partie du code de déontologie du pharmacien. (112)

Les règles de bon usage pour le tramadol sont :

- Respecter la posologie instaurée par le médecin ;
- Ne pas augmenter les doses sans l'avis d'un médecin ;
- Rappeler la posologie maximale par 24h pour un adulte : 400 mg ;
- Prendre son traitement sur la durée la plus courte possible ;
- Si la douleur n'est pas suffisamment ou rapidement soulagée, contacter son médecin ;
- Ne pas arrêter le traitement de son plein gré sans en informer un professionnel de santé (surtout dans le cadre d'un traitement chronique). Un risque de syndrome de sevrage est possible peu importe la durée de prise et ce, même en cas de dose thérapeutique.
- Ne pas utiliser le traitement dans le cadre de migraine :
 - Le risque du tramadol est de conduire à des céphalées quotidiennes chroniques (113) ;
- Être vigilant au risque de surdosage en paracétamol avec les spécialités associant le tramadol et le paracétamol : pas plus de 1g de paracétamol en 1 prise et pas plus de 4 grammes par jour pour adulte ;
- Pour l'utilisation pédiatrique avec le tramadol sous forme de goutte (à partir de 3ans), bien vérifier la posologie par rapport au poids, écrire le nombre de goutte sur l'ordonnance ET sur l'emballage du flacon. Le patient doit en être informé verbalement également. Mais avant toute chose, il faut sensibiliser le patient sur les risques du tramadol pour son enfant ;
- Ne pas prendre le traitement en automédication ;

- Ne pas prêter son traitement à un ami ou à de la famille. Le tramadol est un médicament pouvant mener des dépendances et à un risque de convulsion notamment chez les épileptiques :
 - Dans ce cadre-là, le pharmacien suggère au patient de ramener les gélules/cp restants à la fin de son traitement afin de pouvoir les recycler auprès de Cyclamed.

Lors de l'entretien, le pharmacien doit vérifier auprès du patient la nature de ses douleurs. En effet, la prescription de tramadol sous forme libération immédiate pour des douleurs chroniques n'est pas utile dans la perspective où la forme libération prolongée existe et est la plus indiquée.

Afin d'avoir l'efficacité thérapeutique recherchée, l'observance est primordiale. Cependant, le tramadol présente un profil opioïde avec les effets indésirables dérangeants qui peuvent amener à un arrêt du traitement et par là même, des douleurs non-traitées.

Le pharmacien participe aux règles hygiéno-diététiques pour palier ces effets indésirables :

- L'un des plus fréquents est la constipation
 - Il faut conseiller au patient d'avoir une alimentation variée, équilibrée et riche en fibre (légumes, fruits, produits céréaliers complets...), également boire fréquemment de l'eau (1,5 à 2L par jour). Avoir une activité physique adaptée de 30 min par jour permet également de diminuer cet effet.
 - Le cas échéant, il peut être prescrit des Laxatifs osmotiques (type Macrogol).
- D'autres effets tels que les nausées et les vomissements peuvent survenir :
 - Ils sont souvent présents lors des premières semaines de traitement. Le prescripteur peut décider de prescrire des anti-émétiques pour les 7 à 14 premiers jours de traitements

- Enfin, la question de la somnolence doit être évoquée par le pharmacien : vigilance particulière, être accompagné ou ne pas conduire la nuit sous traitement.

En 2019, l'OFMA a édité, en association avec l'ARS, le gouvernement, l'ANSM, AFVD (Association francophone pour vaincre la douleur), une fiche à partager aux patients expliquant le bon usage des antidouleurs (Annexe 3).

Dans cette fiche, on retrouve l'utilisation des opioïdes forts ou faibles et leur bon usage. Cette action découle d'un programme du gouvernement « Ma Santé 2022 » qui met le patient au cœur du système de santé et surtout qui ne le laisse pas sans information. Suite à la prescription du médecin et la dispensation du pharmacien, cette fiche permet d'apporter au patient les connaissances essentielles pour assurer un meilleur rapport bénéfice/risque du traitement. (114)

La dispensation adaptée dans le cadre de prescription de tramadol

Depuis le 1^{er} juillet 2020, le pharmacien s'est vu attribuer une nouvelle mission : la dispensation adaptée. Signé depuis le 12 février 2020, l'avenant n°20 à la convention pharmaceutique reconnaissait la dispensation adaptée.

Son principe est d'adapter la dispensation de certains médicaments à posologie variable. Il s'agit en d'autres termes de ne pas dispenser l'intégralité d'un médicament prescrit sur une ordonnance (selon une liste présente en Annexe 4). Le tramadol fait partie de cette liste. Cet acte rémunéré renforce le rôle du pharmacien dans le bon usage du médicament, les surconsommations ou le gaspillage. (115)

Cette dispensation adaptée peut également s'appliquer à certains cas particuliers comme le cas des ordonnances pré-imprimées hospitalières.

Madame Nathalie RICHARD le mentionnait également dans son interview déjà évoqué dans cette thèse « (...) *Débanaliser la prescription du tramadol notamment à la sortie de l'hôpital, où l'on donne souvent des ordonnances pré-imprimées aux patients (...)* »

Les ordonnances pré-imprimées suivant une hospitalisation font fréquemment figurer le tramadol en dernière ligne dans l'hypothèse où le traitement de paracétamol se révèle non efficient. (Exemple en annexe 5)

De ce fait, le tramadol est souvent prescrit alors qu'il n'est pas nécessaire notamment dans le cas où le paracétamol suffit à apaiser les douleurs du patient. De plus, l'ordonnance est délivrée sans entretien préalable. Le patient peut être à risque de dépendance. Le pharmacien peut alors en discuter avec le patient et se permettre de ne pas le dispenser.

En temps normal, de nombreux pharmaciens effectuaient déjà cette action sans être particulièrement valorisés. La dispensation adaptée permet d'encourager les plus réfractaires et valoriser les autres.

Le syndrome de sevrage (116)

Le patient doit être informé du risque de syndrome de sevrage. Ce syndrome peut survenir avec tous les opioïdes (faibles ou forts), à n'importe quel dosage et peu importe que la prise ait été de courte durée ou de longue durée. Il peut apparaître avant la prise habituelle du tramadol, lors d'un oubli ou un retard de prise, d'un arrêt brutal ou d'une diminution de dose trop importante, en cas de prise concomitante d'antagoniste opioïde, ou lors utilisation chronique de libération immédiate et jamais de libération prolongée.

Les symptômes peuvent être : une humeur dysphorique, douleurs musculaires, larmoiement, rhinorrhée et dilatation pupillaire (les 3 derniers sont symptomatiques d'un syndrome de sevrage aux opioïdes.)

Ces symptômes disparaissent spontanément en 7 à 14 jours ou lors de la réintroduction ou augmentation de dose, si accoutumance, d'un traitement opioïde.

Le patient doit être au fait de tous ces risques. De plus, si un sevrage est nécessaire par inefficacité du traitement, celui-ci devra être évalué avec le médecin et très progressif. La douleur pourrait réapparaître. En ce cas, il faut privilégier les antalgiques non opioïdes lors du sevrage.

3. Identifier le risque de mésusage et d'intoxication

Le tramadol présente un fort risque de dépendance pouvant mener à des détournements de son utilisation, des intoxications, voire des décès. Le pharmacien peut identifier les patients à risques, les conseiller et partager avec leurs médecins traitants dans une coopération interprofessionnelle.

Lors d'une dispensation de tramadol, le pharmacien peut identifier un risque de surconsommation par différents biais :

- Historique patient
 - L'historique est propre à la pharmacie. Il permet de constater les précédentes délivrances de médicaments sur ou hors ordonnances. Il permet de voir si le patient consomme depuis longtemps du tramadol ou encore s'il existe des renouvellements rapprochés fréquents.
- Le Dossier Pharmaceutique (DP) (117)
 - Le DP a été créé en 2007 par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation des professions de santé. Depuis cette loi, le DP s'est étendu et propose des services comme informer sur les ruptures, les alertes, les rappels de lots, les alertes sanitaires. Mais initialement, le DP présent était le « DP-Patient » qui permettait de sécuriser au mieux la dispensation de médicaments. Avec l'accord du patient, le DP peut être activé sur sa carte vitale. Afin de l'examiner, il est indispensable d'avoir la carte vitale du patient et la carte professionnel RPPS de la pharmacie d'officine. Ce sont les deux clefs permettant d'accéder aux données du DP-patient. Si le patient n'émet pas de mentions contraires, tous les

médicaments s'inscrivent sur le DP du patient et ceux-ci restent 4 mois. Le pharmacien peut donc constater de la délivrance de tramadol (si le DP est ouvert...) sur les 4 derniers mois. On peut y voir alors une surconsommation et un nomadisme médical et pharmaceutique.

Le nomadisme médical du tramadol a tendance à augmenter. Cela correspond à une multiplication de prescriptions de la même molécule par différents médecins.

Selon une étude, pendant la période 2005-2013, l'indicateur est de 1%. Un indicateur supérieur ou égal à 1 suggère un mésusage médicamenteux. Le risque est augmenté dans le cadre d'un traitement récent, d'un âge de 40 ans ou moins et l'utilisation antérieure d'opioïdes forts. Depuis 2013, la consommation de tramadol augmente et donc le nomadisme médical est probablement augmenté.

- Entretien avec le patient
 - Échanger avec le patient permet de déterminer une éventuelle prise antérieure d'opioïdes. Si le patient est régulier, le pharmacien a déjà un historique le concernant. Concernant le suivi du traitement, il permet de savoir si le patient accepte bien le traitement. Un point peut être fait sur la posologie et le nombre de prises. De plus, les prescripteurs et les pharmaciens peuvent se baser sur deux questionnaires pouvant déterminer le risque de détournement avant le traitement et pendant le traitement. Ces deux questionnaires sont Prescription Opioid Misuse Index (POMI) et Opioid Risk Tool (ORT)

Échelle ORT(118)

Cette échelle permet d'évaluer les risques d'un traitement opioïde.

Le questionnaire (Annexe 7) se base sur des antécédents d'addictions personnels ou familiaux à une substance contenu en 3 catégories (Alcool, Drogues illicites ou Médicaments d'ordonnance). Le questionnaire se base aussi sur des antécédents de violence sexuelle, des troubles de l'attention ou un historique de dépression.

De ce questionnaire se dégage un score qui renseigne le praticien sur les risques d'abus dans le traitement qu'encourt le patient. Un score élevé traduit un risque élevé. Cependant, cela ne signifie pas que le patient ne doit pas être sous opioïde. Mais il indique au prescripteur que ce patient nécessite un suivi particulier avec notamment l'utilisation de la deuxième échelle au cours du traitement.

Échelle POMI (119)

Ce questionnaire (annexe 8) est intéressant dans le cadre de dépistage d'un mésusage lors d'un traitement opioïde. Il peut être utilisé par le patient lui-même, de sa propre initiative ou par le médecin. Le pharmacien peut également l'effectuer au comptoir.

Cette échelle questionne sur la consommation personnelle du patient. Il permet de savoir si le patient prend toujours son traitement opioïde, s'il a déjà eu la sensation de planer, s'il en a déjà fait usage pour une cause autre que la douleur.

La réponse au questionnaire va permettre d'établir un score. S'il est trop élevé, le médecin devra faire le point avec son patient.

Le pharmacien peut en informer le médecin dans une coopération interprofessionnelle indispensable pour ce type de cas. En effet, le pharmacien peut avoir un contact plus fréquent avec le patient en cas d'ordonnance à renouveler et constater de son état. Il peut alors en référer au médecin traitant pour qu'il puisse faire le point avec le patient.

De plus, le pharmacien informe aux patients de l'existence du Centre Antipoison et de toxicovigilance (CAP). (120)

Les CAP sont présents au niveau national. Ils sont présents à Lille, Paris, Bordeaux...

Les CAP sont des centres d'informations sur les risques toxiques de produits courants, de médicaments, de produits industriels ou naturels

Ces centres informent aussi bien les professionnels de santé que le public.

Il suffit de composer leur numéro de téléphone devant une situation à risque (par exemple un surdosage en tramadol) ou pour une information pour un produit à potentiel toxique comme un enfant en contact avec un produit ménager.

Les médecins du CAP vont apporter par téléphone un diagnostic, une éventuelle prise en charge et le traitement des intoxications. Ils peuvent éventuellement contacter le 15.

Les patients ne sont pas toujours au courant, il est du rôle du pharmacien de transmettre les informations et le numéro du CAP le plus proche.

Savoir distinguer les signes de surdosages et les patients à risque (121)

Le surdosage peut être dû à une dose trop élevée (à peu près 500mg) ou à une baisse de tolérance suite à un arrêt. Les intoxications au tramadol sont souvent le fait de l'association à de l'alcool et à des sédatifs qui vont majorer la dépression respiratoire.

Les overdoses aux opioïdes sont identifiées par trois symptômes appelés « la triade de l'overdose aux opioïdes »

- Contraction des pupilles (myosis) ;
- Inconscience ;
- Dépression respiratoire.

Les personnes les plus à risque de surdosage aux opioïdes sont :

- Les personnes dépendantes aux opioïdes suite à une tolérance réduite ;

- Les personnes qui consomment des opioïdes sur ordonnances en augmentant les doses ;
- Les personnes qui consomment des opioïdes et des sédatifs ;
- Les personnes qui consomment des opioïdes et souffrent de pathologies type VIH ou dépression ;
- Les personnes qui consomment des opioïdes pour des effets psychoactifs ;
- Les patients traités par des médicaments opioïdes antalgiques, lors de l'initiation notamment, ou en cas de mésusage du traitement (augmentation non contrôlée des doses pour soulager une douleur mal prise en charge, recherche d'effets psychotropes) ou ayant développé une dépendance.

L'overdose est un pronostic vital, il faut agir rapidement.

La conduite à tenir devant une personne qui fait un surdosage aux opioïdes est :

- Appeler le 15 ;
- Voir si la personne est consciente et répondre à nos sollicitations ;
- Dégager les voies aériennes et vérifier la respiration ;
 - Si la personne respire, la mettre en position latérale de sécurité.
 - Si la personne ne respire plus, faire les gestes de premiers secours : massage cardiaque.

4. Fiche pour accompagner le patient

Dans son code de déontologie, le pharmacien contribue au bon usage des produits de santé. (112)

De ce fait, le pharmacien a pour obligation d'informer et de conseiller au mieux les patients sur leur traitement, les effets indésirables, les risques liés aux traitements.

Pour le tramadol, le bon usage est primordial. Le pharmacien doit alors conseiller le patient car de nombreux effets indésirables, une dépendance ou des détournements peuvent apparaître.

Le point doit être fait alors sur la posologie, le bon usage, les effets indésirables et les précautions d'emploi.

Le pharmacien a un rôle de conseil lors de la première délivrance mais également un suivi lors du traitement avec des échanges avec le patient ou avec le médecin.

Afin de parachever le conseil lors de la délivrance, une fiche peut être proposée et délivrée au patient afin de synthétiser les informations transmises.

Cette fiche permet au patient de se rappeler ou de faire le point avec les informations données par le pharmacien.

La fiche explicative regroupe à la fois la bonne prise, les principaux effets indésirables et surtout les précautions d'emploi. Elle permet au patient de se sentir accompagné et suivi. Cela permettra au patient de contacter plus aisément le pharmacien dans le cas d'interrogations sur son traitement

Une fiche type peut se présenter comme celle qui suit :

FICHE D'AIDE À LA PRISE ET AU SUIVI DU TRAITEMENT

INDICATIONS & POSOLOGIES

Le tramadol vous est prescrit pour les douleurs modérées à intenses

Le traitement est strictement personnel.

- Le médecin a évalué lors de la consultation une posologie adaptée à votre profil

BIEN PRENDRE SON TRAITEMENT

- o Respecter les horaires de prises, la durée et la dose prescrite
- o Ne pas attendre que la douleur s'installe
- o Si la douleur persiste, ne jamais augmenter seul les doses
- o Ne jamais **prêter son traitement**
- o Ne pas arrêter brutalement son traitement, un syndrome de sevrage (diarrhée, douleurs musculaires) peut apparaître sans arrêt progressif du traitement.
- o Si à la fin du traitement, il reste des gélules. Il faudra impérativement les rapporter à la pharmacie pour le recyclage.

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES ET CONSEILS ASSOCIÉS

Constipation: le plus fréquent

- Bien s'hydrater (eau)
- Pratiquer une activité physique adaptée, au moins 30 min/jour
- Avoir une alimentation à base de fibres comme des légumes (épinards, haricots), des fruits (pruneaux) ou des céréales

Nausées/vomissements: les premiers jours de traitement

- Pas prendre de repas trop lourd, trop gras
- Manger lentement en petite quantité
- Prendre un traitement anti émétique si besoin

Somnolence: les premiers jours

- Attention à la conduite automobile (se faire conduire)
- Ne pas prendre d'alcool pendant le traitement, risque d'augmenter la somnolence

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTION D'EMPLOI

X Une vigilance particulière pour les signes suivants: **agitation, contraction musculaire, tremblement, rigidité...** Ces signes peuvent être les symptômes d'un **syndrome sérotoninergique**. Contacter en urgence votre pharmacien ou votre médecin

X Ce médicament peut entraîner une **dépendance**: si vous n'arrivez pas à arrêter, si vous ressentez le besoin d'augmenter les doses ou que vous prenez ce traitement pour d'autres motifs que la douleur, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien

X Attention à **l'automédication**: ne pas prendre de médicaments ou de compléments alimentaires sans l'avis d'un professionnel de santé. Ne pas prendre son traitement avec du jus de pamplemousse ou du millepertuis.

N'HÉSITEZ PAS À REVENIR VERS VOTRE PHARMACIEN OU À CONTACTER LE MÉDECIN POUR LE TRAITEMENT OU LES EFFETS INDÉSIRABLES

**Pharmacie de la Faculté
3, Rue du Professeur Laguesse
59000 LILLE
Tel: X Fax: X**

CONCLUSION/DISCUSSION

L'une des missions fondamentales du professionnel de santé, et notamment du pharmacien d'officine, est de soulager la douleur de son patient. La douleur se définit comme un mécanisme physiologique et émotionnel complexe qui n'est pas totalement élucidé. Cette notion revêt une part de mystère dans la mesure où chaque individu la ressent et l'exprime différemment.

Pour pouvoir soulager son patient, le médecin procède en amont à une évaluation de cette douleur. Cela permet en effet de déterminer le médicament le plus adapté ainsi que son dosage. Le dosage est fondamental dans la mesure où la plupart des médicaments soulageant la douleur sont des opioïdes pouvant entraîner des effets indésirables et notamment une forte dépendance chez le patient.

Le tramadol a longtemps revêtu l'image de la molécule salvatrice n'entraînant pas de dépendance forte. Son recours était priorisé en cas de douleur. En effet, depuis l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène décidé en 2011 et le passage de la codéine sur ordonnance, il est devenu le premier opioïde utilisé en France.

Suite à la recrudescence du recours au tramadol, un suivi par le comité technique de pharmacovigilance a été mis en place. Ce comité a mis en exergue de nouveaux effets indésirables que pouvait générer la consommation du tramadol (risques d'hypoglycémie, les fractures de hanches...).

En parallèle, les enquêtes annuelles de l'ANSM ont mis en évidence une augmentation du nombre d'intoxications et de décès notamment dus au détournement et au mésusage du tramadol. Pour l'année 2018 notamment, le tramadol est le premier antalgique responsable de décès volontaires ou involontaires.

Pour prévenir ces détournements et mésusages du tramadol, le rôle du pharmacien d'officine est prépondérant. Sa mission de conseil permet d'éveiller la conscience du patient sur les risques d'intoxication voire de décès qu'il n'encourt en ne respectant pas consciencieusement l'utilisation. Le pharmacien initie également le patient et/ou l'entourage du patient sur la conduite à tenir en cas d'intoxication au tramadol.

Il est acteur du bon usage et pour ce faire, il lui incombe de se tenir continuellement au courant des réformes touchant aux médicaments. En 2020, la prescription du tramadol est passée à 3 mois maximum contre 12 mois précédemment. L'objectif étant de limiter l'utilisation du tramadol. Il s'agit du premier antalgique opioïde dit « *faible* » qui requiert une limite de prescription. Les observations des prochains mois voire années permettront de déterminer si le mésusage et les décès ont baissé suite à cette restriction.

D'autres perspectives pour aider au mieux les patients et limiter le mésusage peuvent être envisagées :

- Le génotypage du CYP2D6 : Nous avons vu dans cette thèse que la réponse au tramadol était différente selon les mutations du gène CYP2D6. Identifier les différentes mutations des gènes et mettre en place un traitement individualisé, vecteur d'un meilleur effet thérapeutique, permettrait de minorer les effets indésirables. Des études cliniques à grande échelle sont en cours
- Des restrictions de prescription du tramadol : Depuis le 15 avril, le tramadol ne peut être prescrit que pour 3 mois maximum sur ordonnance. Si les chiffres ne diminuent pas, il serait bon de penser à une restriction plus forte et passer à 1 mois sur une ordonnance sécurisée. Dans l'enquête OSIAP, on relève que le détournement sur ordonnance du Zolpidem a diminué drastiquement depuis son passage en assimilé stupéfiant. Cela peut être une piste de réflexion. Tous les médicaments opioïdes ayant les mêmes effets indésirables et les mêmes risques de dépendance pourraient être sur une ordonnance sécurisée.
- Des innovations thérapeutiques en alternative : Les traitements antidouleurs sont anciens. Afin de trouver une alternative aux opiacés, les recherches sont nombreuses. On peut citer l'utilisation de neuropeptides endogènes (122), le cannabis thérapeutique utilisé en expérimentation en 2020 afin de recueillir les premières données françaises (123)
- De nouveaux rôles à attribuer au pharmacien dans le suivi des traitements antidouleur. (Évaluation, coopération interprofessionnelle...)

De nombreuses pistes sont exploitables. Le pharmacien d'officine pourrait accroître son rôle et son action auprès des patients afin de devenir un acteur majeur du parcours santé du patient.

ANNEXE 1

DATE :

NOM :

PRÉNOM :

QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA)

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez d'habitude. Dans chaque groupe de mots, choisissez le plus exact. Donnez au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4

Cotation : 0=Absent/Pas du tout
3=Fort/Beaucoup

1=Faible/Un peu

2=Modéré/Moyennement

4=Extrêmement fort/Extrêmement

A	Battements	☐
	Pulsations	☐
	Élancements	☐
	En éclairs	☐
	Décharges électriques	☐
	Coups de marteau	☐
B	Rayonnante	☐
	Irradiante	☐
C	Piqûre	☐
	Coupure	☐
	Pénétrante	☐
	Transperçante	☐
	Coups de poignard	☐
D	Pincement	☐
	Serrement	☐
	Compression	☐
	Écrasement	☐
	En étai	☐
	Broiement	☐
E	Tiraillement	☐
	Étirement	☐
	Distension	☐
	Déchirure	☐
	Torsion	☐
	Arrachement	☐
F	Chaleur	☐
	Brûlure	☐
G	Froid	☐
	Glace	☐
H	Picotements	☐
	Fourmillements	☐
	Démangeaisons	☐
I	Engourdissement	☐
	Lourdeur	☐
	Sourde	☐

A à I : critères sensoriels

J	Fatigante	☐
	Énervante	☐
	Éreintante	☐
K	Nauséuse	☐
	Suffocante	☐
	Syncopale	☐
L	Inquiétante	☐
	Oppressante	☐
	Angoissante	☐
M	Harcelante	☐
	Obsédante	☐
	Cruelle	☐
	Torturante	☐
	Supplicante	☐
N	Gênante	☐
	Exaspérante	☐
	Pénible	☐
	Insupportable	☐
O	Énervante	☐
	Exaspérante	☐
	Horripilante	☐
P	Déprimante	☐
	Suicidaire	☐

TOTAL :

J à P : critères affectifs

Illustrant les différentes composantes de la douleur, le QDSA (version française du Mac Gill Pain Questionnaire-MPQ) permet essentiellement une évaluation qualitative de la douleur chronique, en particulier la douleur neuropathique.

Le QDSA nécessite, pour le patient douloureux un bon niveau de compréhension et un vocabulaire assez riche. Il en existe une version abrégée.

www.antalvite.fr





Ordonnances [suspectes]

Guide pratique à destination des pharmaciens

Pour signaler une ordonnance suspecte :

0 809 400 004 Service gratuit
+ prix appel

@ ars33-alerte@ars.sante.fr

 05 67 76 70 12

ars
Agence Régionale de Santé
Nouvelle-Aquitaine

ANNEXE 4

Je fais bon usage des médicaments ANTIDOULEURS OPIOÏDES



Les antidouleurs opioïdes sont les médicaments contenant de la **codéine**, du **tramadol**, de l'**opium**, de la **dihydrocodéine**, de la **morphine**, de l'**oxycodone**, du **fentanyl** ou de l'**hydromorphone**.

Comment bien utiliser les médicaments antidouleurs opioïdes qui sont obligatoirement prescrits par mon médecin pour traiter certaines douleurs modérées à intenses ?



Pour bien utiliser un antidouleur opioïde :

- Je n'augmente jamais seul les doses : un surdosage peut être mortel (arrêt respiratoire). Je consulte mon médecin pour adapter la posologie.
- Je prends un antidouleur opioïde pendant la durée déterminée par mon médecin et uniquement pour la douleur pour laquelle il m'a été prescrit, car ces médicaments peuvent entraîner une addiction (dépendance).
- Je ne propose jamais mon traitement à une personne de mon entourage (risque possiblement mortel).
- La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent de ces médicaments. J'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
- Si la douleur n'est pas suffisamment et rapidement soulagée, je consulte mon médecin.
- Je n'arrête jamais brutalement mon traitement sans en parler à mon médecin car cela pourrait entraîner des effets indésirables (sensation de manque intense, transpiration, douleurs musculaires, insomnie).
- Si je n'arrive pas à arrêter l'antidouleur opioïde, ou si je ressens le besoin d'augmenter les doses, j'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
- Je ne conduis pas un véhicule sans l'avis de mon médecin.



JE PRENDS DES MÉDICAMENTS ANTIDOULEURS À BON ESCIENT



L'ESSENTIEL

pour assurer l'efficacité et limiter les risques de mon traitement antidouleur



#BonUsageMédicamentsAntidouleurs

#BUMA

En partenariat avec :



Je peux déclarer les effets indésirables des médicaments antidouleurs sur signalement-sante.gouv.fr



Je peux demander des renseignements sur mon traitement antidouleur à mon centre de pharmacovigilance ou d'addictovigilance sur rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv ou addictovigilance.fr/centres



Je peux consulter les notices et informations de référence des médicaments antidouleurs sur base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

ANNEXE 6

 URGENCES DE LA MAIN		
Cabinet Anesthésie ARLISUD - 96, rue Gustave Delory 59810 LESQUIN Conventionnés à honoraires libres Secrétariat 03 20 62 09 09 - Fax 03 20 95 76 62 - e-mail : arlisud@wanadoo.fr Consultations sur rendez-vous		
MEDICAMENTS A ASSOCIER EN TRAITEMENT DE LA DOULEUR		
1 - Paracétamol 500mg	2 cp toutes les 6 heures	2 boîtes
Maximum 4 grammes par jour		
SI VOUS N ETES PAS SUFFISAMMENT SOULAGE(E), PRENDRE EN PLUS		
4 - Tramadol LP 50mg	1 à 2 gélules toutes les 12 heures	1 boîte
Débuter par une gélule pour tester l'efficacité et les éventuels effets secondaires (malaise, nausées ou vertiges possibles dans 10% des cas). Passer à 2 gélules par prise si besoin.		
RENOUVELABLE UNE FOIS SELON L EVOLUTION DE LA DOULEUR POSTOPERATOIRE		
EN CAS DE DIFFICULTE PERSISTANTE POUR TRAITER LA DOULEUR CONTACTEZ LE CABINET D'ANESTHESIE ou SOLICITEZ L AIDE DE VOTRE MEDECIN TRAITANT		
PHARMACIE DE GARDE : www.servigardes.fr ou Tel : 08 25 74 20 30		

ANNEXE 7



ECHELLE ORT : EVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)	1	1	TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score :			Score :		

Faire la somme des points pour les 5 questions selon le genre du patient. Si le score est compris entre 0 et 3, le risque est faible ; si le score est compris entre 4 et 7, le risque est modéré ; si le score est > 7, le risque est élevé.
Un score modéré à élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué dans cette douleur modérée à sévère. En revanche, une surveillance régulière à chaque consultation est recommandée avec par exemple l'échelle POMS.

Référence : Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool.. Pain Medicine. 2005;6:432-42,

ANNEXE 8



ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

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

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est ≥ 2 , il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

Référence : Knisely JS et coll. 2008. Prescription Opioid Misuse Index: A Brief Questionnaire to Assess Misuse. Journal of Substance Abuse Treatment 35 (4): 380-386.

BIBLIOGRAPHIE

1. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
2. Résumé des caractéristiques du produit - TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66125684&typedoc=R#RcpIndicTherap>
3. Winstock A, Bell J, Borschmann R. Friends, doctors, and tramadol: we might have a problem. BMJ [Internet]. 18 sept 2013 [cité 3 sept 2020];347. Disponible sur: <https://www.bmj-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/347/bmj.f5599>
4. Retrait des médicaments contenant l'association dextropropoxyphène/paracétamol (Di-Antalvic® et ses génériques) ou dextropropoxyphène/paracétamol/caféine (Propofan® et ses génériques). 2010;5.
5. Développement et Santé | Physiopathologie de la douleur [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/physiopathologie-de-la-douleur>
6. Guirimand F, Le Bars D. [Physiology of nociception]. Ann Fr Anesth Reanim. 1996;15(7):1048-79.
7. Les étapes physiologiques [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://palli-science.com/content/les-etapes-physiologiques>
8. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_m/a_03_m_dou/a_03_m_dou.html
9. 1.1.4. Physiologie et physiopathologie de la douleur [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/programme-1ere-annee/anatomie-physiologie/physiologie-et-physiopathologie-de-la-douleur.html>
10. MS_1985_6_306.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3364/MS_1985_6_306.pdf?sequence=1
11. L'effet « portillon » (Gate Control) selon Melzack et Wall et une plus nouvelle théorie: le contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception (CIDN) [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://palli-science.com/manuel-de-la-douleur/leffet-portillon-gate-control-selon-melzack-et-wall-et-une-plus-nouvelle>
12. Figure 4 : Représentation schématique du contrôle de la porte (« Gate... [Internet]. ResearchGate. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-du-contrôle-de-la-porte-Gate-control-selon-Melzack-et_fig1_50358647
13. Masson E. O02 Récepteurs opioïdes mu/delta et analgésie [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/140028/article/o02-recepteurs-opioides-mudelta-et-analgesie>
14. Voies ascendantes de la somesthésie [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://palli-science.com/content/voies-ascendantes-de-la-somesthesie>
15. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_dou/a_03_cl_dou.html

16. Bear M, Connors B, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the brain. Jones & Bartlett Learning, LLC; 2020.
17. Descending Pathways [Internet]. Physiopedia. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.physio-pedia.com/Descending_Pathways
18. Risch N, Pointeau F, Poquet N. Nociception. /data/revues/17790123/v17i186/S1779012317301912/ [Internet]. 18 mai 2017 [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1122293>
19. Bars DL, Dickenson A, Besson J-M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. Pain. juin 1979;6(3):283-304.
20. Fields HL. Is there a facilitating component to central pain modulation? APS Journal. 1 juin 1992;1(2):71-8.
21. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. [Pharmacological management of neuropathic pain]. Therapie. déc 2019;74(6):633-43.
22. Etiologies des douleurs neuropathiques | Pfizer pour les Pros de santé [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pfizerpro.fr/condition/neurologie-systeme-nerveux-central/douleurs-neuropathiques/etiologies-des-douleurs-neuropathiques>
23. Senard J-M. CHAPITRE 7 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES DOULEURS NEUROPATHIQUES. :6.
24. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane database of systematic reviews (Online) [Internet]. 2006 [cité 28 juin 2020];3. Disponible sur: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/tramadol-for-neuropathic-pain-6>
25. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. 2010;13:16.
26. FMPMC-PS - Minimum vital - Niveau A [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/nivA/DouleurNivA.html>
27. Lantéri-Minet M. [Treatment of nociceptive pain in primary care setting]. Rev Prat. juin 2013;63(6):788-94.
28. chapitre_04.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_04.pdf
29. Vargas-Schaffer G. L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours? Can Fam Physician. juin 2010;56(6):e202-5.
30. Échelles douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/echelles-douleur/>
31. liste_echelles_douleur_2019.pdf [Internet]. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf
32. Vieillir en liberté [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: http://www.rifvel.org/documentation_rifvel/douleursteiner.php
33. Vargas-Schaffer G. L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours? Can Fam Physician. juin 2010;56(6):e202-5.
34. Groupe Grünenthal | Qui sommes-nous ? | Notre histoire [Internet]. /history. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://grunenthal.nl/a-propos-de-nous/history>
35. Boumendjel A, Sotoing Taïwe G, Ngo Bum E, Chabrol T, Beney C, Sinniger V, et al. Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant. Angewandte Chemie International Edition. 2013;52(45):11780-4.

36. Kusari S, Tatsimo SJN, Zühlke S, Talontsi FM, Kouam SF, Spiteller M. Tramadol—A True Natural Product? *Angewandte Chemie*. 2014;126(45):12269-72.
37. Boucherle B, Haudecoeur R, Queiroz EF, Waard MD, Wolfender J-L, Robins RJ, et al. *Nauclea latifolia*: biological activity and alkaloid phytochemistry of a West African tree. *Nat Prod Rep*. 25 août 2016;33(9):1034-43.
38. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 oct 1993;267(1):331-40.
39. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics*. juill 2014;24(7):374-80.
40. Dragic L, PharmD, BCPS, Raouf M, PharmD, BCPS, et al. What Type of Withdrawal Symptoms from Tramadol Might a Patient Experience? [Internet]. *Practical Pain Management*. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/what-type-withdrawal-symptoms-tramadol-might-patient-experience>
41. Audi S, Burrage DR, Lonsdale DO, Pontefract S, Coleman JJ, Hitchings AW, et al. The « top 100 » drugs and classes in England: an updated « starter formulary » for trainee prescribers. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2562-71.
42. Lai J, Ma SW, Porreca F, Raffa RB. Tramadol, M1 metabolite and enantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol*. 5 déc 1996;316(2-3):369-72.
43. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther*. oct 1993;267(1):331-40.
44. Minami K, Sudo Y, Miyano K, Murphy RS, Uezono Y. μ -Opioid receptor activation by tramadol and O-desmethyltramadol (M1). *J Anesth*. 1 juin 2015;29(3):475-9.
45. Collier JK, Christrup LL, Somogyi AA. Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2009;65(2):121-39.
46. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
47. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *British Journal of Anaesthesia*. 1 sept 1997;79(3):352-6.
48. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Queirós O, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *European Journal of Pain*. 2018;22(5):827-44.
49. Minami K, Ogata J, Uezono Y. What is the main mechanism of tramadol? *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1 oct 2015;388(10):999-1007.
50. Résumé des caractéristiques du produit - TRAMADOL MYLAN 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69521824&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
51. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du->

medicament

52. Xu J, Zhang X-C, Lv X-Q, Xu Y-Y, Wang G-X, Jiang B, et al. Effect of the cytochrome P450 2D6*10 genotype on the pharmacokinetics of tramadol in post-operative patients. *Pharmazie*. févr 2014;69(2):138-41.
53. Dean L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, Scott SA, Dean LC, Kattman BL, et al., éditeurs. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>
54. Arafa MH, Atteia HH. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) are associated with long term tramadol treatment-induced oxidative damage and hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 01 2018;346:37-44.
55. Sunshine A. New clinical experience with tramadol. *Drugs*. 1994;47 Suppl 1:8-18.
56. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 mars 2019;111:443-51.
57. Kean WF, Bouchard S, Roderich Gossen E. Women with Pain due to Osteoarthritis: The Efficacy and Safety of a Once-Daily Formulation of Tramadol. *Pain Med*. 1 sept 2009;10(6):1001-11.
58. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 [cité 1 nov 2020];(5). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012508.pub2/full>
59. Yilmaz MZ, Sarihasan BB, Kelsaka E, Taş N, Çağlar Torun A, Köksal E, et al. Comparison of the analgesic effects of paracetamol and tramadol in lumbar disc surgery. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):438-42.
60. Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M. Analgesia with paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeine in one day-surgery: a randomized open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. févr 2011;15(2):205-10.
61. Al-Jasmawy HO, Muhi AI, Kadhim AA. Efficacy of Combined Tramadol with Diclofenac in Comparison with Monotherapy Treatment Using Buscopan Diclofenac or Tramadol in Renal Pain Control. *Medical Journal of Babylon* [Internet]. 2015 [cité 1 nov 2020];12(4). Disponible sur: <https://www.iasj.net/iasj/article/107301>
62. Akinbade AO, Ndukwe KC, Owotade FJ. Comparative analgesic efficacy and tolerability of celecoxib and tramadol on postoperative pain after mandibular third molar extraction: A double blind randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract*. juin 2019;22(6):796-800.
63. DeLemos B, Richards HM, Vandenbossche J, Ariyawansa J, Natarajan J, Alexander B, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Tramadol Hydrochloride in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multiple-Ascending-Dose Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2017;6(6):592-603.
64. Masson E. SFP P-030 - Evaluation de la tolérance du tramadol en solution buvable en pédiatrie [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/910848>
65. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician*. août 2015;18(4):395-400.

66. Effets secondaires des opioïdes - Soulager avec des médicaments [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-avec-des-medicaments/Effets-secondaires-des-opioides>
67. Babahajian A, Khomand P, Manouchehri F, Fakhimi R, Ahsan B, Amjadian M, et al. Seizure Prevalence and Its Related Factors in Tramadol Intoxication; a Brief Report. Arch Acad Emerg Med [Internet]. 7 mai 2019 [cité 2 sept 2020];7(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637802/>
68. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. The American Journal of Medicine. 1 nov 2018;131(11):1382.e1-1382.e6.
69. Juba KM, van Manen RP, Fellows SE. A Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System for Tramadol-Related Hypoglycemia. Ann Pharmacother. 2020;54(3):247-53.
70. Wei J, Lane NE, Bolster MB, Dubreuil M, Zeng C, Misra D, et al. Association of Tramadol Use With Risk of Hip Fracture. Journal of Bone and Mineral Research. 2020;35(4):631-40.
71. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
72. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. Anesthesia & Analgesia. janv 2017;124(1):44-51.
73. TRAMADOL TEVA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp94-TRAMADOL-TEVA.html>
74. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/sommaireFR.php>
75. 12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf
76. TRAMADOL SANOFI AVENTIS. :7.
77. Résumé des caractéristiques du produit - IXPRI 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61137241&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
78. Résumé des caractéristiques du produit - SKUDEXUM 75 mg/25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60162494&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
79. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine
80. TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité

- 29 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France-Point-d-information>
81. Le Tramadol, antidouleur de la classe des opioïdes, placé sous surveillance en France. Le Monde.fr [Internet]. 16 janv 2020 [cité 29 août 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/01/16/l-agence-nationale-du-medicament-place-sous-surveillance-le-tramadol-un-medicament-opiace_6026029_3224.html
 82. Mayor S. Drug experts call for stronger regulation of tramadol to reduce misuse. BMJ [Internet]. 25 févr 2013 [cité 1 sept 2020];346. Disponible sur: <https://www-bmj-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/346/bmj.f1264>
 83. Chen T-C, Chen L-C, Knaggs RD. A 15-year overview of increasing tramadol utilisation and associated mortality and the impact of tramadol classification in the United Kingdom. Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2018;27(5):487-94.
 84. Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information>
 85. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. Eur J Pain. 2019;23(1):124-34.
 86. Médicaments contenant du dextropropoxyphène : Retrait progressif de l'AMM - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Medicaments-contenant-du-dextropropoxyphene-Retrait-progressif-de-l-AMM-Communiqué>
 87. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. :52.
 88. Mise à jour : médicaments contenant de la codéine et autres dérivés de l'opium, l'ANSM publie la liste des produits désormais sur ordonnance - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualités/Mise-a-jour-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-autres-derives-de-l-opium-l-ANSM-publie-la-liste-des-produits-désormais-sur-ordonnance>
 89. Rapport de l'ANSM sur les antalgiques: points clés [Internet]. Addictovigilance Paris. 2019 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/2019/03/22/rapport-de-lansm-sur-les-antalgiques-points-cles/>
 90. 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;84(6):1324-34.
 91. Crise des opioïdes : comment l'Agence du médicament compte éviter l'emballement en France [Internet]. OFMA. 2019 [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/crise-des-opioides-comment-lagence-du-medicament-compte-eviter-lemballement-en-france/>
 92. Kiyota K. [Toxidrome]. Chudoku Kenkyu. mars 2010;23(1):54-7.
 93. Cole JB, Sattiraju S, Bilden EF, Asinger RW, Bertog SC. Isolated Tramadol Overdose

Associated with Brugada ECG Pattern. *Pacing and Clinical Electrophysiology*.

2012;35(8):e219-21.

94. Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain*. 15 déc 2006;126(1-3):234-44.

95. Wang S-Q, Li C-S, Song Y-G. Multiply organ dysfunction syndrome due to tramadol intoxication alone. *The American Journal of Emergency Medicine*. 1 sept 2009;27(7):903.e5-903.e7.

96. Opiacés [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur:

<https://www.sfm.u.org/toxin/DROGUES/MONOGRAP/OPIACES/OPIACE0.HTM>

97. Chhabra N, Pallasch EM, Wahl M, Bryant SM. Tramadol, naloxone, and seizures. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(12):1160.

98. Lagard C, Malissin I, Indja W, Risède P, Chevillard L, Mégarbane B. Is naloxone the best antidote to reverse tramadol-induced neuro-respiratory toxicity in overdose? An experimental investigation in the rat. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(8):737-43.

99. Mise sur le marché du spray anti-overdose Nalscue® [Internet]. Drogues Info Service. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Actualites/Mise-sur-le-marche-du-spray-anti-overdose-Nalscue-R>

100. Renforcement de l'accès à la naloxone pour les usagers à risque de surdose d'opioïdes et leur entourage - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Renforcement-de-l-acces-a-la-naloxone-pour-les-usagers-a-risque-de-surdose-d-opioides-et-leur-entourage>

101. DICOM_Gabriel.DS, DICOM_Gabriel.DS. Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/programme-de-medicalisation-des-systemes-d-information-pmsi>

102. Roussin A, d'Ouince OD, Géniaux H, Halberer C. Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol. *Thérapie*. 1 mars 2015;70(2):203-11.

103. Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)

104. Soumission chimique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Soumission-chimique/\(offset\)/6](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Soumission-chimique/(offset)/6)

105. DICOM_Gabriel.DS, DICOM_Gabriel.DS. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes : feuille de route 2019-2022 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/prevenir-et-agir-face-aux-surdoses-d-opioides-feuille-de-route-2019-2022>

106. Falsification d'ordonnance : quatre antalgiques aux premiers rangs - OFMA % [Internet]. OFMA. 2019 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/ordonnance/>
107. Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041405871/>
108. Tramadol : durée de prescription limitée à 3 mois [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/tramadol-duree-de-prescription-limitée-3-mois>
109. Ordonnances suspectes ARS NA : comment détecter et agir ? [Internet]. URPS PHARMACIENS Nouvelle-Aquitaine. 2019 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-na.fr/outils-supports/exercice-professionnel/ordonnances-suspectes-ars-na-comment-detecter-et-agir/>
110. Article 9 - Ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000028346801
111. Article 222-37 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006417724/2002-01-01
112. Code de déontologie. la santé publique. 2016;18.
113. Migraine : des recommandations générales à la prise en charge pratique - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/Migraine-des-recommandations-generales-a-la-prise-en-charge-pratique>
114. Comment faire bon usage des médicaments antidouleurs [Internet]. OFMA. 2019 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/comment-faire-bon-usage-des-medicaments-antidouleurs/>
115. Dispensation Adaptée, facturation DAD (rappel) [Internet]. USPO. 2020 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://uspo.fr/dispensation-adaptee-facturation-dad-rappel/>
116. Opioid Tapering Patient information FRENCH.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/Opioid%20Tapering%20Patient%20information%20FRENCH.pdf>
117. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
118. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. Pain Med. déc 2005;6(6):432-42.
119. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. J Subst Abuse Treat. déc 2008;35(4):380-6.
120. Accueil des Centres Antipoison et de Toxicovigilance [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.centres-antipoison.net/>
121. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/
122. Un nouveau nanomédicament pour traiter la douleur en évitant l'addiction aux opiacés

[Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-nouveau-nanomedicament-pour-traiter-la-douleur-en-evitant-laddiction-aux-opiaces/33643/>

123. Cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/1)

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GOESSIA Eliza INE : 0905005598M

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 02/02/2021 à 16h15 Amphithéâtre ou salle : ALLAIS
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse



Nom : G. A. GRESSIER Rép: _____ Prénom : Bernard

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 16-12-2020
Signature: _____



Avis du président du jury

Nom : DINE Prénom : Thierry

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : _____

Date : 16.12.20
Signature: _____

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 21/01/2021
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NAI 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : GUESSAD

Prénom : Elias

Titre de la thèse : Tramadol : Bon usage et rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : douleur, opioïde, effets indésirables, dépendance, surconsommation, détournement, bon usage, rôle du pharmacien d'officine, conseils, observance,

Résumé : Le tramadol est un antidouleur opioïde de palier 2 selon l'OMS. Cette molécule connaît depuis quelques années une augmentation de sa consommation. Malgré son efficacité avérée, les effets indésirables liés notamment aux opioïdes et les détournements progressent. Le tramadol représente le premier opioïde faible responsable de décès et est devenu le premier antalgique opioïde le plus consommé en France. Face à cela, le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant pour aider au mieux son patient dans sa prise médicamenteuse mais aussi pour dépister des abus et des détournements. En étroite collaboration avec d'autres professionnels de santé, il contribue au bon usage de cet antalgique. Le devoir du pharmacien est d'assurer le bon usage du médicament. De ce fait, il prodigue des conseils pour assurer l'observance et le suivi du traitement. Pour assurer la bonne transmission des informations, le pharmacien peut appuyer ses conseils aux patients par l'intermédiaire d'une fiche de bon usage que l'on retrouve dans cette thèse et qui permet de résumer ses conseils. Cette fiche est à distribuer au patient lors de la délivrance de médicaments contenant du tramadol.

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos Haubourdin, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Professeur GRESSIER Bernard, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : RAJAN Jean-Paul, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine titulaire de la pharmacie RAJAN à Neuville-en-Ferrain