
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 246

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention : Gériatrie

par

ROSUNEE Ashveen
né le 16 novembre 1996 à Strasbourg

Évaluation de la prescription de tramadol chez les sujets âgés de plus de 65 ans dans le Grand Est.

Étude en lien avec l'ARS Grand Est à partir des données du SNDS au
cours de la période 2021-2022.

JURY

Président de thèse : Monsieur le Professeur Thomas VOGEL

Directrice de thèse : Madame le Docteur Lidia CALABRESE

Assesseur : Monsieur le Professeur Laurent MONASSIER

Listes des professeurs et des maîtres de conférences de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Science de la santé de l'Université de Strasbourg :



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Créée en SEPTEMBRE 2007
Année universitaire 2023-2024

- Président de l'Université
• Doyen de la Faculté
• Doyenne des Enseignants à l'Université
• Recteur Académique (Université)
• Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
• Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
• Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
• Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé



15, rue de la Santé
F-67083 STRASBOURG
Téléphone : 03 88 11 21 11

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

ANNEE 2023-2024 : Marie-Odile KAMM (Neurologie) et Olivier LAFONT (Génétique)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

ANNEE 2023-2024 : Marie-Odile KAMM (Neurologie) et Olivier LAFONT (Génétique)

A3 - PROFESSEURES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PHU-CH)

Table with 4 columns: Nom et Prénoms, IP, Adresse Hospitalière ou Centre de Recherche, and Service ou Unité d'Enseignement des Universités. Rows include various medical specialties like Anesthésiologie, Cardiologie, Neurologie, etc.

Serment d'Hippocrate (version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

Monsieur le Professeur Thomas VOGEL,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir rendu attentif aux interactions médicamenteuses dès mon externat et de m'avoir fait bénéficier d'enseignements de très haute qualité. L'empathie et la compassion que vous portez à vos patients ainsi que votre engagement dans la pédagogie m'ont grandement inspiré. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos espérances. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Lidia CALABRESE,

Je tiens à t'exprimer ma profonde gratitude pour ton soutien au long de ce projet de thèse. C'est un honneur de t'avoir eu comme directrice de thèse. Ta foi en mes capacités, ta gentillesse et ton encouragement ont été inestimables. Merci de m'avoir fait confiance.

Monsieur le Professeur Laurent MONASSIER,

Je vous exprime ma gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'évaluer cette thèse. Votre expertise en pharmacologie a marqué mes cours d'externat, je suis honoré de votre présence en qualité de jury. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Mesdames les Docteurs Catherine JEHL, Delphine GALLO-IMPERIALE et Carmen SUNA-ENACHE,

Je vous suis reconnaissant pour les enseignements précieux reçus à vos côtés. Vos pratiques cliniques et conseils m'ont profondément enrichi et ont renforcé ma conviction quant au choix de cette spécialité. Merci de m'avoir guidé sur cette voie.

Madame le Docteur Sylvie FONTANEL et Monsieur Dimitri PARISE,

Je vous exprime toute ma reconnaissance pour le temps accordé et l'exceptionnel travail d'extraction accompli. Je suis honoré d'avoir pu bénéficier de données officielles régionales que vous avez accepté de mettre à ma disposition. Vos conseils sont inestimables, j'ai beaucoup appris de vos remarques et critiques. Ce travail de thèse n'aurait pas vu le jour sans votre assistance. Merci encore de votre patience et de votre pédagogie.

Mesdames les Docteurs Sophie CARRE, Emmanuelle ALBUGUES, Camille BONNARD, Claire LECOCQ, Hélène QUINIOU et Liza SPITZ,

J'ai toujours aimé la neurologie mais ce stage a dépassé toutes mes attentes. Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous m'avez enseigné. Vos conseils tout au long de l'achèvement de cette thèse ont été d'une aide inestimable. Malgré les conditions de travail parfois difficiles, vous faites preuve d'une empathie remarquable. Vous êtes des personnes courageuses et inspirantes, je n'oublierai pas ce semestre à vos côtés.

Messieurs les Docteurs Noël LORENZO VILLALBA et Abrar-Ahmad ZULFIQAR,

Je vous remercie de m'avoir guidé sur mes premiers pas en tant qu'interne. Vos analyses cliniques et votre efficacité continuent d'influencer ma pratique.

A Evelyne, François, Geoffrey, Océane, Oussama, Pradi et Solène, le sang,

Merci infiniment pour votre soutien, vous êtes des personnes incroyables et vous m'inspirez au quotidien. Les moments passés ensemble sont inoubliables et me permettent d'avancer. A nos années passées et celles à venir.

A Elvina, Avichai, ma mère et mon père,

Papa, tu es la source de ma passion pour la médecine, tu m'as appris le plus important et ton abnégation au travail est admirable.

Maman, merci de ton soutien sans faille dans tout ce que j'entreprends et de ta gentillesse, tu me rassures et tu parviens à me montrer la lumière lorsque je suis perdu.

Avi et Elvina, merci de votre présence dans les moments difficiles, vous êtes formidables et je suis incroyablement fier de vous voir évoluer.

Je n'aurais pas pu arriver là où j'en suis aujourd'hui sans vous. Je vous suis profondément reconnaissant de tout ce que je vous dois.

A mes grands-parents,

Merci pour les souvenirs impérissables. Où que vous soyez, j'espère que vous êtes fiers de moi.

A Sara,

Ma cœur, tu es la lumière de ma vie. Ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans toi. Merci de ton soutien, de ta patience, de tes conseils. Tu me rends meilleur et chaque jour passé à tes côtés est un rêve devenu réalité. Je t'aime.

A Diya, la petite poutch

Liste des abréviations et acronymes :

ADE : Adverse Drug Event (événement indésirable lié au médicament)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

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

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSA : Consumer Science & Analytics

CYP : CYtochrome P

DBI : Drug Burden Index

DDJ : Dose Définie Journalière

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

DQPI : Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation

EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EN : Echelle Numérique

FDA : Food and Drugs Administration

GABA : Acide γ -AminoButyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

IASP : International Association for the Study of Pain

IC : Intervalle de Confiance

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

IMAO-NS : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase Non Spécifique

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé

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

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

MPI : Médicaments Potentiellement Inappropriés

MRC : Maladie Rénale Chronique

NORGEF : NORrwegian GEneral Practice

OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSIAP : Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible

PIM : Potentially Inappropriate Medication

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Pgp : P-glycoprotéine

REVMED : Revue Médicale Suisse

RFE : Recommandations Formalisées d'Experts

SEPIM : Système d'Évaluation du Potentiel d'Inappropriation des Médicaments

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SFETD : Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

SFGG : Société Française de Gériatrie et de Gériologie

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

START : Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (Outil de dépistage pour alerter les médecins sur le traitement approprié)

STOPNET : Study of the Prevalence of Neuropathic Pain

STOPP : Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (Outil de dépistage des prescriptions potentiellement inappropriées des personnes âgées)

TIAFT : The International Association of Forensic Toxicologists

5-HT : 5-Hydroxy Tryptaminiques

Table des matières

Listes des professeurs et des maîtres de conférences de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Science de la santé de l'Université de Strasbourg :.....	1
Serment d'Hippocrate (version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins).....	12
Remerciements.....	13
Liste des abréviations et acronymes :.....	14
Table des matières.....	18
Liste des tableaux.....	22
Liste des figures.....	24
1. Introduction.....	27
2. La douleur.....	30
2.1. Définitions.....	30
2.1.1. Définition de la douleur selon la Haute Autorité de Santé (HAS).....	31
2.2. Epidémiologie.....	32
2.2.1. Démographie de la douleur en France.....	32
2.2.2. Démographie de la douleur chronique en France.....	33
2.3. Douleur et personne âgée.....	33
2.3.1. Prévalence chez la personne âgée.....	34
2.3.2. Populations spécifiques.....	35
3. Le tramadol.....	37
3.1. Profil pharmacologique.....	37
3.1.1. Pharmacodynamie.....	40
3.1.2. Pharmacocinétique.....	41
3.1.2.1. Absorption.....	41
3.1.2.2. Distribution.....	42
3.1.2.3. Métabolisme.....	42
3.1.2.4. Elimination.....	44
3.1.3. Pharmacogénomique.....	44
3.1.3.1. Variabilité enzymatique du CYP 2D6.....	45
3.1.3.2. Variabilité du transporteur.....	46
3.1.3.3. Variabilité pharmacodynamique.....	47
3.2. Indication.....	47
3.3. Contre-indications.....	48
3.4. Doses.....	49
3.4.1. Doses toxiques.....	50
3.5. Efficacité clinique.....	51
3.6. Effets indésirables.....	52
3.6.1. Effets indésirables communs aux opioïdes.....	53
3.6.2. Effets indésirables spécifiques au tramadol.....	54
3.6.3. Excipients à effet notoire (surtout dans chez le sujet âgé).....	55
3.6.4. Syndrome sérotoninergique.....	55
3.6.4.1. Définition.....	55

3.6.4.2. Épidémiologie.....	56
3.6.4.3. Physiopathologie.....	57
3.6.4.4. Diagnostic.....	59
3.6.4.5. Diagnostics différentiels.....	59
3.6.4.6. Traitement.....	60
3.6.5. Addiction et sevrage aux opioïdes.....	60
3.7. Interactions.....	61
3.8. Données démographiques de la consommation d'antalgiques.....	63
3.8.1. Crise sanitaire aux Etats-Unis.....	63
3.8.2. Place de la France en Europe.....	64
3.8.3. Consommation d'antalgiques et notamment de tramadol en France.....	65
4. Prescription chez le sujet âgé et iatrogénie.....	68
4.1. Contexte.....	68
4.2. Spécificités de la prise en charge médicamenteuse douloureuse chez le sujet âgé..	68
4.2.1. Modifications pharmacocinétiques.....	69
4.2.1.1. Absorption.....	69
4.2.1.2. Distribution.....	70
4.2.1.3. Métabolisme.....	70
4.2.1.4. Élimination.....	71
4.2.2. Modifications pharmacodynamiques.....	72
4.3. Polymédication chez le sujet âgé.....	73
4.4. Médicaments potentiellement inappropriés.....	74
4.5. Conséquences.....	77
4.5.1. Iatrogénie.....	77
4.5.2. Observance.....	79
4.6. Outils de lutte contre les prescriptions inappropriées.....	81
4.6.1. Les critères STOPP-START.....	81
4.6.2. Les critères de Beers.....	83
4.6.3. Autres outils de lutte.....	84
5. Matériel et méthode.....	86
5.1. Objectif.....	87
5.2. Conception de l'étude.....	88
5.2.1. Critères de sélection pour les médicaments inappropriés en association au tramadol.....	90
5.2.2. Critères d'inclusion.....	92
5.2.3. Analyse statistique.....	93
5.3. Résultats.....	94
5.3.1. Tramadol seul.....	95
5.3.1.1. Données Open SNDS du tramadol, classe ATC N02AX02.....	95
5.3.1.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	97
5.3.1.3. Discussion.....	98
5.3.2. Co-prescription avec un alcaloïde naturel de l'opium.....	99
5.3.2.1. Données Open SNDS de la morphine, classe ATC N02AA01.....	99

5.3.2.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	102
5.3.2.3.	Discussion.....	103
5.3.3.	Co-prescription avec un inhibiteur de recapture de la sérotonine.....	103
5.3.3.1.	Données Open SNDS des ISRS, classe ATC N06AB.....	104
5.3.3.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	107
5.3.3.3.	Discussion.....	108
5.3.4.	Co-prescription avec un inhibiteur mixte de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....	110
5.3.4.1.	Données Open SNDS des IRSNa, classes ATC N06AX16, N06AX17 , N06AX21.....	111
5.3.4.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	113
5.3.4.3.	Discussion.....	114
5.3.5.	Co-prescription avec un inhibiteur des monoamines oxydases.....	115
5.3.5.1.	Données Open SNDS des IMAO et IMO, classe ATC N06AG, N06AF....	116
5.3.5.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	118
5.3.5.3.	Discussion.....	119
5.3.6.	Co-prescription avec le néfopam.....	120
5.3.6.1.	Données Open SNDS du néfopam, classe ATC N02BG06.....	121
5.3.6.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	122
5.3.6.3.	Discussion.....	124
5.3.7.	Co-prescription avec la carbamazépine.....	125
5.3.7.1.	Données Open SNDS de la carbamazépine, classe ATC N03AF01...	126
5.3.7.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	128
5.3.7.3.	Discussion.....	129
5.3.8.	Co-prescription avec le bupropion ou le cinacalcet ou la terbinafine.....	130
5.3.8.1.	Données Open SNDS.....	132
5.3.8.1.1.	Terbinafine, classe ATC D01AE15 et D01BA02.....	132
5.3.8.1.2.	Cinacalcet, classe ATC H05BX01.....	134
5.3.8.1.3.	Bupropion, classe ATC N06AX12.....	136
5.3.8.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	136
5.3.8.3.	Discussion.....	137
5.3.9.	Co-prescription avec le paracétamol.....	138
5.3.9.1.	Prescription de l'association galénique fixe.....	138
5.3.9.1.1.	Données Open SNDS de l'association galénique fixe tramadol-paracétamol, classe ATC N02AJ13.....	139
5.3.9.1.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	141
5.3.9.1.3.	Discussion.....	142
5.3.9.2.	Association de paracétamol et de tramadol isolés.....	142
5.3.9.2.1.	Données Open SNDS du paracétamol, classe ATC N02BE01..	142
5.3.9.2.2.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	144
5.3.9.2.3.	Discussion.....	146
5.3.9.3.	Co-prescription avec une association fixe de paracétamol et de tramadol.....	147
5.3.9.3.1.	Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est.....	147

5.3.9.3.2. Discussion.....	148
6. Conclusion et perspectives.....	149
Bibliographie.....	154
Annexe.....	163
Critères du DSM-V d'addiction aux opioïdes.....	163
Liste de Laroche.....	164
Données Open SNDS complémentaires aux alcaloïdes opioïdes.....	167
Données OpenSNDS de l'oxycodone, classe ATC N02AA05.....	167
Discussion.....	168

Liste des tableaux

Tableau 1 : proportion de métaboliseurs ultra rapides du CYP 2D6 en fonction de la région géographique.....	44
Tableau 2 : propriétés pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite actif M1 en fonction de la voie et du mode d'administration.....	47
Tableau 3 : Nombre de consommateurs de tramadol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	102
Tableau 4 : Nombre de consommateurs de tramadol associé à un alcaloïde opioïde dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	107
Tableau 5 : Nombre de consommateurs de tramadol associé à un ISRS dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	112
Tableau 6 : Nombre de consommateurs de tramadol associé à un IRSNa dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	118
Tableau 7 : Nombre de consommateurs de tramadol associé à un IMAO/IMO dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance...	123
Tableau 8 : Nombre de consommateurs de tramadol associé au néfopam dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	128
Tableau 9 : Nombre de consommateurs de tramadol associé à la carbamazépine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	133
Tableau 10 : Nombre de consommateurs de tramadol associé au bupropion, cinacalcet ou terbinafine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	141
Tableau 11 : Nombre de consommateurs de l'association fixe tramadol et paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....	146

Tableau 12 : Nombre de consommateurs de tramadol associé au paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance...150

Tableau 13 : Nombre de consommateurs de tramadol associé à la galénique fixe dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.....152

Liste des figures

Figure 1 : structure chimique du tramadol.....	43
Figure 2 : schéma intra synaptique du syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses par PHARMAFLASH.....	63
Figure 3 : Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques (rapport de l' ANSM).....	70
Figure 4 : Evolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance (source IMS MIDAS et données publiques).....	72
Figure 5 : Infographie des médicaments potentiellement inappropriés et polymédication chez le sujet âgé : toujours trop. Rapport de l'enquête EPI-PHARE. (Thelliez, VIDAL).....	80
Figure 6 : Graphique de l'évolution de la consommation de tramadol en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	100
Figure 7 : Répartition de la consommation de tramadol en fonction du sexe durant l'année 2020.....	100
Figure 8 : Répartition de la consommation de tramadol en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	100
Figure 9 : Répartition de la consommation de tramadol en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	101
Figure 10 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	102
Figure 11 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	102
Figure 12 : Graphique de l'évolution de la consommation de morphine en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	105

Figure 13 : Répartition de la consommation de morphine en fonction du sexe durant l'année 2020.....	105
Figure 14 : Répartition de la consommation de morphine en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	105
Figure 15 : Répartition de la consommation de morphine en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	106
Figure 16 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un alcaloïde opioïde dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	107
Figure 17 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un alcaloïde opioïde sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	107
Figure 18 : Graphique de l'évolution de la consommation d'ISRS en nombre de boîtes délivrés en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	109
Figure 19 : Répartition de la consommation d'ISRS en fonction du sexe durant l'année 2020.....	110
Figure 20 : Répartition de la consommation d'ISRS en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	110
Figure 21 : Répartition de la consommation d'ISRS en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020	110
Figure 22 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un ISRS dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	112
Figure 23 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un ISRS sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	112
Figure 24 : Graphique de l'évolution de la consommation des IRSNa en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2011 et 2020.....	116

Figure 25 : Répartition de la consommation des IRSNa en fonction du sexe durant l'année 2020.....	116
Figure 26 : Répartition de la consommation des IRSNa en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	116
Figure 27 : Répartition de la consommation des IRSNa en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	117
Figure 28 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un IRSNa dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	118
Figure 29 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un IRSNa sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	118
Figure 30 : Graphique de l'évolution de la consommation des IMAO et IMO en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	121
Figure 31 : Répartition de la consommation des IMAO et IMO en fonction du sexe durant l'année 2020.....	121
Figure 32 : Répartition de la consommation des IMAO et IMO en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	121
Figure 33 : Répartition de la consommation des IMAO et IMO en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	122
Figure 34 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un IMAO ou IMO dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	123
Figure 35 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un IMAO ou IMO sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	123

Figure 36 : Graphique de l'évolution de la consommation de néfopam en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	126
Figure 37 : Répartition de la consommation de néfopam en fonction du sexe durant l'année 2020.....	126
Figure 38 : Répartition de la consommation de néfopam en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	126
Figure 39 : Répartition de la consommation de néfopam en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	127
Figure 40 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé au néfopam dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	128
Figure 41 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé au néfopam sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	128
Figure 42 : Graphique de l'évolution de la consommation de carbamazépine en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	131
Figure 43 : Répartition de la consommation de carbamazépine en fonction du sexe durant l'année 2020.....	131
Figure 44 : Répartition de la consommation de carbamazépine en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	132
Figure 45 : Répartition de la consommation de carbamazépine en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	132
Figure 46 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à la carbamazépine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	133
Figure 47 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à la carbamazépine sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	133

Figure 48 : Graphique de l'évolution de la consommation de terbinafine en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	137
Figure 49 : Répartition de la consommation de terbinafine en fonction du sexe durant l'année 2020.....	137
Figure 50 : Répartition de la consommation de terbinafine en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	138
Figure 51 : Répartition de la consommation de terbinafine en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	138
Figure 52 : Graphique de l'évolution de la consommation de cinacalcet en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	139
Figure 53 : Répartition de la consommation de cinacalcet en fonction du sexe durant l'année 2020.....	139
Figure 54 : Répartition de la consommation de cinacalcet en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	140
Figure 55 : Répartition de la consommation de cinacalcet en fonction de la région française durant l'année 2020.....	140
Figure 56 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé au bupropion ou au cinacalcet ou à la terbinafine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	142
Figure 57 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé au bupropion ou au cinacalcet ou à la terbinafine sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	142
Figure 58 : Graphique de l'évolution de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	144
Figure 59 : Répartition de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en fonction du sexe durant l'année 2019.....	144

Figure 60 : Répartition de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en fonction de la classe d'âge durant l'année 2019.....	145
Figure 61 : Répartition de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en fonction de la région française de domicile durant l'année 2019.....	145
Figure 62 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de l'association fixe de tramadol et de paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	146
Figure 63 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de l'association fixe de tramadol et de paracétamol sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	146
Figure 64 : Graphique de l'évolution de la consommation de paracétamol en nombre de boîtes délivrés en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	147
Figure 65 : Répartition de la consommation de paracétamol en fonction du sexe durant l'année 2020.....	148
Figure 66 : Répartition de la consommation de paracétamol en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	148
Figure 67 : Répartition de la consommation de paracétamol en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	149
Figure 68 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé au paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	150
Figure 69 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé au paracétamol sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	150
Figure 70 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à la galénique fixe contenant du tramadol et du paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	152

Figure 71 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à la galénique fixe contenant du tramadol et du paracétamol sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.....	152
Figure 72 : Graphique de l'évolution de la consommation d'oxycodone en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020.....	172
Figure 73 : Répartition de la consommation d'oxycodone en fonction du sexe durant l'année 2020.....	172
Figure 74 : Répartition de la consommation d'oxycodone en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020.....	173
Figure 75 : Répartition de la consommation d'oxycodone en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020.....	173

1. Introduction

La douleur est un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit du premier motif de consultation en France en 2019 (1). Sa prise en charge est complexe, notamment chez les sujets âgés. De plus, elle altère la qualité de vie et entraîne une diminution de l'autonomie.

Son soulagement est reconnu comme droit fondamental de toute personne par la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 et la lutte contre la douleur est inscrite dans la loi de santé publique de 2004.

En 2010, la traçabilité de l'évaluation de la douleur devient un indicateur de qualité des soins dans le cadre de la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST). Cet indicateur ainsi que 9 autres sont rendus publics par les hôpitaux et les cliniques chaque année.

En 2006, le troisième plan national de lutte contre la douleur présente enfin un chapitre concernant les spécificités de la douleur chez la personne âgée, associé à la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, dans le but d'améliorer les pratiques de repérage, d'évaluation et de prise en charge de la douleur chez la personne âgée.

Dans le contexte de cette thèse, qui se concentre particulièrement sur les personnes âgées, il est pertinent de rappeler les paroles de Bernard Wary lors de sa conclusion à la conférence sur la douleur organisée par la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) en 2005 : "La douleur chez les femmes et les hommes âgés s'inscrit dans une histoire longue et complexe, marquée par des paradoxes, des ambivalences, des conflits et des préjugés."

Les spécificités de la douleur chez la personne âgée rendent sa détection ardue et sa prise en charge parfois difficile. Bien que sa prévalence soit élevée, l'expression de la douleur est rarement exprimée de manière habituelle ou spontanée.

De plus, la polymédication à laquelle est exposée la population âgée conduit souvent à une réticence dans la prise en charge antalgique en raison du risque majeur d'interaction médicamenteuse.

La création de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) en 2017, organisme dont la mission est l'analyse de l'usage, du mésusage et des complications liées aux antalgiques, est un exemple de prise de conscience des enjeux en matière de polymédication et iatrogénie.

D'un autre côté, la symptomatologie douloureuse de la personne âgée étant polymorphe, elle est couramment sous-traitée et ses conséquences sont nombreuses avec notamment la réduction de l'autonomie et le syndrome anxio-dépressif (la douleur chronique serait responsable de symptômes dépressifs chez 30% des patients de plus 75 ans)(2).

Devant les difficultés de prise en charge de la douleur chez la personne âgée, le vieillissement rapide de la population et la polymédication grandissante, nous nous sommes attachés à évaluer la prescription du tramadol chez la personne âgée de plus de 65 ans ainsi que les co-prescriptions potentiellement inappropriées qui lui sont associées. En effet, le tramadol par son mécanisme d'action particulier et ses nombreuses interactions médicamenteuses est un candidat parfait pour souligner la complexité de la prise en charge douloureuse chez le sujet âgé. Par ailleurs, le tramadol est l'antalgique opioïde faible le plus consommé en France mais également en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Danemark. Il est aussi le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance, ainsi que le premier impliqué dans les décès de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (3).

Nous supposons que le tramadol est trop fréquemment prescrit chez le sujet âgé et que les risques liés aux interactions médicamenteuses ne sont pas suffisamment appréhendés au vu des effets secondaires et conséquences graves, voire mortels.

Le but de ce travail de thèse est de souligner la difficulté de gestion de la douleur et l'impact de la polymédication et de la iatrogénie chez le sujet âgé en s'appuyant sur des données de prescription du tramadol dans le Grand Est au cours de l'année 2021 et 2022.

Nous allons d'abord examiner la douleur et ses spécificités associées au vieillissement avant de nous intéresser en détail au tramadol. Nous évaluerons ensuite les conséquences de la iatrogénie et de la polymédication chez le sujet âgé. Enfin nous analyserons les données des prescriptions et des co-prescriptions associées au tramadol dans le Grand Est, pour conclure et envisager une amélioration de la prise en charge antalgique chez le sujet âgé.

2. La douleur

2.1. Définitions

En 2018, l'International Association for the Study of Pain (IASP) réunit un groupe de travail multinational et pluridisciplinaire de 14 membres en vue de proposer une révision de la définition initiale de la douleur datant de 1979. Cette révision a pour but de prendre en compte les progrès de notre compréhension vis-à-vis de la douleur qui justifie certaines modifications. La nouvelle définition proposée est la suivante : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ».

Ces spécifications impliquent que la douleur est toujours influencée à divers degrés par des facteurs biologiques psychologiques ou sociaux, mais aussi qu'elle ne peut être déduite uniquement de l'activité des neurones sensoriels.

L'IASP définit les types de douleur selon leur nature et leur durée :

- Les douleurs nociceptives sont liées à l'activation des voies douloureuses par une stimulation des nocicepteurs périphériques. Ce sont classiquement les douleurs d'origines mécanique ou inflammatoire répondant aux antalgiques usuels de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- Les douleurs neuropathiques sont le reflet d'un dysfonctionnement du système nociceptif physiologique. Elles surviennent habituellement suite à une lésion du système somato sensoriel, cependant l'absence de stimulation des nocicepteurs périphériques rend les antalgiques classiques des paliers de l'OMS souvent inefficaces.
- Les douleurs mixtes possédant une part neuropathique et une part nociceptive.

- Enfin, les douleurs nociplastiques définies pour la première fois en 2016 par l'International Association for the Study of Pain et qui désignent une douleur résultant d'une altération de la nociception en l'absence d'évidence claire de lésion tissulaire causant l'activation de nocicepteur périphérique ou de lésions au niveau du système nerveux somato sensoriel ; elles se différencient ainsi des douleurs nociceptives et neuropathiques, elles étaient anciennement appelées douleurs dysfonctionnelles et correspondent par exemple au syndrome fibromyalgique, au syndrome de l'intestin irritable ou encore à certains types de syndrome douloureux régional complexe. L'impact des douleurs nociplastiques est encore méconnu mais, selon l'IASP, elles entraîneraient une détérioration de la qualité de vie chez près de 20 à 30 % des patients atteints de rhumatismes inflammatoires (4).

2.1.1. Définition de la douleur selon la Haute Autorité de Santé (HAS)

La HAS propose également une classification des types de douleur en fonction de leurs profils évolutifs :

- La douleur aiguë est brutale, faisant suite à un traumatisme ou une lésion inflammatoire. Il s'agit d'un signal d'alarme orientant habituellement vers une lésion tissulaire.
- La douleur procédurale correspond à une douleur liée aux soins médicaux tels que la réfection des pansements ou un geste interventionnel. Il existe plusieurs composantes à cette douleur en raison de l'anxiété anticipatoire pouvant se manifester par une symptomatologie douloureuse, le geste en lui-même et enfin les douleurs résiduelles après le soin. Ce sont des douleurs importantes à identifier et à prévenir pour améliorer la prise en charge des patients.
- La douleur chronique, fréquente chez le sujet âgé, est une douleur persistante ou récurrente, évoluant depuis plus de 3 mois, insuffisamment soulagée et entraînant une altération significative de la qualité de vie du patient. Elle peut se compliquer de

troubles psychologiques et la dépendance médicamenteuse intervient couramment dans ce type de prise en charge (5).

2.2. Epidémiologie

2.2.1. Démographie de la douleur en France

De nombreuses études ont tenté d'évaluer la prévalence de la douleur aiguë ou chronique au cours des dernières années.

Selon le "Livre Blanc de la Douleur" publié en 2005 par la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), 78% de l'échantillon représentatif de la population française avait présenté une douleur aiguë ou chronique au cours des deux dernières années (6).

Une prédominance féminine dans la douleur est retrouvée par le baromètre santé de l'INPES en 2010 (28% chez les femmes ont ressenti une douleur physique difficile à supporter contre 23% chez les hommes) ainsi que par le rapport de l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES) de 2011 (respectivement 39% et 31%, pour les femmes et les hommes) (7).

Dans une large étude de 2013 portant sur 15 000 adultes, 17% des patients signalent une douleur au cours du mois précédant l'étude (8). Parmi ces patients, 14% présentaient une douleur légère, 59% une douleur modérée et 27% une douleur sévère. Ces personnes avaient une moins bonne hygiène de vie devenant à la fois un facteur d'aggravation et une conséquence de la douleur.

L'enquête Consumer Science & Analytics (CSA) pour Sanofi en 2014 révèle que 92% des Français interrogés ont souffert d'une douleur au cours des 12 derniers mois avec 52% souffrant encore lors de l'étude. Ces chiffres témoignent d'une présence quotidienne de la douleur pour de nombreux français avec en tête les dorsalgies (67%) et les céphalées (62%)(9).

2.2.2. Démographie de la douleur chronique en France

La prévalence de la douleur est très variable selon les études. Une méta-analyse parue en 2002 a réalisé une analyse systématique de la littérature et a identifié 13 études portant sur la douleur chronique ; la prévalence de la douleur chronique variait de 10,5% à 55,2% dans des populations représentatives (10).

La large étude française Study of the Prevalence of Neuropathic Pain (STOPNET) réalisée en 2004 auprès de 30 155 personnes a estimé la prévalence de la douleur chronique et neuropathique en médecine générale : 31,7% des français exprimaient une douleur chronique avec une prévalence augmentant notamment au-delà de 65 ans (11).

De manière notable, l'enquête Handicap-Santé sortie en 2008 retrouve également une prévalence croissante de la douleur chronique avec l'âge pour atteindre 67% des sujets âgés de 85 ans ou plus. Par ailleurs, bien que la prévalence de la douleur chronique d'intensité modérée, grande ou très grande a eu tendance à diminuer sur la période 2002-2008, une augmentation de la prévalence a été observée chez les patients très âgés (> 85 ans)(2).

Le rapport de l'IRDES précédemment cité, évaluait la prévalence de la douleur chronique sévère à 11% chez l'adulte français.

D'après une étude plus récente de 2018 par l'OFMA avec une population conséquente de 700 000 patients, la prévalence de la douleur chronique chez les adultes variait de 27,2 % à 32,7 % et celle de la douleur chronique neuropathique de 5,55 % à 7,30 %(5).

2.3 Douleur et personne âgée

L'augmentation de la prévalence de la douleur liée à l'âge s'explique aisément par la proportion plus élevée de traumatismes, de décompensation de pathologies chroniques, de chirurgies ou d'entrées dans une démence. Cependant, la décroissance inattendue de la

prévalence de la douleur mise en évidence par l'enquête Handicap-Santé peut-être plus difficile à comprendre avec l'augmentation des pathologies chroniques.

Bien que cette observation n'ait pas été confirmée, l'approche biopsychosociale de la douleur fournit des éléments d'explications à tendance contradictoire. Selon son postulat, les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux jouent tous un rôle dans l'expérience et la réaction à la douleur permet d'expliquer en partie les changements de perception de la douleur qui sont liés à l'âge. En effet, un symptôme algique est plus susceptible d'être attribué au processus normal du vieillissement et donc d'être plus facilement accepté. De même, l'expérience à la douleur ayant augmenté au cours de la vie, les stratégies de gestion de la douleur sont modifiées.

2.3.1 Prévalence chez la personne âgée

La prévalence de la douleur chronique augmente avec l'âge touchant 50% des personnes de plus de 65 ans à domicile, 49 à 83% de celles vivant en institution et 80% des personnes âgées en fin de vie (12).

La grande majorité des études en littérature épidémiologique retrouve une augmentation marquée de la prévalence de la douleur chronique liée à l'âge, et ce jusqu'à la septième décennie de la vie en moyenne, suivie d'un plateau voire d'une légère baisse pour un âge très avancé. En revanche, la prévalence de la douleur aiguë demeure relativement constante autour de 5% quel que soit l'âge de la personne. Il est intéressant de constater que toutes les études montrent une augmentation progressive de la prévalence de la douleur aiguë ou chronique autour de 60 ans (10). Des chercheurs anglais ont réalisé une large revue de la littérature (plus de 1 700 études) dans le but d'identifier la prévalence de la douleur chronique au Royaume-Uni en 2016. La méta-analyse a porté sur 19 études remplissant les critères d'inclusions pour un total de 139 933 adultes. Leurs résultats indiquent que la prévalence de la douleur chronique varie de 35% à 51% selon l'étude et

augmente avec l'âge pour atteindre 62% des participants de plus de 75 ans (contre 14% des adultes jeunes 18 - 25ans) (13).

Lorsque l'on s'intéresse à la douleur chez la personne âgée, de nombreuses études font part du fait que bon nombre de patients âgés ne recherchent pas de traitement à la douleur et s'accommodent des symptômes algiques sans recourir à un support thérapeutique. De ce fait, plusieurs études se sont également concentrées sur les douleurs désignées comme « significatives » traduisant le fait que ces douleurs entraînent une altération fonctionnelle survenant la plupart des jours au cours des trois derniers mois. Les enquêtes épidémiologiques montrent qu'environ 14 % des adultes de plus de 60 ans souffrent de douleurs significatives et que les adultes de plus de 75 ans sont 4 fois plus susceptibles de souffrir d'un syndrome algique incapacitant que les jeunes adultes.

Similairement, 15 % des résidents d'Établissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) présentent des douleurs significatives et pour près de la moitié d'entre eux, la prise en charge de leur douleur était estimée inadéquate (2,14).

2.3.2 Populations spécifiques

En France, 10% des personnes âgées de plus de 75 ans résident dans une institution en 2015 (15). En 2030, selon une hypothèse optimiste d'évolution de la dépendance et à politique de maintien à domicile inchangé, 664 000 personnes de 60 ans et plus vivront en institution et ce chiffre s'élèvera à 782 000 en 2050 (16). Il est donc capital de caractériser la douleur chez ces patients. Peu d'études se sont intéressées à ce sujet mais elles dénotent une prévalence très élevée de la douleur avec un chiffre allant de 58 % à 83 % des patients résidant en EHPAD (17). Selon une étude américaine ayant porté sur l'ensemble des maisons de retraite des États-Unis (environ 2,2 millions de résidents) en 2001, 15 % des résidents avaient rapporté une douleur dite cliniquement significative (18).

Nous pouvons également mentionner le fait qu'il a été démontré que la plainte douloureuse ainsi que la sévérité de la douleur sont toutes deux réduites chez les sujets présentant des troubles cognitifs et ce, avec une corrélation inverse significative de la prévalence de la douleur. Par exemple, la douleur n'était diagnostiquée « que » chez 31,5 % des résidents présentant des troubles neurocognitifs sévères comparé à 61 % des résidents aux fonctions cognitives intactes en dépit du fait que les deux groupes partageaient des caractéristiques similaires concernant leurs pathologies potentiellement douloureuses (19).

La prévalence et la sévérité de la douleur semblent être réduites chez les personnes ayant des troubles cognitifs que l'on fasse appel à l'auto ou à l'hétéroévaluation (20). Cependant, bien que les réactions du système nerveux autonome soient réduites lors d'intervention médicale telle que lors d'injections ou de ponctions veineuses, il est constaté des réactions de retrait plus vives chez les patients atteints de démence d'Alzheimer (21). Une étude de neuro-imagerie a révélé des activations centrales liées à la douleur significativement plus importantes chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport à des patients âgés ne présentant pas de trouble neurocognitif (22,23).

Il est désormais clair que les troubles neurocognitifs altèrent la perception et la gestion de la douleur, néanmoins le degré de changement et la prise en charge de ces modifications demeurent un sujet d'étude actuellement.

En outre, il est regrettable que la population âgée soit souvent sous-traitée pour la douleur (24). En effet, les prescriptions d'antalgiques sont fréquemment plus faibles chez les patients ayant des troubles des fonctions supérieures, en raison de la crainte de causer des effets indésirables. Cela n'est pas tant lié au déclin cognitif lui-même, mais plutôt à son association avec d'autres problèmes de santé qui limitent la gestion de la douleur (25,26).

3. Le tramadol

Nous allons désormais focaliser notre attention sur l'un des antalgiques les plus couramment prescrits en France : le tramadol. Il s'agit d'un analgésique largement utilisé pour soulager la douleur modérée à sévère. Cependant, malgré son efficacité dans le traitement de la douleur, le tramadol comporte des caractéristiques pharmacologiques spécifiques et un profil de risque qui nécessitent une attention particulière lors de sa prescription aux personnes âgées.

Le tramadol est un analgésique opioïde central de palier II de l'OMS mais n'est pas dérivé de la morphine. Sa particularité est de posséder un mécanisme d'action double, responsable d'une synergie d'action à dose thérapeutique :

- Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline effectuant un effet monoaminergique central responsable de son efficacité sur les douleurs neuropathiques.
- Effet opioïde par fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ . Il exerce un effet agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ avec une affinité majeure pour les récepteurs μ .

3.1. Profil pharmacologique

Le chlorhydrate de tramadol a été synthétisé en 1962 dans les laboratoires de Grünenthal, en Allemagne, plus de 100 ans après l'isolation de la morphine à partir du pavot somnifère en 1806. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) sous le nom Tramal® date de 1977 et il est actuellement commercialisé dans plus de cent pays dans le monde. Le tramadol serait présent à l'état naturel dans les racines de *Nauclea latifolia*, un pêcher présent dans certaines régions d'Afrique subsaharienne, en concentration cliniquement significative

Il est commercialisé sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères, le (+)- et le (-)-tramadol, qui génèrent différents métabolites après métabolisation hépatique mais seul un isomère, le métabolite M1, est responsable de l'effet agoniste au niveau du récepteur μ . Cependant, la métabolisation du tramadol dépend de l'activité du cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6) dont il existe un polymorphisme génétique de son expression dans la population caucasienne. On décrit habituellement 4 profils de métabolisme de CYP 2D6 allant de métaboliseurs lents à suractifs ou ultrarapides. Les métaboliseurs lents représentent environ 8% de la population et nécessitent donc des posologies plus importantes pour obtenir un effet similaire à celui des métaboliseurs rapides. La conséquence de ce déficit dans le cadre du tramadol est une plus faible action antalgique. En revanche, la proportion de métaboliseurs rapides atteindrait jusqu'à 29% dans certaines populations nord-africaines, se traduisant par une surexpression de l'activité enzymatique du CYP 2D6 et donc un risque de surdosage et d'effets indésirables majeurs. La prévalence estimée de métaboliseurs ultrarapides est résumée dans le tableau ci-dessous (32,33).

Tableau 1 : proportion de métaboliseurs ultra rapides du CYP 2D6 en fonction de la région géographique

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

Par ailleurs, de nombreuses molécules peuvent modifier l'activité du CYP 2D6, dont certains antidépresseurs ou antipsychotiques couramment co-prescrits au tramadol, et vont exercer une activité inhibitrice sur le CYP2D6 et donc diminuer l'efficacité du tramadol (34,35).

3.1.1. Pharmacodynamie

Le tramadol exerce une action analgésique centrale médiée par des mécanismes opioïdes et monoaminergiques. De multiples études se sont attachées à décrire son mode de fonctionnement et mettent en évidence une neutralisation partielle de l'effet analgésique du tramadol par la naloxone, confortant un double mécanisme qui ne peut être expliqué uniquement par son effet sur les récepteurs opioïdes. C'est un agoniste pur, non sélectif des récepteurs opioïdes μ , κ et δ mais son affinité est 6000 fois plus faible que celle de la morphine. En revanche, le métabolisme hépatique confère au métabolite M1 une affinité jusqu'à 700 fois supérieure pour le récepteur μ que la molécule inchangée. Il exerce également une action centrale inhibitrice de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline analogue au mécanisme d'action des antidépresseurs récents tels que la venlafaxine. Chez l'animal, des propriétés antidépressives ont été mises en évidence concordant avec le mode d'action du tramadol. (36)

Cette propriété est permise par le mélange racémique entre les deux énantiomères du tramadol :

- l'énantiomère (+) ou dextrogyre agit comme agoniste avec forte affinité pour le récepteur opioïde μ et augmente fortement la concentration synaptique de 5-HT par inhibition de sa recapture et par augmentation de sa libération basale.
- l'énantiomère (-) ou lévogyre à une faible affinité pour les récepteurs opioïdes mais exerce une puissante inhibition de la recapture de la noradrénaline.

Le mélange racémique produit une action antalgique synergique supérieure à l'effet additif des deux énantiomères isolés. Les études chez le rat ont permis de confirmer les effets au niveau des voies sérotoninergiques et noradrénergiques par l'utilisation de ketanserin (antagoniste du récepteur 5-HT₂) et de yohimbine (antagoniste α ₂-adrénergique). Cet effet semble s'accompagner d'un réel effet antidépresseur chez le rat et l'éventualité d'un effet

antidépresseur chez l'humain est souvent rapportée. Outre l'inhibition de recapture de la sérotonine, les propriétés antidépressives seraient majoritairement liées à son incidence dans la voie noradrénergique. On peut donc s'attendre à une double action au niveau monoaminergique central et les auteurs recommandent la plus grande précaution lors de l'utilisation combinée d'antidépresseurs possédant un fonctionnement similaire.

Des propriétés anti-inflammatoires ont été mises en évidence chez l'animal mais il n'est pas établi que l'effet soit cliniquement pertinent chez l'humain (37,38).

3.1.2. Pharmacocinétique

3.1.2.1. Absorption

La biodisponibilité orale du tramadol est supérieure à 65% indépendamment du bol alimentaire et peut atteindre 90% pour certaines formes à libération immédiate.

L'augmentation de la biodisponibilité, en administrant des doses répétitives, suggère une saturation de l'effet de premier passage hépatique et donc un risque de surdosage. Le temps nécessaire pour que la quantité sérique de tramadol soit maximale T_{max} est d'environ 90 minutes, expliquant sa faible utilisation pour une antalgie efficace rapide.

Pour les formes à libération prolongée, la T_{max} est atteinte en 5 heures environ pour les formes usuelles biquotidiennes. Un résumé des concentrations maximales et T_{max} est disponible dans le tableau en annexe. Une étude a mis en évidence le retard d'obtention du pic plasmatique chez les patients âgés de plus de 75 ans (34,39).

Tableau 2 : propriétés pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite actif M1 en fonction de la voie et du mode d'administration

ASC : Aire sous la courbe ; CL(T) : Clairance totale ; CL(R) : Clairance rénale ; NR : non rapporté ; $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination ; Vd : volume de distribution.

(a) : administré en perfusion intraveineuse durant 30 min

(b) : 100 mg quatre fois par jour pendant une semaine

Paramètres	Oral				Intraveineuse (a)	Intramusculaire
	Dose unique 100 mg		Doses (multiples de 100 mg (b))		Dose unique 50 mg	Dose unique 50 mg
	Tramadol	M1	Tramadol	M1	Tramadol	
C _{max} (ng/ml)	308	65	692	110	347,4	193
T _{max} (h)	1,8	2,97	2,25	2,43	NR	0,75
ASC (µg.liv)	2649	722	3679	835	1558	1582
t _{1/2} (h)	5,64	6,89	6,71	6,98	5,5	5,5
CL _T (l/h)	NR	NR	NR	NR	34,9	35,7
CL _R (l/h)	6,6	11,3	4,38	8,04	NR	NR
Vd (l)	NR	NR	NR	NR	262	261

3.1.2.2. Distribution

Le tramadol a un volume de distribution important et donc une forte affinité tissulaire de l'ordre de 3 à 4 litres par kilo environ et sa liaison aux protéines plasmatiques est notable, de l'ordre de 20%. Il traverse la barrière hémato-encéphalique et placentaire en très faible quantité (0,1%) mais on peut retrouver son métabolite principal jusqu'à 16 heures après l'administration. Le tramadol et ses métabolites ne sont pas substrats de la protéine de transport P-glycoprotéine.

3.1.2.3. Métabolisme

Le tramadol est métabolisé dans le foie par des réactions d'O- et N- déméthylation puis conjugué sous formes de métabolites de glucuronides et de sulfates.

Comme nous l'avons vu précédemment, le métabolisme du tramadol dépend principalement de l'activité enzymatique du CYP 2D6 mais la voie enzymatique du CYP 3A4 est également empruntée et, dans une très faible proportion, la voie enzymatique du CYP 2B6.

En effet, la biotransformation du tramadol va dépendre du profil métabolique du patient :

- chez les métaboliseurs ultrarapides, le tramadol est O-déméthylé sur le site de l'oxygène phénolique pour aboutir à son métabolite actif M1, le O-desmethyltramadol.
- chez les métaboliseurs lents et présentant donc une activité enzymatique du CYP2D6 particulièrement basse, la N-déméthylation va avoir lieu sur l'atome d'azote via le CYP3A4 et 2B6 et produire le métabolite M2 inactif pharmacologiquement, le N-desmethyltramadol.

Les métabolites M1 et M2 sont ensuite dégradés en métabolites secondaires N,N-didesmethyltramadol (M3) et N,O- didesmethyltramadol (M5) puis enfin son dernier métabolite connu M4, le N,N, O- tridesmethyltramadol. Parmi tous ces métabolites, seuls les métabolites M1 et dans une très faible puissance M5 sont pharmacologiquement actifs.

Après sa bioactivation hépatique, le métabolite M1 est relargué dans la circulation générale et pénètre le système nerveux pour exercer son action agoniste sur les récepteurs opioïdes de type μ . Lors des réactions de phase II, le métabolite M1 est inactivé par glucuronidation hépatique par les enzymes UDP-Glucuronosyltransferase-2B7 et UDP-Glucuronosyltransferase-1A8. La demi-vie plasmatique du métabolite M1 est d'environ 7 heures.

Au total, 5 produits de réactions de phase I et 6 métabolites de phase II sont identifiés chez l'homme.

A travers ses réactions de phase I, le tramadol subit une biotransformation différente en fonction du profil de métabolisme enzymatique du CYP 2D6, ce dernier étant sujet à d'importantes variations interindividuelles.

La voie enzymatique du CYP 2D6 devenant accessoire chez les patients au profil métaboliseur lent, les drogues induisant ou inhibant l'activité enzymatique des CYP 3A4 et/ou 2B6 deviennent également responsables de variabilité dans l'efficacité du tramadol.

Nous pouvons une nouvelle fois constater les altérations importantes dans l'effet clinique du tramadol et la corrélation pharmacocinétique qui rend compte de ces modifications.

3.1.2.4. Elimination

La demi-vie du tramadol est d'environ 6 heures tandis que celle du métabolite M1 est de l'ordre de 7,5 heures. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique, la demi-vie est prolongée et peut atteindre 13 heures pour le tramadol et jusqu'à 19 heures pour le métabolite M1. L'élimination du tramadol et de ses métabolites est majoritairement rénale à 90% et fécale pour 10%. Environ 30% de la dose est excrétée dans les urines sous forme de tramadol inchangé. L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une diminution de la clairance du tramadol parallèlement à celle de la créatinine. (31,33–36)

3.1.3. Pharmacogénomique

La réponse à la douleur, ses caractéristiques ou encore la tendance à l'addiction sont sujettes à une variabilité interindividuelle majeure. De multiples gènes sont susceptibles d'être impliqués dans la perception et la régulation de la nociception et les études se multiplient autour de la pharmacogénétique ces dernières années. La thérapie ciblée au génotype est une piste prometteuse pour la prise en charge personnalisée et adaptée au patient. Nous allons décrire les principales modifications génotypiques impliquées dans la pharmacologie du tramadol.

3.1.3.1. Variabilité enzymatique du CYP 2D6

Les cytochromes sont un groupe d'iso-enzyme présents pour l'essentiel dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Par des réactions d'oxydation et de réduction, ils métabolisent les substances exogènes (médicaments) et endogènes (acides biliaires, acides gras...). Le CYP 2D6 est codé par un gène situé sur le bras long du chromosome 22 (22q13,1) et représente environ 2% des cytochromes quantitativement. Néanmoins, il est impliqué dans la biotransformation d'antidépresseurs, de neuroleptiques, d'anti-arythmiques et bien sûr d'opiacés. Il est estimé que le CYP 2D6 contribue au métabolisme d'environ 25% de toutes les médications. (32)

Les modifications d'activité enzymatique définies par la génétique du patient, qui sous-tendent le métabolisme du tramadol, sont complexes. De nombreuses études se sont attachées à décrire ces phénomènes et à rechercher une pertinence clinique. Le polymorphisme génétique du CYP 2D6 est clairement établi avec plus de 100 allèles décrits par le Comité de Nomenclature du Cytochrome P450 avec environ une dizaine d'entre eux actifs. Selon l'activité du CYP 2D6, quatre phénotypes distincts se dessinent : les métaboliseurs ultra-rapides (UMs), des métaboliseurs extensifs (EMs), les métaboliseurs intermédiaires (IMs) et les métaboliseurs lents (PMs), selon le nombre d'allèles actifs. Au vu de l'importance fonctionnelle de l'activité enzymatique du CYP 2D6 dans la production du métabolite actif du tramadol, plusieurs études ont objectivé une différence significative dans l'efficacité antalgique du tramadol chez les patients métaboliseurs lents. La plupart des études comparant des profils métaboliseurs lents avec des métaboliseurs extensifs ou ultra-rapides rapportent une augmentation de la dose nécessaire pour obtenir une antalgie chez les patients métaboliseurs lents (21,6% vs 46,7%)(34). La corrélation pharmacocinétique est obtenue avec des taux sériques de tramadol plus importants mais une concentration de métabolite M1 plus faible dans le groupe métaboliseurs lents et dans une moindre mesure dans le groupe métaboliseurs intermédiaires.

La réciproque est également observée avec un risque d'effets indésirables majoré chez les patients métaboliseurs ultra-rapides (par exemple, nausées chez 50% des UMs contre 9% des EMs). Les concentrations sériques de métabolite M1 sont significativement plus hautes que chez les patients métaboliseurs lents ; cela s'accompagne d'un seuil douloureux plus élevé et d'un myosis plus prononcé. Une étude a également rapporté le cas d'une insuffisance respiratoire aiguë chez un patient insuffisant rénale chronique présentant une surexpression massive de l'activité enzymatique du CYP 2D6.(40)

Actuellement, la Food and Drugs Administration (FDA) et The Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group recommandent l'adaptation des doses de tramadol selon le profil génotypique du patient. (32,35,41)

3.1.3.2. Variabilité du transporteur

La glycoprotéine P-gp, présente dans les intestins, les reins, le foie et la barrière hématoencéphalique, est impliquée dans le transport d'efflux de nombreuses drogues. Elle est encodée par le gène ABCB1 qui présente également un polymorphisme mais les études n'ont pas retrouvé de corrélation entre son activité et la pharmacocinétique du tramadol.

A l'inverse, la réentrée hépatique du métabolite M1 dépend du transporteur Organic cation/carnitine transporter 1 (OCT1) codé par un gène hautement polymorphique, Solute Carrier Family 22 Member 1 (SLC22A1). Environ 9% de la population caucasienne serait déficitaire du transporteur OCT 1 tandis que 41% n'aurait qu'un seul allèle actif.

Une étude de 2012 montrait que les concentrations sériques du métabolite M1 étaient significativement plus élevées avec un myosis durant plus longtemps chez les personnes ne possédant aucun ou un seul allèle actif pour le transporteur OCT1. Les explorations in vitro concordent et suggèrent qu'une surexpression d'OCT1 conduirait à des taux de réabsorption hépatique du métabolite M1 augmentés. (34,42,43)

3.1.3.3. Variabilité pharmacodynamique

Plusieurs polymorphismes génétiques modulent la nociception et la réponse aux opioïdes. Le récepteur opioïde μ , principale cible du métabolite actif M1, est au même titre sujet à un polymorphisme génétique. Les études sont discordantes sur les effets positifs ou négatifs mais un polymorphisme 118A>G pourrait jouer un rôle prépondérant dans la réponse aux opioïdes (44).

Ce variant a également été associé à l'addiction à l'héroïne et à la dépendance. En effet, l'hypothèse d'un substrat génétique dans la susceptibilité à la dépendance aux opioïdes est confortée par la mise en évidence d'une avidité différente selon différentes souches de rat ou souris (45). Bien que les implications restent encore incomprises, le génotype du patient joue un rôle prépondérant dans la réponse thérapeutique.

3.2. Indication

Le tramadol est un antalgique de palier II de l'OMS et donc indiqué dans le cadre des douleurs modérées à intenses de l'adulte, soit une échelle numérique (EN) comprise entre 4 et 6/10, non soulagées par les antalgiques de palier I.

Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale est réduite de 12 mois à 3 mois. Cette recommandation rappelée par l'ANSM en 2021 découle des enseignements tirés de l'état des lieux sur la consommation des opioïdes et la feuille de route 2019-2022 publiée par le Ministère de la Santé intitulée "Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes".

Dans son rapport sur l'usage des opioïdes publié en février 2019, l'ANSM avait identifié le tramadol comme antalgique opioïde le plus consommé en France. Entre 2006 et 2017, sa consommation avait augmenté de 68%, atteignant 11,2 doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants.(3)

Il est dit "opioïde faible" car son affinité pour les récepteurs opioïdes est bien moindre que celle de la morphine. Il est inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses. Son mode d'action double lui permet d'être prescrit pour la prise en charge des douleurs aiguës, chroniques, néoplasiques, arthrosiques, post-opératoires ou neuropathiques. Il possède une activité antitussive.(46–48)

Hors-AMM, le tramadol est couramment utilisé pour la prise en charge de l'éjaculation précoce ; ses propriétés de relargage de la sérotonine analogues à celle des ISRS permettraient de retarder l'éjaculation et d'augmenter le temps d'éjaculation intravaginale de latence. Une méta-analyse de 2013 s'intéressant à l'efficacité et l'innocuité du tramadol chez les patients atteints d'éjaculation précoce retrouvait une incidence de satisfaction sexuelle jusqu'à 9 fois supérieure dans le groupe tramadol.(49)

3.3. Contre-indications

Le tramadol, bien qu'étant un analgésique efficace dans la gestion de la douleur, présente plusieurs contre-indications importantes à prendre en considération. Tout d'abord, il est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles ou allergiques au tramadol ou à l'un de ses composants. De plus, il est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère, une insuffisance hépatocellulaire grave, ou une insuffisance rénale sévère, car le métabolisme et l'élimination du médicament peuvent être altérés, entraînant un risque accru d'effets indésirables. Le traitement simultané ou récent (arrêt moins de 15 jours avant) par un inhibiteur de monoamine oxydase est proscrit. Le tramadol est également contre-indiqué chez les patients présentant une épilepsie non contrôlée par un traitement, du fait de l'abaissement du seuil épiléptogène. En outre, il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de troubles psychiatriques, de toxicomanie ou de dépendance aux opioïdes, car il peut entraîner une dépendance et un syndrome de sevrage.

Enfin, il est important de noter que le tramadol est contre-indiqué chez les femmes enceintes, en particulier pendant le premier trimestre de la grossesse, en raison du risque potentiel pour le fœtus. En résumé, une évaluation médicale minutieuse et une prise en compte des contre-indications sont essentielles avant de prescrire le tramadol pour garantir la sécurité et l'efficacité du traitement.

3.4. Doses

Les doses de tramadol étudiées sont comprises entre 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures avec une dose maximale journalière recommandée de 400 mg. Une réduction de posologie est nécessaire chez les patients âgés de plus de 75 ans (dose maximale journalière de 300 mg) et en cas de maladie rénale chronique MRC stade IV (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min) avec un intervalle posologique augmenté à 12h. Il est contre-indiqué lorsque la clairance diminue à 10mL/min.

Le tramadol à libération immédiate bénéficie en France d'une AMM à partir de 15 ans, jusqu'à 100 mg par prise unique sans dépasser 400 mg par jour tandis que le tramadol à forme LP (libération prolongée) peut être prescrit en prise journalière ou biquotidienne à partir de 12 ans jusqu'à 400 mg également. Dans de nombreux pays, le tramadol est indiqué chez l'enfant de plus d'un an.

Le tramadol buvable peut être prescrit à partir de 3 ans à la posologie d'1 mg/kg jusqu'à 8 mg/kg/jour sans dépasser 400 mg. Une goutte de tramadol contient usuellement 2,5 mg de principe actif.

La forme injectable par voie intraveineuse (en perfusion lente ou par dispositif d'analgésie contrôlé par le patient) ou intramusculaire est réservée à l'adulte à la posologie d'environ 50 à 100 mg selon l'intensité de la douleur pouvant être complétée par des doses de 50 mg

sans dépasser 250 mg en une heure. La dose maximale journalière par voie injectable est de 600 mg.

Concernant l'équianalgésie des opioïdes, il est estimé que 10mg de morphine équivalent à 50 à 60 mg de tramadol. (50,51)

3.4.1. Doses toxiques

Les doses toxiques du tramadol sont atteintes à partir de 500 mg chez l'adulte avec un risque de convulsions prédominant. Des cas de coma avec nécessité de support ventilatoire ont été observés à partir de 800 mg chez l'adulte.

Chez l'adulte, la plus faible dose rapportée responsable d'une crise convulsive est de 200 mg tandis que 800 mg ont été rapportés comme cause de coma avec dépression respiratoire responsable. D'après The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT), la concentration sérique thérapeutique serait comprise entre 100 et 800 ng/mL avec une toxicité atteinte pour des concentrations se situant entre 1000 et 2000 ng/mL qui correspond également à la dose létale.

La plus grande concentration sérique retrouvée post-mortem est de 134 000 ng/mL.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le seuil de toxicité est supérieur à 10 mg/kg mais des intoxications accidentelles ont été relevées après l'administration de 4 mg/kg chez un enfant de 2 ans.

Les seuils de toxicité restent débattus et sont définis arbitrairement dans les études.

La dose létale minimale trouvée est de 3g de tramadol mais la tolérance interindividuelle est très variable car des doses supérieures à 3g ont été supportées sans dépression respiratoire. En effet, les symptômes de l'intoxication aiguë sont en lien avec ses effets pharmacologiques opioïdes et sérotoninergiques. C'est un toxique fonctionnel, ce qui signifie que son action toxique se concentre principalement sur la fonction des organes et non sur

l'intégrité des cellules qui les composent. Cette distinction revêt une importance cruciale, notamment dans la gestion thérapeutique des intoxications. En effet, lorsque l'on parvient à contrer les dysfonctionnements causés par une surdose de tramadol, ou à gérer ces dysfonctionnements en attendant leur élimination, on peut légitimement espérer un retour à l'état physiologique précédant l'intoxication, sans qu'il y ait de séquelles d'ordre organique. Il est toutefois possible que des complications surviennent en raison des troubles fonctionnels résultant de la surdose ou des mesures thérapeutiques entreprises. Contrairement aux toxiques de type lésionnel, on ne doit pas anticiper la présence d'altérations cellulaires organiques irréversibles.

La symptomatologie toxique associe donc une diminution de la fréquence respiratoire pouvant aller jusqu'au collapsus ventilatoire, convulsions, agitation ou au contraire, de la somnolence extrême au coma. (51–55)

3.5. Efficacité clinique

De nombreuses études ont été menées chez l'adulte et l'enfant pour évaluer son efficacité pratique dans la prise en charge antalgique selon le type de douleur. Dans le cadre des douleurs aiguës, le tramadol a été étudié majoritairement en post-opératoire. Des études le comparant à l'association codéine et paracétamol ou aux morphiniques (morphine, oxycodone) retrouvent une efficacité comparable avec les substances de référence.

Il est responsable d'une fréquence significativement plus élevée de nausées mais réduit le risque de dépression respiratoire par rapport à la morphine dans une méta-analyse de 3400 patients en post-opératoire.

Chez des patients devant subir une craniotomie ou en chirurgie orthopédique, les travaux sont contradictoires avec plusieurs études démontrant une moins bonne efficacité par

rapport aux traitements de référence avec une augmentation du nombre d'effets indésirables (notamment des nausées). (56,57)

L'utilisation du tramadol dans les douleurs cancéreuses a peu été étudiée en raison de la dose maximale rapidement toxique chez les patients oncologiques.

La prise en charge du syndrome douloureux neuropathique par tramadol est encourageante mais peu d'études se sont attachées à sa description. Dans le cadre des neuropathies diabétiques, un effet statistiquement significatif sur les douleurs était observé après 2 semaines de traitement versus un placebo mais au prix d'une fréquence élevée de nausées (23% sous tramadol vers 3% sous placebo) (58). La revue de littérature systématique par la bibliothèque Cochrane en 2017 objectivait cependant que les preuves indiquant un bénéfice avec le tramadol étaient de faible ou de très faible qualité. (48,59)

Une nouvelle approche thérapeutique associant de manière progressive un traitement analgésique neuropathique classique, tel que les antiépileptiques, au tramadol pourrait être intéressante théoriquement.

3.6. Effets indésirables

Les effets indésirables du tramadol découlent de ses propriétés opioïdes faibles. La voie parentérale semble être moins bien tolérée que la voie orale et les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont les nausées et les sensations de vertiges ou d'étourdissement. Nous allons voir en revue les différents effets secondaires pour nous intéresser spécifiquement au syndrome sérotoninergique et à l'intoxication au tramadol avec le risque d'interactions médicamenteuses graves. La plupart des effets indésirables du tramadol découlent de ses propriétés opioïdes et sont donc largement étudiés et connus.

Leur manipulation requiert une surveillance rapprochée et le rapport bénéfice - risque d'effets secondaires doit être évalué initialement et régulièrement révisé.

3.6.1. Effets indésirables communs aux opioïdes

D'après le résumé des caractéristiques du produit disponible dans la base de données publique des médicaments, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, les sensations vertigineuses et la somnolence qui sont observées chez plus de 10% des patients.

Parmi les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ou très fréquents ($\geq 1/10$), on peut citer :

- la constipation (très souvent problématique chez le sujet âgé), une étude retrouve néanmoins un avantage par rapport aux autres opioïdes (dans une population limitée et non représentative suite à l'hystérectomie),
- la sécheresse buccale, les troubles gastro-intestinaux,
- les céphalées et tremblements,
- les troubles thymiques et cognitifs jusqu'à l'état confusionnel,
- l'hyperhidrose et le prurit.

Concernant les effets peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ou rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), il faut mentionner :

- les troubles du système nerveux (myoclonies, paresthésies jusqu'à l'ataxie, l'aphasie ou la convulsion),
- les troubles psychiatriques ou le risque de décompensation d'une maladie psychiatrique (syndrome dépressif, hallucinations, délire),
- les troubles du rythme cardiaque,
- la dyspnée et la dépression respiratoire,
- les troubles de la vision ou de l'accommodation,
- les troubles de l'oreille interne,

- la dysphagie ou le méléna,
- la cytolyse hépatique,
- les troubles urinaires.

Les nausées et vomissements semblent plus fréquents chez les patients traités par tramadol que par opioïdes classiques, cet effet secondaire est probablement en lien avec les fonctions d'inhibition de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline car la venlafaxine par exemple est également responsable d'une fréquence élevée de nausées et de vomissements d'après son résumé des caractéristiques du produit. La dose la plus faible associée à des convulsions retrouvée dans la littérature est de 200 mg avec la majorité des crises survenant 6 heures après ingestion (60).

3.6.2. Effets indésirables spécifiques au tramadol

Les effets secondaires spécifiques sont majoritairement en lien avec ses effets monoaminergiques et son métabolisme. Il est décrit des troubles dysautonomiques responsables d'hypotension orthostatique, de bradycardie ou de collapsus vasculaire.

Le thesaurus décrit également rarement ou très rarement des réactions allergiques anaphylactiques, des hypoglycémies, des troubles ioniques (notamment des hyponatrémies similaires aux ISRS). Dans une fréquence indéterminée, des cas de troubles du comportement ou neurocognitifs ainsi que des syndromes sérotoninergiques ont été décrits.

A noter que la prise de tramadol associé au paracétamol (Ixprim®) expose logiquement aux effets indésirables du paracétamol et le risque de cytolyse hépatique est majoré en cas de surdosage. Des cas de thrombopénie et d'agranulocytose ont été mis en évidence mais aucun lien de causalité n'a pu être objectivé (36,47).

3.6.3. Excipients à effet notoire (surtout dans chez le sujet âgé)

Le tramadol commercialisé en combinaison avec le paracétamol aux dosages respectifs de 37,5 mg et 325 mg contient 394,3 mg de sodium par comprimé effervescent correspondant à 19,7% de l'apport quotidien en sodium recommandé par l'OMS (61).

Un risque de surcharge hydro-sodée en cas de d'antécédent cardiovasculaire peut être observé.

3.6.4. Syndrome sérotoninergique

3.6.4.1 Définition

Le syndrome sérotoninergique est la conséquence d'une hyperstimulation des récepteurs à la sérotonine. Cette dernière est un neurotransmetteur central mais également présent au niveau plaquettaire, dans les cellules chromaffines présentes au niveau des glandes surrénales et dans le tractus digestif.

Ce syndrome résulte d'une interaction ou d'une intoxication médicamenteuse induisant chacun un effet sérotoninergique. Il peut survenir à dose thérapeutique ou en cas de surdosage, mais il est le plus souvent la conséquence d'une interaction médicamenteuse; néanmoins, certains cas ont été décrits avec un seul médicament incriminé.

La liste des substances associées à des cas publiés de toxicité sérotoninergique est vaste et comprend :

- les IMAO (moclobémide, sélégiline, linézolide),
- les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, imipramine, dosulépine),
- les ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, sertraline),
- autres antidépresseurs (miansérine, mirtazapine, trazodone, venlafaxine, duloxétine),
- le lithium,
- les triptans (eletriptan, naratriptan, rizatriptan),
- les antiépileptiques (carbamazépine, valproate de sodium),

- les traitements dopaminergiques bousculant la balance dopamine/sérotonine au niveau central (métopropramide, bromocriptine, cabergoline, pergolide),
- les neuroleptiques (clozapine, halopéridol, olanzapine, rispéridone).

Des cas intéressant le bupropion, l'isoniazide ou le fentanyl ont également été rapportés.

C'est un effet indésirable potentiellement mortel et souvent responsable d'hospitalisation qui survient le plus souvent dans les 24 heures qui suivent l'introduction, la modification de posologie ou même l'arrêt d'un agent sérotoninergique.

Il débute brutalement et associe habituellement des troubles neurologiques (agitation, confusion, délirium, trouble de la vigilance), des troubles neuromusculaires (hyperréflexie, myoclonie, convulsion, hypertonie) avec un syndrome dysautonomique (hyperthermie maligne, labilité tensionnelle, tachycardie, troubles digestifs). L'hyperthermie maligne en particulier peut être responsable d'une souffrance multiviscérale et entraîner une rhabdomyolyse et une coagulation intravasculaire disséminée (62).

3.6.4.2. Épidémiologie

L'incidence du syndrome sérotoninergique est inconnue mais les études se sont multipliées au cours des dernières années dans le but d'estimer la prévalence de ce syndrome. Il est néanmoins admis que le syndrome sérotoninergique est sous-diagnostiqué et que la prescription croissante d'agents sérotoninergiques a pu en augmenter la fréquence. D'après les données de la FDA, en 2011, sur plus de 30 000 déclarations d'effets indésirables, 3% des cas concernaient des syndromes sérotoninergiques (63,64).

Dans une large étude américaine avec un effectif de plus de 110 000 patients hospitalisés avec prescription d'au moins un agent sérotoninergique, 9 patients présentaient des critères de syndrome sérotoninergique et 23 des critères partiels (soit respectivement 0,08% 0,02%).

Dans une étude observationnelle sur la prescription de triptans (pouvant également provoquer un syndrome sérotoninergique), les auteurs estiment l'incidence du syndrome

entre 0,6 et 2,3 cas pour 10 000 patients-années. Dans les unités de soins critiques, l'incidence augmente jusqu'à 7,8% (étude observationnelle sur 309 patients en unité de soins intensifs) et une étude suggère approximativement 7 300 cas de syndrome sérotoninergique diagnostiqués annuellement aux Etats-Unis avec une mortalité d'environ 1,4% (65–67).

Selon les études, l'implication des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine est retrouvée chez 16 à 40 % des patients hospitalisés. D'après une étude française de 2015 avec analyse des cas de syndrome sérotoninergique enregistrés dans la base de données française de pharmacovigilance entre 1985 et 2013, 125 cas de syndromes sérotoninergiques ont été répertoriés avec un antidépresseur sérotoninergique incriminé dans 42 % des cas. Soixante pour cent des cas résultent d'une interaction médicamenteuse avec dans plus de 50 % des cas, une implication du tramadol. Il s'agit de la première étude ayant bénéficié d'une large base de données de pharmacovigilance et s'intéressant au syndrome sérotoninergique (68). La gravité d'une interaction médicamenteuse déconseillée et le taux élevé d'interaction avec le tramadol sont inquiétants. En Australie, dans les quatre années suivant la commercialisation du tramadol, 20 cas de syndrome sérotoninergique l'incriminant ont été répertoriés (69–73).

3.6.4.3. Physiopathologie

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un transmetteur monoaminergique synthétisé au niveau central et périphérique par des carboxylations et hydroxylations du tryptophane, un acide aminé. La sérotonine ne traverse pas la barrière hémato encéphalique et est stockée ou inactivée par la monoamine oxydase. Après dépolarisation neuronale, elle est libérée dans la fente synaptique et se lie à ses récepteurs post-synaptiques, les récepteurs 5-hydroxy tryptaminiques.

Au niveau central, elle est impliquée dans la modulation de la thymie, du comportement, la thermorégulation, le cycle nyctéméral, la nociception ou encore le tonus musculaire. Sa

concentration dans l'espace synaptique est régulée par un feedback négatif entraînant sa recapture par le neurone présynaptique. Dans le système nerveux périphérique, la sérotonine agit notamment sur la régulation de la motilité gastro-intestinale et sur la vasoplégie.

Le syndrome sérotoninergique survient lorsque les récepteurs 5-HT postsynaptiques sont exposés à des taux intra-synaptiques trop élevés ou prolongés de sérotonine entraînant leur hyper stimulation. On décrit usuellement 4 mécanismes principaux responsables d'un effet de sur-stimulation sérotoninergique:

- diminution de l'inactivation de la sérotonine (par exemple par inhibition de la monoamine oxydase, IMAO, linézolide)
- diminution de la recapture de la sérotonine (par les ISRS, IRSNa, AT3C, amphétamine, cocaïne, mdma, tramadol)
- augmentation de la libération sérotoninergique intra-synaptique (amphétamine, mdma, lithium)
- augmentation de la concentration des précurseurs de la sérotonine donc de son acide aminé, le L-tryptophane.

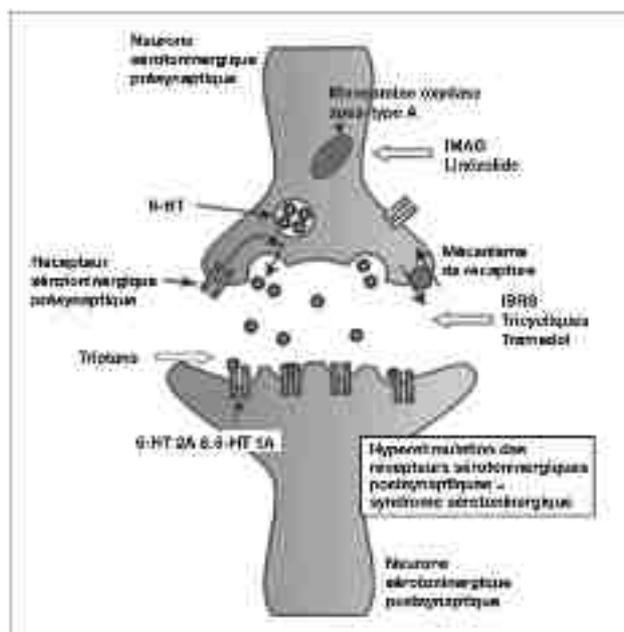


Figure 2 : schéma intra synaptique du syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses par PHARMAFLASH

3.6.4.4. Diagnostic

Le diagnostic étiologique est clinique reposant sur une anamnèse et un examen clinique détaillés. Les examens paracliniques et biologiques sont subnormaux et non spécifiques tandis que la mesure sérique de sérotonine n'est pas corrélée à la clinique ou à sa concentration intra-synaptique. Le tableau clinique est extrêmement variable et peut rester fruste, se limitant à de simples tremblements ou une agitation psychomotrice. C'est pour cette raison que de nombreux auteurs se sont attelés à définir des critères diagnostiques.

En 2003, Dunkley et coll présentent un nouvel arbre de règles décisionnelles pour le diagnostic du syndrome sérotoninergique avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 97% (74).

Ces critères, contrairement aux précédentes définitions proposées, ont l'avantage d'être plus simples, plus sensibles et plus spécifiques. Ils introduisent également le terme de "toxicité sérotoninergique" à la place du "syndrome sérotoninergique" pour appuyer l'effet dose-dépendant et l'intoxication théoriquement prévisible. Ils proposent également un diagramme ouvert (diagramme de Hunter) permettant de faciliter le diagnostic.

3.6.4.5. Diagnostics différentiels

Le syndrome sérotoninergique reste dans la majorité des cas un diagnostic d'exclusion. Le syndrome malin des neuroleptiques constitue le principal diagnostic différentiel tant sa présentation peut être similaire. L'hyperthermie et les troubles de la conscience existent dans les deux tableaux cliniques mais l'hyperreflexie, les myoclonies ou les diarrhées ne sont pas habituellement retrouvés lors du syndrome malin des neuroleptiques. Parmi les autres diagnostics différentiels, on peut citer l'hyperthermie maligne, le délirium tremens, le sepsis, la crise convulsive épileptique, l'encéphalite ou l'intoxication aux sympathomimétiques.

3.6.4.6. Traitement

Le traitement étiologique repose sur l'arrêt de l'agent sérotoninergique incriminé. Le reste de la prise en charge est symptomatique et repose sur le refroidissement externe, la sédation par benzodiazépine ou encore l'intubation pour curarisation en cas de mise en jeu du pronostic vital.

La difficulté de la prise en charge s'explique par l'inefficacité et l'hépatotoxicité du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour lutter contre l'hyperthermie.

Il existe un antidote spécifique, la cyproheptadine qui est un antihistaminique H1 exerçant une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Ce traitement ne permet pas la guérison mais constitue un traitement symptomatique en cas de signe de gravité. Ce médicament n'a cependant pas prouvé son efficacité par essai contrôlé randomisé, ces recommandations sont donc de grade C (66).

L'utilisation de chlorpromazine est également décrite en raison de son action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et antagonistes de la dopamine. Une extrême prudence est préconisée devant le risque d'hypotension et d'abaissement du seuil épiléptogène (75).

3.6.5 Addiction et sevrage aux opioïdes

La définition de l'addiction a évolué à plusieurs reprises et varie selon les institutions compétentes (OMS, DSM-V, critères de Goodman) mais nous pouvons retenir les caractéristiques suivantes :

- la sensation de besoin compulsif (le craving) et les difficultés à contrôler ce besoin,
- les répercussions physiques, psychiques, fonctionnelles, et/ou sociales sur l'individu,
- le risque de syndrome de sevrage à l'arrêt et donc la rechute.

Après une consommation répétée d'une substance identique, l'organisme déclenche des réactions inverses dans le but de diminuer les quantités et les effets de l'agent ingéré. Des phénomènes physiologiques médiés par le système nerveux central vont aboutir à une

tolérance. La conséquence pour le consommateur est donc une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration pour maintenir l'effet initial recherché.

Cette augmentation des doses s'accompagne d'une augmentation des effets secondaires et lors de la tentative de réduction ou d'arrêt trop rapide de la substance, le syndrome de sevrage s'installe.

Ce syndrome désigne un ensemble de symptômes physiques et psycho-comportementaux survenant lorsque l'utilisation prolongée d'une substance psychoactive est interrompue brusquement ou réduite de manière significative pour l'organisme. Il est le résultat d'adaptations neurobiologiques complexes qui surviennent dans le système nerveux central à l'utilisation chronique.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas complètement compris mais des altérations dans la neurotransmission de la sérotonine, de la dopamine, du glutamate ou encore du GABA ont été observées.

Les manifestations cliniques associent des symptômes physiques (arthralgies, sueurs, nausées, tremblement, tachycardie, troubles digestifs...) et des symptômes psychologiques (anxiété, syndrome dépressif, troubles du sommeil, bouffées délirantes) avec un besoin persistant de consommer la substance afin de soulager les signes de sevrage qu'on appelle le craving (31,54,76).

3.7. Interactions

Les interactions médicamenteuses liées au tramadol revêtent une importance capitale dans la gestion de ce médicament.

Il est strictement contre-indiqué de combiner le tramadol avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) en raison du risque de syndrome sérotoninergique

potentiellement grave avec atteinte du système nerveux central, des fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

De plus, l'utilisation simultanée de tramadol avec d'autres médicaments sérotoninergiques, tels que les ISRS, les IRSNa, les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut entraîner un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel, comme vu précédemment.

Une administration simultanée de tramadol avec d'autres médicaments ayant un effet dépresseur sur le système nerveux central peut potentialiser ces effets indésirables. L'utilisation conjointe de tramadol avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, voire de coma, ce qui peut entraîner un décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le système nerveux central.

Le tramadol peut également augmenter le risque de convulsions, notamment en combinaison avec d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol, entre autres.

L'utilisation de tramadol conjointement à d'autres antalgiques opioïdes expose à une randomisation de l'effet antalgique par fixation compétitive sur les mêmes récepteurs.

L'association de tramadol avec certains anti-vitamines K particulièrement la warfarine est à prendre en compte car elle provoquerait une élévation du temps de prothrombine.

Enfin l'utilisation combinée avec des inducteurs enzymatiques est déconseillée en raison du risque d'interaction pharmacocinétique : une diminution des taux plasmatiques et de la demi-vie du tramadol par accélération de son métabolisme peut être observée mais de par son métabolisme particulier, une augmentation de la production du métabolite M1 actif peut également survenir (36).

3.8. Données démographiques de la consommation d'antalgiques

Nous allons d'abord considérer de manière ponctuelle la consommation des antalgiques opioïdes dans le monde et en France avant de se focaliser sur la prescription du tramadol en France et les coûts des prescriptions potentiellement inappropriées.

3.8.1. Crise sanitaire aux Etats-Unis

On peut s'intéresser rapidement aux États-Unis qui sont confrontés depuis plusieurs années à une crise sanitaire liée à la drogue la plus meurtrière de l'histoire américaine. Entre 1999 et 2017, plus de 700 000 décès ont été dénombrés à la suite d'overdose médicamenteuse ; parmi ces décès 68 % seraient dû aux antalgiques opioïdes. Plusieurs étapes ont été observées au cours de cette crise, la première phase a débuté en 1999 avec une augmentation significative du nombre de décès liés aux opioïdes naturels ou semi-synthétiques délivrés sur ordonnance. Une deuxième phase débute en 2010 avec un accroissement brusque du nombre de décès liés à l'héroïne ; enfin, en 2013, la mise sur le marché des opioïdes de synthèse avec le fentanyl en tête de file a provoqué l'augmentation des décès de manière significative. Chaque jour, environ 110 Américains meurent d'un surdosage aux opioïdes licites ou illicites.

Outre le coût humain tragique des décès liés aux overdoses, cette crise a également des conséquences économiques importantes et l'industrie pharmaceutique américaine est pointée du doigt pour son marketing estimé agressif dans la promotion des antalgiques opioïdes. Les fabricants ont minimisé les risques de dépendance associés à ces médicaments et ont encouragé leur prescription pour un large éventail d'indications. Aggravée par le système de santé déficient aux Etats-Unis, la crise des opioïdes est un

exemple frappant des conséquences potentiellement dramatiques de la mauvaise gestion des médicaments opioïdes. (3)

3.8.2. Place de la France en Europe

Les modalités de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes varient d'un pays à l'autre. Par exemple, la prescription peut être réservée à des médecins spécialistes ou inscrits sur un registre, tandis que la durée maximale de prescription va de périodes allant de 5 à 14 jours (Espagne, Hongrie, République tchèque, etc) à un mois (Royaume-Uni, Italie, Roumanie) jusqu'à 60 et 90 jours (Irlande, Lettonie). En revanche, dans de nombreux pays (Danemark, Finlande, Allemagne, Portugal, Pays-Bas, Belgique, Suède), il n'y pas de restriction de durée de prescription.

Une analyse de la consommation des antalgiques (non opioïdes, opioïdes faibles et forts) a été menée en 2015 dans 7 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Danemark et Suède). La France est au troisième rang des plus gros consommateurs d'antalgiques derrière le Royaume-Uni et l'Espagne. Le Royaume-Uni est également le premier consommateur d'antalgiques opioïdes.

En terme d'opioïdes forts, l'Italie et la France comportent les plus basses données de vente rapportées à la population tandis que le Royaume-Uni est le plus gros consommateur avec une dose définie journalière par 1000 habitants supérieure à 45 (contre moins de 10 en France, Italie ou Suède).

La France est au troisième rang de la consommation d'opioïdes faibles. Parmi ces derniers, le tramadol est l'antalgique opioïde faible le plus consommé en France mais également en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Danemark. (3,77)

3.8.3. Consommation d'antalgiques et notamment de tramadol en France

En France, les antalgiques les plus consommés en 2017 d'après l'ANSM sont les antalgiques non opioïdes suivis par les antalgiques opioïdes faibles (respectivement 78% et 20%). En 2015, 17,1% de la population française a reçu un antalgique opioïde sur prescription.

De manière notable, le tramadol est l'antalgique opioïde le plus consommé avec une dose définie journalière pour 1000 habitants passant de 7,51 à 11,22 soit une augmentation de 68% entre 2006 et 2017.



Figure 3 : État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques (3)

Néanmoins, bien que le tramadol soit l'antalgique opioïde faible le plus consommé en ville et à l'hôpital, l'augmentation de sa consommation n'est pas retrouvée dans le secteur hospitalier (se référer au rapport de l'ANSM pour les graphiques). L'antalgique opioïde qui marque la plus importante augmentation est l'oxycodone avec une consommation se rapprochant de celle du sulfate de morphine, antalgique opioïde le plus consommé depuis 10 ans.

Le rapport de l'ANSM mentionne également que l'initiation du traitement, en 2015, est réalisée par un médecin généraliste dans 59 % des cas pour les antalgiques opioïdes faibles et 63 % des cas pour les opioïdes forts et par un médecin hospitalier pour 20 % des opioïdes faibles et 21 % les opioïdes forts.

L'utilisation chronique (sur une durée d'au moins 3 mois) des antalgiques opioïdes reste plus élevée avec les opioïdes forts qu'avec les opioïdes faibles (14,3% versus 6,6% respectivement en 2015) cependant, cette part élevée de consommateurs chroniques s'accompagne de complications graves :

- le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'opioïdes a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants en 17 ans (entre 2000 et 2017),
- sur la même période, le nombre de décès accidentels liés aux opioïdes est passé de 1,3 à 3,2 pour un million d'habitants (augmentation de 146 %),
- d'après le suivi de la banque nationale de pharmacovigilance, le taux de notifications pour une intoxication aux antalgiques opioïdes est passé de 44 à 87 pour 10 000 notifications entre 2005 et 2016 ; il est notable que les substances les plus impliquées dans ces intoxications en 2016 sont le tramadol, la morphine et enfin l'oxycodone. Le tramadol n'est pas seulement le premier antalgique notifié pour l'usage problématique du réseau d'addictovigilance, mais il est également le premier impliqué dans les décès de l'enquête "décès toxiques par antalgiques" et cité dans l'enquête "ordonnance suspecte indicateur d'abus possible" (OSIAP).

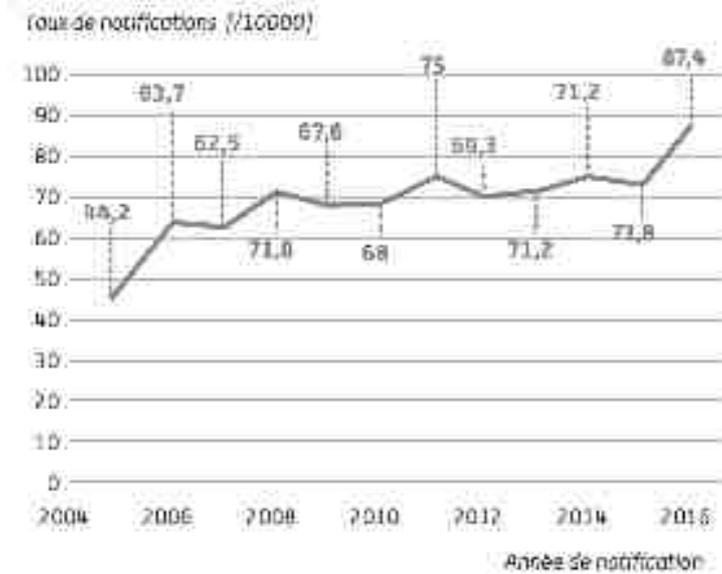


Figure 4 : Evolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance (3).

Plusieurs paramètres peuvent rendre compte de l'augmentation du trafic frauduleux du tramadol : les sensations euphorisantes obtenues lorsqu'il est associé à d'autres médicaments, la facilité de transport, mais surtout son coût relativement bas par rapport aux autres médicaments déviés de leur utilisation classique.

Depuis 2010, le tramadol est inscrit au registre des spécialités suivies par le réseau national d'addictovigilance. En 2016, le nombre de notification spontanées de cas d'addictovigilance rapportées au réseau des CEIP-A est de 132 pour seulement 16 notifications en 2006. Malgré une consommation qui semble se stabiliser depuis 2013, le nombre de rapport de cas à plus que triplé en 2006 et 2016.

Sur les 132 cas renseignés en 2016, le tramadol était consommé à but détourné de recherche d'effets psychoactifs dans 40 cas. Par ailleurs, la proportion de cas pour lesquels la durée de consommation dépassait deux ans était de 77% contre 38% en 2013.

(3,7,53,77,78)

4. Prescription chez le sujet âgé et iatrogénie

4.1. Contexte

La polymédication et les prescriptions médicamenteuses inappropriées sont des intérêts majeurs de santé publique en raison de leurs impacts sanitaires (effets indésirables graves, altération de l'autonomie et de la qualité de vie) et économiques (hospitalisations évitables, allongement de la durée de séjour) ; ces phénomènes ont des répercussions importantes sur la population, en particulier chez les personnes âgées, où la complexité des traitements et la fréquence des interactions médicamenteuses augmentent le risque d'effets indésirables graves. D'après Calderon-Larranaga en 2012, chez la personne âgée (> 65 ans), chaque spécialité administrée augmente le risque d'effet indésirable de 12 à 18%.

Un nombre croissant d'enquêtes et missions nationales se penchent sur la problématique de l'iatrogénie. Le rapport de bon usage du médicament publié en 2013 fait état d'un niveau critique de prescriptions non conformes aux recommandations d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Au vu du vieillissement alarmant de la population, il est nécessaire de garantir une approche ciblée pour garantir une prise en charge médicamenteuse optimale dans cette population vulnérable. (79)

4.2. Spécificités de la prise en charge médicamenteuse douloureuse chez le sujet âgé

De nombreuses modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont observées lors du vieillissement. Bien que ces changements débutent de manière progressive, ils devraient toujours être considérés lors de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Les données de la littérature sont limitées mais certains changements constants ont été rapportés par de nombreux auteurs. Nous allons observer les principaux changements décrits.

4.2.1. Modifications pharmacocinétiques

4.2.1.1. Absorption

L'absorption des médicaments par voie orale est modifiée par de nombreux paramètres :

- diminution de plus de 50 % de la sécrétion gastrique chez 25 % des sujets âgés, entraînant une augmentation du pH gastrique,
- diminution de la motilité gastro-intestinale,
- diminution du flot sanguin splanchnique,
- diminution du nombre de transporteurs actifs et de la surface d'absorption,
- ralentissement de la vidange gastrique,
- augmentation du temps de transit.

Ces modifications sont potentiellement néfastes dans la mesure où elles peuvent entraîner une augmentation de la durée d'exposition mais un retard dans l'atteinte du pic de concentration maximale.

Les co prescriptions de laxatifs, inhibiteurs de la pompe à protons ou pansements gastriques, fréquentes chez la personne âgée, influencent également l'absorption des médicaments.

L'absorption transdermique est perturbée par la diminution de l'hydratation de la couche cornée, de l'épaisseur et de l'élasticité du tissu épidermique et sous-cutané. La biodisponibilité des traitements transdermiques est souvent imprévisible chez les patients âgés.

L'absorption rectale semble être la voie la plus superposable avec le sujet jeune en termes de disponibilité.

4.2.1.2. Distribution

Chez le sujet âgé, il est observé une diminution de la masse maigre et de l'eau corporelle totale ainsi qu'une augmentation de la masse grasseuse responsable d'une modification de la distribution des médicaments. Ainsi, le volume de distribution des médicaments hydrosolubles est diminué augmentant dès lors la concentration plasmatique et le risque d'effets indésirables. Au contraire, le volume de distribution des médicaments liposolubles est augmenté, ce qui entraîne une diminution de leur concentration plasmatique et donc une prolongation de leur demi-vie pouvant résulter en une accumulation médicamenteuse. Par exemple, les benzodiazépines, la plupart des neuroleptiques ainsi que les antidépresseurs tricycliques sont des médicaments liposolubles au contraire du tramadol qui est intermédiaire à tendance hydrosoluble (80).

De surcroît, la diminution de l'albuminémie, courante chez le sujet âgé et majorée en présence d'une maladie chronique ou d'une dénutrition, augmente la fraction libre du médicament.

Il est intéressant de noter que l'augmentation de la concentration plasmatique de l'Alpha 1 glycoprotéine acide ne semble pas avoir de conséquence clinique.

4.2.1.3. Métabolisme

Le métabolisme hépatique joue un rôle essentiel pour de nombreux médicaments.

Les données portant sur la modification du métabolisme hépatique sont limitées; certaines études suggèrent une diminution de 20 à 60 % de la clairance métabolique chez le sujet âgé.

La diminution de la masse hépatique, du débit sanguin hépatique et du débit biliaire est constatée chez le sujet âgé. Des études in vitro montrent une diminution de l'activité de la mono-oxygénase microsomiale concomitante à l'âge. Ainsi, l'effet de premier passage ainsi que la capacité de métabolisation hépatique diminueraient proportionnellement à la diminution de la taille du foie.

Bien que les étapes de phase 2 (conjugaison, gluco chloridation, acetylation, sulfaction) semblent préservées, l'activité des réactions enzymatiques de phase 1 est influencée par l'âge. En effet, la phase 1 est dépendante du système du cytochrome P450 dont la concentration totale diminue avec l'âge, quel que soit le sexe. Cette famille d'isoenzymes métabolise de manière préférentielle certaines molécules selon certaines isoformes, pouvant parfois être inhibées ou au contraire, activées par d'autres cytochromes. Par ailleurs, la variabilité inter individuelle est considérable suite à l'existence d'un polymorphisme (cytochrome CYP 2D6).

Le risque le plus important survient lors d'une interaction au niveau d'une même isoforme. De ce fait, certains médicaments apportés de manière simultanée peuvent utiliser la même voie de métabolisme enzymatique et donc la même isoenzyme. En conséquence, si un des médicaments exerce un effet inhibiteur sur l'isoenzyme impliqué dans le métabolisme de l'autre molécule, il existe un risque potentiellement dangereux d'accumulation sérique.

Enfin, l'activité de l'enzyme cytochrome P450 réductase, qui est essentielle au bon fonctionnement du cytochrome P450, est également réduite avec l'âge entraînant une accumulation des traitements à clairance hépatique principale tels que les morphiniques.

4.2.1.4. Élimination

Il est bien établi que la diminution de la masse rénale et de la sécrétion tubulaire liée à l'âge est responsable d'une accumulation des médicaments excrétés par le rein.

Bien qu'imparfaite, la formule de Cockcroft et Gault est la meilleure façon d'estimer la fonction rénale chez le sujet âgé car elle tient compte de l'âge et du poids et pas seulement de la créatinine sérique qui n'est pas un indicateur fiable, en raison de la diminution de la masse musculaire chez les sujets âgés (22,81).

Dans le cadre du tramadol spécifiquement, deux études se sont intéressées à ses variations pharmacocinétiques chez la personne âgée de plus de 75 ans, en dosant également son métabolite actif M1. Bien que les concentrations sériques de tramadol ne soient pas significativement différentes chez le sujet âgé, l'exposition au métabolite M1 a montré une augmentation significative. La demi-vie d'élimination était prolongée de 50% en moyenne. Les auteurs rapportent une efficacité thérapeutique accrue à des doses plus faibles chez les personnes âgées par rapport aux sujets jeunes. Toutefois, ils soulignent également le fait que cette amélioration antalgique s'accompagne d'une majoration de la fréquence des effets indésirables (82,83).

4.2.2. Modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamique consiste en l'action du médicament sur l'organisme. L'évolution de la pharmacodynamique chez le sujet âgé est peu connue.

De manière générale, il semblerait que le nombre de récepteurs varie peu mais que leurs spécificités ainsi que leurs réponses varient aléatoirement. Par exemple, il a été observé une diminution de la spécificité des bêtabloquants cardiosélectifs expliquant la faible sélectivité chez les sujets âgés ; de même, il existe une altération de la sensibilité des récepteurs adrénergiques qui entraîne une augmentation de la dose nécessaire pour avoir le même effet que chez le sujet jeune, mais en exposant alors à un risque accru de surdosage. Par contre, la sensibilité majorée des récepteurs cholinergiques rend les patients âgés plus sensibles aux effets indésirables des médicaments anticholinergiques.

À ces effets ciblés aux récepteurs s'ajoute une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique aboutissant à une pénétration intracérébrale plus importante et permettant donc à des substances de se fixer sur des récepteurs centraux habituellement inaccessibles. Le risque confusogène est donc augmenté.

Enfin, nous pouvons mentionner la diminution de la sensibilité des récepteurs à l'hypoxie et à l'hypercapnie ainsi que l'altération des mécanismes homéostasiques. (2)

4.3. Polymédication chez le sujet âgé

La polymédication découle de la complexité croissante des conditions médicales de la population, des progrès constants de la médecine et de la disponibilité accrue de médicaments. Elle est devenue une réalité clinique complexe qui affecte des individus de tous âges, mais qui est particulièrement préoccupante chez les personnes âgées. Outre les implications directes pour la santé, la polymédication a également des répercussions sociales et économiques importantes. Elle peut entraîner une diminution de la qualité de vie, des troubles de l'indépendance fonctionnelle, une augmentation des visites médicales et une surutilisation des services de santé contribuant ainsi à la pression sur les systèmes de soins de santé (84).

Un rapport publié en 2013 souligne des problèmes graves liés à la surconsommation de médicaments et aux prescriptions non conformes aux recommandations médicales (79).

En 2017, un rapport commandé par le ministère de la santé a souligné l'importance d'utiliser des données réelles pour améliorer la qualité et l'efficacité des soins. La France étant en mauvaise posture en termes de mésusage de médicaments par rapport à d'autres pays européens, l'analyse des données réelles serait cruciale pour s'assurer que les prescriptions sont pertinentes et conformes aux recommandations (85).

Une stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022 a été définie par le gouvernement en collaboration avec le Haut Conseil de la Santé Publique. Cette stratégie met l'accent sur la promotion du bon usage des médicaments et la lutte contre la polymédication, en particulier chez les personnes âgées. Le bon usage des médicaments implique de prescrire le médicament approprié, à la bonne dose et pour la durée nécessaire en fonction de la maladie et de la condition du patient. Cette approche repose sur les données scientifiques actuelles et les autorisations de mise sur le marché, et vise à ne prescrire que les traitements nécessaires et à les arrêter dès que possible.

Une étude réalisée par EPI-PHARE sur les données du système d'assurance maladie français entre 2011 et 2019 indique que 46,7% des patients de plus de 75 ans ingèrent 5 à 9 médicaments par jour tandis que 25% consomment 10 ou plus de 10 médicaments par jour (86). En 2014, 40% des sujets de plus de 75 ans prenaient plus de 6 médicaments par jour.

Outre l'exposition au risque d'interactions médicamenteuses graves, la polymédication complique également l'éducation thérapeutique et donc réduit l'observance médicamenteuse. Une étude interpellait déjà il y a 20 ans sur le déficit d'observance thérapeutique dès que le nombre de substances différentes sur une ordonnance dépassait cinq (87,88).

Enfin, il a été démontré que bien que la polymédication puisse être justifiée en raison de l'augmentation de la prévalence des pathologies chroniques chez le sujet âgé, elle conduit malgré tout à une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables et d'associations potentiellement inappropriées. (89)

4.4. Médicaments potentiellement inappropriés

Les médicaments potentiellement inappropriés (MPI) sont définis comme ceux qui devraient être évités en raison d'un mauvais rapport bénéfice-risque. Diverses définitions sont associées à cette terminologie mais les auteurs s'accordent sur une utilisation médicamenteuse ne correspondant aux critères standards de pratique, dont la balance bénéfice-risque penche en défaveur ou encore lorsqu'il existe une alternative thérapeutique considérée plus sûre. Leur prescription, de même que la polymédication, constituent une source de morbi-mortalité accrue, que ce soit chez le sujet âgé ou le sujet jeune. Les dangers associés à ces prescriptions vont des effets indésirables aux réactions adverses graves et concernent autant la surprescription d'antibiotiques que les associations contre-indiquées (89,90).

De nombreuses études ont mis en évidence les dangers et les répercussions socio-économiques des prescriptions inadaptées. Dans une étude observationnelle réalisée en 2006 chez des patients de plus de 70 ans institutionnalisés ou à domicile, 66% des sujets étaient traités par au moins un médicament potentiellement dangereux ; on remarque également une réduction de 40% des médicaments inappropriés après une sortie d'hospitalisation (91).

Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, constitué par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, a dirigé une large étude de 2011 à 2019 sur plus de 6 millions de patients âgés de 75 ans et plus, dans le but d'évaluer les prescriptions médicamenteuses inappropriées et la polymédication chez le sujet âgé :

- 39,6 % ont été exposés à au moins un MPI : 21 % en ont reçu deux, 10,3 % trois et 10,9 % quatre MPI ou plus,
- Les médicaments principalement incriminés sont les benzodiazépines qui arrivent largement en tête (26,9%), suivies des traitements atropiniques (8,3%) et des AINS (7,8%).



Figure 5 : Infographie des médicaments potentiellement inappropriés et polymédication chez le sujet âgé : toujours trop. Rapport de l'enquête EPI-PHARE. (Thelliez, VIDAL)(92)

L'étude menée par EPI-PHARE s'est également intéressée à la proportion des MPI chez les patients de plus de 75 ans en comparant les pratiques de prescription chez les personnes vivant à domicile à celles des patients institutionnalisés. Il est apparu que la prévalence des MPI est 33% (RPa : 1,33 ; IC95% [1,33-1,34]) plus élevée en EHPAD. Par ailleurs, les patients vivant en EHPAD ont reçu plus couramment des MPI liés aux benzodiazépines, aux anticholinergiques et une co-dispensation de trois substances ou plus agissant sur le système nerveux central. Il n'est pas étonnant de constater que la prévalence accrue de prescriptions inappropriées, que ce soit en milieu institutionnel ou à domicile, était corrélée à la polymédication ainsi qu'à la présence de troubles psychiatriques, neurologiques ou de maladies dégénératives.

Une très large étude portant sur 38 229 patients issus de 44 cabinets de médecine générale en Irlande de 2012 à 2015 a découvert que la prévalence globale des prescriptions inappropriées a augmenté de plus de 5 points de pourcentage dans cette période (passant de 45% en 2012 à 51% en 2015) tandis que le risque d'avoir reçu une prescription inappropriée était augmenté de 72% après l'hospitalisation. Ces résultats sont en contradiction avec les études précédentes objectivant habituellement une amélioration de la gestion médicamenteuse lors du séjour hospitalier, mais les auteurs expliquent que la période de transition de soin est une étape clé de la prévention de la prescription potentiellement inappropriée. (93)

En 2016, une étude conduite sur un large effectif de 150 000 individus (depuis la base de données de l'assurance maladie française) s'est intéressée au nombre d'associations médicamenteuses contre-indiquées. Ils ont identifié 967 individus présentant une association contre-indiquée de deux agents thérapeutiques avec un risque d'hospitalisation

dans un service d'urgence multiplié par 2,41 lors des périodes d'exposition à l'association contre-indiquée. (94,95)

Une étude épidémiologique de 2020 a montré que la prévalence des prescriptions inappropriées selon la liste de Laroche (voir les annexes) était de plus de 50% concordant avec une étude similaire sur territoire québécois (96).

Les mesures gouvernementales et institutionnelles portent néanmoins leurs fruits. En 2023, une enquête épidémiologique réalisée à partir des données de l'Assurance Maladie s'est intéressée à l'évolution des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) selon les critères de Beers et les critères STOPP entre 2011 et 2019. Au cours de cette période, la fréquence des PPI a diminué de 1,2% par an en moyenne. Cependant, les sujets âgés représentaient 39% des PPI avec une importante part de traitements actifs sur le système nerveux central.

Une étude française prospective publiée en 2007 nous apprend que les médicaments cardiovasculaires et psychotropes sont impliqués dans plus de 70% (respectivement 43,7% et 31,1%) des admissions dans un service d'urgence. (97)

4.5. Conséquences

4.5.1. Iatrogénie

La pathologie iatrogène, c'est-à-dire les problèmes de santé causés par les traitements médicaux, est un enjeu important en gériatrie. Elle contribue à la fragilité des personnes âgées, et la prise de plusieurs médicaments (polymédication) aggrave ce risque. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) la définit comme des réponses nuisibles non

recherchées à des doses médicamenteuses, et elle est beaucoup plus fréquente après 65 ans. Elle est responsable de 15 à 20% des hospitalisations selon l'OMS. Cette définition ne prend pas en compte les erreurs de prescription et d'administration de médicaments.

En gériatrie, les hospitalisations liées à la pathologie iatrogène sont fréquentes, représentant environ 20% des admissions et ce pourcentage augmente avec le nombre de médicaments pris. Par exemple, chez 128 patients de plus de 70 ans hospitalisés en 2000, 44% ont des effets indésirables médicamenteux, dont 24% sont graves, principalement chez ceux prenant plus de trois médicaments. Cela signifie que près de la moitié des symptômes observés sont dus à la prise de traitements, nécessitant une intervention médicale chez un quart des patients (98).

L'étude de Pirmohamed et ses collègues a examiné 18 820 admissions consécutives d'adultes dans deux hôpitaux anglais entre novembre 2001 et avril 2002. Elle a révélé que 6,5 % de ces admissions étaient liées à des accidents iatrogènes, et que l'âge moyen des patients admis pour ces raisons était significativement plus élevé (66-76 ans) que celui des autres patients. 2,3 % des patients avec un accident iatrogène sont décédés, principalement à cause d'hémorragies digestives avec l'acide acétyl-salicylique impliqué dans la majorité des décès. Des interactions médicamenteuses dangereuses ont été retrouvées dans 16,6 % des cas, et 72 % des accidents étaient potentiellement ou certainement évitables.(99)

L'étude française de Doucet a porté sur plus de 1000 admissions consécutives de patients âgés de 70 ans et plus entre 1999 et 2003 avec un âge moyen de 82,4 ans. Elle a identifié 500 évènements indésirables médicamenteux avec une implication importante des médicaments cardiovasculaires (43,7 %) et des psychotropes (31,1 %). Les interactions médicamenteuses étaient impliquées dans 60,6 % des accidents et une posologie excessive dans 14,8 %. Les auteurs estiment que 40% des accidents étaient évitables. (100)

Enfin pour terminer cette mise en lumière des accidents iatrogènes et la nécessité de les prévenir, nous pouvons citer une large revue de la littérature entre 1994 et 2001 retrouvant un taux d'évitabilité des accidents iatrogènes en milieu hospitalier de 35,2% (avec une dispersion des valeurs en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées et des méthodes utilisées). Les médicaments cardiovasculaires étaient les plus souvent incriminés (17,9% des ADE évitables) (101).

Pour réduire ces risques, il est important de limiter les prescriptions aux médicaments nécessaires, d'éduquer les patients et de réévaluer régulièrement l'utilité, l'efficacité et les effets secondaires des médicaments. Il faut privilégier les médicaments dont les avantages sont établis à court terme et éviter ceux dont les bénéfices ne se manifestent que sur une période plus longue que l'espérance de vie moyenne.

La coordination entre les professionnels de santé est cruciale pour assurer un suivi médical adapté, en ce sens, l'essor de dossier médical partagé, véritable carnet de santé numérique, est encourageant.

Le conditionnement des médicaments doit être adapté aux personnes âgées pour faciliter l'observance thérapeutique. Enfin, une attention particulière est nécessaire pour les médicaments dangereux tels que les anticoagulants et les hypoglycémifiants en raison de leurs effets secondaires graves et prévisibles, qui peuvent avoir des conséquences irréversibles. (102,103)

4.5.2. Observance

L'Observance, telle que définie par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2003, renvoie à la correspondance entre les actions entreprises par un individu - telles que la prise de médicaments, le respect d'un régime alimentaire et/ou des modifications de comportement - et les directives fournies par un professionnel de la santé.

L'observance des traitements, essentielle chez les personnes âgées confrontées à une polymédication croissante, est un comportement complexe difficile à mesurer. Actuellement, il n'existe pas de norme de référence incontestée pour évaluer l'observance. Le terme "observance" suscite également des débats, car il sous-entend une certaine asymétrie dans la relation entre le médecin et le patient. On lui préfère désormais le terme "adhésion au traitement", qui reconnaît l'autonomie du patient et suppose son accord aux recommandations des professionnels de la santé. Il est important de noter que l'observance n'est pas un objectif en soi, mais plutôt un moyen d'atteindre des résultats thérapeutiques satisfaisants.

D'après la Revue Médicale Suisse, l'observance médicamenteuse est de 50%, toutes maladies et âges confondus. Par exemple, 50% des patients diabétiques ne prennent pas correctement leurs antidiabétiques oraux tandis que 9% n'en prennent pas du tout malgré une prescription adéquate (104,105).

Nous l'avons vu, l'observance est directement dépendante du nombre de comprimés ingérés par jour (88% pour un comprimé contre seulement 39% d'observance lors de la prise de quatre comprimés par jour). Par ailleurs, lorsque la maladie est silencieuse telle que l'hypercholestérolémie, l'observance thérapeutique chute également. Elle n'est que de 20% pour les statines voire même de 8% lorsque les patients reviennent pour un deuxième syndrome coronarien aigu (106).

En 2014, une enquête réalisée par IMS Health à l'échelle mondiale mettait en lumière que plus de la moitié des économies potentielles en matière de dépenses de santé, soit 269 milliards de dollars par an pour 186 pays, était liée à l'amélioration de l'observance des traitements. En France, cette enquête révélait également un coût considérable des complications dues à la mauvaise observance, estimé à 9 milliards d'euros par an (107).

Chez le sujet âgé, près de 10 % des hospitalisations de personnes de plus de 70 ans pourraient être liées à un défaut d'observance. En ambulatoire, une étude a montré que 21,1% des accidents médicamenteux survenus chez les personnes âgées étaient attribués à un défaut d'observance (108).

Les données actuelles de la littérature suggèrent que pour améliorer l'observance des traitements médicamenteux chez les personnes âgées, il est nécessaire de mettre en place plusieurs stratégies. Ces stratégies ne doivent pas être standardisées, mais adaptées aux croyances, préférences et modes de vie individuels des patients. Il est important de réévaluer l'ensemble des traitements pour réduire le nombre de médicaments inutiles, simplifier les schémas thérapeutiques et adapter le conditionnement des médicaments (104,109,110).

4.6. Outils de lutte contre les prescriptions inappropriées

4.6.1. Les critères STOPP-START

Les critères STOPP-START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions - Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) sont un ensemble de critères médicaux largement utilisés pour identifier et prévenir la polymédication, en particulier chez les personnes âgées. Voici un résumé des critères STOPP-START :

Critères STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) :

- Les critères STOPP sont conçus pour identifier les prescriptions médicamenteuses inappropriées chez les personnes âgées.
- Ils incluent des situations où un médicament est potentiellement inutile, inefficace, ou peut causer des effets indésirables.

- Ils couvrent des domaines tels que la douleur, les troubles gastro-intestinaux, le système cardiovasculaire, le système nerveux, etc.
- Exemples de critères STOPP : l'utilisation prolongée de benzodiazépines, la prescription d'antipsychotiques pour l'insomnie, la prescription d'aspirine sans indication, etc.

Critères START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) :

- Les critères START visent à identifier les médicaments qui devraient être prescrits en cas de besoin, mais qui peuvent être omis ou sous-prescrits chez les personnes âgées.
- Ils identifient les situations où un médicament approprié est nécessaire pour gérer une condition médicale.
- Ils couvrent des domaines tels que les maladies cardiaques, les infections, les troubles respiratoires, etc.
- Exemples de critères START : la prescription d'anticoagulants pour la fibrillation auriculaire, la prescription de statines pour la prévention des maladies cardiovasculaires, etc.

Les critères STOPP sont utilisés pour repérer les prescriptions médicamenteuses inappropriées chez les personnes âgées, tandis que les critères START identifient les médicaments qui devraient être prescrits pour optimiser la gestion des conditions médicales. L'utilisation combinée de ces critères aide les professionnels de la santé à évaluer et à ajuster les traitements médicamenteux des personnes âgées, contribuant ainsi à la prévention de la polymédication et à une meilleure qualité de soins. Les critères sont mis à jour régulièrement pour refléter l'évolution des connaissances médicales. (111,112)

4.6.2. Les critères de Beers

Les critères de Beers sont un ensemble de lignes directrices médicales conçues pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées, en particulier dans le contexte de la polymédication. Les critères de Beers ont été créés par le Dr. Mark H. Beers en 1991. Ils ont été initialement développés pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées résidant en maison de retraite. Ces critères étaient destinés à aider les professionnels de la santé à évaluer les prescriptions médicales en tenant compte des spécificités des patients âgés, tels que la diminution de la fonction rénale et les réactions médicamenteuses potentiellement dangereuses.

Au fil des années, les critères de Beers ont évolué et ont été mis à jour à plusieurs reprises. Ils sont maintenant connus sous le nom de "Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults" et sont largement reconnus comme une référence dans l'évaluation de la polymédication chez les personnes âgées. Les mises à jour régulières intègrent de nouvelles informations sur les médicaments, les interactions médicamenteuses et les recommandations de prescription. La dernière revue date de 2023 par la Société Américaine de Gériatrie. Les critères de Beers comprennent plusieurs catégories de médicaments inappropriés pour les personnes âgées :

- Médicaments à éviter : Ils identifient des médicaments qui devraient généralement être évités chez les personnes âgées en raison du risque élevé d'effets indésirables ou de problèmes de sécurité.
- Médicaments à éviter dans certaines conditions : Ces critères prennent en compte les conditions médicales spécifiques des patients et recommandent d'éviter certains médicaments en fonction de ces conditions.
- Médicaments à éviter en cas de réactions médicamenteuses indésirables : Ils avertissent contre l'utilisation de médicaments qui peuvent provoquer des

interactions médicamenteuses indésirables ou aggraver des conditions médicales préexistantes.

- Médicaments à éviter en cas de prise excessive : Ces critères mettent en garde contre l'utilisation excessive de médicaments, en particulier lorsque cela dépasse la dose recommandée pour les personnes âgées.
- Médicaments à ajuster en cas de problèmes rénaux : Ils recommandent d'ajuster les doses de certains médicaments en fonction de la fonction rénale réduite fréquemment observée chez les personnes âgées.
- Médicaments à surveiller de près : Ils recommandent une surveillance étroite pour certains médicaments en raison du potentiel d'effets indésirables ou de problèmes de sécurité.

Les principales limitations de ces outils sont leur relative complexité à la mise en pratique clinique en raison de la variabilité des situations médicales et l'absence de prise en compte des interactions médicales intriquées entre plusieurs médicaments en même temps. (113)

4.6.3. Autres outils de lutte

Parmi les autres outils de prévention de la polymédication, nous pouvons citer :

- La liste de Laroche, établi en 2009 par un médecin gériatre français, est un ensemble de critères médicaux élaborés pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées.
- Les Critères PRISCUS : Développés en Allemagne, ces critères visent à identifier les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées. Le Système d'Évaluation du Potentiel d'Inappropriation des Médicaments (SEPIM) : Un outil français qui évalue le potentiel d'inappropriation des médicaments chez les personnes âgées.

- L'algorithme Good Palliative-Geriatric Practice, démarche de type réflexive qui s'articule autour d'interrogations pratiques dans le but de réduire le nombre de traitements sur l'ordonnance.
- Les Critères de McLeod : Ils mettent en évidence les médicaments potentiellement inappropriés pour les personnes âgées et ont été développés au Canada.
- Le Drug Burden Index (DBI) : Un outil qui évalue le fardeau médicamenteux en tenant compte de l'impact sur la santé cognitive des personnes âgées.
- L'outil NORGEP (Norwegian General Practice) Criteria : Cet outil, développé en Norvège, vise à identifier les médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées en pratique médicale générale.
- L'outil PIM-Taiwan : Utilisé à Taiwan, il identifie les médicaments potentiellement inappropriés pour les personnes âgées.

Chacun de ces outils et critères a ses propres spécificités et est souvent utilisé dans des contextes géographiques particuliers.

L'utilisation d'outil de lutte contre la polymédication doit être encouragée car leur efficacité est établie, par exemple, l'algorithme Good Palliative-Geriatric Practice a récemment permis de réduire le nombre de médicaments de 58% (chez 70 patients, dont l'âge moyen était de 82 ans et qui prenaient une moyenne quotidienne de 7,7 médicaments). L'interruption de ces traitements n'a conduit à aucun effet adverse et 88% ont rapporté une amélioration significative de leur santé (114).

5. Matériel et méthode

Les chapitres précédents ainsi que les études analysées permettent de rendre compte de la complexité croissante des schémas thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur, en particulier chez les patients souffrant de multiples affections médicales, et des défis considérables en matière de gestion médicamenteuse. L'un de ces défis majeurs réside dans la prévalence des co-prescriptions inappropriées, une question de plus en plus préoccupante dans le domaine de la santé.

Les co-prescriptions inappropriées se produisent lorsque deux médicaments ou plus sont prescrits simultanément à un patient, alors qu'ils présentent un risque significatif d'interaction négative ou d'effets indésirables graves. Cette problématique peut toucher diverses populations, mais elle est particulièrement préoccupante chez les patients âgés, chez qui la polymédication est fréquente et les risques liés aux co-prescriptions inappropriées sont plus élevés.

L'impact des co-prescriptions inappropriées sur la santé des patients est significatif. Elles peuvent entraîner des réactions indésirables graves, des hospitalisations évitables et des coûts de soins de santé supplémentaires. Par conséquent, la détection précoce, la prévention et la gestion des co-prescriptions inappropriées sont devenues des priorités pour les professionnels de la santé, les chercheurs et les décideurs politiques.

Pourtant, malgré la reconnaissance de ce problème, il subsiste de nombreuses lacunes dans notre compréhension des co-prescriptions inappropriées, notamment en ce qui concerne leurs mécanismes, leurs prévalences spécifiques dans diverses populations, et leurs conséquences à long terme sur la santé publique.

En ce sens, il existe plusieurs études s'intéressant aux prescriptions potentiellement inappropriées chez le sujet âgé dans la littérature mais la place du tramadol y est variable et ses co-prescriptions ne sont pas évaluées. De plus, sa place particulière en tant qu'antalgique opioïde implique des propriétés pharmacocinétiques l'exposant aux

interactions médicamenteuses. La hausse de sa consommation, conjuguée aux notifications croissantes d'effets indésirables justifient l'intérêt dans les co-prescriptions inappropriées autour du tramadol.

5.1. Objectif

L'objectif de ce travail de thèse est de dresser un état des lieux de la consommation du tramadol dans le Grand Est chez la personne âgée en s'intéressant particulièrement aux associations déconseillées ou contre-indiquées en raison de leurs interactions médicamenteuses. A travers les propriétés pharmacologiques du tramadol et ses données épidémiologiques détaillées précédemment, le but est de mettre en évidence la prévalence de la surprescription du tramadol, notamment les interactions médicamenteuses pouvant résulter de ces co-prescriptions inappropriées et de comprendre les raisons sous-jacentes à cette tendance.

Ces informations contribuent à sensibiliser aux enjeux liés à la prescription de tramadol chez les patients âgés et à promouvoir des pratiques de prescription plus sécuritaires et appropriées pour cette population vulnérable.

Dans ce but, nous avons analysé les données de délivrance de tramadol au cours de la période 2021-2022 à partir du Système National des Données de Santé, grâce à des données agrégées transmises par l'ARS Grand Est.

L'hypothèse principale de cette thèse est que le tramadol est sur-prescrit chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Cette surprescription est susceptible d'entraîner une augmentation significative des effets indésirables, en grande partie en raison du nombre élevé d'interactions médicamenteuses auxquelles les patients âgés sont exposés.

Pour éclaircir cette hypothèse, nous avons mené une étude approfondie en examinant les pratiques de prescription du tramadol chez les personnes âgées, en analysant les données épidémiologiques pertinentes et en identifiant les co-prescriptions potentiellement inappropriées.

5.2. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive couvrant la période du 1er janvier 2021 au 31 décembre 2022 (en date de délivrance). Cette étude s'appuie sur l'exploitation de la base de données du Système National des Données de Santé (SNDS), gérée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM).

Cette base de données combine les données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM), les données des hôpitaux (base PMSI), les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm), les données relatives au handicap ainsi qu'un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire.

Afin d'établir une représentation de la consommation du tramadol et de recueillir le nombre d'associations potentiellement inappropriées, nous avons recherché dans le SNDS le nombre de personnes domiciliées en Grand Est (tous régimes) ayant bénéficié d'au moins un remboursement par l'Assurance Maladie pour la délivrance de tramadol au cours de la période 2021-2022. Nous nous sommes également intéressés à la prescription chronique définie par une délivrance durant 3 mois consécutifs (au moins 3 délivrances sur au moins 3 mois glissants).

Pour rechercher les co-prescriptions potentiellement dangereuses, nous avons effectué un décompte du nombre de patients ayant au moins un remboursement de tramadol associé à une spécialité médicamenteuse donnée sur la même ordonnance. Les critères de sélection pour les associations médicamenteuses d'intérêt sont exposés dans le sous-chapitre suivant. Pour chaque association, une recherche du nombre de personnes ayant porté au

remboursement la coprescription avec au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants a été réalisée.

La décision d'évaluer la prescription du tramadol et de ses co-prescriptions sur une période de 3 mois consécutifs repose sur la reconnaissance de la douleur chronique, définie comme persistante pendant au moins 3 mois, sans un contrôle efficace, et ayant un impact significatif sur la qualité de vie. En se concentrant sur les prescriptions d'au moins 3 mois consécutifs, l'objectif est d'identifier un profil de patients potentiellement confrontés à une douleur chronique ne cédant pas avec les antalgiques de palier I.

Par ailleurs, depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines. Cette mesure vise à prévenir les risques de mésusage et d'abus associés à ce médicament en raison de la surconsommation d'antalgiques opioïdes en France. En prenant en compte cette limitation, l'analyse sur une période de 3 mois glissants permet également de s'aligner sur les nouvelles directives réglementaires en vigueur.

Chaque spécialité médicamenteuse a été identifiée dans la base de données du SNDS en utilisant la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC) correspondante, garantissant ainsi une couverture exhaustive de toutes les formes disponibles, qu'elles soient administrées par voie orale, injectable ou buvable (en médicament princeps comme en générique). L'ATC est une classification internationale majeure des médicaments, organisée en 14 groupes et 5 niveaux de hiérarchie. Cette classification est essentielle pour guider les praticiens dans la prescription de médicaments, mais surtout, elle facilite la conduite d'études sur les traitements médicamenteux et permet de comparer l'utilisation des médicaments en fonction des indications ou entre différents pays.

Par exemple, dans le cas du tramadol, son code ATC est N02AX02, englobant ainsi toutes les spécialités à base de tramadol, telles que Topalgic®, Zamudol®, Contramal®, Zumalgic®, et autres, qu'elles soient disponibles sous forme orale, injectable ou buvable. Cette

approche garantit que toutes les formes de tramadol sont prises en compte dans notre analyse.

Ces données ont été extraites durant l'été 2023 par l'ARS Grand Est, au sein de la DQPI (Direction de la Qualité, de la Performance et de l'Innovation).

Pour chaque médicament étudié, nous avons par ailleurs collecté des données pertinentes à partir du portail open data de l'Assurance Maladie, qui a été développé par la Haute Autorité de Santé (HAS). Cet outil est alimenté par les données du SNDS pour la période de 2014 à 2020. Les informations extraites de ce portail comprennent la consommation du médicament étudié en nombre de boîtes (toutes posologies confondues) en France, ventilée par année, sexe, tranches d'âge, région géographique et spécialité du prescripteur. Les données de consommation des médicaments comprennent les montants remboursés en ville, le nombre de bénéficiaires et le nombre de prestations effectuées par l'ensemble des régimes d'assurances maladie.

Les données exposées sont des données statistiques agrégées et figées. Si un même bénéficiaire a consommé des prestations pour deux codes ATC, il sera comptabilisé deux fois.

Ces données nous ont permis d'établir une analyse des tendances en matière de prescription de la substance médicamenteuse étudiée en France au cours des dernières années.

5.2.1. Critères de sélection pour les médicaments inappropriés en association au tramadol

Les critères de sélection pour les associations médicamenteuses inappropriées avec le tramadol ont été établis en se référant aux informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, accessible dans la base de données publique des

médicaments. Nous avons également recherché l'association au paracétamol en raison de sa synergie d'action avec le tramadol et de sa sécurité d'emploi.

Parmi les médicaments qui sont contre-indiqués ou déconseillés en association avec le tramadol, seules les substances qui sont très peu prescrites ou prescrites dans des contextes particuliers, comme l'oxybate de sodium, n'ont pas été incluses dans notre recherche de données. La co-prescription aux benzodiazépines n'a pas été recherchée car son association n'est pas déconseillée mais classifiée comme "à prendre en compte". De plus, aucune interaction médicamenteuse formelle n'a été retrouvée dans la littérature entre ces deux molécules.

Ainsi, nous avons étudié l'association du tramadol avec :

- les alcaloïdes opiacés (ATC N02AA) en raison du risque d'accumulation par diminution de l'efficacité antalgique.
- les traitements suivants, devant une majoration du risque de syndrome sérotoninergique :
 - les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ATC N06AB), présentant également un risque d'interaction pharmacocinétique.
 - les antidépresseurs inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ATC N06AX16, N06AX17 , N06AX21)
 - les antidépresseurs inhibiteurs des monoamines oxydases (ATC N06AG, N06AF), association contre-indiquée pour les inhibiteurs sélectifs car le risque de syndrome sérotoninergique est majeur
 - le néfopam (ATC N02BG06).
- les traitements suivants, en raison d'un risque d'interaction pharmacocinétique :
 - la carbamazépine (ATC N03AF01)
 - le bupropion (classe ATC N06AX12), le cinacalcet (ATC H05BX01) et/ou la terbinafine (ATC D01AE15, D01BA02)
- le paracétamol (ATC N02BE01) et l'association fixe paracétamol-tramadol (N02AJ13).

Les particularités de chaque interaction médicamenteuse seront détaillées dans les chapitres de discussion respectifs ci-dessous.

5.2.2. Critères d'inclusion

La population étudiée concerne les patients de tous régimes d'assurance domiciliés en Grand Est (la population représentée dans le SNDS couvre en moyenne 97% de la population française). En 2020, l'Insee a recensé une population totale de 5 562 700 habitants dans la région Grand Est. Cependant, il est important de noter que le Système National des Données de Santé (SNDS) n'est pas exhaustif et peut ne pas inclure l'ensemble de la population. Par conséquent, nous pouvons estimer la taille de la population étudiée à environ 5 millions de personnes dans la région du Grand Est.

Les critères d'inclusion dans notre étude sont les suivants : (au cours de la période s'étendant du 01 janvier 2021 au 31 décembre 2022)

- Au moins une délivrance de tramadol portée au remboursement identifiée par sa classe ATC,
- ou au moins 3 délivrances de tramadol pendant une période de 3 mois glissants,
- ou au moins une délivrance de tramadol associée à la spécialité médicamenteuse considérée sur la même ordonnance durant la période d'étude,
- ou au moins 3 délivrances de tramadol associé à la spécialité médicamenteuse concernée sur la même ordonnance pendant une période de 3 mois glissants.

Dans chaque groupe, nous avons choisi de classer les patients en trois catégories selon leurs âges : les moins de 65 ans, ceux âgés de 65 à 84 ans et enfin les individus 85 ans et plus. Cette stratification permet de collecter la proportion de personnes âgées et très âgées exposées à des interactions médicamenteuses dangereuses. Cette approche permet de mettre l'accent sur les populations vulnérables particulièrement exposées aux interactions médicamenteuses.

Le choix de définir la personne âgée comme ayant plus de 65 ans repose sur plusieurs considérations. Pour définir le seuil de vieillesse, l'OMS utilise le critère d'âge de plus de 65 ans. La HAS considère une personne comme âgée si elle a au moins 75 ans ou 65 ans et au moins trois pathologies chroniques. De plus, les modifications pharmacocinétiques et leurs conséquences sont observées dès l'âge de 65 ans dans la littérature. Enfin, en optant pour l'âge de 65 ans, cette thèse englobe une population plus large et cible une population consommatrice d'antalgiques opioïdes et donc potentiellement aux plus lourds antécédents. Par souci de simplification, dans la suite de ce travail, le terme "personnes âgées" englobera les individus âgés de 65 ans et plus, tandis que le terme "personnes très âgées" désignera spécifiquement les individus âgés de 85 ans et plus.

5.2.3. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de proportion pour chaque modalité. Les données ont été mises à disposition par l'ARS Grand Est, à l'aide du portail du SNDS et stockées sous forme de tableur dans le logiciel Excel. Pour chaque association recherchée, le nombre total de patients est subdivisé en trois sous-groupes selon les 3 classes d'âge.

Pour chaque hypothèse de travail qui concerne une population, la statistique descriptive qui lui est associée est présentée.

Le tableau de recueil de donnée est structuré de la façon suivante :

- Lignes : les catégories d'âges étudiées
- Colonnes : le caractère chronique ou non de la prescription
- Au centre sont présentées les données.

5.3. Résultats

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous allons à présent explorer et décrire en détail les données que nous avons recueillies. Ces données proviennent du Système National des Données de Santé (SNDS) et couvrent la période de 2021 à 2022. Notre étude englobe l'ensemble des patients, de tous régimes, résidant dans la région du Grand Est, ayant eu au moins une délivrance de tramadol au cours de cette période. La délivrance est définie par la présence dans le registre du SNDS d'un remboursement d'un médicament de la classe ATC concernée au cours de la période 2021-2022.

Nous avons examiné les patients ayant eu au moins une délivrance de tramadol en association avec un médicament déconseillé ou contre-indiqué, mettant en évidence les pratiques de co-prescription potentiellement risquées. De plus, nous avons porté une attention particulière aux patients ayant reçu une association médicamenteuse définie comme néfaste pendant au moins 3 mois glissants. Les associations néfastes ont été définies par des associations médicamenteuses présentant un risque d'interactions dangereuses ou décrites comme contre-indiquées ou déconseillées par le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pour chaque association médicamenteuse définie, une revue de la littérature en utilisant comme mots-clés les substances thérapeutiques respectives a été réalisée sur les portails PubMed, Elsevier Connect, revmed.ch et la Cochrane Library.

Chaque classe ATC a été recherchée dans la base de données Open SNDS exposant les données ouvertes de consommation médicamenteuse du Portail d'Assurance Maladie dans le but d'y extraire les paramètres pertinents.

5.3.1. Tramadol seul

5.3.1.1. Données Open SNDS du tramadol, classe ATC N02AX02

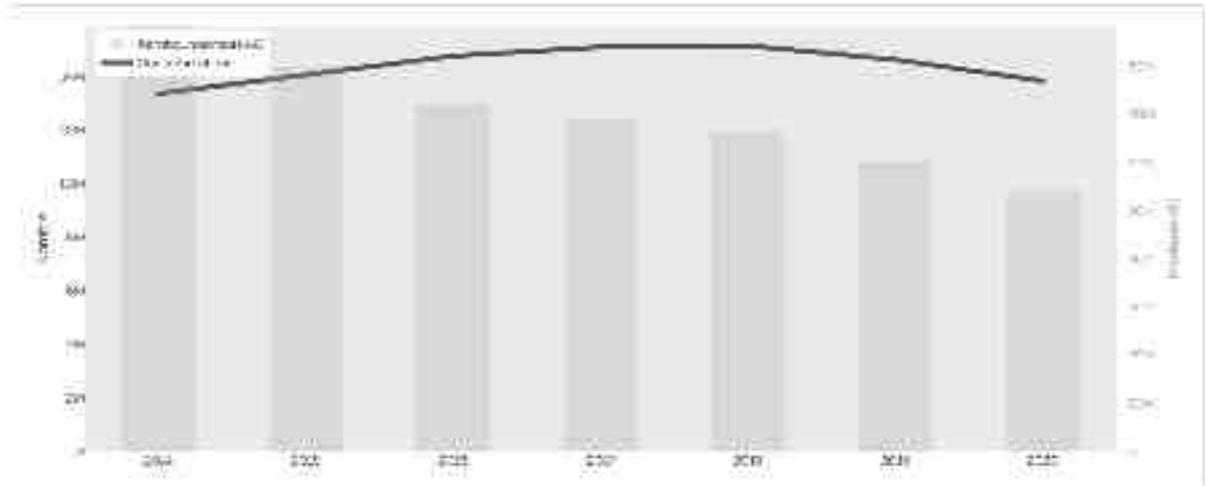


Figure 6 : Graphique de l'évolution de la consommation de tramadol en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

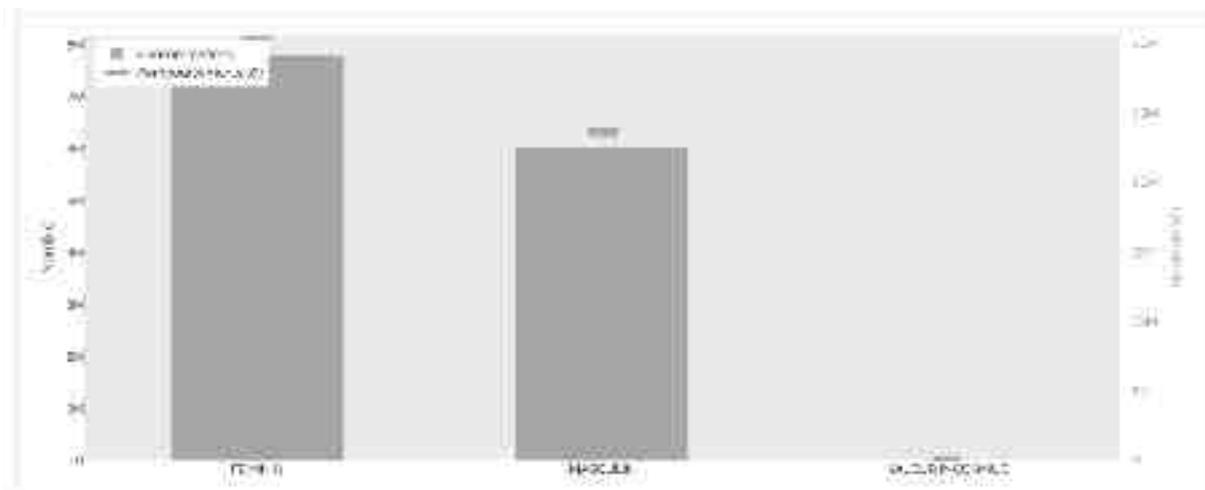


Figure 7 : Répartition de la consommation de tramadol en fonction du sexe durant l'année 2020

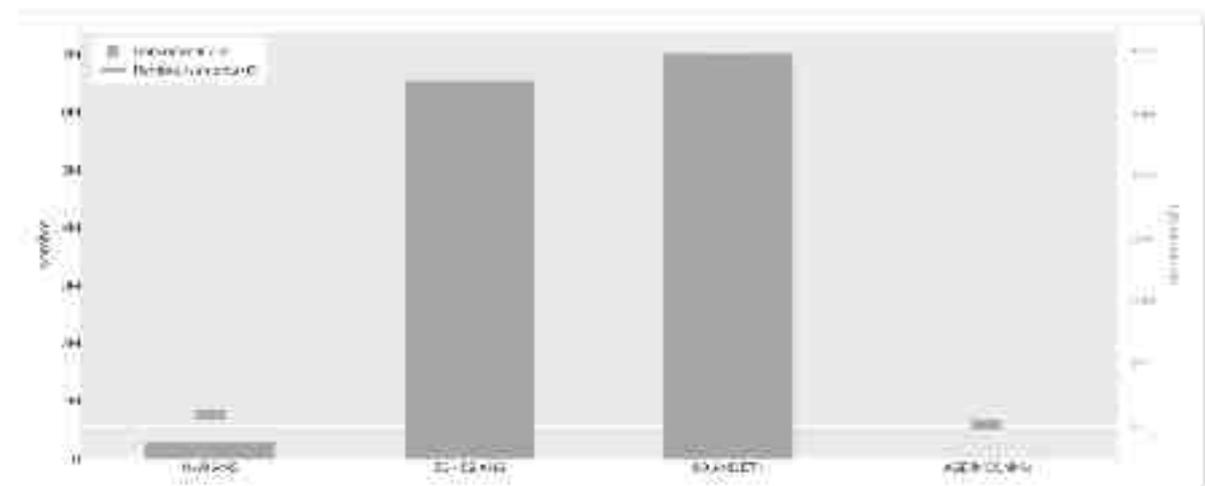


Figure 8 : Répartition de la consommation de tramadol en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

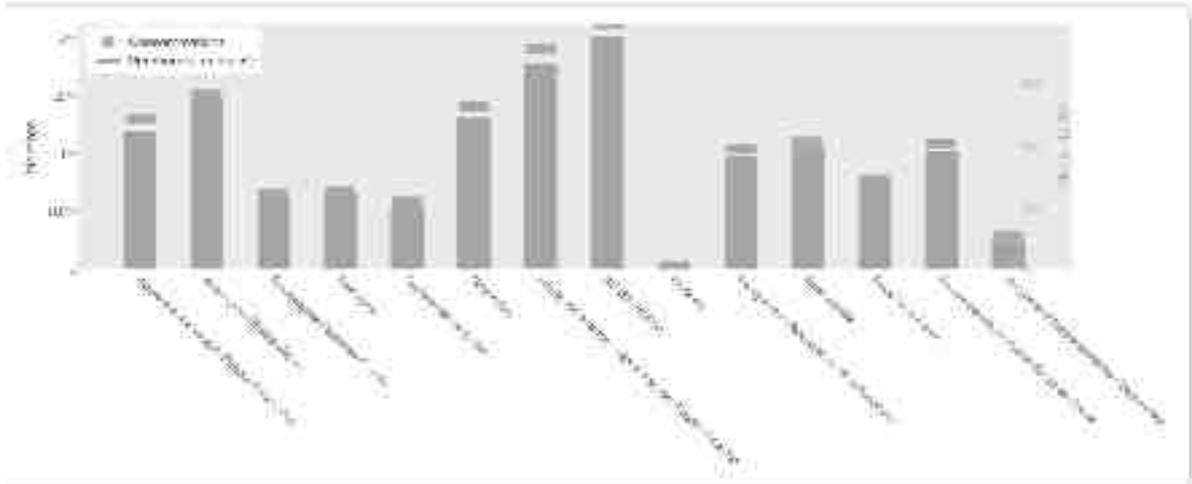


Figure 9 : Répartition de la consommation de tramadol en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

Les multiples plans d'éducation thérapeutique menés par les institutions françaises semblent avoir porté leurs fruits car la consommation de tramadol est en baisse depuis un pic observé en 2018.

En ce qui concerne la répartition selon l'âge, la moitié des boîtes de tramadol sont consommées par des personnes âgées de 60 ans et plus.

Les données de l'assurance-maladie indiquent que la région Grand Est est la quatrième consommatrice de tramadol en 2020, précédée de l'Île-de-France, des Hauts-de-France-Nord-Pas-de-Calais et de l'Auvergne Rhône-Alpes. Bien que la population recensée dans les Hauts-de-France et le Grand Est soit à peu près similaire, les régions Île-de-France et Auvergne Rhône-Alpes comptent plus d'habitants. Cependant, il est intéressant de noter que des régions telles que l'Occitanie ou Nouvelle-Aquitaine ont une consommation de tramadol moins élevée que le Grand Est.

Par souci de clarté, il n'est pas présenté la répartition des prescriptions par la spécialité du prescripteur mais le tramadol est prescrit par le médecin généraliste dans plus de 80% des cas en 2020.

5.3.1.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 3 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol dans le Grand Est, avec délivrance sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
moins de 65 ans	321 515	20 221
65-85 ans	120 915	16 917
> 85 ans	21 862	4 640
Total	464 292	41 778

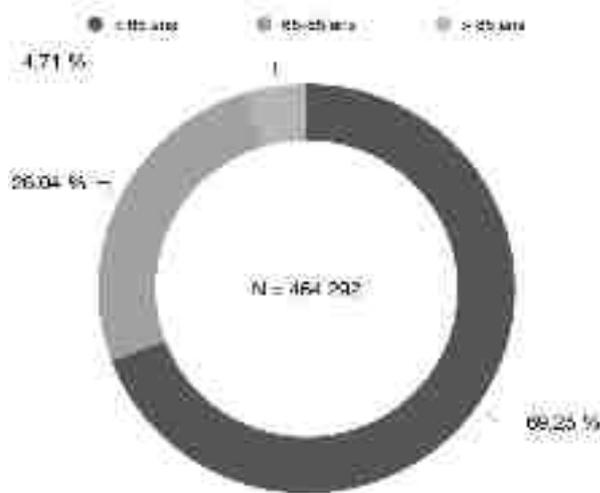


Figure 10 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

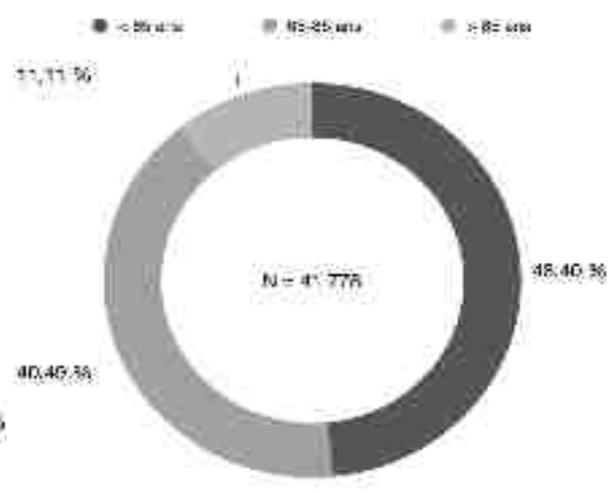


Figure 11 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Nous avons d'abord entrepris d'identifier le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement de tramadol au cours de la période 2021-2022. Au terme de notre analyse, nous avons recensé un total de 464 292 patients ayant eu au moins une délivrance de tramadol.

Parmi ces patients, 142 777, soit environ 30% du total, étaient âgés de plus de 65 ans, tandis que 4,7% d'entre eux étaient très âgés. Pour ce qui est des consommations sur une durée prolongée, nous avons identifié 41 778 délivrances de tramadol sur une période de 3 mois glissants, et il est notable que 51% des patients qui ont reçu une telle prescription sur une durée d'au moins 3 mois étaient âgés de 65 ans ou plus, ce qui représente plus de 20 000 patients.

5.3.1.3. Discussion

Cette observation objective le volume d'utilisation prolongée du tramadol, en particulier chez les patients âgés. La proportion de sujet très âgés consommant du tramadol durant au moins 3 mois est de 11% alors qu'elle n'est que de 4,7% pour une seule délivrance. De plus, sur la période 2021-2022, plus de 20 000 sujets âgés de 65 et plus ont été exposés à une consommation prolongée de tramadol, dont plus de 4 500 patients très âgés. D'autre part, la part de sujets ayant reçu du tramadol durant au moins 3 mois consécutifs par rapport à la population ayant reçu au moins une délivrance est de 9% (41 778/464 292) tandis qu'elle est de 21% lorsque l'on s'intéresse spécifiquement aux sujets très âgés. En corrélation avec les statistiques colligées dans le paragraphe des résultats, ces données mettent en évidence l'importante part de sujet âgés consommant du tramadol de manière chronique dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022. Bien que les données recueillies ne permettent pas de conclure statistiquement sur les caractéristiques évolutives de la prescription de tramadol, il semble que la chronicisation du traitement soit plus importante chez les patients âgés.

Ces résultats soulignent l'importance de la prescription chronique de tramadol chez les personnes âgées, ce qui peut s'expliquer par divers facteurs, tels que la prévalence accrue

de la douleur chronique dans cette population ou les schémas de traitement de longue durée. Cependant, ils mettent également en évidence la nécessité d'une surveillance renforcée pour minimiser les risques potentiels associés à cette pratique, en particulier chez les patients gériatriques.

5.3.2. Co-prescription avec un alcaloïde naturel de l'opium

L'utilisation concomitante de tramadol et d'alcaloïdes naturels de l'opium est fortement déconseillée en raison de leurs effets apparentés sur les récepteurs opioïdes. L'utilisation de deux médicaments présentant un mode d'action similaire n'est pas intéressante et expose à une randomisation de la pharmacodynamie. Une diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs mu peut survenir et conduire au syndrome de sevrage.

Parmi les chefs de file de la classe ATC N02AA des alcaloïdes naturels de l'opium, nous pouvons citer la morphine ou la codéine.

5.3.2.1. Données Open SNDS de la morphine, classe ATC N02AA01

Le nombre de consommateurs est masqué des différents graphiques du portail SNDS concernant la classe ATC des alcaloïdes naturels de l'opium et la classe ATC de la codéine en association (sous-classe des alcaloïdes opioïdes étudiée), dans l'attente de la correction d'une erreur ayant pour conséquence de le surestimer. Pour cette raison, les données Open SNDS de la morphine, classe ATC N02AA01 sont présentées à titre représentatif (les données Open SNDS de l'oxycodone sont disponibles en annexe) :

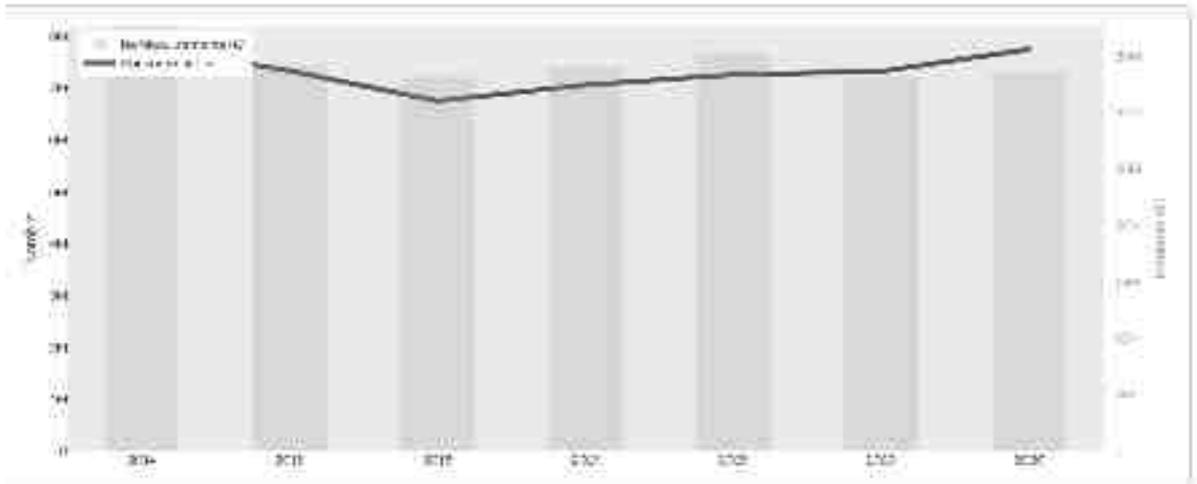


Figure 12 : Graphique de l'évolution de la consommation de morphine en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

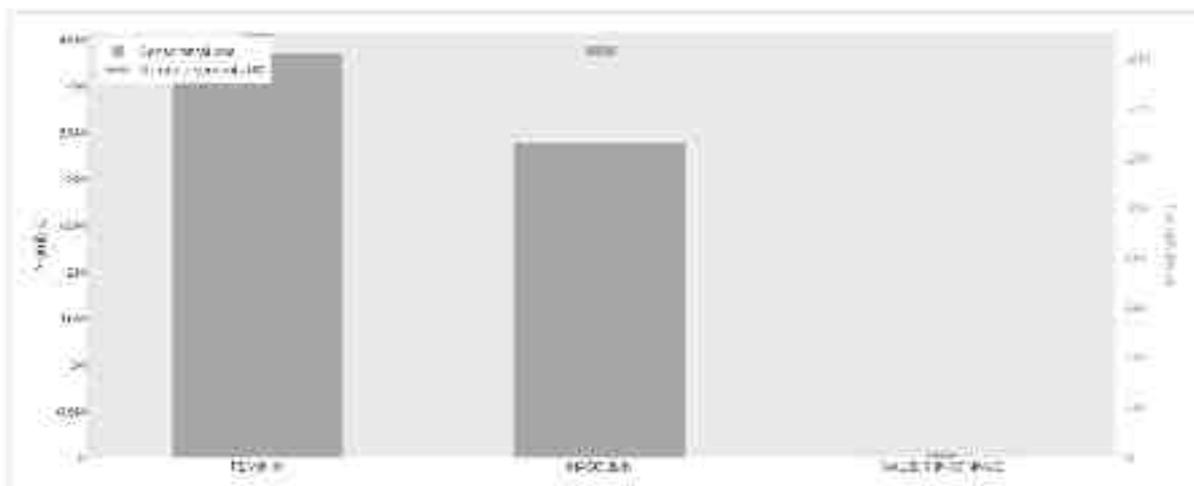


Figure 13 : Répartition de la consommation de morphine en fonction du sexe durant l'année 2020

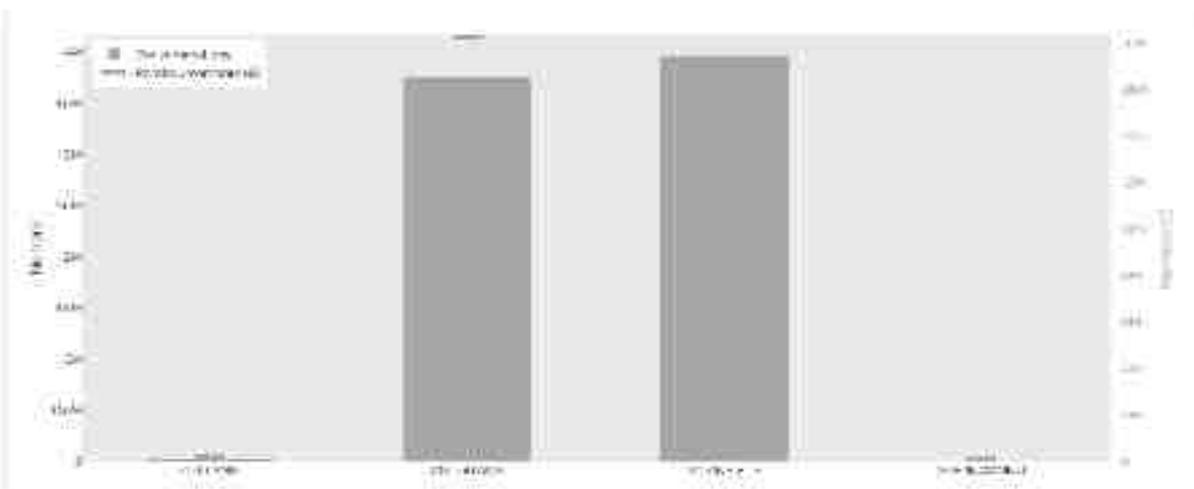


Figure 14 : Répartition de la consommation de morphine en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

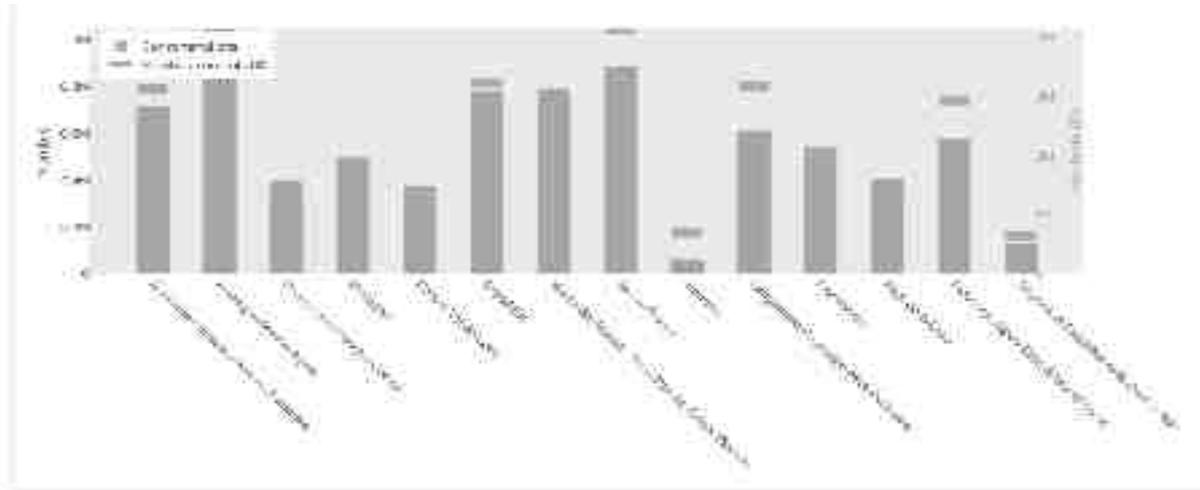


Figure 15 : Répartition de la consommation de morphine en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

La morphine est le premier antalgique opioïde fort en termes de consommation en France mais l'oxycodone est l'antalgique qui marque la plus forte augmentation (entre 2006 et 2017) pour se rapprocher de la consommation de la morphine. L'usage problématique de la morphine et de l'oxycodone se démarque des autres opioïdes car en plus de patients initialement traités pour une douleur, une population plus masculine, plus jeune, d'usagers de drogues émerge au sein des notifications rapportées au réseau d'addictovigilance français.

En 2020, plus de la moitié des boîtes de morphine sont consommées par des personnes de plus de 60 ans.

La région Grand Est est la troisième consommatrice de morphiniques en France.

5.3.2.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 4 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé à un alcaloïde opioïde dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association à un alcaloïde opioïde dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	1 816	351
65-85 ans	864	195
> 85 ans	146	33
Total	2 826	579

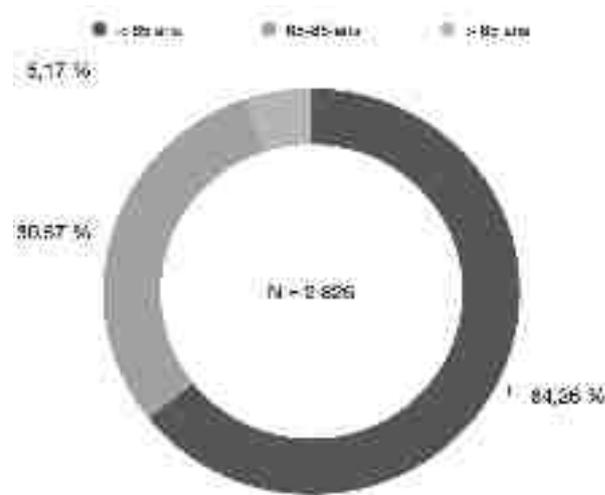


Figure 16 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un alcaloïde opioïde dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

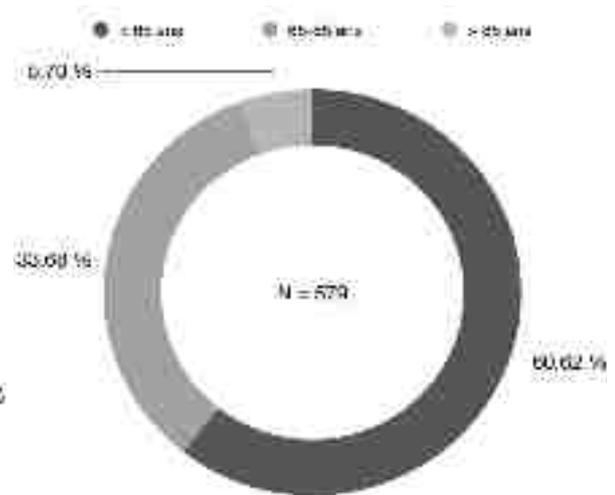


Figure 17 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un alcaloïde opioïde sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Dans notre analyse, nous avons relevé 2 826 patients ayant reçu un remboursement de tramadol associé à un alcaloïde opioïde. 35% de ces patients (soit 1010 patients) étaient âgés de 65 ou plus. Sur ces 2 826 patients, 20% ont reçu une co-prescription de tramadol avec un alcaloïde opioïde avec au moins 3 délivrances sur une période de 3 mois glissants. Chez les patients ayant reçu cette association durant 3 mois glissants, 39% d'entre eux étaient âgés de 65 ans au moins (soit 228 personnes) et 5% d'au moins 85 ans.

5.3.2.3. Discussion

Ces données de consommation de tramadol avec une association potentiellement dangereuse chez les personnes âgées sont préoccupantes en raison de la potentialisation des effets indésirables en raison du risque accru d'accumulation chez la personne âgée. Les dangers de la polymédication sont majorés avec l'âge rendant cette association dangereuse chez la personne âgée ou fragile. La combinaison de deux médicaments partageant partiellement le même mécanisme d'action est dénuée de sens au niveau pharmacologique. Bien que certaines études aient pu trouver un bénéfice à l'association, les résultats sont controversés et l'épargne morphinique est obtenue au prix de posologie importante de tramadol.(115,116) Une étude isoblographique de l'association tramadol-morphine a montré une relation d'infra-additivité minimisant d'autant plus l'intérêt de cette association (117).

Au final, cette association n'est pas contre-indiquée mais la pertinence de sa prescription est remise en question, à l'instar des RFE françaises sur le sujet qui affirment que d'autres associations d'antalgiques ont montré un bénéfice nettement supérieur avec une sécurité d'emploi favorable (118,119).

5.3.3. Co-prescription avec un inhibiteur de recapture de la sérotonine

Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont une classe de médicaments largement utilisée pour le traitement de troubles tels que la dépression,

l'anxiété et les troubles obsessionnels compulsifs. La prévalence de leur utilisation a connu une augmentation significative, reflétant la fréquence croissante des troubles liés à la santé mentale.

Leur consommation est en augmentation constante au cours des dernières années. Une enquête menée en France a analysé les conditions de prescription d'antidépresseurs en se basant sur un échantillon représentatif de 44 000 personnes âgées de plus de 15 ans. Les résultats ont révélé que 3,5 % de la population de l'échantillon prenait des antidépresseurs en 2002, avec une prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme). Parmi ces utilisateurs d'antidépresseurs, 42 % avaient déjà été traités auparavant par ces médicaments. En ce qui concerne le type d'antidépresseurs, 39 % prenaient des tricycliques, tandis que 45 % utilisaient des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (120).

Cette prévalence élevée souligne également l'importance d'une gestion prudente des prescriptions de médicaments, en particulier chez les patients qui utilisent simultanément des ISRS et d'autres médicaments, pour minimiser les risques d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires indésirables.

5.3.3.1. Données Open SNDS des ISRS, classe ATC N06AB

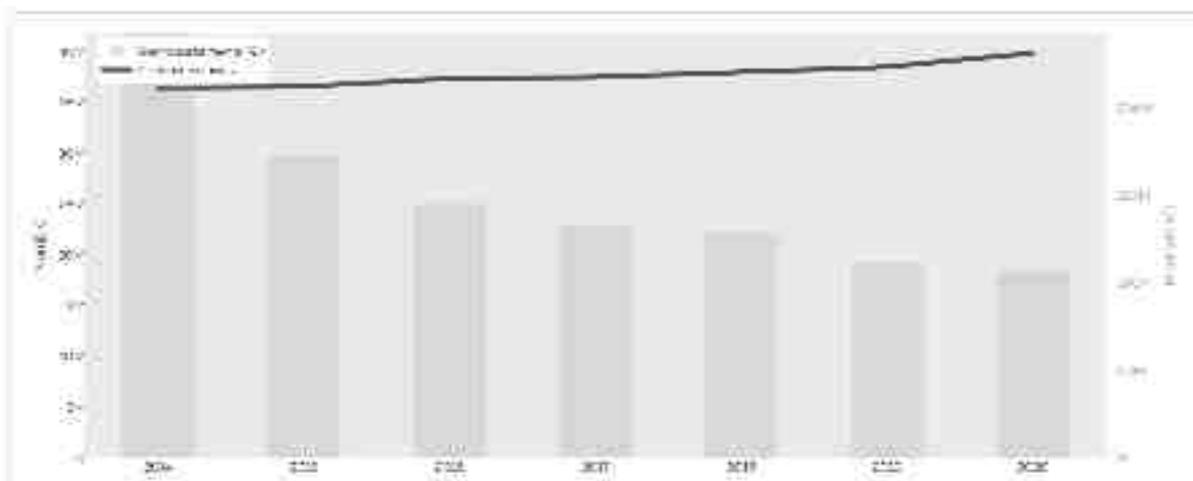


Figure 18 : Graphique de l'évolution de la consommation d'ISRS en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

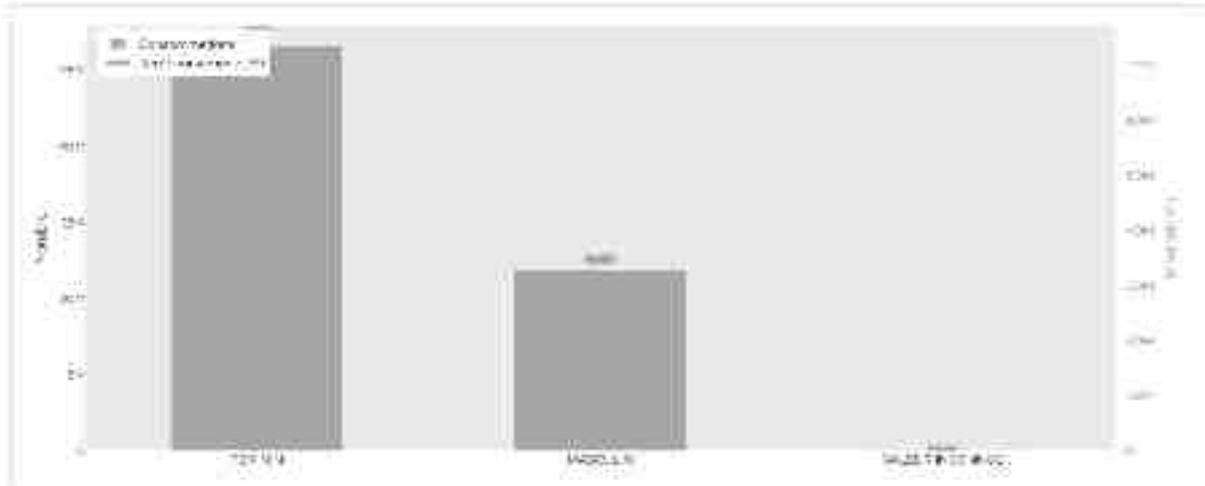


Figure 19 : Répartition de la consommation d'ISRS en fonction du sexe durant l'année 2020

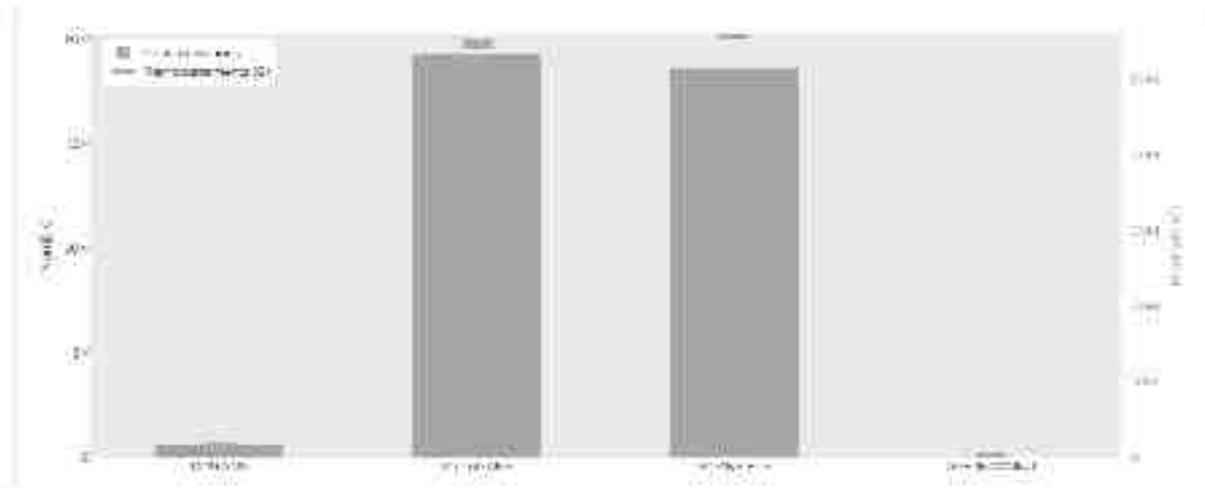


Figure 20 : Répartition de la consommation d'ISRS en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

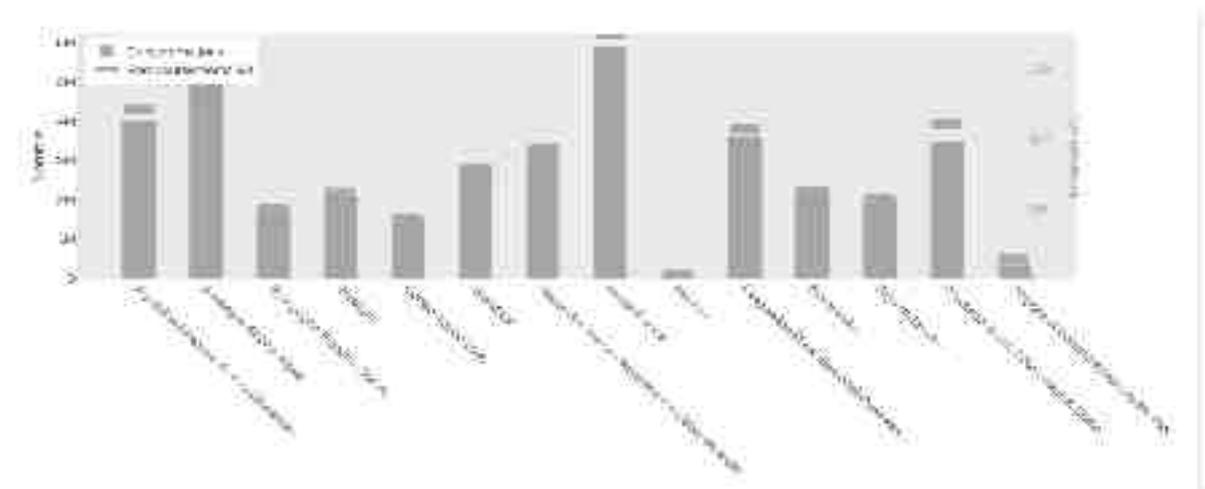


Figure 21 : Répartition de la consommation d'ISRS en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

La consommation des antidépresseurs de la classe ATC contenant les ISRS en France est en augmentation lente mais constante depuis leur introduction à la fin des années 1990. Ces médicaments représentent environ le tiers des prescriptions de médicaments psychotropes. Les études épidémiologiques qui ont comparé les prescriptions des médecins généralistes, qui sont dans plus de 80 % des cas les prescripteurs, au diagnostic psychiatrique de leurs patients ont révélé des divergences entre les pratiques et les recommandations sanitaires. Ces divergences peuvent être attribuées à l'interaction plus fréquente entre le médecin traitant et le patient ainsi qu'aux représentations individuelles de la souffrance et du mal-être qui vont au-delà des critères établis par le DSM-V pour le diagnostic d'un syndrome anxio-dépressif (120–122).

La baisse des remboursements est plurifactorielle mais peut s'expliquer par l'apparition de génériques, la baisse des tarifs des spécialités ou encore le déremboursement à la charge de système d'assurances complémentaires.

Devant la fréquence de leur prescription en France, la recherche de l'association au tramadol est particulièrement indiquée au vu des risques iatrogéniques majeurs.

5.3.3.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 5 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé à un ISRS dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association à un ISRS dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	7 082	2 235
65-85 ans	4 776	1 850
> 85 ans	1 330	479
Total	13 188	4 564

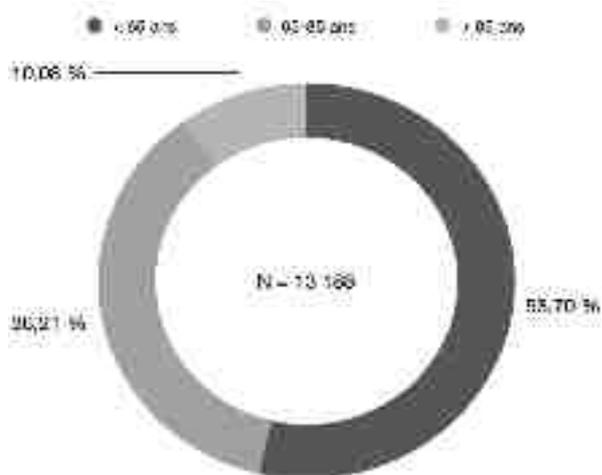


Figure 22 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un ISRS dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

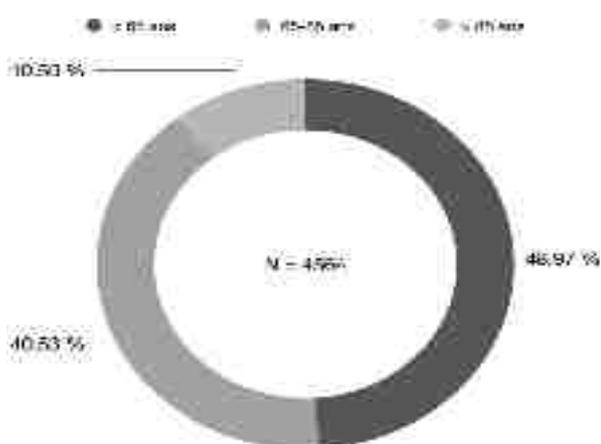


Figure 23 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un ISRS sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Dans notre recueil de données, nous avons identifié 13 188 patients ayant reçu au moins une délivrance de tramadol en association avec un ISRS. Parmi ces patients, 1 330 étaient âgés de 85 ans ou plus. Il est intéressant de noter que près de la moitié de ces patients (46 %) avaient au moins 65 ans, ce qui suggère que cette combinaison médicamenteuse est relativement fréquente chez la population gériatrique. Lorsque nous nous sommes penchés sur les patients ayant reçu cette association pendant au moins 3 mois consécutifs, la proportion de patients de plus de 65 ans est passée à 51 % soit 2 329 personnes, soulignant la persistance de cette prescription chez les personnes âgées.

De manière notable, plus d'un tiers des patients (34,6 %) ayant été traités avec cette association médicamenteuse au cours de la période 2021-2022 l'ont reçue de manière chronique, pendant au moins 3 mois consécutifs.

5.3.3.3. Discussion

L'importante part de chronicisation de l'association rend compte de la prévalence du syndrome anxio-dépressif et des douleurs chroniques chez la personne âgée ; les modalités de prescriptions des antidépresseurs sont également un paramètre à prendre en compte car leur effet thérapeutique nécessite une utilisation prolongée. Cependant, il est crucial de noter que même si cette association est utilisée de manière chronique chez les personnes âgées, sa nocivité potentielle, notamment en termes d'interactions médicamenteuses et de risque de syndrome sérotoninergique, reste présente. Par conséquent, une surveillance et une gestion attentives sont impératives pour minimiser les risques et assurer la sécurité des patients qui reçoivent cette combinaison médicamenteuse.

Nous avons recherché le nombre de patients différents ayant porté au remboursement au moins une ordonnance contenant la classe ATC N06AB qui regroupe tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine associée à une spécialité contenant du tramadol.

Lorsqu'une interaction entre un ISRS et le tramadol survient, plusieurs risques doivent être pris en compte :

- Le plus préoccupant et potentiellement le plus dangereux est le syndrome sérotoninergique. Comme nous l'avons détaillé précédemment, la toxicité sérotoninergique se développe lorsque les concentrations intra synaptiques de sérotonine atteignent des concentrations excessives. Ces deux substances ayant une action de recapture de la sérotonine au niveau central, il existe un chevauchement des mécanismes pouvant résulter en excès de sérotonine entraînant des symptômes graves tels que des convulsions, une hyperthermie et des troubles du rythme cardiaque.
- Il existe un risque d'interaction pharmacocinétique. En effet, certains ISRS tels que la Fluoxétine ou la Paroxétine sont des molécules inhibitrices du cytochrome P450 2D6, enzyme largement impliquée dans la métabolisation du tramadol en sa forme active. L'inhibition du CYP 2D6 conduit donc à une diminution des capacités antalgiques et donc une augmentation des posologies nécessaires afin d'atteindre l'analgésie. L'augmentation des doses de tramadol majore le risque de toxicité et donc la survenue d'évènements indésirables.

Une étude publiée en 2019 dans la revue *Pharmacotherapy* a examiné 152 dossiers de patients ayant reçu du tramadol pendant au moins 24h chez des personnes recevant également de manière chronique un antidépresseur. Les participants qui prenaient également les antidépresseurs fluoxétine, paroxétine ou du bupropion ont nécessité trois fois plus d'analgésiques par jour pour contrôler leur douleur par rapport à ceux n'utilisant pas ces antidépresseurs. Au cours de leur séjour à l'hôpital, les patients prenant ces antidépresseurs ont consommé quatre fois plus d'antidouleur que ceux qui n'en prenaient pas (123). Cela suggère une interaction médicamenteuse significative entre ces antidépresseurs et le tramadol, ce qui peut avoir des implications importantes pour la gestion de la douleur chez les patients. Une autre hypothèse possible est que la douleur est plus difficilement gérable chez les patients présentant un trouble anxio-dépressif.

- Les ISRS comme de nombreux traitements psychotropes ont des propriétés d'abaissement du seuil épileptogène. Ce seuil est défini comme une variable extrêmement changeante selon l'individu. Lorsqu'il est diminué, une décharge hypersynchrone anormale peut survenir et conduire à une crise convulsive épileptique. Le tramadol possédant également des propriétés pro convulsivantes par abaissement du seuil, une évaluation des risques est nécessaire lors de cette association.
- Enfin, comme tous traitements agissant sur le système nerveux central, la combinaison de ces deux traitements peut potentialiser les effets indésirables de l'un ou l'autre notamment les effets indésirables communs tels que les vertiges, nausées ou vomissements. La survenue d'évènements indésirables réduit l'observance médicamenteuse et favorise le mésusage (70,124–126).

5.3.4. Co-prescription avec un inhibiteur mixte de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Une analyse portant spécifiquement sur les Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) a également été réalisée en visant spécifiquement la venlafaxine, le milnacipran et la duloxétine par leurs code ATC dans le SNDS. Ce sont les trois IRSNa ayant une autorisation de mise sur le marché en France, ils sont couramment prescrits en seconde intention dans le cadre de l'épisode dépressif caractérisé, de sa prévention ou dans le traitement du trouble anxieux généralisé.

Il est important de mentionner que la duloxétine possède également une AMM dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique logiquement plus fréquente chez le sujet âgé.

5.3.4.1. Données Open SNDS des IRSNa, classes ATC N06AX16, N06AX17 , N06AX21

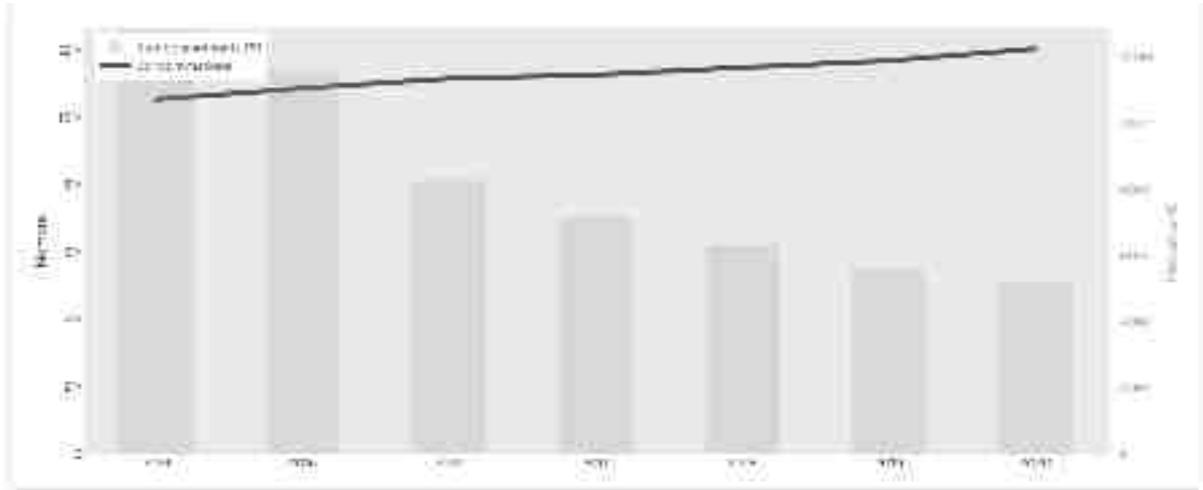


Figure 24 : Graphique de l'évolution de la consommation des IRSNa en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2011 et 2020

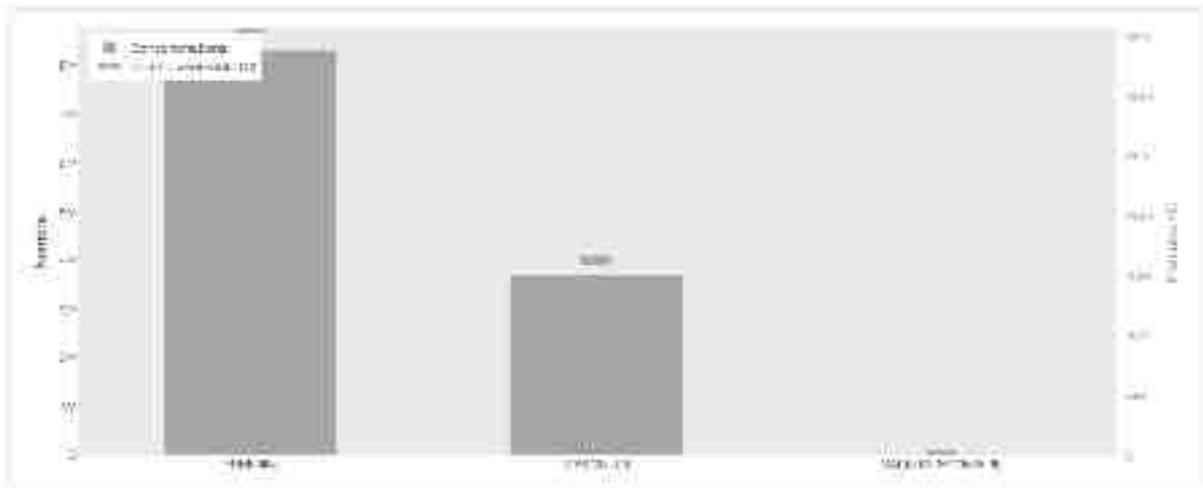


Figure 25 : Répartition de la consommation des IRSNa en fonction du sexe durant l'année 2020

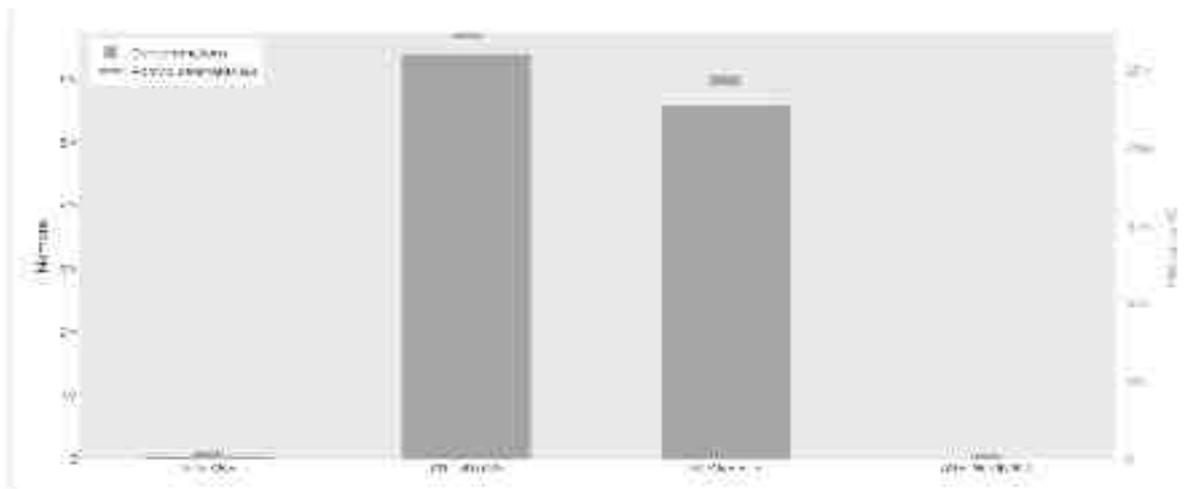


Figure 26 : Répartition de la consommation des IRSNa en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

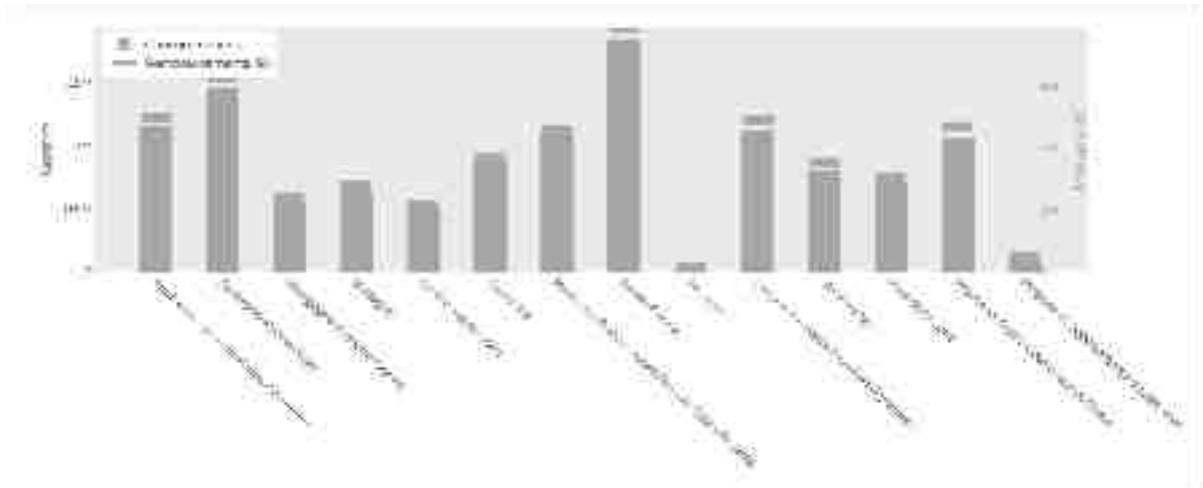


Figure 27 : Répartition de la consommation des IRSNa en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

Les graphiques tirés du portail Open SNDS indiquent que bien que les IRSNa soient environ 3 fois moins prescrits que les ISRS, leur consommation est en augmentation au cours des dernières années. En ce qui concerne la répartition par sexe, la population féminine est davantage représentée, avec un sex ratio de 2,2 et 46% des consommateurs ont plus de 60 ans. La prédominance féminine est concordante avec le sex ratio du syndrome anxio-dépressif de deux femmes pour un homme. En termes de répartition sur le territoire, la région du Grand Est se positionne comme le septième consommateur en France, montrant une consommation relativement modérée comparée aux autres régions du pays.

5.3.4.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 6 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé à un IRSNa dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association à un IRSNa dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	4 536	1 914
65-85 ans	2 386	1 038
> 85 ans	458	191
Total	7 380	3 143

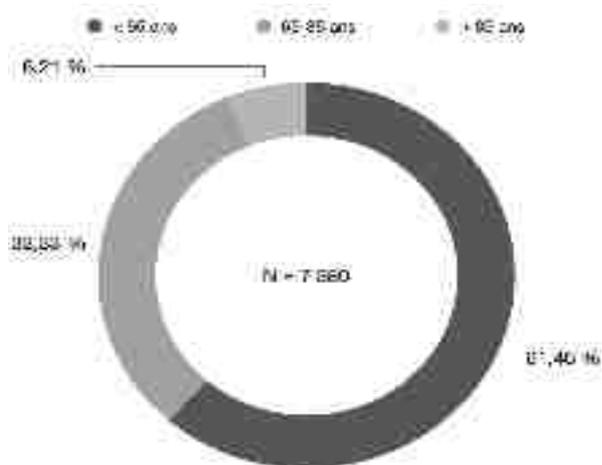


Figure 26 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un IRSNa dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

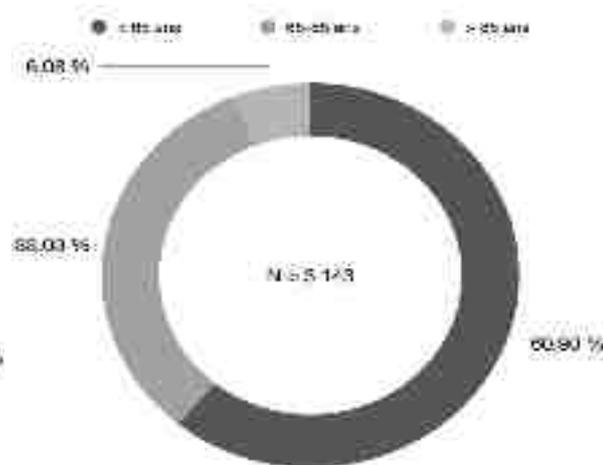


Figure 29 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un IRSNa sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Dans notre analyse, nous avons recensé un total de 7 380 patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à l'un des trois IRSNa mentionnés précédemment. Parmi ces patients, une proportion significative de 38 % était âgée de plus de 65 ans, tandis que 6,2 % avaient atteint l'âge de 85 ans ou plus. Au total, 2 844 personnes âgées ont porté au remboursement au moins une co-prescription de tramadol avec un IRSNa.

Un élément notable est la fréquence des co-prescriptions de manière chronique, car 3 134 patients ont reçu cette association médicamenteuse pendant au moins 3 mois consécutifs. Parmi les patients traités pendant cette période prolongée, 1 229 patients (39%) avaient dépassé l'âge de 65 ans.

5.3.4.3. Discussion

L'importante part de patients traités de manière chronique par cette association se justifie également par la prévalence des douleurs chroniques et des manifestations anxieuses chez la personne âgée mais son utilisation comporte d'importants risques.

Leur utilisation en association au tramadol revêt globalement des risques similaires à ceux encourus avec les ISRS : syndrome sérotoninergique avec risque majoré de déséquilibre entre les neurotransmetteurs, crises convulsives par abaissement du seuil épileptogène, majoration des effets indésirables.

Quelques caractéristiques propres sont à souligner.

La duloxétine est à la fois un inhibiteur et un substrat de l'enzyme cytochrome CYP 2D6 bien documenté. Elle présente un effet inhibiteur décrit comme modéré aux côtés de la paroxétine et de la sertraline et peut donc avoir pour conséquence une diminution de l'efficacité du tramadol.

D'un autre côté, lorsque le tramadol et la duloxétine sont pris ensemble, cela peut entraîner une compétition pour le site enzymatique, ce qui peut affecter le métabolisme du tramadol et de la duloxétine entraînant une diminution de l'efficacité ou de la durée métabolisation.

Des études pharmacodynamiques ont mis en évidence une tendance à l'augmentation de la concentration sérique de benzodiazépines lors d'un traitement par duloxétine.

La venlafaxine qui pourrait avoir d'autres propriétés, notamment d'augmenter la libération de 5-HT, a été associée au risque de syndrome sérotoninergique encore plus fréquemment que les ISRS soit 30 % versus 15 %. Elle est également métabolisée par le CYP2D6, et bien qu'elle n'exerce pas d'action inhibitrice sur l'enzyme, une compétition sur le site enzymatique peut intervenir en cas de coprescription avec le tramadol.

(70,73,127)

5.3.5. Co-prescription avec un inhibiteur des monoamines oxydases

Nous nous sommes également intéressés à la coprescription de tramadol avec un Inhibiteur des Monoamines Oxydases de type A (IMAO) et/ou un Inhibiteur des Monoamines Oxydases non sélectifs. Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) sont une classe de médicaments utilisés pour traiter la dépression et certains troubles anxieux. Leur mécanisme d'action implique l'inhibition de l'enzyme monoamine oxydase, qui décompose les neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Cependant, l'utilisation simultanée de tramadol avec des IMAO présente des risques d'interactions médicamenteuses.

5.3.5.1. Données Open SNDS des IMAO et IMO, classe ATC N06AG, N06AF

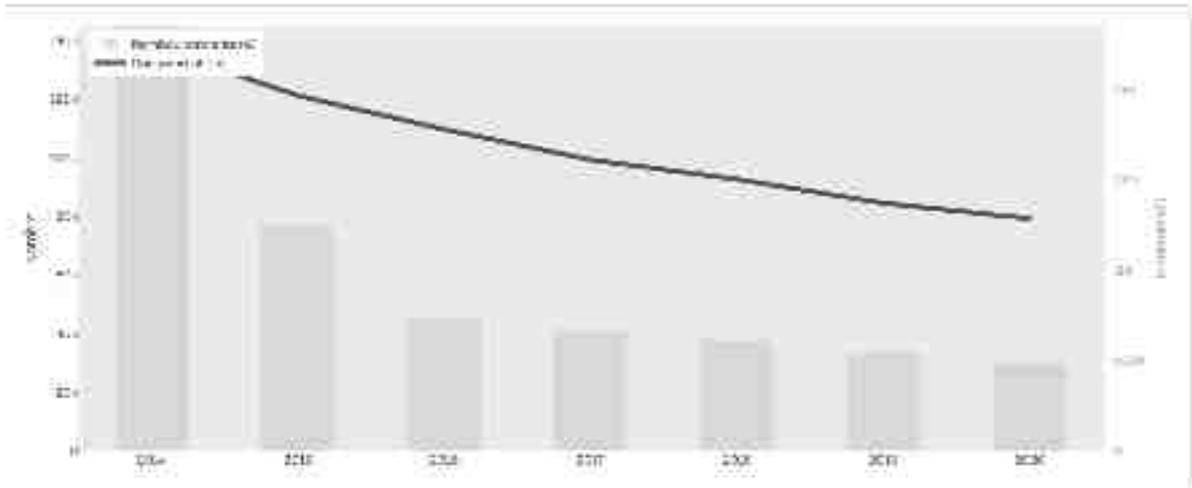


Figure 30 : Graphique de l'évolution de la consommation des IMAO et IMO en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

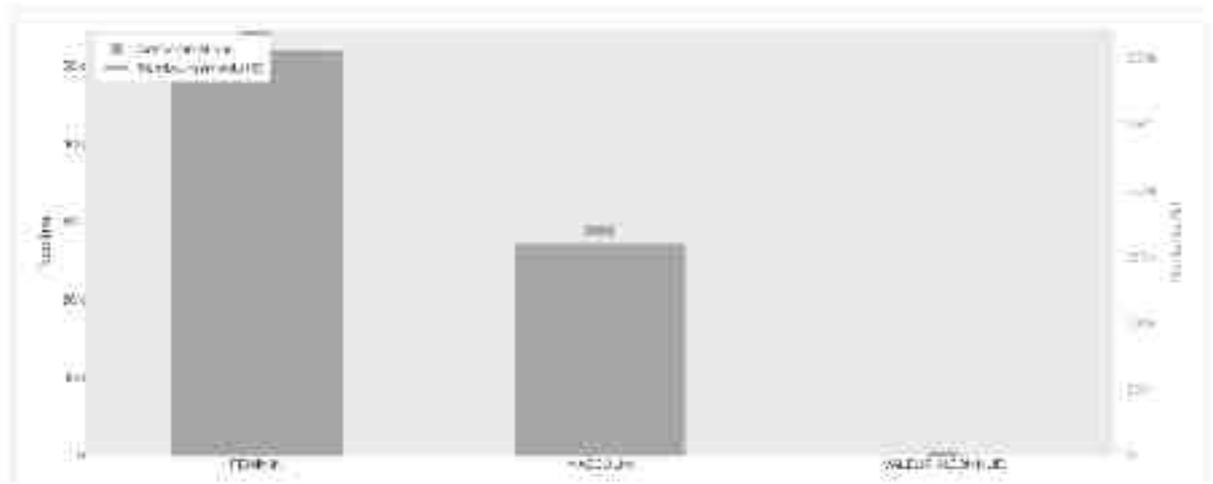


Figure 31 : Répartition de la consommation des IMAO et IMO en fonction du sexe durant l'année 2020

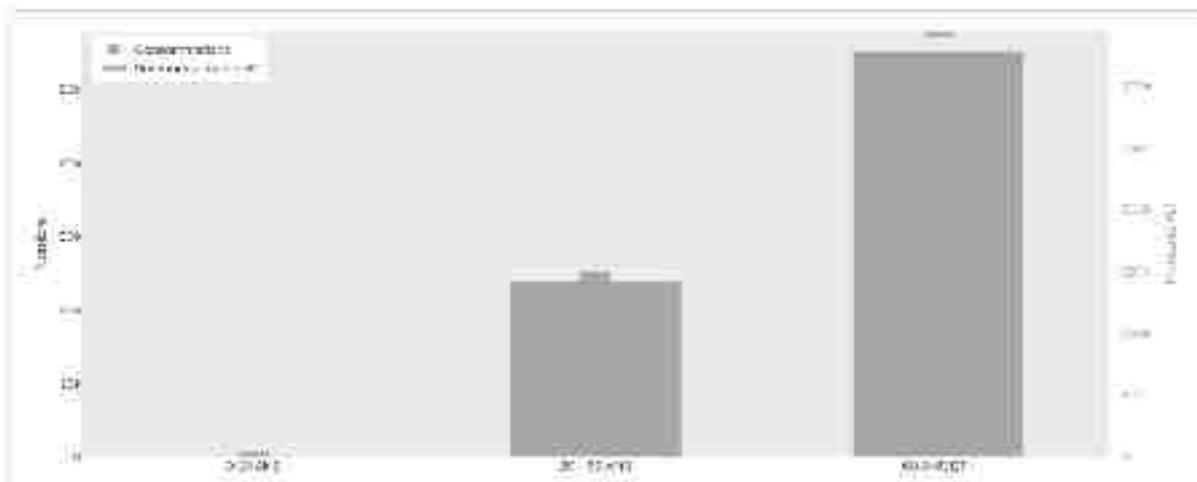


Figure 32 : Répartition de la consommation des IMAO et IMO en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

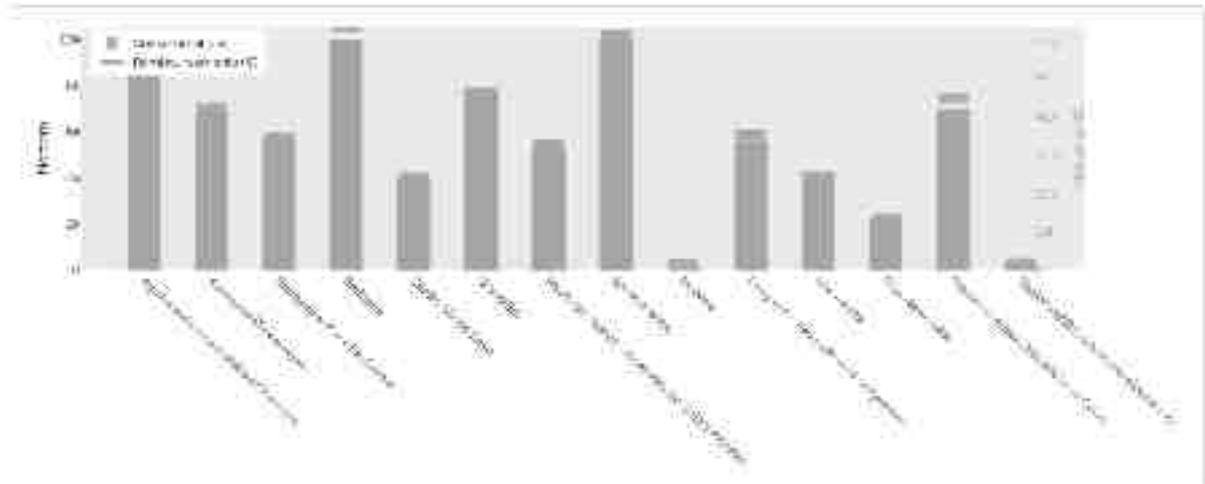


Figure 33 : Répartition de la consommation des IMAO et IMO en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

Une baisse de la consommation des IMAO est observée à l'échelle mondiale depuis les années 1990, en grande partie en raison des difficultés d'approvisionnement et des suspensions de commercialisation qui ont affecté la réputation de ces traitements. La quantité d'effets indésirables et le risque d'interactions qu'il présente est documenté depuis de nombreuses années n'incitent pas le praticien à la prescription. De plus, les IMAO sont actuellement réservés au dernier recours dans les cas de dépressions "traînantes".

Le sex ratio, qui montre une prédominance féminine, est en accord avec les caractéristiques épidémiologiques du syndrome anxio-dépressif. Cependant, la répartition par classe d'âge révèle que 70 % des consommateurs sont âgés de plus de 60 ans.

Le Grand Est se positionne comme la quatrième région avec le plus de consommateurs d'IMAO en France (en nombre absolu). Ces données suggèrent que malgré la baisse générale de la consommation de boîtes de ces médicaments, les IMAO conservent une place dans le traitement de certains troubles dépressifs, en particulier chez les personnes âgées.

5.3.5.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 7 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé à un IMAO/IMO dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association à un IMAO ou IMO dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	10	4
65-85 ans	8	3
> 85 ans	0	0
Total	18	7

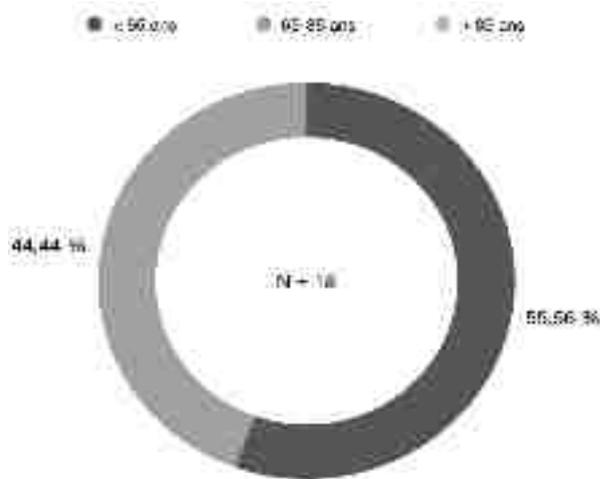


Figure 34 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à un IMAO ou IMO dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

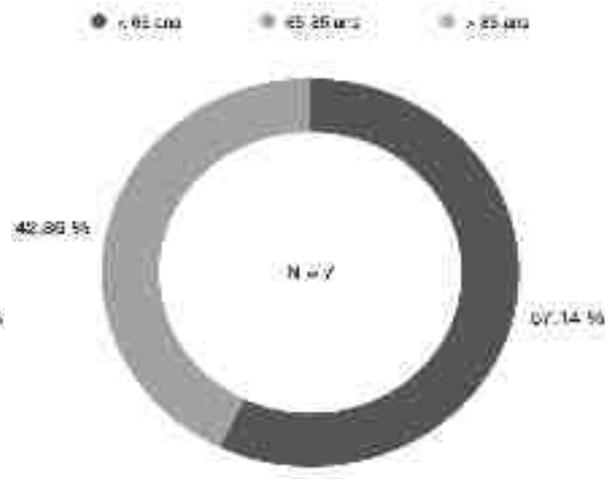


Figure 35 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à un IMAO ou IMO sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Malgré les recommandations officielles qui contre-indiquent l'association du tramadol avec les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) ou les inhibiteurs des monoamines oxydases non spécifiques (IMAO-NS), notre analyse a révélé que 18 patients avaient néanmoins bénéficié d'au moins une délivrance de cette association médicamenteuse. Parmi ces patients, 7 ont continué cette association pendant au moins 3 mois consécutifs, malgré les risques potentiels associés.

Bien qu'aucun de ces patients n'ait dépassé l'âge de 85 ans, il est alarmant de noter que 40 % des patients ayant reçu l'association pendant au moins 3 mois avaient entre 65 et 85 ans.

5.3.5.3. Discussion

Cette constatation souligne que même parmi les personnes âgées, qui sont déjà plus vulnérables aux effets indésirables des médicaments, cette association médicamenteuse inappropriée a été prescrite. La potentielle gravité de cette association nécessite une prudence extrême et son utilisation n'est pas recommandée.

Les IMAO inhibent la dégradation de la sérotonine, ce qui entraîne une accumulation de sérotonine dans le cerveau. Le principal risque est le syndrome sérotoninergique sur lequel nous ne reviendrons pas mais cette co-prescription expose à un tableau plus sévère, voire fatal en cas d'association avec un IMAO (raison pour laquelle ils sont contre-indiqués en association avec le tramadol ou les ISRS, Le pronostic vital est menacé chez 50 % des patients après co-ingestion d'un IMAO et d'un IRS, même à faibles doses, entraînant souvent une détérioration clinique rapide avec des cas de mortalité bien documentés).

Le risque de crise convulsive est majoré car cette classe thérapeutique expose également à l'abaissement du seuil épileptogène.

Enfin un risque de crise hypertensive grave est à craindre lors de la prise d'IMAO.

Il n'est pas retrouvé d'interactions pharmacocinétique particulière clinique mais une étude chinoise de 2010 s'est intéressé aux effets des inhibiteurs de la monoamine oxydase sur l'enzyme CYP2D6 in vivo chez la souris ; ils ont mis en évidence une diminution des

capacités de métabolisation de l'enzyme cytochrome CYP2D6 après co-incubation avec un inhibiteur des monoamines oxydases. Aucune corrélation n'a été retrouvée chez l'humain.

Par ailleurs, il est nécessaire de maintenir une période libre entre toute modification de traitement. La monoamine oxydase (MAO) nécessite environ 2 semaines pour se régénérer à hauteur de 50 % après avoir été inhibée par un Inhibiteur de la Monoamine Oxydase (IMAO) irréversible. Pendant cette période, il existe un risque de syndrome sérotoninergique si un médicament agissant sur la sérotonine est introduit, car la capacité du corps à réguler les niveaux de sérotonine est altérée.

(128–130)

5.3.6. Co-prescription avec le néfopam

Le néfopam est un analgésique central non opioïde de la famille des benzoxazines. Il active les voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques en inhibant la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine.

C'est un antalgique apparenté aux antalgiques de palier I de l'OMS mais en raison de son activité anticholinergique et de sa biodisponibilité orale faible (de l'ordre de 30%), son profil d'utilisation est limité notamment chez la personne âgée. Dans la pratique, l'efficacité analgésique du néfopam administré par voie injectable ou orale est considérée comme probable mais peu intense, en raison des données issues d'études de puissance limitée. En revanche, ses effets indésirables, parfois graves, ainsi que son potentiel de provoquer une dépendance, sont des préoccupations importantes à prendre en compte.

5.3.6.1. Données Open SNDS du néfopam, classe ATC N02BG06

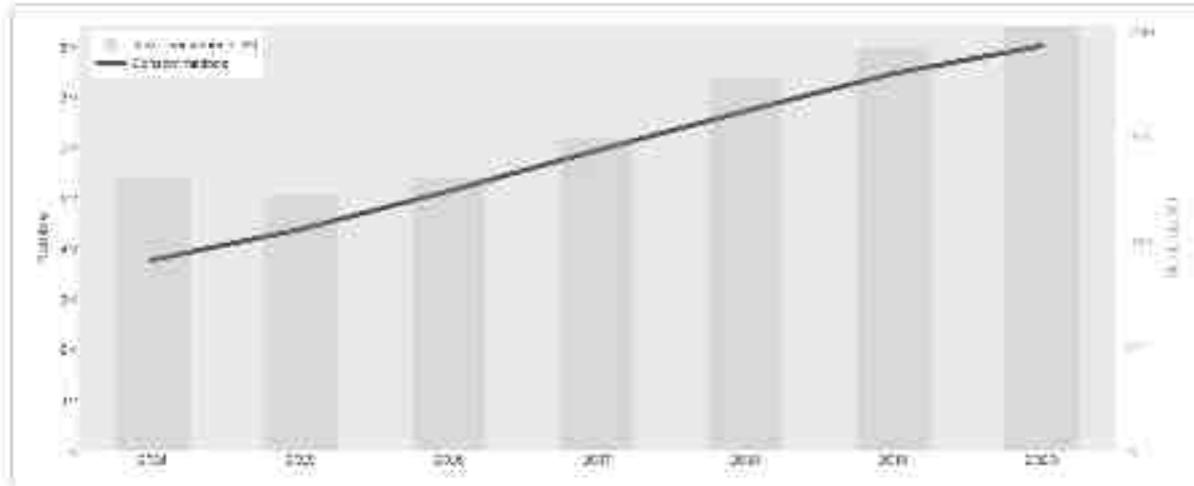


Figure 36 : Graphique de l'évolution de la consommation de néfopam en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

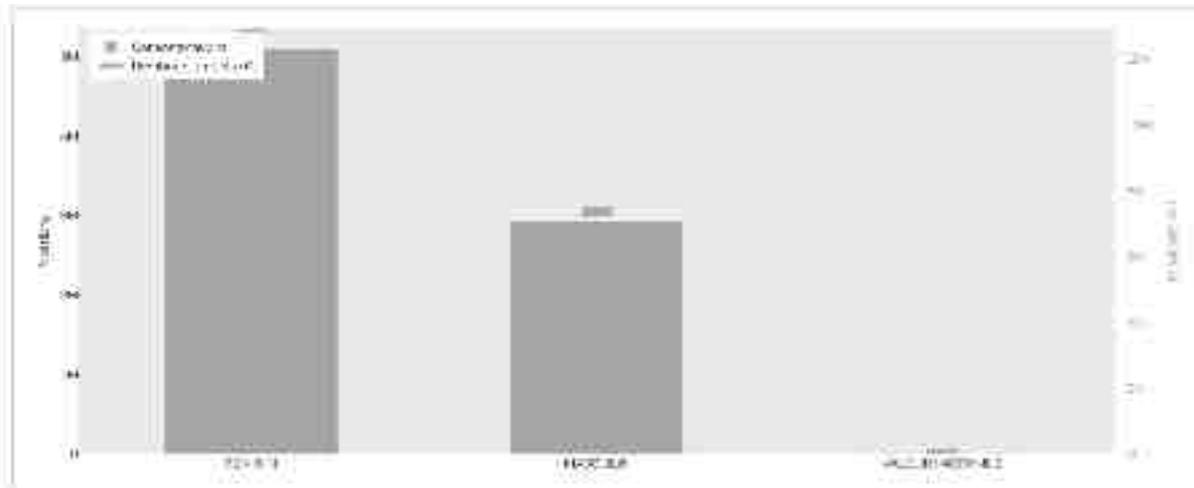


Figure 37 : Répartition de la consommation de néfopam en fonction du sexe durant l'année 2020

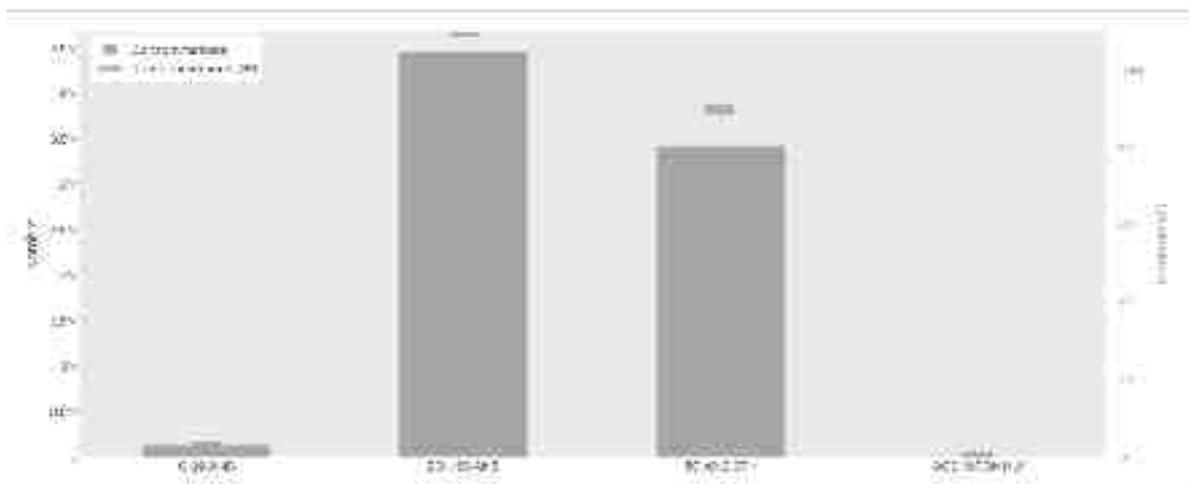


Figure 38 : Répartition de la consommation de néfopam en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

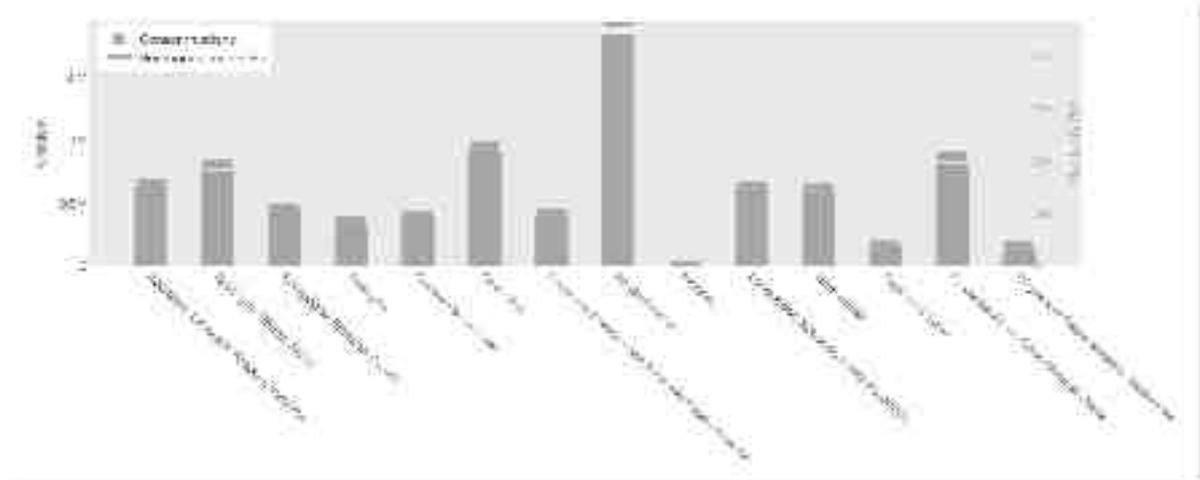


Figure 39 : Répartition de la consommation de néfopam en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

La consommation de néfopam connaît une croissance constante en France depuis 30 ans. Mi-2019, l'Agence française du médicament a signalé 111 cas d'addiction au néfopam recensés par les centres français d'addictovigilance, avec une dose quotidienne moyenne de 14 ampoules. Le profil de pharmacodépendance du néfopam présente des similitudes avec celui d'un psychostimulant. Une étude française a mis en évidence que près de la moitié des patients impliqués dans des cas de surdosage au néfopam présentaient également des troubles addictifs, dont plus d'un tiers étaient dépendants aux opioïdes.

La proportion de consommateurs âgés de plus de 60 ans en France en 2020 est de 42%.

Sur le plan démographique cependant, le Grand Est est le deuxième consommateur de néfopam en France et ce depuis plus de 8 ans.

5.3.6.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 8 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé au néfopam dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association au néfopam dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	32 527	1 221
65-85 ans	12 313	789
> 85 ans	1 356	151
Total	46 196	2 161

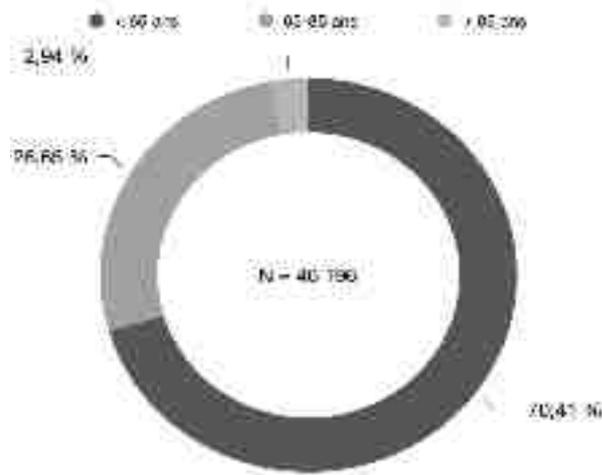


Figure 40. Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé au néfopam dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

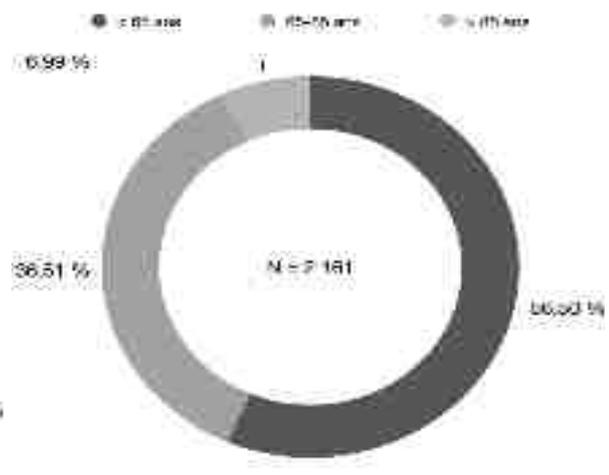


Figure 41. Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé au néfopam sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Au cours de notre analyse, un total de 46 196 patients ont été recensés ayant reçu au moins une prescription de l'association tramadol-néfopam. Parmi eux, seulement 2,9 % étaient âgés d'au moins 85 ans, tandis que 26,6 % avaient entre 65 et 85 ans. Il est intéressant de noter que la prescription chronique de cette association était moins fréquente, avec 2 161

patients ayant obtenu des remboursements pour cette combinaison pendant au moins 3 mois glissants au cours de la période d'étude. Parmi ces patients traités de manière chronique, 43 % avaient plus de 65 ans, et les plus de 85 ans représentaient 6,9 % de l'échantillon.

En examinant de plus près les données, nous constatons que chez les patients de plus de 85 ans, 1 356 individus ont reçu au moins une prescription de l'association, dont 151 pendant au moins 3 mois. En revanche, chez les moins de 65 ans, 32 527 ont reçu au moins une prescription de l'association, mais seulement 1 221 l'ont utilisée pendant au moins 3 mois. Ces chiffres suggèrent une fréquence plus élevée de prescriptions chroniques chez les personnes très âgées, ce qui pourrait être lié à la prévalence accrue de douleurs chroniques dans cette population et à la nécessité d'une gestion prolongée de la douleur ; néanmoins cette association ne semble pas apporté de bénéfices et son utilisation chez la personne âgée expose à davantage de risques.

5.3.6.3. Discussion

Bien que l'association ne soit pas formellement contre-indiquée en France, il n'existe quasiment aucune référence de l'association de tramadol et de néfopam dans la littérature cependant le 53ème congrès d'anesthésie-réanimation de la SFAR déconseille son utilisation en raison de la cible pharmacologique similaire. Le tramadol et le néfopam vont tous deux exercer une action de recapture de la sérotonine au niveau spinal et supraspinal, ce qui peut entraîner un risque potentiel de syndrome sérotoninergique lorsqu'ils sont utilisés en association. Il convient de noter qu'aucun cas de syndrome sérotoninergique associé spécifiquement au néfopam n'a été rapporté dans la littérature jusqu'à présent.

Outre le risque de syndrome sérotoninergique, une modification du pouvoir analgésique des deux substances peut être observée avec un déséquilibre des neurotransmetteurs pouvant conduire à un labilité thymique ou des troubles de l'attention. C'est pour ces raisons que la co-prescription de tramadol associée à la classe ATC du néfopam a été recherchée dans le Système National des Données de Santé.

La diminution du seuil épiléptogène est également décrite avec le néfopam favorisant les crises épileptiques en cas d'utilisation concourante d'autres substances abaissant ce seuil.

Le risque anticholinergique requiert déjà en soi une surveillance accrue chez le sujet âgé.

(131,132)

5.3.7. Co-prescription avec la carbamazépine

La carbamazépine, l'un des quatre principaux antiépileptiques de première génération, a été initialement introduite sur le marché en 1962 pour le traitement de la névralgie du trijumeau.

Son mécanisme d'action repose sur sa capacité à inhiber les canaux sodiques voltage-dépendants présents dans les neurones hyperstimulés. Ce mode d'action explique également pourquoi la carbamazépine est utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques et des troubles de l'humeur.

La carbamazépine est indiquée pour le traitement des épisodes maniaques ainsi que pour la prévention des rechutes chez les patients atteints de troubles bipolaires. Elle est particulièrement utile chez les patients présentant une résistance relative au lithium, des contre-indications à ce dernier, ou une intolérance à ce médicament.

Sur le plan pharmacocinétique, la carbamazépine, qui subit une métabolisation significative dans le foie, présente la particularité d'induire son propre métabolisme. En effet, c'est un puissant inducteur enzymatique. D'après les Hôpitaux Universitaires de Genève qui mettent à disposition des tableaux dynamiques d'interactions médicamenteuses, la carbamazépine est un inducteur puissant du cytochrome CYP3A4 et 2C9, et dans une moindre mesure au niveau du CYP1A2.

Parmi les inducteurs enzymatiques forts, il faut mentionner d'autres anti-épileptiques tels que le topiramate ou le phénobarbital, certains antiviraux (Efavirenz, Elvitravir, Etravirine) ou encore la rifampicine ou le millepertuis.

Ces médicaments ont la capacité de stimuler de manière significative certaines voies métaboliques hépatiques par induction enzymatique. Lorsqu'ils sont administrés en

association avec des médicaments fortement métabolisés par le foie, ils peuvent entraîner des variations des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Dans la plupart des cas, cela se traduit par une réduction de l'efficacité des médicaments co-administrés, voire par la formation de métabolites potentiellement toxiques.

5.3.7.1. Données Open SNDS de la carbamazépine, classe ATC N03AF01

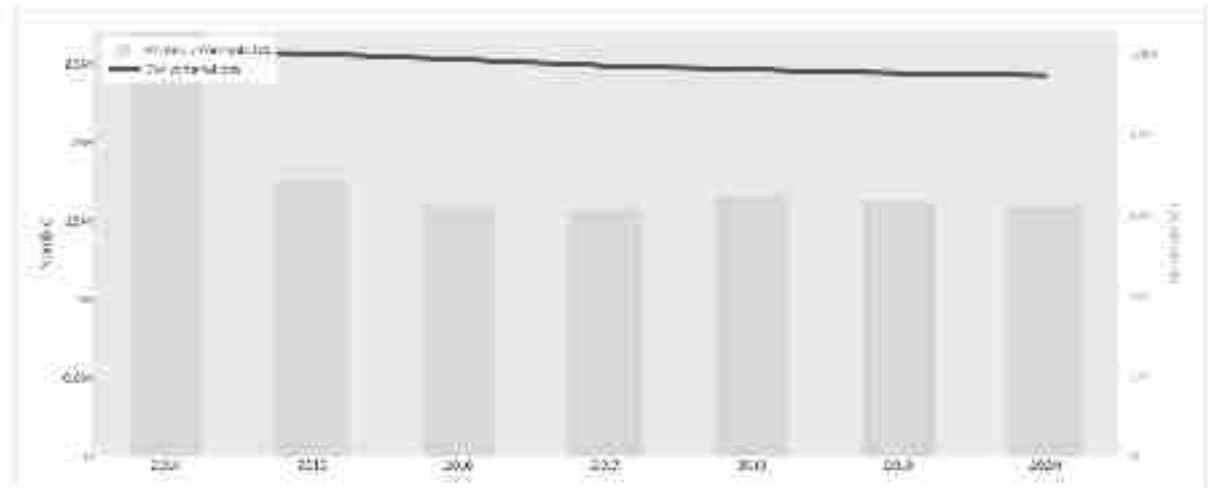


Figure 42 : Graphique de l'évolution de la consommation de carbamazépine en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

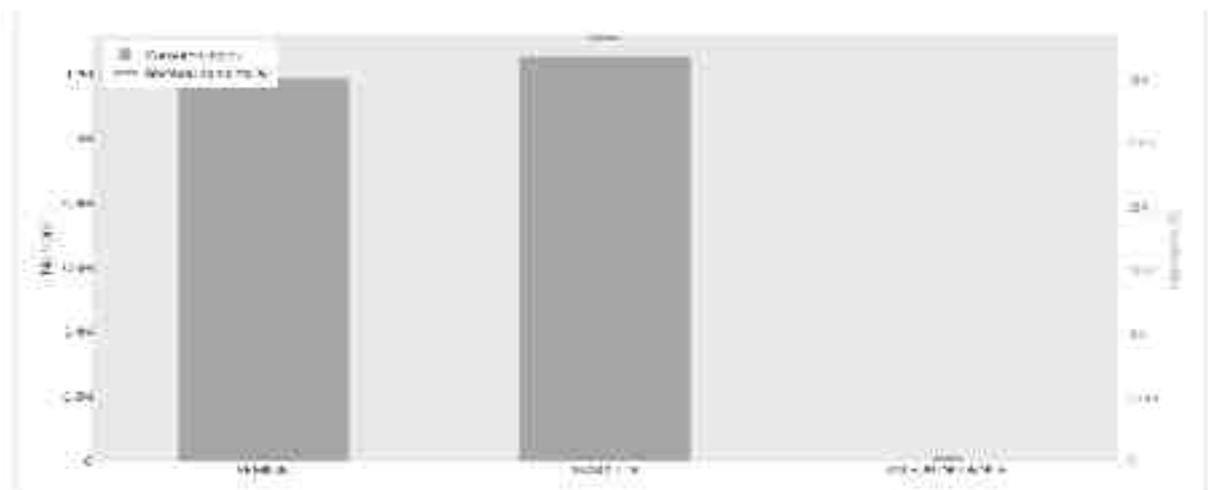


Figure 43 : Répartition de la consommation de carbamazépine en fonction du sexe durant l'année 2020

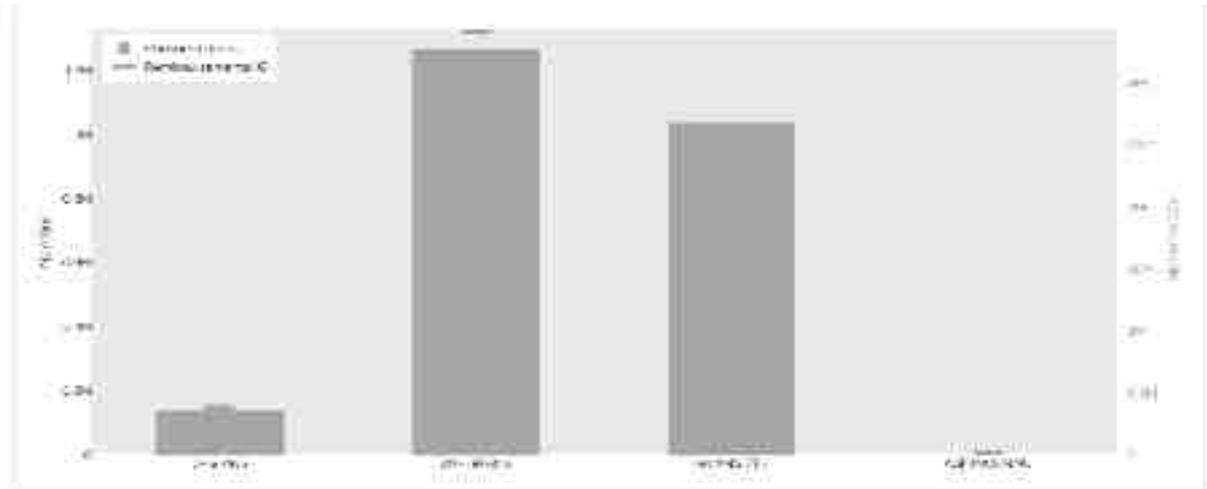


Figure 44 : Répartition de la consommation de carbamazépine en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

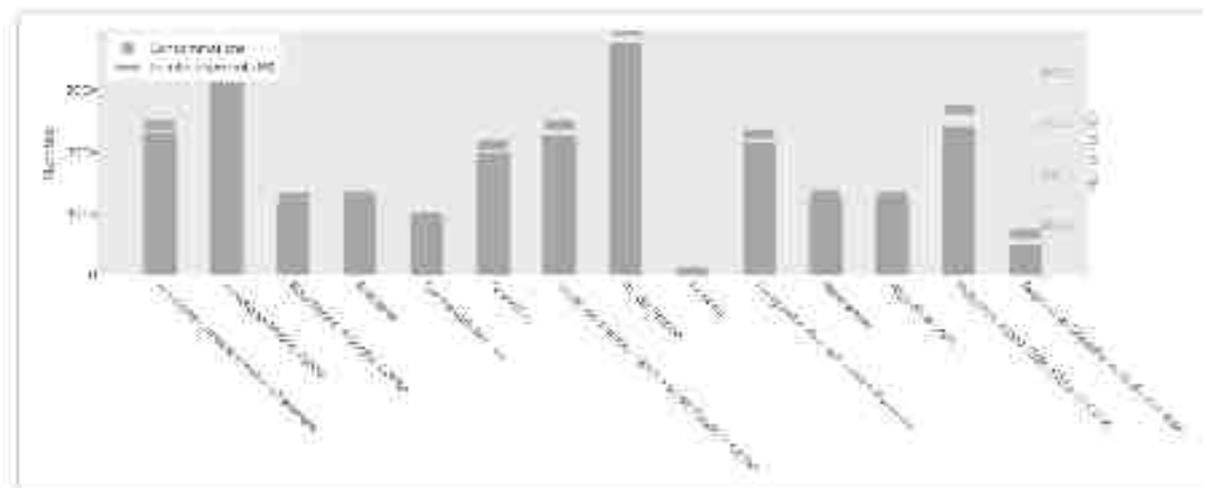


Figure 45 : Répartition de la consommation de carbamazépine en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

La consommation de la carbamazépine est en légère diminution en France en partie du fait de la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques anti épileptiques aux moindres effets secondaires. La part de consommateurs de 60 ans et plus en 2020 s'élève à 42%.

5.3.7.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 9 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé à la carbamazépine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association à carbamazépine dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	281	94
65-85 ans	219	87
> 85 ans	44	19
Total	544	200

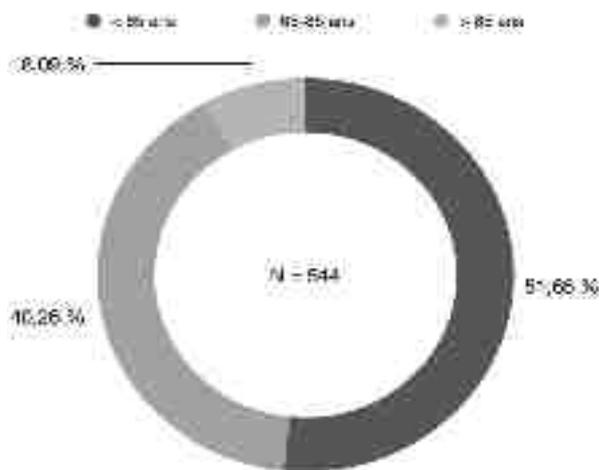


Figure 46 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à la carbamazépine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

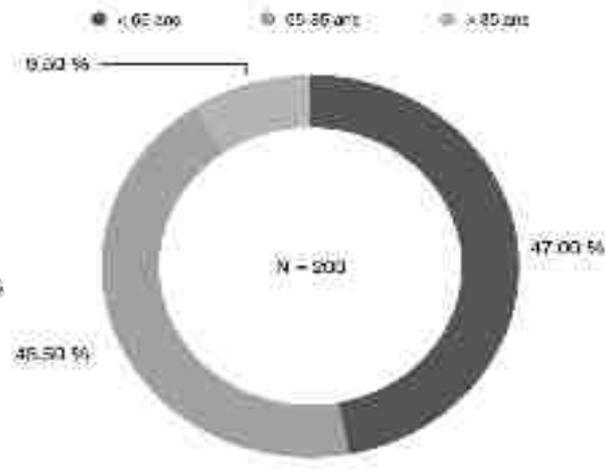


Figure 47 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à la carbamazépine sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Au cours de la période 2021 et 2022, notre analyse a retrouvé 544 patients ayant été soumis à une co-prescription de tramadol et de carbamazépine. Parmi cet échantillon, 265 patients étaient âgés de plus de 65 ans, ce qui représente une proportion notable de 48% des patients. Plus préoccupant encore, lorsqu'on se penche sur les co-prescriptions maintenues sur une période de 3 mois consécutifs ou plus (totalisant 200 patients), le pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans atteint 53%.

5.3.7.3. Discussion

L'intérêt pour l'association spécifique entre le tramadol et la carbamazépine découle de plusieurs éléments. Tout d'abord, une équipe de chercheurs japonais a rapporté en 2002 dans la revue *Psychopharmacology* une induction enzymatique spécifique du CYP2D6 par la carbamazépine (son induction au niveau du CYP3A4 est largement rapportée dans la littérature) . Par ailleurs, le tramadol présente un métabolisme particulier, car il est biotransformé en sa forme pharmacologiquement active par le CYP2D6. Lorsqu'il est administré en conjonction avec la carbamazépine, cela peut entraîner une importante modification des doses, avec un risque de potentialisation de l'effet analgésique, mais au prix d'une augmentation des effets indésirables et du risque d'accumulation toxique.

Ce risque est d'autant plus important chez les personnes âgées, chez qui les mécanismes d'excrétion sont souvent altérés et les interactions médicamenteuses plus fréquentes.

Enfin, il existe un risque de diminution des capacités anticonvulsivantes de la carbamazépine en association au tramadol en raison des propriétés d'abaissement du seuil épiléptogène rendant la coprescription paradoxale.

Ces données mettent en lumière la persistance de pratiques de co-prescription inappropriées de tramadol et de carbamazépine, en particulier chez les personnes âgées. L'association de ces deux médicaments présente des risques potentiels importants, notamment en ce qui concerne le métabolisme enzymatique et le seuil épiléptogène (118,119,133).

5.3.8. Co-prescription avec le bupropion ou le cinacalcet ou la terbinafine

L'intérêt porté à ces trois molécules, le bupropion, la terbinafine et le cinacalcet, découle de plusieurs raisons. Tout d'abord, le Vidal décrit ces substances comme potentiellement à risque en cas d'utilisation simultanée avec le tramadol. De plus, cette thèse se concentre sur les effets pharmacocinétiques et dynamiques du tramadol, et ces trois substances sont connues pour avoir un potentiel d'interaction avec le métabolisme du tramadol.

Un résumé des caractéristiques de ces traitements permet d'appréhender les risques en cas de co-prescription avec le tramadol :

- La terbinafine est un agent antifongique utilisé à la fois sous forme topique et systémique. Nous avons examiné les deux classes ATC associées à la terbinafine. Selon le tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses des Hôpitaux Universitaires de Genève, la terbinafine est décrite comme un inhibiteur puissant du cytochrome CYP2D6. Plusieurs études ont démontré son effet inhibiteur in vitro et in vivo. Une étude réalisée en 2015 sur 12 patients sains s'est penchée spécifiquement sur les effets de la terbinafine et de l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) en association avec le tramadol pris par voie orale. Les résultats ont montré que la terbinafine augmentait significativement la concentration plasmatique maximale du tramadol (de 115 %) ainsi que l'aire sous la courbe concentration-temps. En revanche, en raison de son action inhibitrice du cytochrome CYP2D6, impliqué dans le métabolisme du tramadol, la concentration maximale du métabolite M1 (pharmacologiquement actif) était significativement réduite de 79 %. De plus, la demi-vie d'élimination du tramadol et de son métabolite principal a été prolongée (augmentation de 48 % et 50 %, respectivement). Les auteurs ont conclu que la terbinafine pouvait réduire l'effet analgésique du tramadol tout en augmentant les effets indésirables monoaminergiques. L'itraconazole au contraire n'a pas significativement modifié les concentrations plasmatiques du tramadol (134).

- Le cinacalcet est un agent calcimimétique utilisé pour réguler les taux de parathormone (PTH) en cas d'insuffisance rénale chronique ou d'hyperparathyroïdie. Bien qu'il ne soit pas répertorié dans le tableau des interactions médicamenteuses des Hôpitaux Universitaires de Genève, une étude publiée dans le Journal of Clinical Pharmacology en 2013 a révélé une inhibition du cytochrome CYP2D6 in vitro, comparable à celle de la quinidine, qui est connue comme un inhibiteur puissant du CYP2D6 (et de la glycoprotéine P).

Aucun cas de toxicité liée à l'interaction entre le cinacalcet et le tramadol n'a été documenté dans la littérature à ce jour. Cependant, le potentiel effet inhibiteur du cytochrome CYP2D6 par le cinacalcet soulève des préoccupations quant à son rôle possible dans le métabolisme du tramadol. Par conséquent, la co-prescription de ces deux médicaments nécessite une surveillance étroite, et le Vidal déconseille fortement leur association.

- Le bupropion est un médicament qui agit en tant qu'inhibiteur sélectif de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine, avec une action moindre sur la recapture de la sérotonine. Il appartient à la classe des antidépresseurs, mais il est utilisé comme aide au sevrage tabagique. La co-prescription du bupropion avec le tramadol suscite des préoccupations pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le bupropion partage un mécanisme d'action similaire à l'effet de recapture de la sérotonine du tramadol, bien que de manière moins prononcée. Des cas de syndromes sérotoninergiques lors de l'utilisation conjointe de tramadol et de bupropion ont néanmoins été décrits dans la littérature. Ensuite, en tant que psychotrope, le bupropion peut abaisser le seuil épiléptogène.

Enfin, le bupropion et ses métabolites sont des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP2D6. Une étude de pharmacologie menée en 2018 a montré que l'utilisation du bupropion avait perturbé les concentrations plasmatiques de la venlafaxine, qui, tout

comme le tramadol, est un substrat de l'enzyme cytochrome CYP2D6. Bien qu'il n'existe pas d'articles spécifiques sur l'association pharmacocinétique entre le tramadol et le bupropion, en raison de la forte inhibition du CYP2D6 par le bupropion, on peut redouter un impact sur le métabolisme du tramadol en cas de co-administration (135–138).

5.3.8.1. Données Open SNDS

5.3.8.1.1. Terbinafine, classe ATC D01AE15 et D01BA02

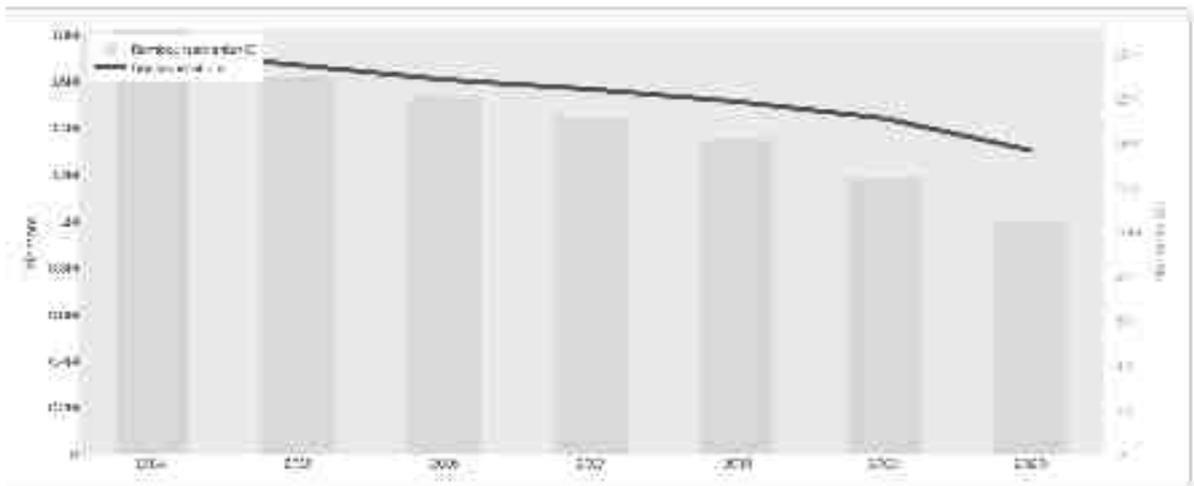


Figure 48 : Graphique de l'évolution de la consommation de terbinafine en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

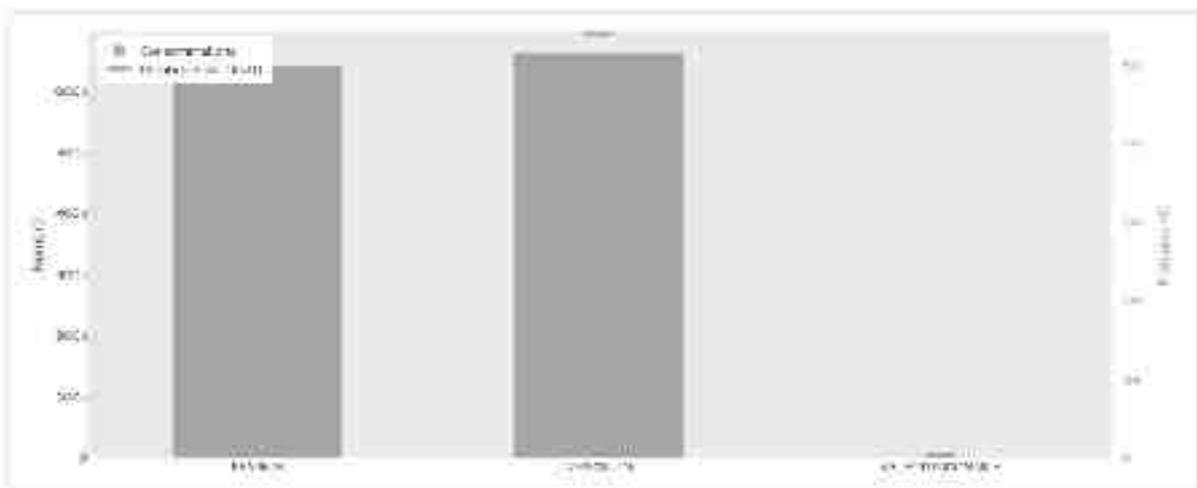


Figure 49 : Répartition de la consommation de terbinafine en fonction du sexe durant l'année 2020

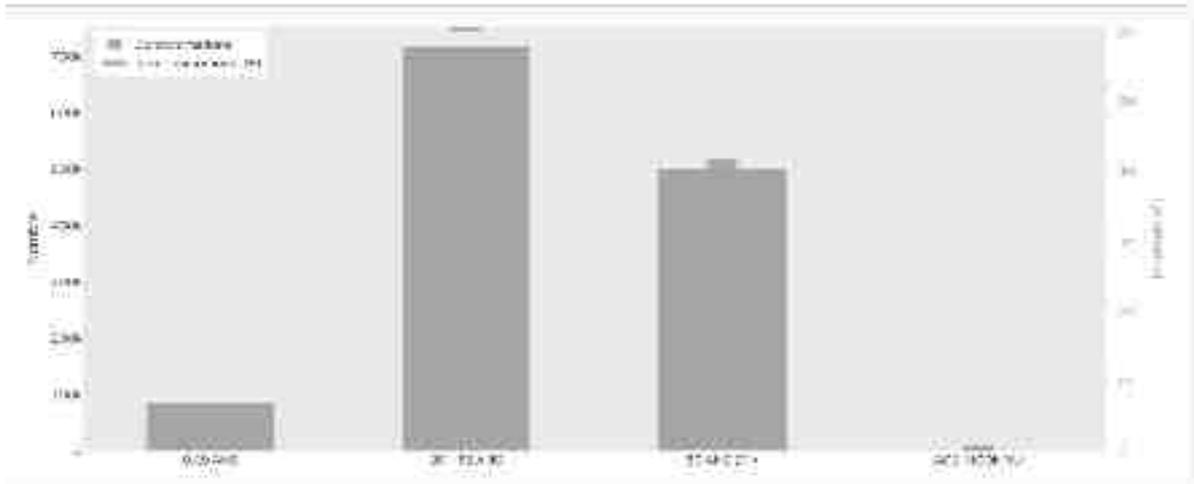


Figure 50 : Répartition de la consommation de terbinafine en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

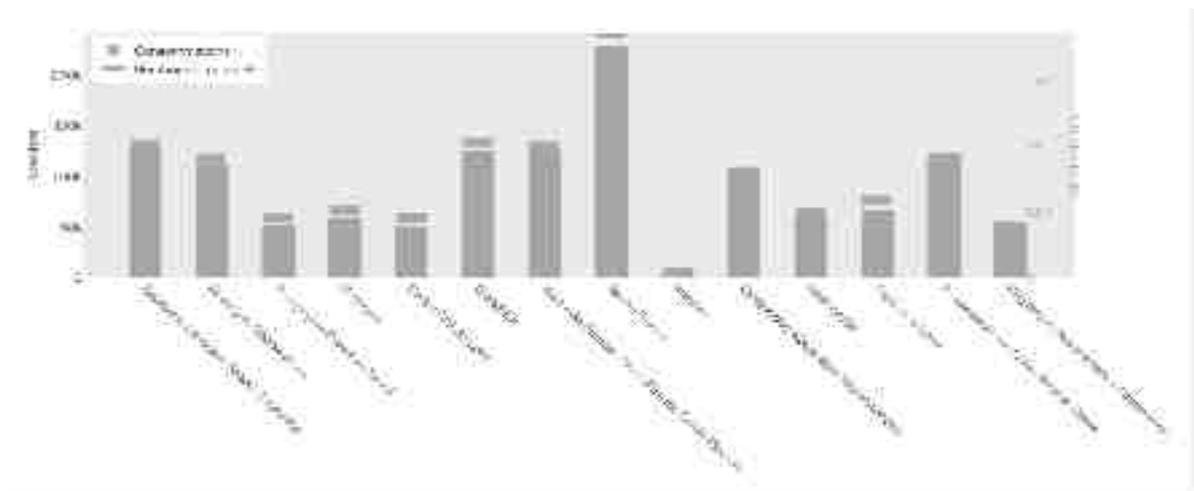


Figure 51 : Répartition de la consommation de terbinafine en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

Le marché des antifongiques s'étant élargi, la consommation de terbinafine est en baisse. Le Grand Est est au quatrième rang des consommateurs en forte baisse car la région était en seconde position en 2019.

5.3.8.1.2. Cinacalcet, classe ATC H05BX01

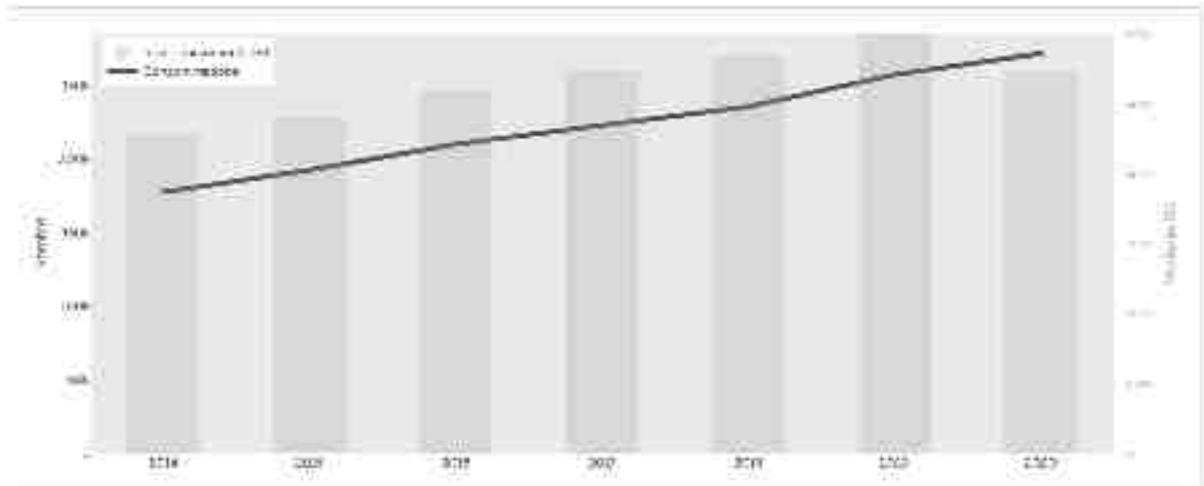


Figure 52 : Graphique de l'évolution de la consommation de cinacalcet en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

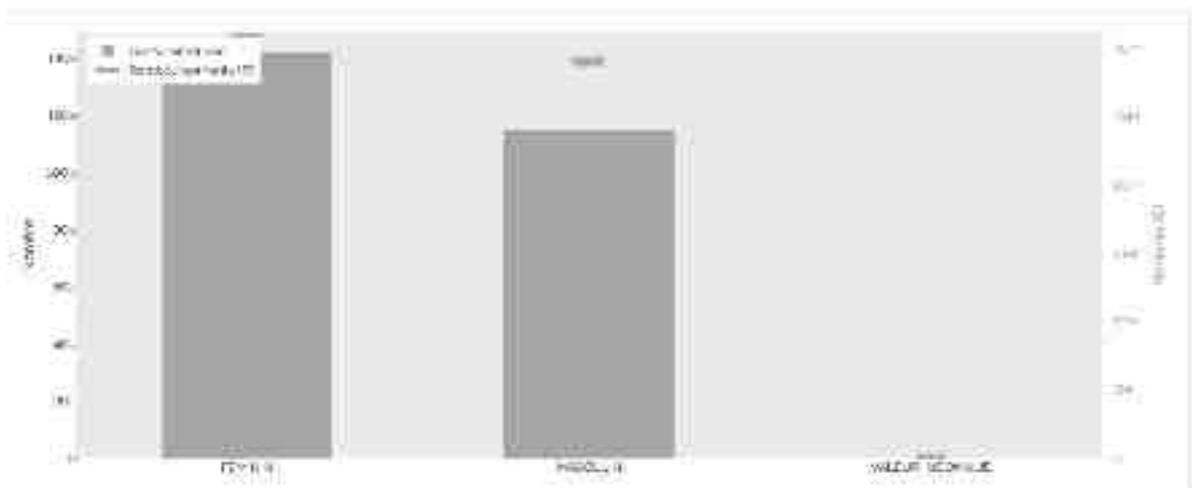


Figure 53 : Répartition de la consommation de cinacalcet en fonction du sexe durant l'année 2020

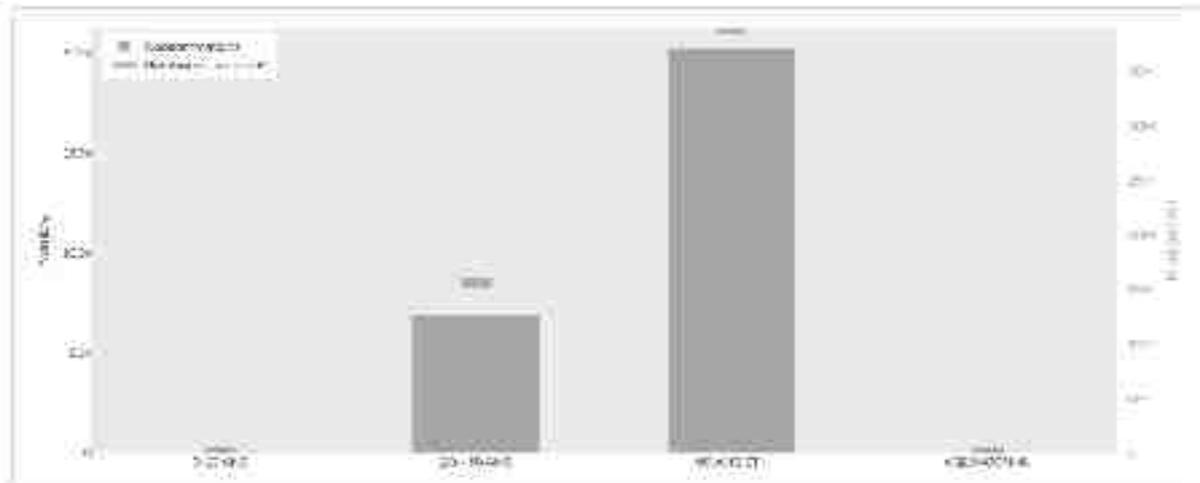


Figure 54 : Répartition de la consommation de cinacalcet en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

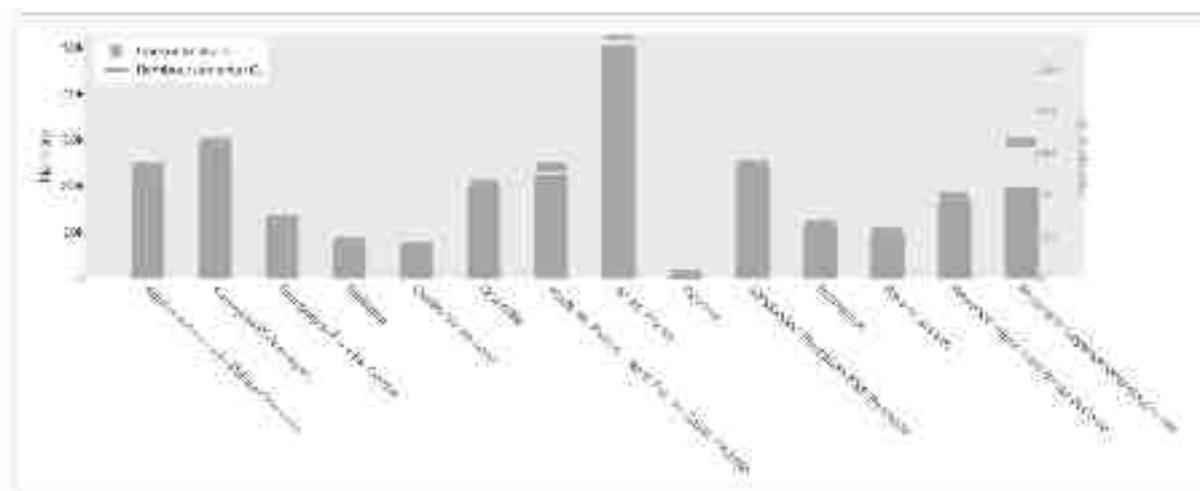


Figure 55 : Répartition de la consommation de cinacalcet en fonction de la région française durant l'année 2020

La forte proportion de consommateurs de plus de 60 ans s'explique par les indications thérapeutiques spécifiques du cinacalcet. Cependant, la croissance de sa consommation en France doit être surveillée avec précaution, car elle ne doit pas banaliser la prescription de cette molécule en raison des potentiels effets pharmacocinétiques.

Cette croissance tend à être moins prononcée dans le Grand Est que dans les autres régions.

5.3.8.1.3. Bupropion, classe ATC N06AX12

Les données de la classe ATC du bupropion ne sont pas disponibles dans le portail de données Open SNDS, pour des raisons inconnues. Cependant, notre revue de la littérature a permis d'identifier 330 000 patients exposés au bupropion en France en 2003. De plus, la balance bénéfice-risque défavorable dans le cadre du sevrage tabagique, soulignée par de nombreux cas d'effets indésirables, met en lumière la nécessité d'une évaluation continue de l'utilisation de cette substance. (139)

5.3.8.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 10 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé au bupropion, cinacalcet ou terbinafine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association au bupropion ou cinacalcet ou terbinafine dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	665	146
65-85 ans	542	193
> 85 ans	130	56
Total	1 337	395

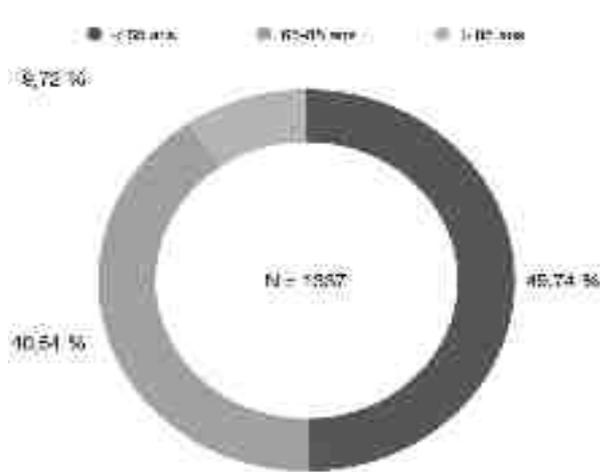


Figure 56 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé au bupropion ou au citalopram ou à la terbinafine dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

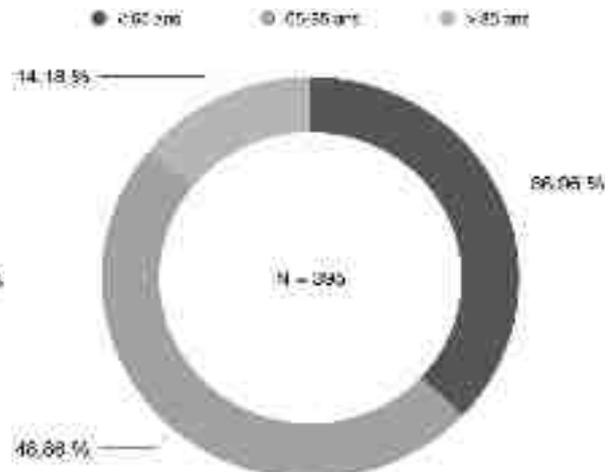


Figure 57 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé au bupropion ou au citalopram ou à la terbinafine sur une période de 3 mois présentes dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Notre analyse a identifié un total de 1337 personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une des trois co-prescriptions médicamenteuses détaillées ci-dessus. Parmi elles, plus de la moitié, soit 672 personnes, étaient âgées d'au moins 65 ans, soulignant la prévalence de ces co-prescriptions chez les personnes âgées.

En étudiant le groupe de patients ayant reçu cette association médicamenteuse pendant au moins 3 mois au cours de la période 2021-2022, nous avons réuni un échantillon de 395 personnes. Parmi ces patients, 63 % avaient plus de 65 ans, mettant en évidence que la prescription chronique de ces traitements chez les personnes âgées. De manière significative, 56 sujets âgés d'au moins 85 ans ont été exposés à cette association médicamenteuse pendant une période minimale de 3 mois. Cela équivaut à 43 % des 130 patients de plus de 85 ans ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol en association.

5.3.8.3. Discussion

Ces données révèlent un risque élevé d'interactions médicamenteuses potentielles, car la prescription chronique de ces traitements peut avoir un impact durable sur le métabolisme

des médicaments impliqués. De plus, la question se pose quant à une éventuelle prescription chronique motivée par l'absence d'efficacité du tramadol, qui peut être compromis en cas de co-prescription avec un inhibiteur enzymatique. Cette situation est particulièrement dangereuse car même si le métabolisme du tramadol est perturbé, un risque d'accumulation de la forme inchangée existe.

5.3.9. Co-prescription avec le paracétamol

Cette association est synergique et son efficacité ainsi que sa sécurité d'emploi ont été mises en évidence dans une méta-analyse. Chez le sujet âgé, elle reste une association de choix avant l'utilisation de classe III des antalgiques de l'OMS.

Nous avons décidé d'étudier la coprescription du tramadol avec le paracétamol sous toutes ses formes. En effet, il existe une association galénique qui regroupe une posologie fixe de tramadol et de paracétamol, classée sous la catégorie ATC N02AJ13 (anciennement N02AX52). Cependant, cette association fixe n'est pas la seule option disponible pour les médecins. Ils peuvent également choisir de prescrire le tramadol et le paracétamol en tant que spécialités distinctes, chaque médicament étant classé sous sa propre catégorie ATC respective.(140)

Pour une analyse exhaustive, nous avons donc opté pour la recherche de trois modalités de prescription différentes : la prescription de la galénique fixe, la prescription de la spécialité tramadol associée à la spécialité paracétamol (sous leurs classes ATC propres), ainsi que la prescription de la galénique fixe en conjonction avec la spécialité tramadol.

5.3.9.1. Prescription de l'association galénique fixe

Il existe une forme des comprimés pelliculés contenant une association de 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol avec 325 mg de paracétamol connue sous le nom IXPRI[®]. Son indication dans la prise en charge de la douleur est réservée à la prise en charge de la douleur modérée à intense. Son bénéfice a été rapporté dans une étude de 2010 chez des

patients présentant des douleurs modérées à sévère avec un profil de sécurité meilleur que le tramadol seul. (141)

La recherche de la simple prescription sans la rechercher en association au tramadol à d'abord été réalisée.

5.3.9.1.1. Données Open SNDS de l'association galénique fixe tramadol-paracétamol, classe ATC N02AJ13

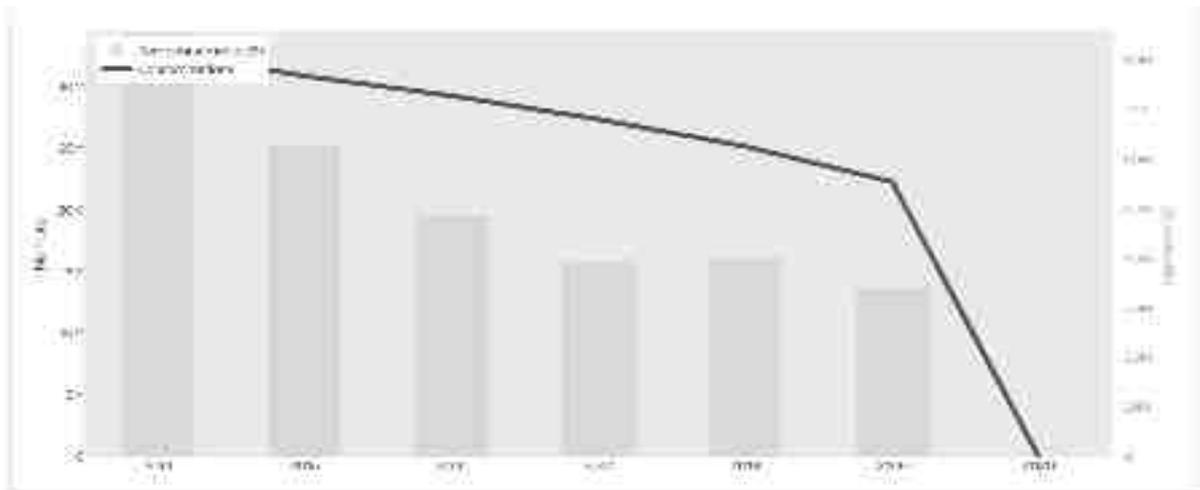


Figure 58 : Graphique de l'évolution de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

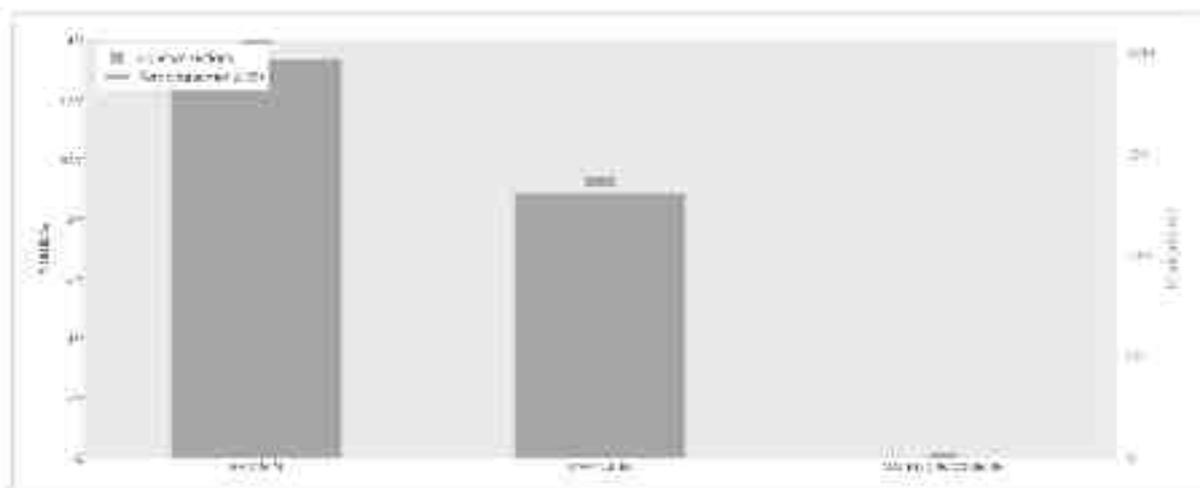


Figure 59 : Répartition de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en fonction du sexe durant l'année 2019

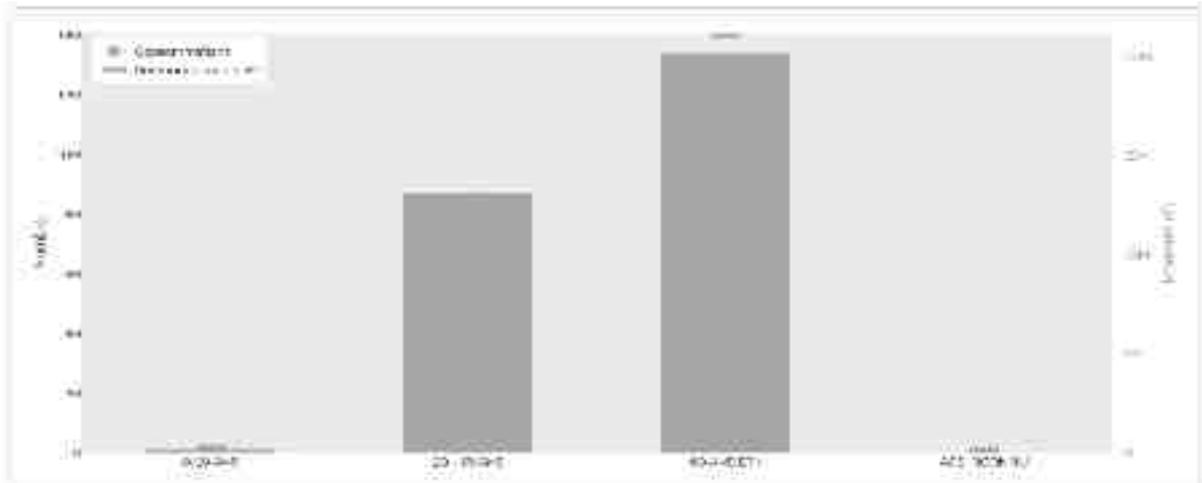


Figure 60 : Répartition de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en fonction de la classe d'âge durant l'année 2019

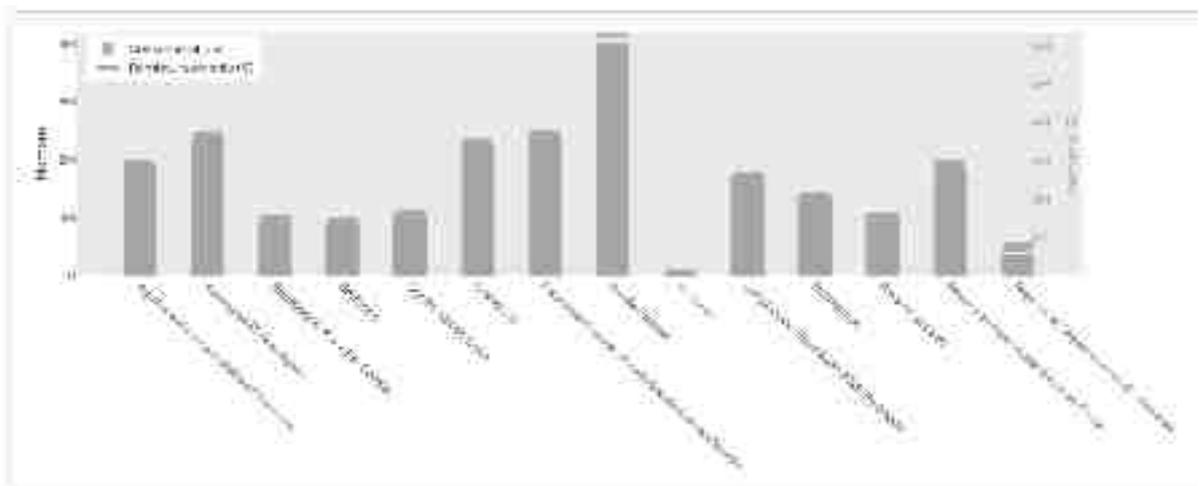


Figure 61 : Répartition de la consommation de l'association fixe tramadol-paracétamol en fonction de la région française de domicile durant l'année 2019

Les données de 2020 n'étant pas encore incluses, le graphique de l'évolution de la consommation en nombre de boîtes de médicaments délivrés en fonction du temps est incorrect mais une tendance à la baisse de consommation est observée en France.

En 2019, 58% des consommateurs français de l'association fixe avaient plus de 60 ans.

5.3.9.1.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 11 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement l'association fixe tramadol et paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement l'association fixe de tramadol associé au paracétamol dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	221 030	11 095
65-85 ans	86 095	13 238
> 85 ans	16 427	4 153
Total	323 552	28 486

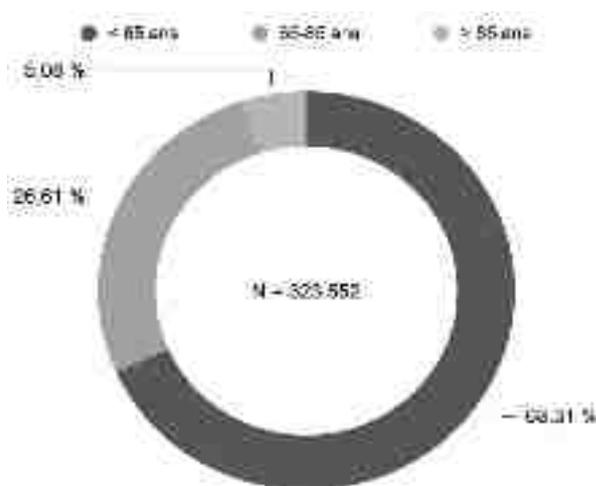


Figure 62 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de l'association fixe de tramadol et de paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

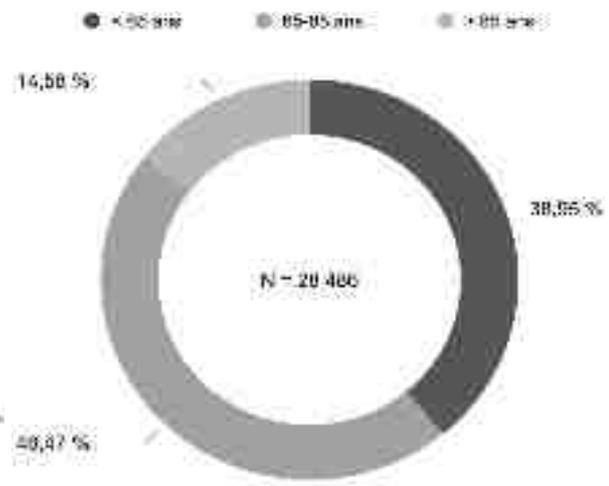


Figure 63 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de l'association fixe de tramadol et de paracétamol sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Largement prescrite, nous avons identifié 323 552 patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement de la spécialité dont 5% d'entre eux âgés de 85 ou plus et 31% d'au moins 65 ans. Pour la prescription durant au moins 3 mois glissants, la proportion de patients âgés et très âgés passe à 61% (soit 17 391 patients).

5.3.9.1.3. Discussion

Bien que l'association galénique de tramadol et de paracétamol ne contient qu'une quantité relativement faible de tramadol, elle expose aux mêmes risques d'interactions médicamenteuses que les spécialités contenant du tramadol seul et la faible concentration de tramadol peut amener à sous-estimer le risque d'événement indésirable d'autant plus que le Vidal préconise jusqu'à 8 comprimés par jour (soit 300 mg de chlorhydrate tramadol). L'évolution vers la prescription chronique est prédominante chez les sujets âgés chez qui les capacités d'élimination et de métabolisation peuvent varier.

5.3.9.2. Association de paracétamol et de tramadol isolés

Une recherche des délivrances de tramadol associé à la classe ATC du paracétamol a été réalisée dans le Grand Est au cours de la période d'étude.

5.3.9.2.1. Données Open SNDS du paracétamol, classe ATC N02BE01

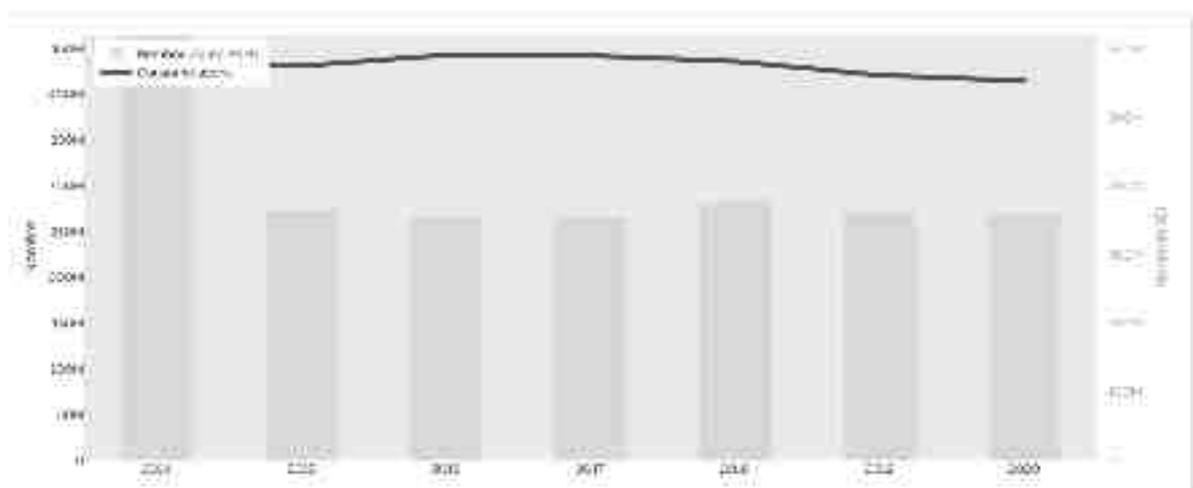


Figure 64 : Graphique de l'évolution de la consommation de paracétamol en nombre de boîtes délivrés en fonction du temps, entre 2014 et 2020

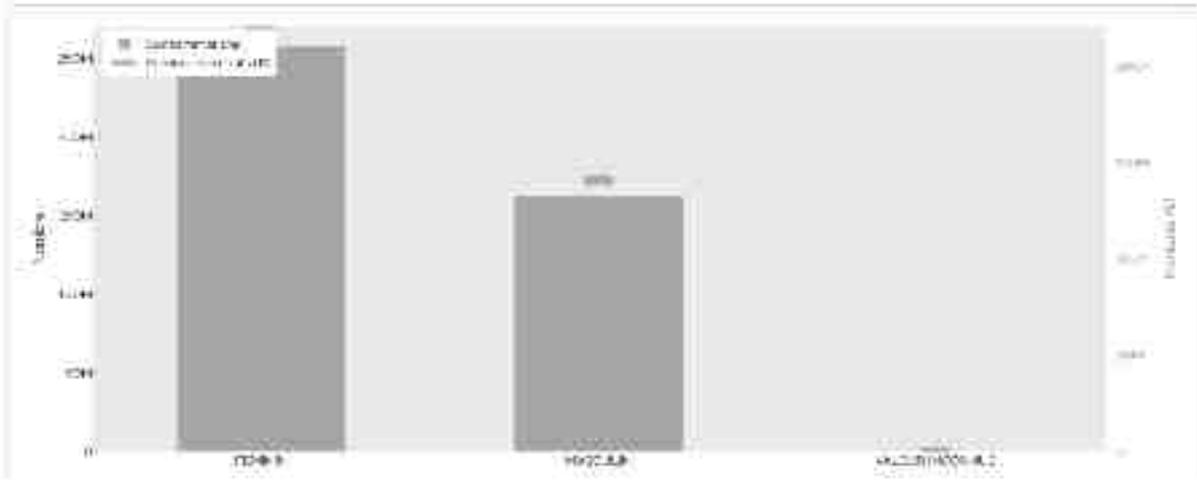


Figure 65 : Répartition de la consommation de paracétamol en fonction du sexe durant l'année 2020

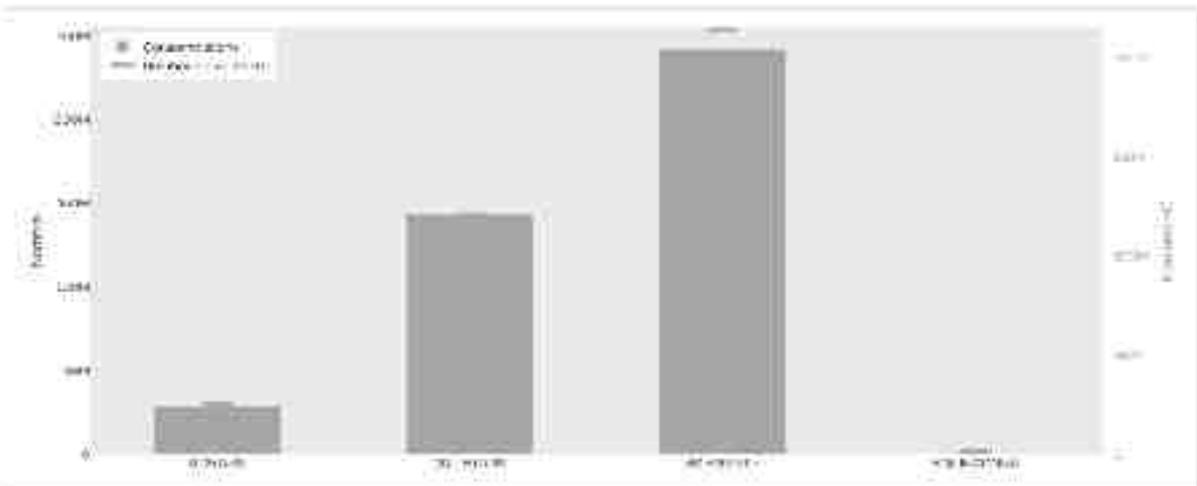


Figure 66 : Répartition de la consommation de paracétamol en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

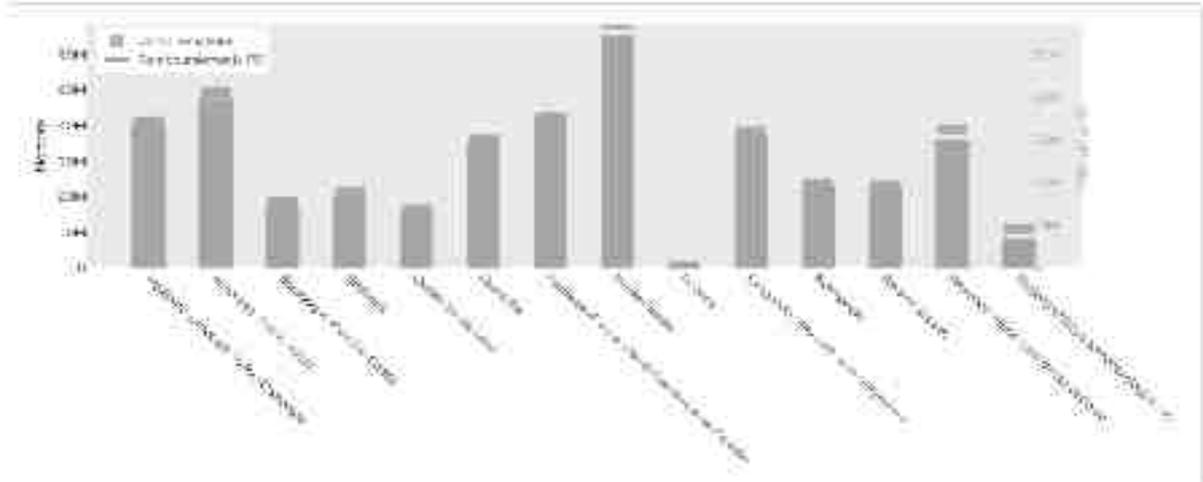


Figure 67 : Répartition de la consommation de paracétamol en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

Bien que son mécanisme d'action complet reste inconnu, le paracétamol est massivement prescrit. Son efficacité, sa sécurité d'emploi et sa balance bénéfice-risque en font l'antalgique de première ligne dans la majorité des pathologies.

Sa consommation est stable en France.

En 2020, la proportion des consommateurs d'au moins 60 ans est de 58%.

5.3.9.2.2. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 12 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé au paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association au paracétamol dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	251 977	11 956
65-85 ans	93 315	11 447
> 85 ans	16 302	3 478
Total	361 594	26 881

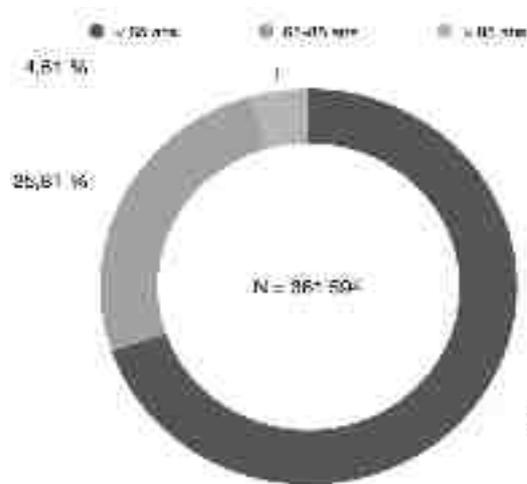


Figure 68 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé au paracétamol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

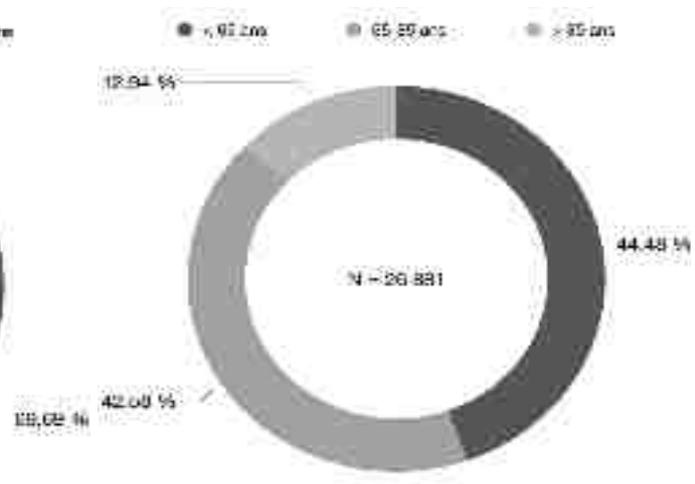


Figure 69 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé au paracétamol sur une période de 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

Le recueil de données a révélé que l'association de paracétamol et de tramadol, prescrite en dehors d'une association fixe, concernait un large effectif de 361 594 personnes au total.

Parmi ces patients, 30 % étaient âgés de plus de 65 ans. Lorsque l'on se penche sur les cas où cette association médicamenteuse a été prescrite pendant au moins 3 mois, nous avons identifié un groupe de 26 881 patients. Dans ce cas, la proportion de patients âgés de plus de 65 ans atteint 55 %.

5.3.9.2.3. Discussion

Cette forte prévalence de la prescription chronique de cette association chez les personnes âgées peut être expliquée par la part importante des douleurs chroniques chez cette population.

De manière significative, la chronicisation de cette co-prescription est nettement plus marquée chez les sujets âgés. En effet, 11 956 patients de moins de 65 ans ont reçu cette association médicamenteuse pendant au moins 3 mois, tandis que 11 447 personnes âgées de 65 à 85 ans et 3478 individus de plus de 85 ans ont également été exposés à cette association sur une période similaire.

5.3.9.3. Co-prescription avec une association fixe de paracétamol et de tramadol

5.3.9.3.1. Résultats des extractions SNDS réalisées par l'ARS Grand Est

Tableau 13 : Nombre de personnes ayant porté au remboursement du tramadol associé à la galénique fixe dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en fonction de l'âge et de la durée de délivrance.

Nombre de personnes différentes ayant porté au remboursement du tramadol en association à la galénique contenant du paracétamol et du tramadol dans le Grand Est, sur la période 2021-2022	Au moins une délivrance	Au moins 3 délivrances sur 3 mois glissants
< 65 ans	6 267	1 118
65-85 ans	3 017	716
> 85 ans	589	206
Total	9 873	2 040

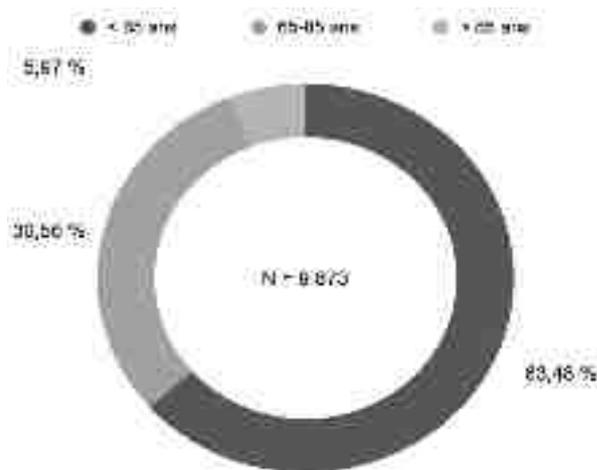


Figure 70 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins une délivrance de tramadol associé à la galénique fixe contenant du paracétamol et du tramadol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

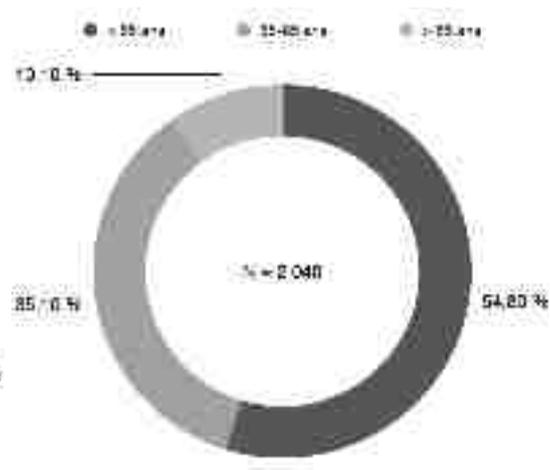


Figure 71 : Répartition du nombre de personnes ayant bénéficié d'au moins 3 délivrances de tramadol associé à la galénique fixe contenant du paracétamol et du tramadol au cours des 3 mois glissants dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 selon l'âge.

5.3.9.3.2. Discussion

L'analyse de la coprescription entre le tramadol en tant que spécialité et la galénique fixe de paracétamol a révélé des résultats marquants. Au total, nous avons identifié 9 873 individus ayant bénéficié d'au moins une ordonnance contenant ces spécialités conjointes. Parmi ces patients, 36% avaient atteint l'âge de 65 ans ou plus, tandis que la proportion de ceux âgés de 85 ans ou plus s'élevait à 5,9%.

Un résultat notable est apparu lorsque nous avons étudié la prescription chronique de cette association. En effet, 2 040 personnes, soit 20% des individus ayant bénéficié d'une délivrance, ont reçu cette association pendant au moins trois mois glissants. Cette fois-ci, la proportion des patients âgés de 65 ans ou plus a augmenté pour atteindre 45% soit 922 patients, tandis que 206 personnes étaient âgées de 85 ans (soit 10%).

Ces résultats suscitent des préoccupations importantes, notamment en ce qui concerne la prévalence élevée de la coprescription de tramadol et de paracétamol sous différentes formes chez les personnes âgées. Cette association présente des risques potentiels de surdosage et de toxicité majeurs. Ces préoccupations sont amplifiées chez les patients plus âgés, chez qui l'observance du traitement peut être plus difficile à assurer, augmentant ainsi le risque d'accumulation médicamenteuse potentiellement dangereuse.

6. Conclusion et perspectives

L'objectif de ce travail de thèse est d'établir un état des lieux de la consommation du tramadol dans le Grand Est au cours de la période 2021-2022 en mettant l'accent sur les associations médicamenteuses déconseillées avec le tramadol.

Cette thèse s'est efforcée d'explorer les aspects complexes de la prise en charge de la douleur chez la personne âgée, en mettant en lumière les défis spécifiques liés aux co-prescriptions inappropriées, notamment celles impliquant le tramadol.

La gestion de la douleur représente un défi de taille en matière de santé publique, d'autant plus étant donné la prévalence significative de la douleur, notamment chronique, chez la population âgée. Alors que diverses approches non médicamenteuses ont leur place dans la prise en charge de la douleur, la réalité est que les répercussions profondes de la douleur sur la qualité de vie des personnes âgées conduisent fréquemment à la prescription de médicaments. Toutefois, comme nous l'avons vu, la personne âgée présente des particularités neurophysiologiques et des modifications de la pharmacocinétique qui imposent une vigilance accrue lors de l'utilisation de médicaments, en particulier les analgésiques. Ces modifications physiologiques influencent la manière dont ces médicaments sont métabolisés et leur impact sur l'organisme, et elles augmentent par conséquent le risque d'événements indésirables.

Ainsi, le défi consiste à trouver un équilibre entre le soulagement de la douleur et la minimisation des risques pour les patients âgés.

L'analyse de la prescription chez le sujet âgé en s'appuyant sur la polymédication, les prescriptions potentiellement inappropriées et l'observance médicamenteuse, permet d'offrir une vision panoramique et nuancée des défis entourant l'utilisation d'antalgique dans cette population vulnérable.

Pour mieux appréhender les complexités de la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez la personne âgée, nous avons étudié la consommation de tramadol, ainsi que les potentielles co-prescriptions inappropriées. Le choix de cette molécule s'explique par sa prescription croissante en France ainsi que ses caractéristiques singulières lui conférant un pouvoir antalgique synergique. C'est un antalgique indiqué dans la prise en charge de la douleur modérée à sévère, agissant à la fois sur les récepteurs opioïdes de type μ et d'autre part en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ce mode d'action double lui offre une place à part dans l'arsenal thérapeutique antalgique mais expose à de nombreux effets indésirables notamment chez la personne âgée.

Le tramadol se distingue également par son profil pharmacocinétique le rendant fortement dépendant du cytochrome P450 2D6 pour sa métabolisation hépatique, de fait sa biotransformation en forme active M1 est étroitement liée à l'activité de cette enzyme mais expose également à une importante variabilité génomique. De plus, le risque d'interaction médicamenteuse associé au tramadol est particulièrement préoccupant, surtout chez les personnes âgées. En raison de la prévalence élevée de la polymédication chez cette population, la probabilité d'interactions médicamenteuses néfastes est accrue. Les médicaments concomitants peuvent influencer l'activité du CYP2D6, modifiant ainsi la métabolisation du tramadol et potentiellement augmenter les concentrations de tramadol et de son métabolite actif. Cette situation est d'autant plus préoccupante chez les personnes âgées, dont les capacités métaboliques peuvent être altérées, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables et de toxicité médicamenteuse.

À l'aide des données de délivrance de tramadol accessibles via le SNDS aux personnes autorisées, et en s'intéressant particulièrement aux personnes âgées et à la prescription chronique sur une période d'au moins 3 mois glissants, nous avons mis en évidence un risque d'iatrogénie découlant de co-prescriptions potentiellement inappropriées. Les interactions médicamenteuses, notamment avec des substances décrites comme potentiellement à risque, ont été identifiées. La polymédication, souvent incontournable chez

les personnes âgées en raison de la gestion des comorbidités, ajoute une couche de complexité à la prise en charge de la douleur.

Les résultats de cette thèse mettent en évidence la nécessité d'une approche plus précise et individualisée dans la prescription du tramadol chez les personnes âgées. Dans le but de minimiser la iatrogénie, les données obtenues à partir des délivrances de tramadol soulignent l'importance cruciale de suivre l'évolution des co-prescriptions inappropriées, tout en mettant en garde contre les interactions pharmacocinétiques sous-estimées chez cette population vulnérable. En encourageant une communication interprofessionnelle renforcée et une éducation continue des professionnels de la santé, nous pouvons espérer améliorer la qualité des soins, garantissant une gestion optimale de la douleur tout en évitant les complications liées aux co-prescriptions inappropriées.

Les perspectives pour améliorer la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez les personnes âgées, notamment en ce qui concerne la prescription du tramadol, sont nombreuses.

Les résultats de cette thèse mettent en évidence la nécessité d'une coopération entre praticiens pour la prévention des co-prescriptions potentiellement inappropriées, notamment en ce qui concerne le tramadol chez les patients âgés. Ces constats soulignent la nécessité d'envisager des études longitudinales de suivi à long terme pour obtenir une vision plus approfondie du profil des patients, des habitudes de prescription, et des conséquences sur la santé.

Les enquêtes longitudinales pourraient suivre une cohorte de patients sur plusieurs années, permettant ainsi d'observer l'évolution des co-prescriptions, d'identifier les tendances et de déterminer les facteurs de risque associés à ces pratiques.

Dans le cadre de ce travail, une recherche de certains effets indésirables ou interactions graves pourrait être réalisée dans les motifs d'admission dans les services d'urgences du

Grand Est au cours de la période 2021-2022 afin de les croiser avec les données recueillies ici.

Pour chaque co-prescription, il aurait été intéressant de connaître les indications respectives et les posologies moyennes.

Une compréhension approfondie des interactions pharmacocinétiques est également nécessaire au vu du vieillissement de la population. Les études pharmacocinétiques in vitro et in vivo sont complexes en raison des aspects techniques mais permettrait d'augmenter la sécurité de prescription.

Dans la même optique, l'éducation thérapeutique des patients est une composante essentielle pour minimiser les risques liés à la prescription médicamenteuse. L'autonomisation des patients en matière de compréhension de leurs traitements, des risques associés, et des signes d'effets indésirables peut contribuer à une meilleure gestion de leur propre santé. Les campagnes d'information et de prévention jouent un rôle clé dans cette éducation.

Parallèlement, les professionnels de santé doivent être tenus au courant des dernières avancées en matière de prise en charge médicamenteuse. Des études auprès des prescripteurs peuvent aider à connaître leurs pratiques de prescriptions et leurs interrogations dans le but d'identifier les axes de renforcement des connaissances et mettre en place des programmes de formation continue ciblés.

Dans les autres perspectives à moyen terme, la colligation des effets secondaires et des interactions médicamenteuses de manière détaillée et médicale au sein d'un logiciel intégrant de l'intelligence artificielle pourrait accélérer considérablement la détection des interactions médicamenteuses potentiellement néfastes. L'actualisation continue et la gestion de la complexité serait garantie sous réserve d'une validation rigoureuse et des considérations éthiques.

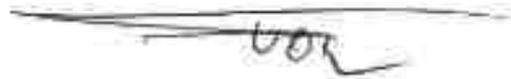
De même, la réalisation du génotype et la prise en charge individualisée basée sur celui-ci représentent une perspective passionnante dans le domaine médical. Le profil génétique de l'individu permet d'anticiper sa réponse tout en réduisant le risque d'effets indésirables.

Vu

Strasbourg, le 06-10-2023

Le président du jury de thèse

Professeur Thomas VOGEL



Vu et approuvé

Strasbourg, le 09 OCT 2023

Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maternité et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



Bibliographie

1. SFETD FA. LA DOULEUR ET SA PRISE EN CHARGE EN FRANCE, OÙ EN EST-ON EN 2019 ? In 19ÈME CONGRÈS NATIONAL DE LA SFETD; 2019. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/04/2019-10-18-DP_SFETD_Douleur_France.pdf
2. Coordination médicale, Dr Gisèle Pickering, Préface, André Comte-Sponville. DOULEUR ET PERSONNE AGÉE [Internet]. 2010^e éd. Institut UPSA de la Douleur; 2010. Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
3. Agence nationale de sécurité du médicament. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. févr 2019; Disponible sur: https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fwww.omedit-idf.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F01%2FRapport_Antalgiques-Opioides_Fev-2019_3.pdf_2019-03-06.pdf
4. Isabelle Hoppenot. Douleurs nociplastiques : une nouvelle entité à savoir reconnaître. Vidalnws [Internet]. 21 juill 2022; Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29597-douleurs-nociplastiques-une-nouvelle-entite-a-savoir-reconnaitre.html#:~:text=L'impact%20des%20douleurs%20nociplastiques,et%20sur%20le%20plan%20fonctionnel.>
5. Observatoire français des médicaments antalgiques. Prévalence de la douleur chronique avec ou sans caractéristiques neuropathiques en France. [Internet]. OFMA. 2018 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/publi/prevalence-de-la-douleur-chronique-avec-ou-sans-caracteristiques-neuropathiques-en-france/>
6. Société Française d'Étude, et de Traitement de la Douleur (SFETD). Livre blanc de la douleur 2017 - État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen [Internet]. Éditions Med-Line; Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
7. Sophie de Courrèges d'Ustou - Lampe. Prescription de Tramadol chez les patients âgés hospitalisés [Internet]. UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG; 2017. Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
8. Alain Eschalier a, Gérard Mick b, Serge Perrot c, Philippe Poulain d, Alain Serrie e, Paul Langley f, Dave Pomerantz g, Hervé Ganry h,. Prévalence et caractéristiques de la douleur et des patients douloureux en France : résultats de l'étude épidémiologique National Health and Wellness Survey réalisée auprès de 15 000 personnes adultes. Douleur Vol 14-N° 1. 19 févr 2013;
9. Pr Alain Serrie. CP SANOFI - ETUDE SUR LES FRANÇAIS ET LA DOULEUR. oct 2014;
10. Research AHF for M, Maria Ospina, Christa Harstall. Prevalence of chronic pain: an overview [Internet]. [December 2002]; Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
11. Alain Serrie, Vianney Mourman, Erwan Treillet, Aurore Maire, Grégoire Maillard. La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société. volume 15, Issue 3 [Internet]. Douleurs : Evaluation-Diagnostic-Traitement. juin 2014; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624568714000717>
12. CALTERO C. Le parcours de soins du patient douloureux chronique : Étude qualitative concernant la perception et les attentes des médecins généralistes des départements

- de Seine Maritime et de l'Eure à l'égard des structures d'étude et de traitement de la douleur chronique [Internet]. FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN; 2019. Disponible sur:
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02049805/document>
13. Fayaz, Croft, Langford, Donaldson, Jones. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ*. mars 2016;
 14. K. Belfihadj. Prise en soins de la douleur en EHPAD. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. Volume 18, Issue 106. Aout 2018;
 15. Marianne Muller (DREES). L'accueil des personnes âgées en établissement : entre progression et diversification de l'offre. *Doss DREES* [Internet]. 11 sept 2017;N° 20. Disponible sur:
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/laccueil-des-personnes-agees-en-etablissement-entre>
 16. DREES. Projection du nombre de seniors (entre les trois lieux de vie entre 2019 et 2050, à politique publique de maintien à domicile inchangée. 2020.
 17. P. L. Fox, P. Raina and A. R. Jadad. Prevalence and treatment of pain in older adults in nursing homes and other long-term care institutions: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 9 févr 1999; Disponible sur:
<https://www.cmaj.ca/content/160/3/329.short>
 18. Teno JM, Weitzen S, Wetle T, Mor V. Persistent pain in nursing home residents. *J Am Med Assoc*. 25 avr 2001;285(16):2081.
 19. Proctor WR, Hirdes JP. Pain and cognitive status among nursing home residents in Canada. *Pain Res Manag* [Internet]. Fall 2001; Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11854774/>
 20. Fabrizio Benedetti, Sergio Vighetti, Claudia Ricco, Elisabetta Lagna, Bruno Bergamasco, Lorenzo Pinessi, Innocenzo Rainero. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain* [Internet]. Volume 80, Issues 1–2,. 1 mars 1999; Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304395998002280#:~:text=By%20comparing%20AD%20patients%20with,was%20present%20in%20AD%20patients.>
 21. Diana M. Higgins, PhD, Aaron M. Martin, PhD, Dewleen G. Baker, MD, Jennifer J. Vasterling, PhD, and Victoria Risbrough, PhD. The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review. *The Clinical Journal of Pain* [Internet]. 4(3):p 262-275, March 2018. 1 mars 2019; Disponible sur:
https://journals.lww.com/clinicalpain/abstract/2018/03000/the_relationship_between_chronic_pain_and.8.aspx
 22. Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ, Egan GF. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2010 Mar. 29 mai 2008; Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197458008001395?via%3Dihub>
 23. Behavioral manifestations of pain in the demented elderly. *J Am Med Dir Assoc*. juill 2006;7(6):355-65.
 24. Thomas Hadjistavropoulos,corresponding author Theresa Dever Fitzgerald, and Gregory P. Marchildon. Practice Guidelines for Assessing Pain in Older Persons with Dementia Residing in Long-Term Care Facilities. *Physiother Can* [Internet]. 2010 Spring. 23 avr 2010; Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871017/>
 25. Hulla R, Vanzzini N, Salas E, Bevers K, Garner T, Gatchel R. Pain Management and the Elderly. *Practical Pain Management* [Internet]. Volume 17, Issue 1. 27 juin 2019; Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1627483018300394>
 26. Robert Borsheski,Quinn L. Johnson. Pain Management in the Geriatric Population. *The Journal of the Missouri State Medical Association* [Internet]. déc 2014; Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173536/?report=reader>

27. (en) Souvik Kusari, Simplicio Joel N. Tatsimo, Sebastian Zühlke, Ferdinand M. Talontsi, Simeon Fogue Kouam et Michael Spitter, « Tramadol-A True Natural Product? », *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, n/a–n/a (ISSN 1433-7851, DOI 10.1002/anie.201406639).
28. Ahcène Boumendjel, Germain Sotoing Taiwe, Elisabeth Ngo Bum, Tanguy Chabrol, Chantal Beney, Valérie Sinniger, Romain Haudecoeur, Laurence Marcourt, Soura Challal. Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant. *Volume52, Issue45* éd. 6 sept 2013; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201305697>
29. Mathieu AGOSTINI. Contribution à l'étude de l'origine naturelle du tramadol et étude phytochimique de deux plantes alpines [Internet]. [Département de Pharmacochimie Moléculaire, École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant]: Université Grenoble Alpes; 2020. Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
30. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Découverte et développement du tramadol pour le traitement de la douleur. *Avis Expert Sur Découv Médicam.* 12(12):1281-91.
31. Miotto, Karen MD * ; Cho, Arthur K. PhD † ; Khalil, Mohamed A. MD ‡ ; Blanco, Kirsten BS § ; Sasaki, Jun D. MD || ; Rawson, Richard PhD ¶¶. Tendances du tramadol : pharmacologie, métabolisme et mésusage. *Anesth Analgésie.* janv 2012;124(1):44-51.
32. Samer CF, Desmeules JA, Dayer P, Hochstrasser D, Rossier MF. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6: le Bon, l'Ultraparapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Rev Med Suisse.* 31 mars 2004;2476:697-703.
33. Grond, S., Sablotzki. Pharmacologie clinique du tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 30 sept 2012;43:879-923.
34. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics.* juill 2014;24(7):374-80.
35. Hua Gan S, Ismail R, Adnan WAW, Zulmi W. Impact of CYP2D6 Genetic Polymorphism on Tramadol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Mol Diagn Ther.* 1 mai 2007;11(3):171-81.
36. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE, DES MÉDICAMENTS. TRAMADOL [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68178924&typedoc=R>
37. C Buccellati, A Sala, R Ballerio, M Bianchib. Tramadol anti-inflammatory activity is not related to a direct inhibitory action on prostaglandin endoperoxide synthases. *Eur J Pain* [Internet]. Volume4, Issue4 éd. 9 janv 2012; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1053/eujp.2000.0208?sid=nlm%3Apubmed>
38. Joseph V. Pergolizz, Robert Taylor. Does Tramadol Produce an Antiinflammatory Effect? *Journal of Pharmacology & Clinical Toxicology* [Internet]. 18 déc 2018; Disponible sur: <https://www.jsccimedcentral.com/public/assets/articles/pharmacology-6-1131.pdf>
39. Chiara Angeletti, * Cristiana Guetti, Antonella Paladini, and Giustino Varrassi. Tramadol Extended-Release for the Management of Pain due to Osteoarthritis. *Hindawi. ISRN Pain.* 2013. 4 sept 2013;
40. Leif Bertilsson, Marja-Liisa Dahl, Per Dalén, and Ayman Al-Shurbaji. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. févr 2002; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1874287/>
41. Lars Poulsen, MD, Lars Arendt-Nielsen, PhD, Kim Brøsen MD, Søren H. Sindrup MD. L'effet hypoalgésique du tramadol en relation avec le CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther.* déc 1996;60(6):636-44.
42. Tzvetkov MV, Saadatmand AR, Lötsch J, Tegeder I, Stingl JC, Brockmüller J. Genetically polymorphic OCT1: another piece in the puzzle of the variable pharmacokinetics and pharmacodynamics of the opioidergic drug tramadol. *Clin*

- Pharmacol Ther [Internet]. 2011; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562485/>
43. Robertson SS, Mouksassi MS, Varin F. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of O-desmethyltramadol in young and elderly healthy volunteers. *Drugs Aging* [Internet]. 2019; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161580>
 44. Mura E, Govoni S, Racchi M, Carossa V, Ranzani GN, Allegri M, van Schaik RH. Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside? *J Pain Res* [Internet]. mai 2013; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645947/>
 45. Liu, Y., Wang, Y., Wan, C., Zhou, W., Peng, T., Liu, Y., Wang, Z., Li, G., Cornelisson, G. and Halberg, F. The role of mPer1 in morphine dependence in mice 130, 383-388. *Neuroscience*. 2005;130(2):383-8.
 46. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Le tramadol pour le traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte. *Cochrane* [Internet]. 15 juin 2017;(6). Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD003726/NEUROMUSC_le-tramadol-pour-le-traitement-des-douleurs-neuropathiques-chez-ladulte
 47. Revue Prescrire. Quelle place réserver au tramadol dans la prescription d'antalgique de niveau deux ? 2023;23:489-91.
 48. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol pour la douleur neuropathique. *Minerva*. 2007;6(7):100-1.
 49. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, Frodsham L, Hood C. Role of Tramadol in Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Urol* [Internet]. 30 janv 2015 [cité 20 août 2023];15(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636495/#:~:text=Conclusions%3A%20Tramadol%20appears%20effective%20in,quality%20of%20the%20available%20evidence.>
 50. E. Fournier-Charrière, Unité Douleur, Département de pédiatrie, CHU de Bicêtre, 78, av du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre. Le tramadol en pédiatrie [Internet]. Pédiadol - la douleur de l'enfant. 2023 [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://pediadol.org/le-tramadol-en-pediatrie/>
 51. Camille Gaugain. Sécurité du tramadol buvable à faible dose chez la personne âgée de 75 ans et plus : étude rétrospective des effets indésirables sur un an en service de gériatrie au CHU de Caen [Internet]. [CHU de Caen]: Université de Caen; 2019. Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
 52. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR,. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;
 53. Cassier V. Étude rétrospective des intoxications aiguës au tramadol (2007-2013) à partir des données du centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux: impact du retrait du dextropropoxyphène. :165.
 54. Mme GARNIER Elodie épouse VIVIER. Intoxications aux antalgiques opioïdes : Enquête aux Urgences du CHU de Poitiers [Internet]. Université de POITIERS; 2014. Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
 55. Hubert Picard. Intoxication aiguë par chlorhydrate de tramadol: à propos de quatre cas. *Sciences du Vivant* [Internet]. 2003; Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733436/document>
 56. Edward C Nemergut, Marcel E Durieux, Nizam B Missaghi, Sabine Himmelseher. Pain management after craniotomy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. déc 2007; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18286837/>
 57. Luis Enrique Chaparro, Andrea D Furlan, Amol Deshpande, Angela Mailis-Gagnon, Steven Atlas, Dennis C Turk. Opioids compared with placebo or other treatments for

- chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine*. 1 avr 2014;
58. Nicolas Schaad. LE TRAMADOL: UN ANALGESIQUE ATYPIQUE. Pharmacie Interhospitalière de la Côte. juin 2015;
 59. Duehmke R, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore R. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane* [Internet]. 15 juin 2017 [cité 20 août 2023];(Issue 6. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub4). Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD003726/NEUROMUSC_le-tramadol-pour-le-traitement-des-douleurs-neuropathiques-chez-ladulte
 60. Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother*. juin 2005;
 61. Base de données publique des médicaments, IXPIM.
 62. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res*. 9 sept 2019;12:14.
 63. Silver Spring. FDA drug safety communication: serious CNS reactions possible when methylene blue is given to patients taking certain psychiatric medications. US Food and Drug Administration [Internet]. 2011; Disponible sur: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263190.htm
 64. Hajj A. Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution. 2012; Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00750878/document>
 65. Revue Prescrire. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LES ANTIDÉPRESSEURS INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE - Surtout avec d'autres psychotropes. juin 2020;20(207):439-47.
 66. Chassot M, Livio F, Buclin T, Munz T. Syndrome sérotoninergique : mise au point et revue des cas annoncés en Suisse. *Rev Med Suisse*. 31 oct 2012;360(38):2086-90.
 67. Schenk M, Wirz S. Serotoninsyndrom und medikamentöse Schmerztherapie : Was ist für die Praxis relevant? *Schmerz*. avr 2015;29(2):229-51.
 68. Abadie D, Rousseau V, Logerot S, Cottin J, Montastruc JL, Montastruc F. Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol*. août 2015;35(4):382.
 69. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Serotonin syndrome. *Am J Emerg Med*. 1 nov 2022;61:90-7.
 70. Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, Israel M, Reuben DB. Interaction of serotonergic antidepressants and opioid analgesics: Is serotonin syndrome going undetected? *J Am Med Dir Assoc*. août 2005;6(4):265-9.
 71. Alexandrine Coulombe, Robert Thiffault. Le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. *Pharmactuel*. févr 2008;41(1):30-5.
 72. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry*. nov 2012;24(4):310-8.
 73. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *Pharm Pract*. févr 2014;27(7):71-8.
 74. E J C Dunkley, G K Isbister, D Sibbritt, A H Dawson, I M Whyte. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. sept 2003;
 75. Isabelle Bilodeau, Olivier Jacques-Gagnon, Pierre-André Dubé. Prise en charge du syndrome sérotoninergique. *Toxicologie Clinique, INSPQ* [Internet]. Volume 34, Numéro 1. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/prise-en-charge-du-syndrome-serotoninergique>
 76. Nathan CHAZARENC. Mésusage et dépendance au tramadol : évaluation des connaissances [Internet]. Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2021. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/fa287166-d851-42ac-a857-e2>

- 753680c404
77. Lucie Devaux. État des lieux de la consommation du tramadol : entre mésusage et dépendance [Internet]. Université de Picardie; 2022. Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
 78. Lauriane CELERIER--NOAILLE. Troubles de l'usage liés à la consommation d'antalgiques opioïdes dans la prise en charge de la douleur non cancéreuse de l'adulte : étude de l'avis des pharmaciens d'officine du Limousin [Internet]. 2020 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Faurora.unilim.fr%2Ftheses%2Fnxfile%2Fdefault%2F63d09980-fc76-4759-a542-d8bb2f8bfa5b%2Fblobholder%3A0%2FP20203303.pdf>
 79. Bernard Bégaud ; Dominique Costagliola. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. 16 sept 2013; Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/33483-rapport-sur-la-surveillance-et-la-promotion-du-bon-usage-du-medicament-e>
 80. Hélène DUPONT - Loïc PHILIPPE - Jérôme TAVERNIER - Anne-Sophie LANG. Comprimés écrasés / Ouverture de gélules Guide de bonnes pratiques. Unité D'expertise Pharm Biol UEPB. mai 2013;
 81. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2003;
 82. Skinner-Robertson S, Fradette C, Bouchard S, Mouksassi MS, Varin F. Pharmacokinetics of Tramadol and O-Desmethyltramadol Enantiomers Following Administration of Extended-Release Tablets to Elderly and Young Subjects. *Drugs Aging*. déc 2015;
 83. Robertson SS, Mouksassi MS, Varin F. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of O-Desmethyltramadol in Young and Elderly Healthy Volunteers. *Drugs Aging*. août 2019;
 84. Thelliez P. Médicaments potentiellement inappropriés et polymédication chez le sujet âgé : toujours trop [Internet]. VIDAL. 2023. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30356-medicaments-potentiellement-inappropriés-et-poly-medication-chez-le-sujet-age-toujours-trop.html>
 85. Nathalie Fourcade et Franck von Lenep. L'état de santé de la population en France. 2017; Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Rapport-ESPF-2017.pdf>
 86. Drusch S, Le Tri T, Ankri J, Zureik M et Herr M. Decreasing trends in potentially inappropriate medications in older people : a nationwide repeated cross-sectional study. *BMC Geriatrics* [Internet]. 2021; Disponible sur: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-021-02568-1>
 87. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Acad Nurse Pract*. avr 2005;
 88. Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Epidemiol Braz J Epidemiol*. juin 2017;
 89. Drusch S, Le Tri T, Ankri J, Michelon H, Zureik M et Herr M. Potentially inappropriate medications in nursing homes and the community older adults using the French health insurance databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. nov 2022;
 90. Baclet N. Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée : développement d'un consensus d'experts [Internet]. UNIVERSITE DE LILLE; 2020. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2020LILUS047>
 91. LAROCHE ML, CHARMES JB, NOUAILLE Y. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging*. 2006;

92. Bruno Revol 1, Jessica Delorme 2, Emilie Jouanjus 3, Michel Spadari 4, Samira Djezzar 5, Marion Lepelley 1, Charles Khouri 1, Nathalie-Fouilhé Sam-Lai 1, Michel Mallaret 1, et le Réseau français des Centres d'addictovigilance. Trente ans d'abus de néfopam en France. *Therapies* Volume 76 Issue 2 [Internet]. avr 2021; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595721000214>
93. Pérez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: longitudinal study. *BMJ*. 2018;
94. Athénaïs LAIR. Co-prescriptions médicamenteuses inappropriées chez les sujets âgés : étude à partir des données de l'Assurance Maladie française [Internet]. Université de Bordeaux U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES; 2018. Disponible sur: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1P52TX1w9GyyE1WYQChsW00Yr2N0MgWHo>
95. Drusch S. Analyses des prescriptions potentiellement inappropriées en population âgée à partir des données de l'Assurance Maladie. Université Paris-Saclay; 2023.
96. Roux B. Amélioration du bon usage des médicaments chez les personnes âgées : nouvelles données sur les prescriptions potentiellement inappropriées et mise à disposition d'outils [Internet]. Université de Limoges; 2020. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2020LIMO0046>
97. A. TRINH-DUC, J. DOUCET, B. BANNWARTH, B. TROMBERT-PAVIOT, F., CARPENTIER, J. BOUGET, P. QUENEAU. Admission des sujets âgés aux services d'accueil des urgences pour effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*. 2007;
98. Manesse CK, Derkx FH, De Ridder MA, et al. Contribution to adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000.
99. PIRMOHAMED M, JAMES S, MEAKIN S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;
100. DOUCET J, JEGO A, NOEL D et al. Preventable and non preventable risk factor for adverse drug event related to hospital admissions in the elderly. *Clin Drug Invest*. 2002;
101. KANJANARAT P., WINTERSTEIN A.G., JOHNS T.E., HATTON R.C., GONZALEZ-ROTHI R., SEGAL R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals : a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;
102. Syhr K, Oertel B, Geisslinger G. Arzneimittelinteraktionen in der Schmerztherapie. *Le Schmerz*. 3 juill 2015;29:595-603.
103. Corcoran M. L'hospitalisation et le risque de prescription inappropriée chez les patients plus âgés [Internet]. Univadis from Medscape. 2018. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/l-hospitalisation-et-le-risque-de-prescription-inappropriée-chez-les-patients-plus-ages-640986>
104. Golay A, Howles MN, Mateiciuc S, Bufacchi T, Amati F. Améliorer l'observance médicamenteuse. *Rev Med Suisse*. 28 avr 2004;2480:909-13.
105. Golay A, Bloise D, Maldonato A. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Publishing. 2002;
106. Gotto AM. Hypertriglyceridemia : Risks and perspectives. *Am J Cardiol*. 1992;
107. IMS health, CRIP (Centre de réflexion de l'industrie pharmaceutique). L'observance en France : Plus de 9 milliards d'euros d'économies potentielles en 1 seule année sur 6 pathologies chroniques ! nov 2014;
108. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rotschild J, Debellis K. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;
109. Sylvie Legrain. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l'« underuse », la iatrogénie et en améliorant l'observance [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2007 [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/mieux-prescrire-chez-le-sujet-age-en-diminuant-l-underuse-la-iatrogenie-et-en-ameliorant-l-observance/>
110. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l'« underuse », la iatrogénie et en améliorant l'observance – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 2023 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur:

- <https://www.academie-medecine.fr/mieux-prescrire-chez-le-sujet-age-en-diminuant-l-un-deruse-la-iatrogenie-et-en-ameliorant-lobservance/>
111. P.O. Lang. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. THÉRAPEUTIQUE. 2015;
 112. Pierre Olivier Lang, Benoit Boland, Olivia Dalleur. Prescription médicamenteuse inappropriée : les nouveaux critères STOPP/START. Rev MÉDICALE SUISSE. 11 nov 2015;11:2115-23.
 113. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. juill 2023;
 114. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. Arch Intern Med. 2010;
 115. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs. 2000;
 116. Thevenin A, Beloeil H, Blanie A, Benhamou D, Mazoit JX. The limited efficacy of tramadol in postoperative patients: a study of ED80 using the continual reassessment method. Anesth Analg. 2008;
 117. Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: a study of interactions. Anesth Analg. 2005;
 118. Agence Nationale de La sécurité du médicament et des produits de la santé. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf>
 119. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
 120. J.-P. OLIÉ, F. EL OMARI. Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française. L'Encéphale. VII 28-N° 5. oct 2002;
 121. Hyde J, Calnan M, Prior L, Lewis G, Kessler D, Sharp D. A qualitative study exploring how GPs decide to prescribe antidepressants. Gen Pract. oct 2005;
 122. Taalba M. La prescription des antidépresseurs en médecine générale : une analyse qualitative. [Faculté de médecine et pharmacie]: Université de Rouen; 2009.
 123. Derek A Frost, Mate M Soric, Ricky Kaiser, Rachel E Neugebauer. Efficacy of Tramadol for Pain Management in Patients Receiving Strong Cytochrome P450 2D6 Inhibitors. Pharmacotherapy. juin 2019;
 124. Psychomédia [Internet]. 2019 [cité 14 sept 2023]. Certains antidépresseurs diminuent fortement l'efficacité de l'antidouleur tramadol : alternatives. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2019-06-29/interaction-tramadol-antidepresseurs>
 125. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. Int Clin Psychopharmacol. mai 1997;12(3):181-2.
 126. Lokesh Shahani, MARYLAND. Tramadol précipitant le syndrome sérotoninergique chez un patient sous antidépresseurs. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1 oct 2012;24(4):E52-E52.
 127. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine and mirtazapine. Ann Pharmacother. mars 2004;38(3):411-3.
 128. Gillman PK. Inhibiteurs de la monoamine oxydase, analgésiques opioïdes et toxicité de la sérotonine. Br J Anesth. oct 2005;95(4):434-41.
 129. Calvisi V, Anseau M. Confusion mentale liée à l'administration de tramadol chez une patiente sous IMAO. Rev Med Liege [Internet]. 1999; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10686795/>
 130. Catherine Kasperczyk. Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands [Internet]. Disponible sur: dumas-03596165

- <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03596165>
131. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *Korean J Pain.* avr 2014;27(2):103-11.
 132. Medicines Adverse Reactions Committee. Potential interaction between nefopam and tramadol [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/174-Potential%20interaction%20between%20nefopam%20and%20tramadol_Redacted.pdf
 133. Furukori H, Otani K, Yasui N, Kondo T, Kaneko S, Shimoyama R, et al. Effect of Carbamazepine on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alprazolam. *Neuropsychopharmacology.* mai 1998;18(5):364-9.
 134. Saarikoski T, Saari TI, Hagelberg NM, Backman JT, Neuvonen PJ, Scheinin M, Olkkola KT, Laine K. Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;
 135. A. Gorse, M. Alt, F. Luca, S. Vinzio, J.-L. Schlienger, B. Goichot. Tramadol et Bupropion : une double interaction à l'origine de convulsions. *Rev MÉDECINE INTERNE.* 11 juin 2007;
 136. Caifu Xue,† Xunjie Zhang,† and Weimin Cai*. Prediction of Drug-Drug Interactions with Bupropion and Its Metabolites as CYP2D6 Inhibitors Using a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model. *Pharmaceutics* 2018 Mar [Internet]. 21 déc 2017; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874814/>
 137. Falls BA, Gurrera RJ. Serotonin syndrome in a patient on tramadol, bupropion, trazodone, and oxycodone. *Psychosomatics.* 2014;55(3):305-9.
 138. Réactions hebdomadaires. Interaction bupropion/tramadol. 25 mars 2017;1644(64). Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40278-017-27836-2#citeas>
 139. Zyban° (bupropion) et sevrage tabagique : 1 047 observations en un an d'effets indésirables en France. *Prescrire.* 1 déc 2003;
 140. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2003;
 141. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig.* 2010;

Annexe

Critères du DSM-V d'addiction aux opioïdes

Présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes sur une période continue de 12 mois :

- 1) *L'utilisation des opioïdes est fréquemment supérieure en quantité ou en durée à ce qui était initialement prévu.*
- 2) *Il existe un désir persistant de réduire ou de contrôler l'utilisation des opioïdes, mais les efforts pour y parvenir sont infructueux.*
- 3) *Beaucoup de temps est consacré à des activités visant à obtenir ou utiliser des opioïdes ou récupérer de leur effet.*
- 4) *Présence d'un craving ou d'une envie intense de consommer des opioïdes.*
- 5) *L'utilisation répétée d'opioïdes entraîne une incapacité à remplir des responsabilités majeures au travail, à l'école ou à la maison.*
- 6) *Malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux persistants ou récurrents causés ou exacerbés par l'utilisation d'opioïdes, la personne continue à les utiliser.*
- 7) *Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation d'opioïdes.*
- 8) *L'utilisation d'opioïde est répétée dans des situations potentiellement dangereuses pour la santé.*
- 9) *Le patient continue d'utiliser des opioïdes malgré la connaissance d'un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent lié à cette substance.*
- 10) *Tolérance, définie par :*
 - a) *le besoin de quantités significativement plus élevées d'opioïdes pour obtenir l'effet désiré*

b) ou par une diminution notable de l'effet avec une utilisation continue de la même quantité d'opioïdes.

11) Sevrage, caractérisé par

- a) soit le syndrome de sevrage aux opioïdes (comme défini par les critères diagnostiques),
- b) soit l'utilisation d'opioïdes (ou d'une substance similaire) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

- 2 à 3 critères : trouble de l'usage d'opioïdes légers.
- 4 à 5 critères : trouble de l'usage d'opioïdes modéré.
- 6 critères ou plus : trouble de l'usage d'opioïdes sévère.

Liste de Laroche

Code	Trouble	Médicaments concernés	Signes	Aliments concernés (pays)
1	Insomnie	Alprazolam [®] , Zolpidem [®] , Doxépine [®] , etc.	difficultés à s'endormir, réveils nocturnes fréquents, difficultés à se réveiller le matin	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
2	Flaccidité	Morfines [®]	difficultés à se lever le matin, fatigue, douleurs musculaires	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
3	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
4	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
5	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
6	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
7	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
8	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
9	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse
10	Difficultés à se concentrer, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	Morfines [®] , Oxycodone [®] , etc.	difficultés à se concentrer, oublis fréquents, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit, troubles de l'attention, troubles de l'appétit	France, Belgique, Pays-Bas, Suisse

Liste de Laroche - Version 2018

Données Open SNDS complémentaires aux alcaloïdes opioïdes

Données OpenSNDS de l'oxycodone, classe ATC N02AA05

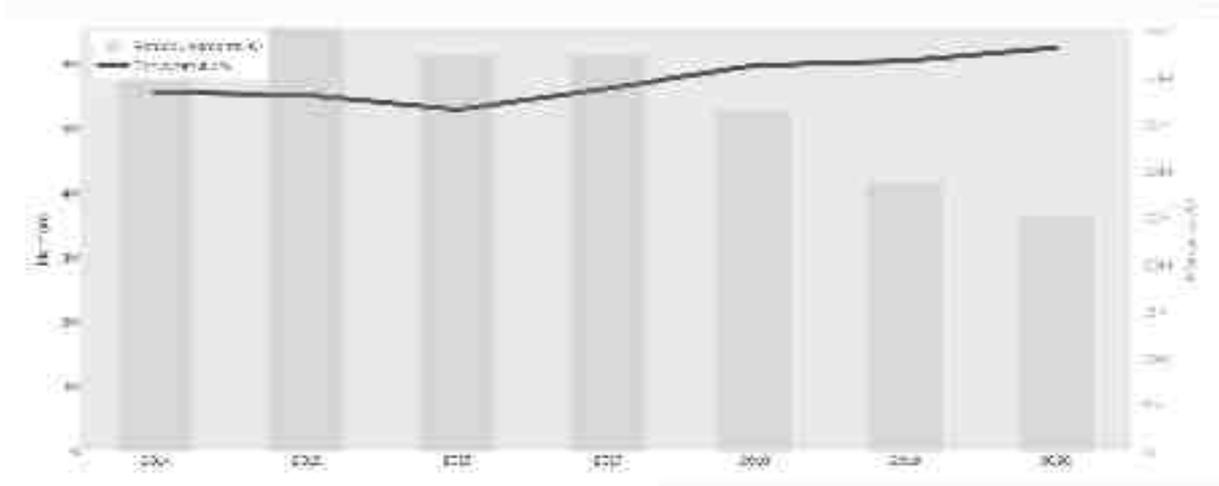


Figure 72 : Graphique de l'évolution de la consommation d'oxycodone en nombre de boîtes délivrées en fonction du temps, entre 2014 et 2020

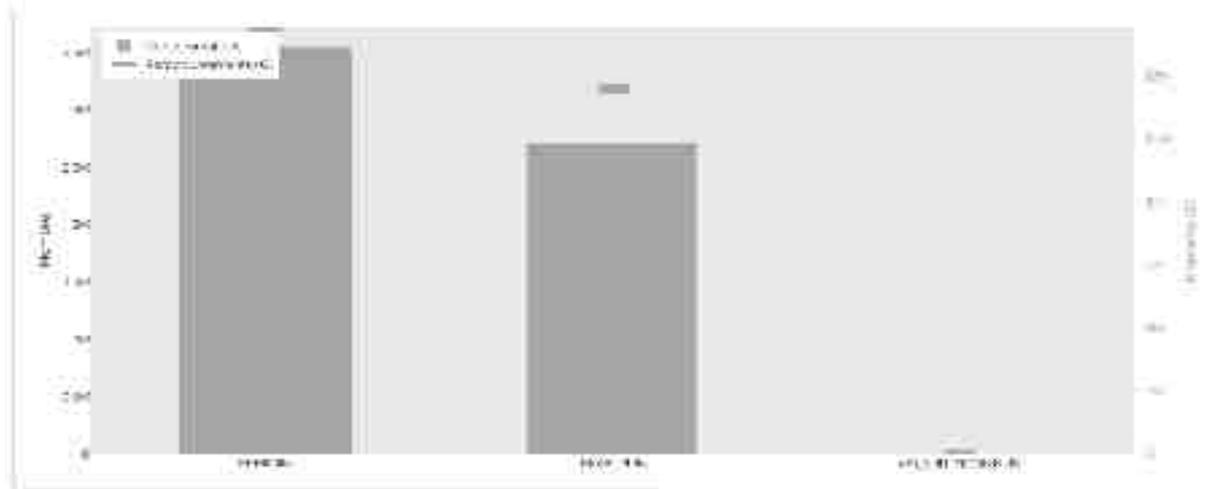


Figure 73 : Répartition de la consommation d'oxycodone en fonction du sexe durant l'année 2020

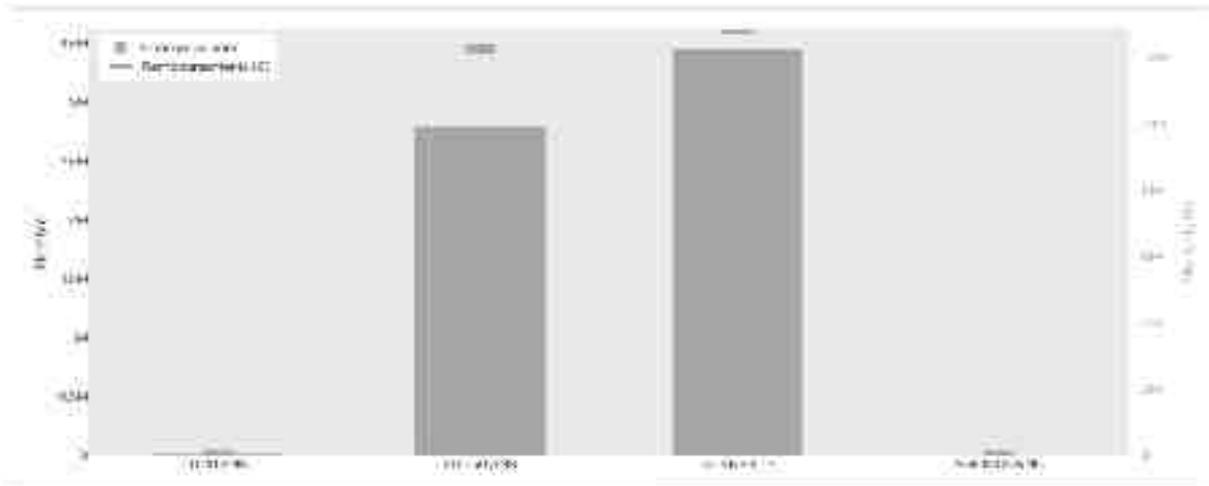


Figure 74 : Répartition de la consommation d'oxycodone en fonction de la classe d'âge durant l'année 2020

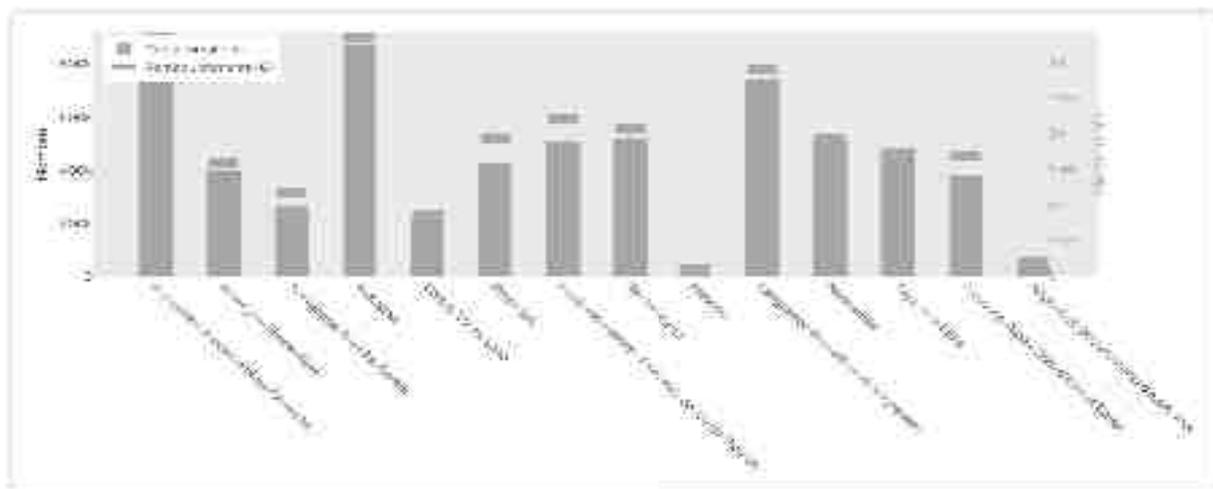


Figure 75 : Répartition de la consommation d'oxycodone en fonction de la région française de domicile durant l'année 2020

Discussion

La forte augmentation de la consommation d'oxycodone (+738% entre 2006 et 2017) lui permet d'atteindre des chiffres de ventes de boîtes proches de ceux de la morphine. C'est l'analgésique opioïde qui marque la plus forte augmentation selon le rapport de l'ANSM et il

est, en 2016, l'un des antalgiques les plus rapportés au réseau d'intoxications médicamenteuses (aux côtés du tramadol et de la morphine).

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ROSUNGE Prénom : Ashyaan

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À STRASBOURG, le 06 octobre 2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.