

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Pharmacie

Année Universitaire 2024 – 2025

FAPH

Thèse N° :/

THESE DE PHARMACIE

CONNAISSANCES, PRATIQUES ET PERCEPTION DU TRAMADOL DANS LES OFFICINES DE PHARMACIE DE LA VILLE DE BOUGOUNI

Présentée et soutenue publiquement le 17/02/26 devant le jury de la Faculté
de Pharmacie par : **Monsieur Moussa Z SANGARE**

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : M. Sékou BAH, Professeur

Membres : M. Karim TRAORE, Maître de conférences

M. Mohamed TOURE, Assistant

Directeur : M. Mahamadou S. SISSOKO, Maître de recherche

DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS

Dédicaces

Au nom d'**ALLAH**, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Louange à Dieu, le Tout-Puissant, qui m'a accordé la grâce de voir se réaliser ce jour tant attendu.

Je dédie cette thèse :

A mon père, feu Zoumana SANGARE

C'est avec une profonde émotion, pour ne pas dire les larmes aux yeux, que je m'adresse à toi. Tu m'as inculqué la discipline, le sens du travail, l'honneur et la dignité. L'éducation que tu m'as transmise demeure pour moi le plus précieux des héritages.

Ce travail représente l'aboutissement de la rigueur, de la persévérance et des valeurs que tu nous as toujours enseignées. Tu nous as quittés, mais ton image reste à jamais gravée dans nos mémoires, et nous la porterons avec nous tout au long de notre vie.

J'aurais tant souhaité que tu sois présent en ce jour mémorable, mais la volonté divine en a décidé autrement. Puisse le Bon Dieu, dans Son infinie miséricorde, t'accorder Sa grâce et t'accueillir en paix. **Allahouma Amine.**

A ma très chère mère, Waraba SANGARE

Tu représentes pour moi l'incarnation même de la bonté, une source inépuisable de tendresse et un modèle constant de dévouement. Tes encouragements, accompagnés de tes prières, n'ont jamais cessé de m'accompagner et de me soutenir. Ta bénédiction et tes invocations ont constitué un appui précieux tout au long de mon parcours académique et ont largement contribué à la réussite de mes études.

Aucune dédicace ne saurait traduire avec justesse toute la reconnaissance et la gratitude que je te dois pour les innombrables sacrifices consentis depuis ma naissance, durant mon enfance et jusqu'à ma vie d'adulte.

A ma grande sœur adorée, Awa SANGARE

Ce travail est également le tien. Tout au long de ce parcours, tu as été une source constante d'encouragement, de soutien et de réconfort. Ta présence, ton amour et ta bienveillance m'ont accompagné aussi bien dans les moments de doute que dans les instants de réussite.

Par tes conseils avisés, ton écoute attentive et ton soutien financier, tu m'as aidé à surmonter les obstacles et à mener ce projet à son terme. Cette réussite, je la partage pleinement avec toi, car sans ton appui moral et matériel, elle n'aurait pas la même portée.

Je te dédie donc cette thèse avec toute ma gratitude et mon affection profonde, en hommage à ta générosité, à ta force, à ton dévouement et à ton engagement constant à mes côtés. Que ce travail soit le reflet de l'admiration et de la reconnaissance que je te porte.

Remerciements

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu. Et aussi à ceux dont j'aurai oublié de mentionner le nom, le stress qui accompagne ces moments, me fait oublier de vous citer, mais sachez que vous avez marqué mon existence. Ce travail est aussi le vôtre.

4.1. A Allah

Louange à Allah Seigneur des mondes, maître du jour de la rétribution.....

Al hamdoulilah, Al hamdoulilah, Al hamdoulilah... Lequel donc des bienfaits de votre Seigneur nierez-vous ? S55.V13

Je suis satisfait de toi comme Seigneur, Satisfait de l'islam comme religion, satisfait du Prophète Muhammad SAW comme Prophète et messenger.

4.2. A tous mes maîtres, de la maternelle à l'université

C'est aujourd'hui que je mesure pleinement la grandeur du métier d'enseignant, combien il est exigeant, éprouvant, mais ô combien noble. Sans votre engagement et votre dévouement, que serait l'humanité, sinon une immense obscurité ?

Puisse le Seigneur bénir davantage cette profession si essentielle.

C'est à vous que je dois ce travail, fruit de vos enseignements, de vos sacrifices et de votre patience.

4.3. A mes parents

Pour leurs valeurs, leurs conseils et leur confiance, qui m'ont guidé et inspiré tout au long de ma vie.

4.4. A ma famille bien-aimée, la famille SANGARE

Je remercie l'ensemble des membres de la famille SANGARE, qui ont été le pilier de mon parcours depuis mes premiers pas jusqu'à ce jour. Votre amour, votre soutien indéfectible, vos encouragements constants et vos sacrifices ont constitué une source inépuisable de force, de motivation et de persévérance.

4.5. A mes frères et sœurs :

Makessa (Bijoux), Bourama (Boua), Awa, Soungalo (Bengai), Mariam (Mama), Ba-Issa, Mohamed, Youssouf,

Pour leur affection sincère, leur soutien indéfectible et leur présence constante, aussi bien dans les moments de joie que dans les périodes de doute ou de difficulté.

4.6. A la famille BERTHÉ : Siaka Berthé, Rokia Koné, Minata Fomba et leurs enfants (Abdoulaye, Souleymane, Adiaratou, Kadiatou, Zeinabou, Siaka Junior, Salif, et Bourama)

Je ne saurais trouver les mots justes pour vous exprimer toute ma reconnaissance. La bonté de vos cœurs et votre bienveillance constante resteront à jamais gravées dans mon esprit. Vous n'avez jamais cessé de croire en moi et en ce que je pouvais devenir.

À travers mes études et mon comportement, j'ai toujours souhaité être à la hauteur de vos attentes et vous rendre fiers. Puisse ce travail être pour vous un motif de fierté et de satisfaction, et que les liens qui nous unissent s'affermissent davantage avec le temps.

4.7. A Docteur Seriba Baba SANOGO

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour tout le soutien, l'encadrement et les conseils que vous m'avez apportés tout au long de mon parcours. Depuis ma deuxième année d'études, avoir l'honneur de me former et d'exercer à vos côtés a constitué une étape déterminante dans mon parcours académique et professionnel.

Au-delà de l'acquisition des compétences techniques et scientifiques, vous m'avez transmis des valeurs essentielles : la rigueur, l'éthique professionnelle, le sens du devoir et l'amour du travail bien fait. Votre patience, votre disponibilité et vos conseils avisés ont profondément contribué à mon épanouissement en tant que futur professionnel de santé.

Votre officine a été pour moi une véritable école de la pratique pharmaceutique, un lieu d'apprentissage, de responsabilisation et de confiance. Les années passées à vos côtés resteront gravées dans ma mémoire comme une période fondatrice de ma carrière.

Merci infiniment pour votre encadrement, votre générosité et la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ce parcours.

4.8. A Docteur Abdoulaye Rokia Traoré

Mes plus sincères remerciements pour vos encouragements constants, votre soutien moral et votre bienveillance tout au long de mon parcours académique et professionnel.

Vos conseils avisés, votre disponibilité et la confiance que vous m'avez accordée ont été pour moi une source permanente de motivation. Votre sens élevé de l'humanité, du professionnalisme et de l'excellence a largement contribué à renforcer mon engagement et ma détermination à mener ce travail à son terme.

Je vous exprime ici toute ma profonde gratitude et mon respect.

4.9. A Pr Mahamadou S SISSOKO

Je vous remercie pour votre sens du travail bien fait et votre rigueur. Votre grande disponibilité a rendu cette tâche plus facile et une grande opportunité d'apprentissage. Les mots ne sauraient suffire pour toute la reconnaissance que j'ai envers vous. Puisse le bon Dieu vous accorder une longue vie

4.10. A Pr Karim TRAORE

Merci pour toute l'aide que vous m'avez accordée. Votre simplicité et votre humanisme sont remarquables. Qu'Allah vous donne une longue vie !

4.11. A Docteur Mohamed TOURE

Merci pour vos apports inestimables à ce document. Qu'Allah vous récompense.

4.12.A Madani, Badara et Daouda,

La vie m'a offert en vous bien plus que de simples amis. Elle m'a appris, à travers votre présence constante, que « l'amitié n'est pas faite de paroles, mais d'actes, de loyauté silencieuse et de mains tendues quand tout devient lourd ».

Vous avez été là sans calcul, sans condition, partageant les doutes, les sacrifices et les espoirs. Votre fraternité m'a donné la force d'avancer, même lorsque le chemin semblait long. Ce travail porte la trace de votre soutien, de votre patience et de votre confiance.

Recevez ici ma gratitude sincère et mon respect le plus profond.

4.13. A mes camarades et ami(e)s : Malien, Abdoul Karim, Alhasane, Fatter, Salia, B20, N'golo, Idrissa, Kadi, Elvi, Solo, Cépélé, Abou,

Merci à vous pour la fraternité et tout l'amour que vous avez pour moi.

4.14. A tous les personnels de la pharmacie HEREMAKOND

Merci énormément à vous pour la confiance et l'opportunité que vous m'avez offerte pour apprendre à vos côtés.

4.15. A toute la 16ème Promotion du Numerus Clausus FAPH

Après plusieurs années passées ensemble, j'ai appris que la promotion est très sacrée. Votre entraide, votre solidarité et votre excellence font de vous la meilleure promotion de la faculté. Vous avez su maintenir le cap de l'excellence. Vous vous démarquez déjà dans la vie professionnelle et je prie Dieu qu'il nous aide tous dans nos projets futurs. Merci à vous.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Pr Sékou BAH

- Professeur titulaire de pharmacologie à la FAPH ;**
- Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- Chef du service de la pharmacie hospitalière au CHU du Point G;**
- Doyen de la Faculté de Pharmacie.**

Cher maître,

Vous nous honorez en acceptant de présider ce jury de thèse, malgré vos multiples occupations. C'est un privilège et un grand honneur pour nous. Vos qualités scientifiques et vos soucis pour la culture de l'excellence auprès de vos apprenants font de vous un maître exemplaire. Veuillez accepter, cher maître nos sentiments de reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Pr Karim TRAORE

- Docteur en pharmacie/USTTB;**
- Titulaire d'un master en pharmacologie;**
- Titulaire d'un PhD en pharmacologie;**
- Chercheur à l'unité d'Immuno-génétique du P-MRTC/ICER MALI;**
- Maitre de Conférences à la FAPH.**

Cher Maitre,

Votre disponibilité, votre bienveillance et votre implication malgré vos nombreuses responsabilités nous ont profondément marqués. Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Mohamed TOURE

- Doctorat en pharmacie ;**
- Pharmacien praticien au CHU point G ;**
- Assistant à la Faculté de Pharmacie.**

Cher Maitre,

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Votre disponibilité, votre dynamisme et votre expertise en pharmacie apportent une grande valeur à ce travail. Veuillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Mahamadou S SISSOKO

- ❑ Maître De recherche à la Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie (FMOS) et Faculté de pharmacie (FAPH) de Bamako;**
- ❑ Directeur adjoint du P-MRTC parasitologie/FAPH;**
- ❑ Coordinateur pédagogique du cours supérieur d’épidémiologie pour cadres supérieurs de la santé en Afrique;**

Cher Maître

Cette thèse porte indéniablement votre empreinte. Votre encadrement rigoureux, votre disponibilité constante et votre engagement tout au long de ce travail ont été déterminants.

La qualité de votre exigence scientifique, la justesse de votre esprit critique et la pertinence de vos orientations ont constitué pour nous des repères essentiels et ont profondément enrichi notre formation académique.

Veillez agréer, Cher Maître, l’expression de notre très haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre respect admiratif.

Sigle et Abréviation

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASACO : association de santé communautaire

AVC : accident vasculaire cérébral

CSCOM : centre de santé communautaire

CSREF : centre de santé de référence

COX : cyclooxygénase

CYP : cytochrome P450

EI : effet indésirable

EMA : agence européenne des médicaments

EVA : échelle visuelle analogue

EVN : échelle verbale numérique

EVS : échelle verbale simple

IASR : international association for the study of pain

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LP : libération prolongée

OMS : organisation mondiale de la santé

TENS : neurostimulation électrique transcutanée

TSO : traitement substitutifs aux opiacés

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique du paracétamol.....	27
Figure 2 : Mécanisme d'action des AINS.....	29
Figure 3 : Structure chimique du néfopam.....	31
Figure 4 : Métabolise de la codéine	32
Figure 5 : Nauclea latifolia, fruit et fleur	35
Figure 6 : Structure chimique du tramadol.....	35
Figure 7 : Mise en évidence du mécanisme an algésique des opioïdes	37
Figure 8 : Mise en évidence du métabolisme du Tramadol.....	40
Figure 9 : Répartition selon le sexe du patient	56
Figure 10 : Motif d'utilisation.....	58
Figure 11 : Formes pharmaceutiques prescrites.....	58
Figure 12 : Répartition en fonction des spécialités contenant du tramadol.....	60
Figure 13 : Répartition des ordonnances selon le profil du prescripteur	62

Liste des tableaux

Tableau I : Classification chimique des AINS	30
Tableau II : Localisation des récepteurs opioïdes	36
Tableau III : Répartition des métaboliseurs rapides au sein de la population mondiale	41
Tableau IV : Dérivés morphiniques	45
Tableau V : Répartition des patients selon la tranche d'âge	56
Tableau VI : Répartition des utilisateurs selon la profession	57
Tableau VII : Répartition de la dispensation du tramadol selon les officines	57
Tableau VIII : Répartition des antalgiques selon le palier	58
Tableau IX : Répartition des patients selon les effets secondaires ressentis	59
Tableau X : Utilisation du tramadol seul ou en association	59
Tableau XI : Dosage du tramadol	59
Tableau XII : Répartition des produits selon l'intervalle entre les prises	59
Tableau XIII : Répartition des cas d'utilisation selon la dose maximale journalière	60
Tableau XIV : Répartition des dispensateurs selon leur qualification	61
Tableau XV : Répartition des dispensateurs selon le mode de délivrance du tramadol dans les officines	61
Tableau XVI : Répartition des dispensateurs en fonction de leur connaissance sur le syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement avec le tramadol	61
Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon l'indication du nom du patient	62
Tableau XVIII : Répartition des ordonnances selon l'indication du nom du prescripteur	62
Tableau XIX : Répartition des ordonnances selon la présence du cachet du prescripteur	63
Tableau XX : Répartition selon la présence de la signature du prescripteur	63
Tableau XXI : Répartition selon l'indication de la date de prescription	63
Tableau XXII : Répartition selon la mention du statut renouvelable	63
Tableau XXIII : Répartition selon la connaissance du produit par le patient	64
Tableau XXIV : Répartition des patients selon la lecture de la notice du produit	64

Table d

es matières

I.	Introduction	18
II.	Objectifs	21
1.	Objectif général	21
2.	Objectifs spécifiques	21
III.	Généralités	23
1.	Rappel sur la douleur :	23
1.1.	Définition :	23
1.2.	Rôle :	23
1.3.	Origine et types :	23
2.	Notions de douleur aiguë et de douleur chronique :	24
2.1.	Douleur aiguë :	24
2.2.	Douleur chronique :	25
3.	Prise en charge de la douleur :	25
3.1.	Evaluation de l'intensité de la douleur :	25
3.2.	Choix du traitement antalgique :	26
4.	Le tramadol et les médicaments de la douleur :	27
4.1.	Les médicaments du palier I (ou non opioïdes) :	27
4.2.	Les médicaments du palier II (opioïdes faibles) :	32
4.2.3	Généralités sur le tramadol :	34
4.2.3.1	Définition :	34
4.2.3.2	Historique :	34
4.2.3.3	Etat naturel :	34
4.2.3.4	Structure chimique :	35
4.2.3.5	Propriétés physicochimiques :	35
4.2.3.6	Mécanisme d'action :	35
4.2.3.7	Pharmacocinétique :	38
4.2.3.8	Indications du tramadol :	41
4.2.3.9	Posologie du Tramadol chez l'adulte :	41
4.2.3.10	Contre-indication :	42
4.2.3.11	Effets secondaires :	43
4.2.3.12	Interactions médicamenteuses :	43
4.2.3.13	Aspects toxicologiques :	43
4.3.	Les médicaments du palier III (opioïdes forts) :	43
5	Les alternatives aux antalgiques dans le traitement de la douleur :	45

5.1.	Les médicaments non antalgiques :	45
5.2.	Les alternatives non médicamenteuses :	47
6	Règles de prescription médicale :	50
7	Règles de prescription des antalgiques :	50
8	Conditions de prescription et de délivrance du tramadol :	51
IV.	Méthodologie	53
1.	Lieu d'étude	53
2.	Type d'étude	53
3.	Période d'étude	53
4.	Taille de l'échantillon	53
5.	Echantillonnage :	54
6.	Déroulement de l'étude	54
7.	Gestion et analyse des données	54
8.	Considérations éthiques	54
V.	Résultats	56
1.	Résultats généraux :	56
1.1.	Données sociodémographiques :	56
1.2.	Lieux d'étude :	57
1.3.	Les paramètres pharmacologiques du tramadol :	58
2.	Evaluation de la dispensation :	61
3.	Conformité de l'ordonnance :	62
VI.	Commentaires et Discussion	66
VII.	Conclusion	70
VIII.	Recommandations	72
REFERENCES		73
ANNEXES		76
FICHE D'ENQUETE OFFICINALE		76
FICHE SIGNALÉTIQUE		80
IDENTIFICATION SHEET		81

INTRODUCTION

I. Introduction

L'association internationale pour l'étude de la douleur définit celle-ci comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux(1). Bien qu'elle soit désagréable, la douleur est essentielle pour la survie. La douleur serait à l'origine de près de deux tiers des consultations médicales selon INSERM (institut national de la santé et de la recherche médicale), véritable enjeu de santé publique(2).

L'utilisation élargie des médicaments opioïdes en tant qu'antalgiques a permis une nette amélioration dans la prise en charge de la douleur. Cependant, ces médicaments possèdent un fort potentiel de mésusage, d'abus et de dépendance. Le tramadol, souvent considéré comme un antalgique opioïde à moindre risque, a vu sa consommation augmenter de 68% entre 2006 et 2017 selon l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et semble à présent se stabiliser(3). Cette nette augmentation associée au retrait sur le marché du Diantalvic par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en mars 2011 ont conduit en 2017 le Tramadol à la première place dans le classement des antalgiques opioïdes les plus consommés.

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

L'augmentation de sa consommation associée aux notifications de mésusages toujours plus présentes, ont conduit à une modification de législation sur les durées de prescription du Tramadol. En effet, le 15 avril 2020, l'ANSM a réduit la durée maximale de prescription du Tramadol passant de douze à trois mois(4).

Pour faciliter et encadrer le traitement de la douleur, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a publié en 1980 une directive sur la prescription des médicaments opioïdes. Partant de ce constat, l'OMS a proposée en 1983 une classification hiérarchisée des médicaments antalgiques, connue sous le concept d'échelle antalgique, répartissant les traitements en trois paliers selon l'intensité de la douleur et la puissance des molécules :

- Palier I : antalgiques périphériques ;

- Palier II : antalgiques centraux faibles ;
- Palier III : antalgiques centraux puissants(5).

Il existe donc une large gamme de médicaments antalgiques pour traiter la douleur. Cependant ces médicaments ne sont pas dénués d'effets secondaires et sont parfois responsables d'intoxications aiguës et de dépendances potentielles.

Il est addictif, sédatif et potentiellement mortel en cas de surdose. Pourtant, le tramadol est trop souvent prescrit et perçu comme un médicament anodin, ce qui n'est absolument pas.

Sur le marché français, pas moins de 106 spécialités contiennent du tramadol. Ce nombre illustre l'engouement qui existe depuis une dizaine d'années pour cet antidouleur, commercialisé sous le nom de Contramal, Bioalgic, Ixprim et de nombreuses marques génériques. Malgré un usage massif, qui concerne plus de 5 millions de patients, les risques comme les précautions d'emploi de cet opioïde (de la même famille que la codéine et la morphine) sont encore trop ignorés. Un sondage mené par l'Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA) publié en 2022 montrait que 3 personnes sur 4 prenant du tramadol ne connaissent pas la dose maximale journalière (400mg). Et 9 personnes sur 10, soit la quasi-totalité d'entre elles, ignorent aussi le risque d'arrêt respiratoire lié à une surdose, alors que cet effet indésirable peut être mortel. Les résultats de cette enquête rappellent « la nécessité de mieux informer les patients », concluait l'OFMA(6).

À ce jour, peu de données locales sont disponibles sur les connaissances, les pratiques et les perceptions des professionnels exerçant dans les officines de pharmacie de la ville de Bougouni concernant le tramadol. Cette absence d'informations limite la mise en place de stratégies de formation continue, de sensibilisation et de régulation adaptées au contexte local. Il apparaît donc nécessaire de réaliser une étude visant à évaluer ces aspects afin de contribuer à l'amélioration de l'usage rationnel du tramadol et à la sécurité des patients.

OBJECTIFS

II. Objectifs

1. Objectif général

Évaluer les connaissances, les pratiques et les perceptions relatives au tramadol chez les patients et les professionnels exerçant dans les officines de pharmacie de la ville de Bougouni.

2. Objectifs spécifiques

- Décrire le profil sociodémographique des patients et les personnels des officines de pharmacie de la ville de Bougouni ;
- Déterminer le niveau de connaissances des patients et les professionnels de pharmacie sur le tramadol ;
- Décrire les pratiques de dispensation du tramadol dans les officines de pharmacie de la ville de Bougouni ;
- Décrire les perceptions des professionnels de pharmacie concernant les risques, l'abus, la dépendance et la réglementation du tramadol.

GENERALITES

III. Généralités

1. Rappel sur la douleur :

1.1. Définition :

La douleur est définie comme étant une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle selon l'Association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain (IASP))(2).

1.2. Rôle :

La douleur constitue un mécanisme de défense de l'organisme. En effet, la douleur est un symptôme d'une maladie ; il s'agit d'un signal d'alarme pour l'organisme en vue de l'informer d'un danger pour son intégrité. Elle a ainsi un rôle protecteur (douleur aiguë).

1.3. Origine et types :

La douleur peut avoir des origines variées parfois difficiles à identifier. On peut cependant distinguer plusieurs types de douleurs selon l'origine et les mécanismes neurophysiologiques.

1.3.1. La douleur nociceptive :

Elle résulte d'une stimulation excessive des récepteurs nociceptifs périphériques en réponse à une lésion tissulaire, une inflammation ou une stimulation mécanique, thermique ou chimique (par exemple, la douleur provoquée par une brûlure). Trois (3) groupes fonctionnels dans l'organisme peuvent être soumis à ce type de douleur : les tissus cutanés, les viscères et les tissus somatiques profonds (muscle, squelette). Un message est envoyé au cerveau pour l'alerter de cette agression.

1.3.2. La douleur neurogène (ou neuropathique) :

Il s'agit d'une douleur consécutive à une lésion nerveuse (système nerveux périphérique ou central), ancienne ou récente. Il peut s'agir par exemple d'une sciatique due à une hernie discale. Il en résulte une modification de l'excitabilité des neurones des relais spinaux et supra spinaux qui deviennent hyperactifs. La douleur ressentie peut être continue, à type de brûlure ou de torsion, auxquelles s'associe une composante paroxystique en « décharges électriques » perçues par le patient. La topographie est systématisée au territoire d'innervation sensitif dont dépend la structure nerveuse lésée. Des dysesthésies, des paresthésies, une allodynie, une anesthésie locale ou à l'inverse une hyperalgésie peut également être présentes dans le territoire atteint ou

le territoire voisin. La douleur neurogène est beaucoup plus variable dans le temps que la douleur nociceptive. Elle peut être perçue en l'absence de toute stimulation ou lors d'une stimulation habituellement non allogène (allodynie). L'efficacité des antalgiques est moindre dans ce type de douleur. Elle est plus sensible aux antidépresseurs et aux anticonvulsivants.

1.3.3. La douleur psychogène :

Il s'agit d'une douleur d'origine psychologique (deuil, dépression, traumatisme, etc.). Cette douleur est supposée provenir d'un « dysfonctionnement neuropsychique » et peut nécessiter l'aide d'un psychiatre ou d'un psychologue pour sa prise en charge.

1.3.4. Autres types de douleur :

➤ La douleur d'origine mixte :

Elle associe les deux composantes précédemment décrites. Une même lésion pouvant être à l'origine d'une lésion tissulaire provoquant un excès de nociception périphérique, ainsi que d'une lésion nerveuse à l'origine d'une douleur neuropathique (cas des douleurs néoplasiques par exemple).

➤ Les syndromes douloureux régionaux complexes :

Il s'agit de syndromes complexes associant des douleurs d'origine mixte (nociceptive et neuropathique) entretenues par un dysfonctionnement du système nerveux sympathique par hyperactivité réflexe. L'algodystrophie en est un exemple(7).

1.3.5. Les douleurs nociplastiques :

Définies plus récemment, sont liées à des altérations de la nociception (c'est-à-dire du système de détection de la douleur) dans lesquelles aucune lésion n'est retrouvée. Elles pourraient reposer sur une modification des systèmes de contrôle et de modulation de la douleur. On les rencontre notamment chez des patients atteints de fibromyalgie, de troubles fonctionnels intestinaux ou dans certaines céphalées chroniques(2).

2. Notions de douleur aiguë et de douleur chronique :

2.1. Douleur aiguë :

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

2.2. Douleur chronique :

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

3. Prise en charge de la douleur :

La douleur représente, avec la fièvre et la fatigue, un motif très fréquent de consultation médicale. Sa prise en charge est un véritable enjeu de santé publique, un critère de qualité et d'évolution de notre système de santé. Tout médecin doit être en mesure de comprendre la douleur d'un patient, l'identifier, l'évaluer et apporter une thérapeutique adaptée afin de soulager le patient.

L'évaluation globale de la douleur ressentie par le patient est une démarche préalable indispensable à sa prise en charge. Plusieurs recommandations sur l'évaluation et la prise en charge de la douleur sont disponibles dans la littérature.

3.1. Evaluation de l'intensité de la douleur :

Bien que la douleur soit difficilement mesurable de manière objective à cause de la variabilité interindividuelle de son ressenti, plusieurs outils permettent de mesurer son intensité et de suivre son évolution. On distingue deux modes d'évaluation :

- **L'auto-évaluation** où le patient, capable de communiquer, évalue lui-même l'intensité ou les caractéristiques de sa douleur.
- **L'hétéro évaluation** où le personnel soignant évalue la douleur chez un patient incapable de communiquer ou chez les enfants de moins de 4 ans.

L'évaluation de la douleur doit privilégier l'auto-évaluation chaque fois que cela est possible et son interprétation ne peut être qu'intra-individuelle et non interindividuelle.

❖ L'auto-évaluation :

Il existe schématiquement deux types d'échelles d'auto-évaluation.

- **Les échelles unidimensionnelles** : Elles évaluent l'intensité globale de la douleur, réalisée par le patient en auto-évaluation, et sont adaptées pour les douleurs aiguës.
- **Echelle verbale simple (EVS)** : Elle est constituée de 4 ou 5 catégories ordonnées de descripteurs de la douleur ressentie (douleur absente, faible, modérée, intense et extrêmement intense).

- **Echelle verbale numérique (EVN)** : Le patient donne une note de 0 à 10 (ou 100). La note 0 définit une douleur absente et la note 10 une douleur maximale imaginable. Un score de 1 à 3 correspond à une douleur faible, de 4 à 6 à une douleur modérée et de 7 à 10 à une douleur intense.
- **Echelle visuelle analogique (EVA)** : Elle se présente sous la forme d'une ligne horizontale de 100mm. L'extrémité gauche définit une douleur absente et l'extrémité droite une douleur maximale imaginable. Le patient identifie sa douleur par un curseur ou une croix entre les deux extrémités.
- **Les échelles multidimensionnelles** : Elles apprécient quantitativement et qualitativement différents aspects de la douleur. Ces échelles évaluent la globalité de l'expression douloureuse mais également ses dimensions sensorielles et affectives ainsi que son retentissement sur la qualité de vie du patient. Elles sont plus souvent adaptées pour l'évaluation des douleurs chroniques(8).

3.2. Choix du traitement antalgique :

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

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

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

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

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

4. Le tramadol et les médicaments de la douleur :

4.1. Les médicaments du palier I (ou non opioïdes) :

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

4.1.1. Paracétamol :

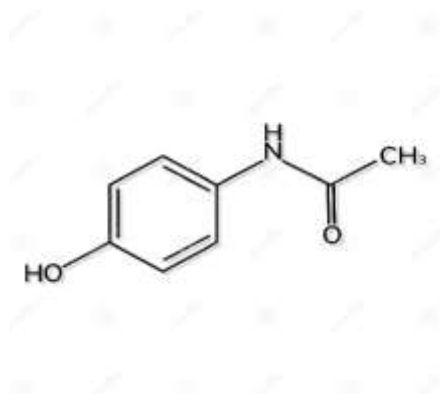


Figure 1 : structure chimique du paracétamol

Le paracétamol (ou Acétaminophène) est l'antalgique le plus utilisé en France. Avec 422 millions de boîtes vendues en moyenne chaque année et une consommation qui a augmenté de 53 % sur les dix dernières années. Environ deux cents médicaments sur le marché contiennent du paracétamol, qu'il soit utilisé seul ou en association(9). Certaines spécialités médicamenteuses nécessitent une ordonnance lorsqu'elles sont associées avec un antalgique de palier II ou III.

Cependant son mécanisme d'action reste peu connu, on suppose qu'il possède une action à la fois périphérique et centrale, avec notamment une action inhibitrice sur les COX 3 qui reste encore un peu floue aujourd'hui. On lui attribue également une interaction possible avec les récepteurs aux cannabinoïdes(10).

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

Il faut cependant être vigilant lors de son utilisation car de nombreuses spécialités contiennent du paracétamol et leur utilisation concomitante peut entraîner un surdosage causant de graves lésions hépatiques ; le mésusage du paracétamol étant la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse(11).

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

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

4.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) :

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

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

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

a. Cibles :

A l'échelle cellulaire, différents stimuli mécaniques ou bien chimiques activent les phospholipases A2, ce qui va entraîner une transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier sera alors métabolisé en thromboxane A2 (responsable de l'agrégation plaquettaire) et en prostaglandines par une enzyme nommée COX (cyclooxygénase)(12).

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

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

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

b. Mécanisme d'action :

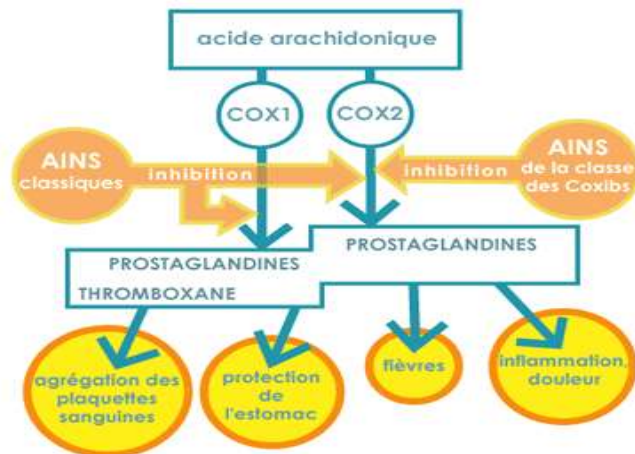


Figure 2 : Mécanisme d'action des AINS

c. Classification des AINS :

Plusieurs classifications sont possibles au sein de cette classe thérapeutique:

On peut les classer en fonction de leur famille chimique, caractérisée par leur noyau de base.

Une deuxième classification repose sur leur sélectivité sur les différentes COX.

❖ **Classification chimique :**

Tableau I : Classification chimique des AINS

Famille chimique	DCI
Salicylés	Aspirine
Arylpropioniques	Ibuprofène Naproxène Kétoprofène
Aryl-acétiques	Diclofénac Acéclofénac Indométacine
Oxicams	Piroxicam Meloxicam
Fénamates	Acide niflumique Acide méfénamique
Coxibs	Celécoxib Parécoxib

❖ **Classification selon la sélectivité enzymatique :**

La sélectivité des AINS définit leur capacité à inhiber préférentiellement l'enzyme COX-2 (responsable de l'inflammation) plutôt que la COX-1 (protectrice digestive/rénale)(13).

On distingue :

➤ **Les AINS non sélectifs (Inhibition COX 1 et 2) :**

Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique. La plupart de ces molécules sont petites et peu encombrées sur le plan stérique, ce qui leur permet de s'adapter aussi bien sur le site actif de la COX1 que de la COX2. Ex : Ibuprofène, Indométacine, Diclofénac, Naproxène...

➤ **Les AINS sélectif (Inhibition COX 2) :**

Les Coxibs sont dit inhibiteurs « sélectifs » de la COX2. Ils ont été présentés comme une nouvelle classe d'AINS sans effets indésirables gastriques. Ex : Célecoxib, Etoricoxib, Parécoxib...

○ **Effets indésirables :**

Les AINS peuvent causer des maux de tête ou des vertiges, ainsi que de multiples effets indésirables digestifs (nausées, brûlures d'estomac, ulcère, voire hémorragie du tube digestif, des réactions allergiques en particulier cutanée et asthmatique, ainsi que des insuffisances rénales dans de rares cas). Pour limiter l'apparition possible de ces effets indésirables, il est conseillé d'utiliser ces molécules pour une durée qui soit la plus courte possible en utilisant la dose minimale efficace. Ceci est d'autant plus important chez la personne de plus de 65 ans chez qui ces effets indésirables sont à la fois plus graves et plus fréquents(12).

4.1.3. Le Néfopam :

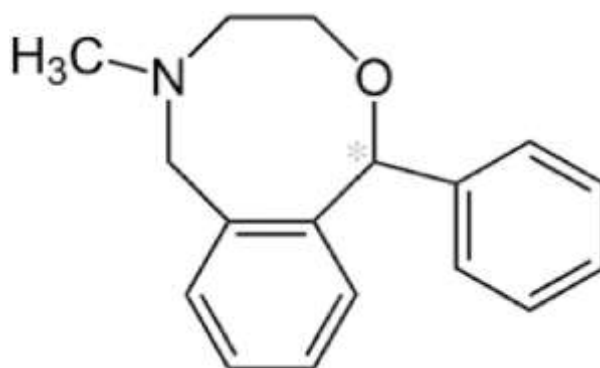


Figure 3 : structure chimique du néfopam

Le néfopam appartient à la classe des benzoxazocines. Il possède une structure proche de l'orphénadrine (anti-parkinsonien) et de la diphénhydramine (antihistaminique). C'est un antalgique de palier I qui n'est considéré ni comme un opiacé ni comme un AINS. Il est dépourvu d'activité anti-inflammatoire et antipyrétique. Son indication concerne le traitement de la douleur aiguë, notamment les douleurs postopératoires. Il n'est pas indiqué pour le traitement de douleurs chroniques.

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

Il est très hautement métabolisé, en grande partie par déméthylation. Il possède trois métabolites majeurs, dont le déméthyl-néfopam qui serait responsable de l'action antalgique au niveau central. Il est commercialisé en France sous la forme injectable intraveineuse et intramusculaire. La posologie usuelle est de 20 mg toutes les 4 heures sans jamais dépasser la dose de 120 mg par jour. Cependant, ces ampoules sont très souvent détournées de leur usage premier en étant utilisées « sur un sucre » par voie sublinguale, on parle de prescription dite hors AMM.

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

D'autres effets indésirables sont observés comme des hallucinations et des convulsions qui peuvent surtout apparaître lors d'un surdosage(14).

4.2. Les médicaments du palier II (opioïdes faibles) :

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

4.2.1. La codéine :

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

a. Mécanisme d'action :

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

Cependant, la codéine possède une faible affinité pour ces récepteurs. Son efficacité découle de sa métabolisation en morphine (environ 10%), responsable de l'action analgésique. La codéine est donc ce qu'on appelle une prodrogue. C'est à dire une molécule qui nécessite une biotransformation libérant ainsi le principe actif responsable de l'effet pharmacologique recherché(15).

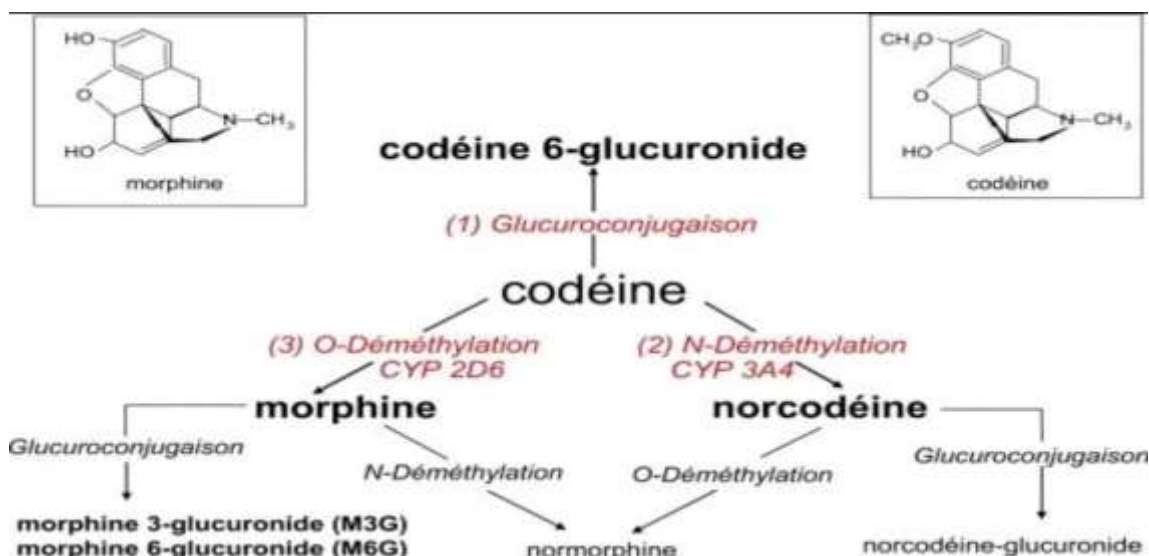


Figure 4 : Métabolisme de la codéine

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

b. Posologie de la codéine :

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

c. Principaux effets indésirables :

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

- Somnolence, sédation, confusion chez les personnes âgées
- Myosis
- Dépression respiratoire
- Vertiges, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire(16).

4.2.2. La poudre d'opium :

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

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

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

La posologie maximale de ces spécialités dépend en grande partie du paracétamol qui ne doit pas dépasser 4 grammes pour 24 heures. Il faut donc être très vigilant lors de la prise de paracétamol en complément de ces traitements car cela expose à un risque de surdosage. Les effets indésirables sont majoritairement causés par la poudre d'opium, on peut notamment citer la somnolence, nausées, vomissements, constipation...(17)

4.2.3 Généralités sur le tramadol :

4.2.3.1 Définition :

Le tramadol est un produit médicamenteux qui possède des propriétés antalgiques assez puissantes, avec une action proche de la morphine, pouvant provoquer des hallucinations et de l'euphorie. Il fait partie des antalgiques du palier 2 selon la classification de l'OMS.

4.2.3.2 Historique :

Ce médicament a été synthétisé dans un premier temps par Kurt Flick, un chimiste allemand travaillant pour le groupement pharmaceutique Grünenthal en 1962. Il a découvert cette molécule en modifiant la structure chimique de la codéine dans le but d'obtenir un antitussif. Son objectif était de synthétiser un produit dépourvu des effets secondaires des médicaments opioïdes.

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

Des années plus tard, Ernst-Günter Schenck reprend les recherches sur le Tramadol qui vont aboutir à sa commercialisation en 1977 sous le nom de Tramal(18).

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

4.2.3.3 Etat naturel :

En 2013, une équipe française a identifié le tramadol à l'état naturel dans les racines d'un pêcher africain (*Nauclea latifolia*, figure 5), à la concentration de 0,4%. Pour la première fois, un médicament de synthèse est découvert dans une source végétale à des concentrations cliniquement significatives. Les auteurs considèrent que 20 g de plante contiennent l'équivalent d'une pilule de tramadol, sans en préciser le dosage(19).



Figure 5 : *Nauclea latifolia*, fruit et fleur

4.2.3.4 Structure chimique :

Sa formule chimique est (1*S*, 2*R**S*) -2-[(diméthylamino)-méthyl] -1-(3 méthoxyphényl) cyclohexanol HCl (figure 6). Sa formule brute est C₁₆H₂₅N₀₂. HCl

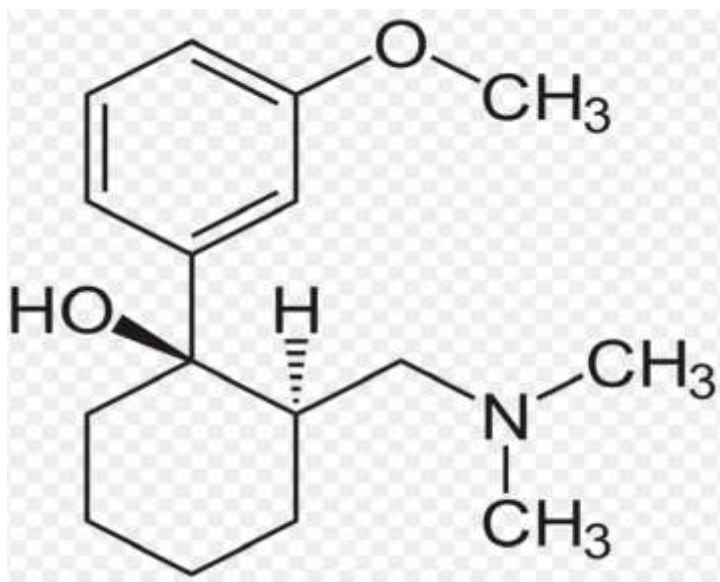


Figure 6 : Structure chimique du tramadol

4.2.3.5 Propriétés physicochimiques :

Le tramadol a l'aspect d'une poudre cristalline blanche. Il est pratiquement inodore et a un goût amer. C'est une base faible avec un pKa de 9,41. Le Tramadol est une molécule racémique qui possède des mécanismes d'actions différents d'un isomère à l'autre.

4.2.3.6 Mécanisme d'action :

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

- La forme lévogyre inhibe la recapture de la noradrénaline.

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

4.2.3.6.1 Action sur les récepteurs opioïdes :

On dénombre trois familles de récepteurs des opiacés, les récepteurs mu (μ), kappa (κ) et delta (δ) qui sont localisés dans différentes zones du système nerveux central.

Ils ont été découverts en 1973 et mis en évidence en utilisant de la morphine radioactive.

Tableau II : Localisation des récepteurs opioïdes

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

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

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

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

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

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

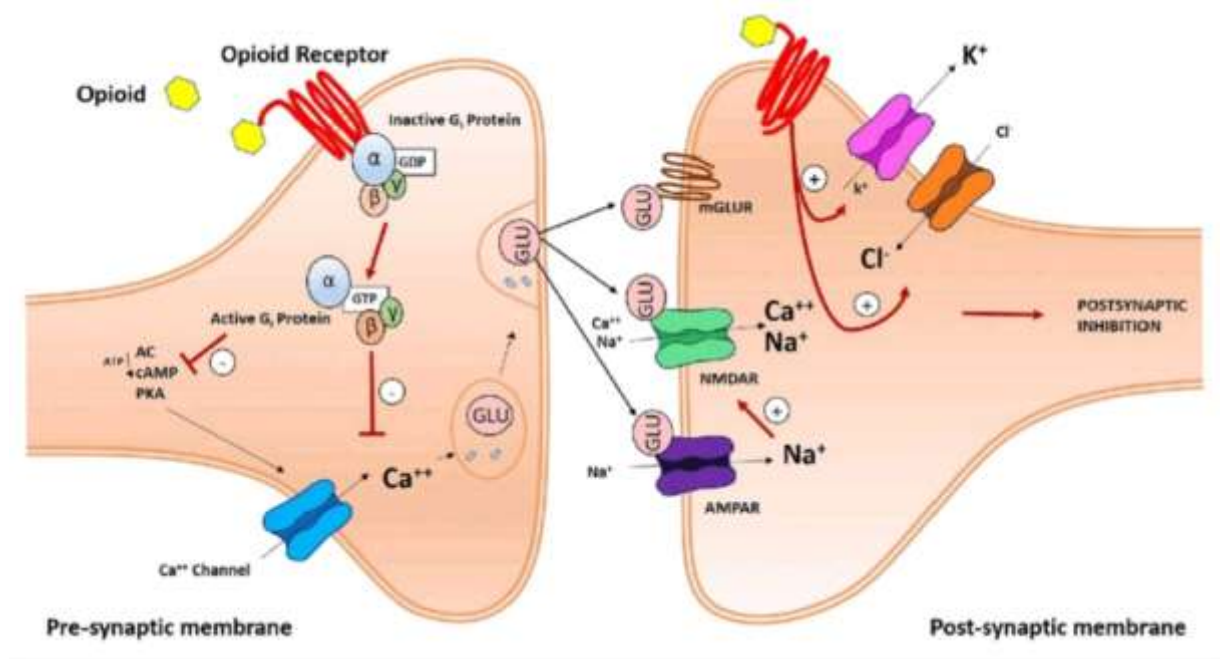


Figure 7 : Mise en évidence du mécanisme analgésique des opioïdes

L'affinité du Tramadol pour les récepteurs opioïdes μ est environ 10 fois inférieure à celle de la codéine et 6000 fois inférieure à celle de la morphine, affinité qui, à elle seule, ne semble pas suffisante pour contribuer à l'action analgésique du Tramadol(20).

4.2.3.6.2 Action sur la sérotonine et la noradrénaline :

En plus de ses actions sur les récepteurs opioïdes, le tramadol inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine. Ces neurotransmetteurs sont notamment impliqués dans les effets anti nociceptifs des voies inhibitrices descendantes du système nerveux central. En effet l'inhibition de recapture de la noradrénaline entraîne des effets analgésiques, principalement par l'intermédiaire des récepteurs α_2 -adrénergiques dans la corne dorsale de la moelle épinière. Ces récepteurs sont couplés à la protéine G inhibitrice, qui, après une cascade de réaction en chaine, vont inhiber la libération de neurotransmetteurs excitateurs. Dans le même temps,

l'ouverture des canaux potassiques va entraîner une baisse d'excitabilité en post synaptique par une hyperpolarisation.

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

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

La sérotonine et la noradrénaline possèdent également un impact sur le système inhibiteur descendant qui est mobilisé lorsque la douleur atteint le cerveau. En effet, les projections sérotoninergiques descendantes vers la corne dorsale de la moelle épinière exercent des effets inhibiteurs et facilitateurs sur la douleur(21).

4.2.3.7 Pharmacocinétique :

4.2.3.7.1 Absorption :

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

Les concentrations maximales (C_{max}) sont atteintes en 1,2 heures après administration orale de gouttes et environ 1,7 heures pour des gélules. Après une dose orale unique de 100 mg, la C_{max} est d'environ 300 µg/L. La concentration plasmatique ainsi que l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) augmentent de manière linéaire sur la plage de doses de 50 à 400 mg(22).

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

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

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

4.2.3.7.2 Distribution :

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

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

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

4.2.3.7.3 Métabolisme :

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

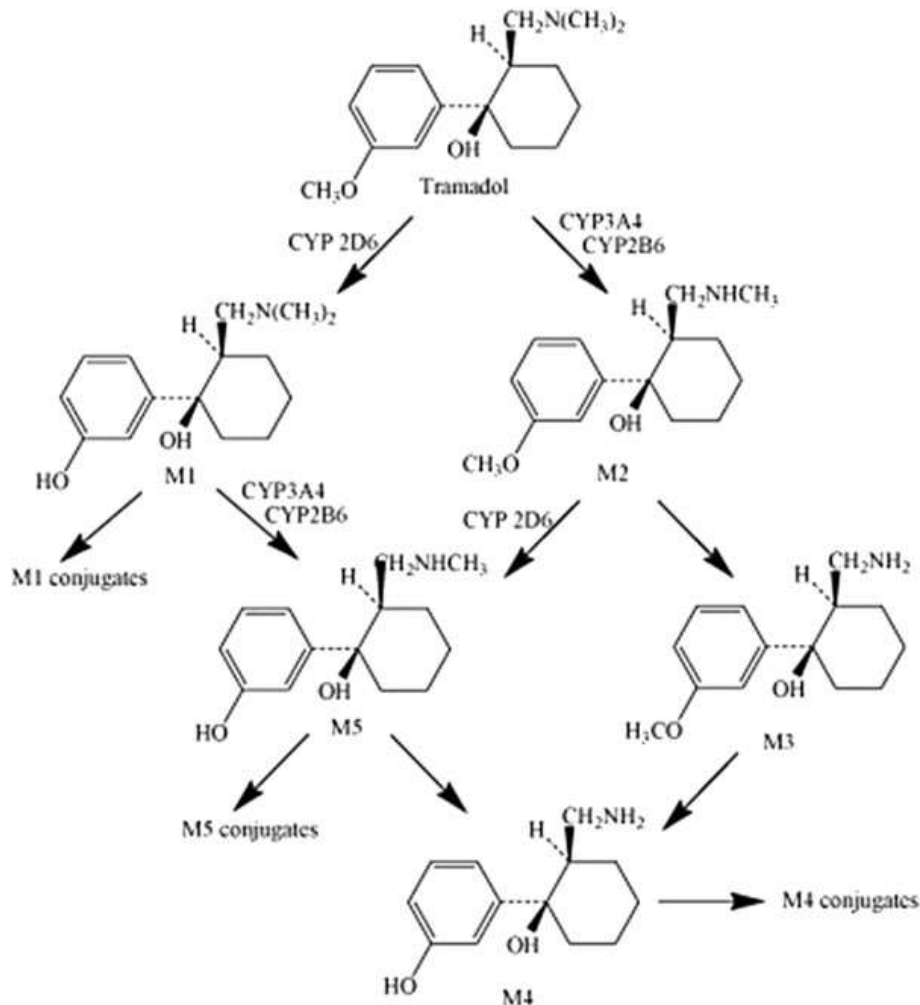


Figure 8 : Mise en évidence du métabolisme du Tramadol.

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

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

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

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

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 %

4.2.3.7.4 Elimination :

La demi-vie du Tramadol est d'environ 5 à 7 heures chez le volontaire sain. Celle du métabolite M1 est légèrement supérieure (de l'ordre de 6 à 8 heures). Le tramadol et ses métabolites sont principalement excrétés par les reins (environ 95 %). Une faible quantité est éliminée dans les fèces, qui a été mise en évidence par l'activité résiduelle d'une dose radiomarquée de tramadol. L'évolution des concentrations sériques exclue une élimination biliaire ainsi qu'une recirculation entero-hépatique(23).

4.2.3.8 Indications du tramadol :

Le tramadol est indiqué dans le traitement des douleurs dites modérées à intenses de l'adulte (palier 2 de la classification de l'OMS). Sa prescription se fait sur ordonnance simple.

Il peut être prescrit pour soulager des douleurs liées à plusieurs types d'affections :

- Des douleurs aiguës ;
- Des douleurs chroniques d'intensité moyenne à forte ;
- Des douleurs neuropathiques ;
- Des douleurs post-opératoires ;
- Des douleurs liées à des rhumatismes (dans ce cas, il est souvent associé à un autre antalgique comme le paracétamol) ;
- Les douleurs provoquées par la fibromyalgie ;

Les douleurs liées à un traumatisme ou un cancer(24).

4.2.3.9 Posologie du Tramadol chez l'adulte :

Comme tout traitement visant à agir contre la douleur, il est nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'intensité de la douleur mais également en fonction de la sensibilité personnelle

à la douleur. Il faut trouver la dose minimale qui permet de soulager le patient. La posologie usuelle du Tramadol est comprise entre 1 et 2 mg/kg par prise. La dose maximale sur 24 heures ne doit pas dépasser 400 mg selon les recommandations du Vidal.

4.2.3.9.1 Posologie en cas de douleurs aiguës :

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

4.2.3.9.2 Posologie en cas de douleurs chroniques :

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

4.2.3.9.3 Posologie pour les formes LP :

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

4.2.3.9.4 Adaptations de posologie :

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

- Le patient de plus de 75 ans chez qui il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises (9 heures).
- Le patient souffrant d'insuffisance hépatique, où il faut réduire la dose unitaire de moitié ou augmenter l'intervalle de prise à 12 heures.
- Le patient souffrant d'insuffisance rénale, chez qui il est nécessaire d'augmenter de 2 l'intervalle de prise pour une créance de la créatinine <30 ml/min. Si la créance de la créatinine est <10 mL/min la prise de Tramadol n'est pas recommandée(25).

4.2.3.10 Contre-indication :

Les contre-indications du tramadol sont nombreuses :

- Hypersensibilité connue au tramadol
- Intoxications aiguës ou surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques opioïdes...),
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (pour certaines formes de libération Prolongé LP)
- Insuffisance respiratoire sévère
- Épilepsie non contrôlée par un traitement

- Allaitement si un traitement au long cours (plus de deux ou 3 jours) est nécessaire,
- Association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide), IMAO sélectifs A, IMAO sélectifs B, au linézolide
- Enfant de moins de 15 ans en France pour la forme LI (moins de 12 ans pour la forme de libération prolongé LP).

4.2.3.11 Effets secondaires :

Les effets secondaires sont fréquemment des nausées, des vomissements, des vertiges, la somnolence, la sécheresse de la bouche, un malaise, une sédation.

Les autres effets indésirables rares sont : hallucination, euphorie, troubles visuels, difficultés à uriner, tachycardie, réaction allergique.

La survenue de dépression respiratoire est exceptionnelle, sauf chez l'insuffisant rénal sévère.

4.2.3.12 Interactions médicamenteuses :

Le tramadol peut interagir avec certaines molécules. Son association est contre-indiquée avec les molécules telles que : IMAO (Inhibiteur de monoamine oxydase), linézolide (respecter un intervalle de 15 jours avec le tramadol), naltrexone, buprénorphine, nalbuphine, pentazocine.

L'association du tramadol avec l'alcool, la carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques est déconseillée.

À prendre en compte : en cas d'association avec les ISRS (Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine), IRSNA (Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) : risque de syndrome sérotoninergique.

4.2.3.13 Aspects toxicologiques :

Les signes de surdosage sont : myosis, vomissements, collapsus cardio-vasculaire, dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, coma et convulsions. Le traitement nécessite alors une réanimation médicale avec contrôle des fonctions respiratoire et circulatoire. La naloxone peut être utilisée en cas de dépression respiratoire, sous couvert d'un contrôle des fonctions respiratoires. Le diazépam peut être utilisé en cas de convulsions. Le tramadol est peu ou pas dialysable (33).

4.3. Les médicaments du palier III (opioïdes forts) :

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

4.3.1. La morphine :

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

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

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

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

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

4.3.2. Dérivés morphiniques :

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

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

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

Dérivés morphiniques

Tableau IV : Dérivés morphiniques

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

4.3.3. Principaux effets indésirables de la morphine et ses dérivés :

Les principaux effets secondaires au sein de la famille de la morphine et de ses dérivés sont la constipation, la nausée, les vomissements, la sécheresse de la bouche, le risque de dépendance, l'apparition d'un syndrome de sevrage, la dépression respiratoire(27).

5 Les alternatives aux antalgiques dans le traitement de la douleur :

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

5.1. Les médicaments non antalgiques :

Le traitement de la douleur ne repose pas uniquement sur les traitements antalgiques. D'autres classes médicamenteuses peuvent ainsi être utilisées pour traiter certaines douleurs. En général, les classes médicamenteuses présentées ci-dessous sont utilisées avec des indications bien précises et traitent un type de douleurs bien spécifique.

5.1.1. Les antispasmodiques :

Les **antispasmodiques** sont des médicaments destinés à traiter les spasmes, principalement digestifs ou génito-urinaires, dans le ventre et le bas-ventre. Les spasmes sont des contractions intenses, brutales de la musculature dite involontaire ou lisse (les muscles que l'on ne contrôle pas par la volonté). Ce type de musculature permet, par exemple, la progression du bol alimentaire dans nos intestins. On la retrouve également le long des uretères. Les

antispasmodiques sont également indiqués dans le cas des **douleurs de l'utérus**, notamment durant les règles. Le médicament antispasmodique doit toujours être pris dans une durée limitée dans le temps.

Il y a deux grandes classes d'antispasmodiques : les médicaments **anticholinergiques** et les médicaments **antispasmodiques musculotropes**.

a. Les médicaments antispasmodiques anticholinergiques :

Ils agissent au niveau nerveux en bloquant les récepteurs de l'acétylcholine, neurotransmetteur du système parasympathique.

En bloquant l'action de l'acétylcholine au niveau des synapses, le médicament antispasmodique bloque le passage de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre et donc l'action du système parasympathique.

La musculature lisse ou involontaire est sous la dépendance du système parasympathique et un blocage de celui-ci entraîne un relâchement des muscles et une levée du spasme, d'où l'effet des médicaments antispasmodiques sur les douleurs gastriques.

Malheureusement, ces produits antispasmodiques qui sont très efficaces, comportent aussi un grand nombre d'effets indésirables et secondaires.

b. Les médicaments antispasmodiques musculotropes :

Le traitement par médicaments antispasmodiques musculotropes ont moins d'effets secondaires que les antispasmodiques cholinergiques, car ils agissent directement **au niveau des muscles** pour favoriser leur relâchement et lever le spasme. Les principaux représentants des médicaments antispasmodiques cholinergiques sont la papavérine et le phloroglucinol(28).

5.1.2. Les décontractants musculaires :

Ces molécules également appelées « myorelaxants » sont en général prescrites sur de courtes périodes, dans le traitement d'appoint des douleurs associées à des contractures musculaires. En effet la décontraction du muscle contribue à lutter contre la douleur. Beaucoup de médicaments de cette famille ont été retiré du marché ces dernières années, à cause d'effets indésirables pouvant être graves ou à cause d'un risque d'abus et de dépendance. C'est le cas pour la méphésésine et le tétrazépam.

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

- Le méthocarbamol, un myorelaxant d'action centrale.

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

5.2. Les alternatives non médicamenteuses :

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

5.2.1. La kinésithérapie :

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

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

Ceci va permettre une amélioration de la qualité de vie du patient, favorisant souvent dans le même temps une réinsertion sociale et professionnelle. Cette technique repose en grande partie sur le massage dont les actions antalgiques dépendent des techniques utilisées. On lui reconnaît de nombreux effets mécaniques locaux notamment :

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

L'effet psychologique associé au contact manuel sur les zones douloureuses ou adjacentes à celles-ci joue également un rôle sur le plan psychique du patient. Cependant, il ne faut pas réduire la prise en charge exclusivement à des massages, car cela risque de renforcer l'aspect passif du patient et ne permet quasiment aucun progrès fonctionnel. En effet, en parallèle des massages, le travail du kinésithérapeute repose sur un travail rééducatif composé de plusieurs facettes : l'entraînement à l'effort, des éléments d'ergothérapie ainsi qu'un travail de souplesse. Cela permet au patient d'être actif et de s'investir dans sa prise en charge(29).

5.2.2. La neurostimulation électrique transcutanée ou le TENS :

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

Deux approches existent lors de l'utilisation du TENS :

- Un mode dit « conventionnel », qui se caractérise par l'utilisation d'une fréquence élevée (comprise entre 50 et 100 Hz) associée à une faible intensité. Cela n'engendre pas de douleur pour le patient, seulement une sensation de fourmillements ou de picotements. Cette approche repose sur la théorie du « gate control », un soulagement de la douleur par diminution d'information nociceptive capable de rejoindre les structures centrales. Cette technique est utilisée notamment pour les névralgies, les douleurs du membre fantôme et les douleurs cicatricielles.
- Un mode dit « acupuncture like » qui correspond à une fréquence faible comprise entre 2 et 4 Hz associée à une forte intensité. Cela provoque des secousses musculaires associées à une douleur qui doit rester tolérable pour le patient. Le principe repose sur la libération d'opioïdes endogènes en réponse à un stimulus nocif. Cela entraînant une diminution de la nociception du patient. Cette technique est utilisée notamment pour les douleurs où la composante musculaire est notable(30).

5.2.3. La Cryothérapie :

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

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

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

Cette technique est la plupart du temps utilisée localement à l'aide de poche de froid ou bien d'un système faisant circuler de l'eau glacée en continue. Cependant, il existe également des traitements de cryothérapie sur corps entier, réalisés sous contrôle médical. Ces méthodes exposent le corps à des températures de -120 degrés pour une durée de quelques minutes(31).

5.2.4. La thermothérapie :

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

On agit ici sur la congestion des muscles « profonds » pour diminuer l'inflammation et la douleur. L'effet optimal serait obtenu pour une température des tissus cutanés comprise entre 40 et 45 degrés(32).

5.2.5. L'acupuncture :

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

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

5.2.6. L'hypnose :

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

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

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

L'analgésie hypnotique ne supprime pas les symptômes de la douleur mais permet une modification sur l'interprétation du stimulus nociceptif. L'hypnose aide le patient à gérer sa douleur d'une façon nouvelle, permettant d'influer directement sur sa qualité de vie(33).

6 Règles de prescription médicale :

Selon l'article 26 du code de déontologie médicale du Mali, les prescriptions et actes sont limités au nécessaire compatible avec la qualité et l'efficacité des soins, sans préjudice du devoir d'assistance morale envers le malade.

L'ordonnance est rédigée par le médecin après l'interrogatoire et l'examen clinique du malade. Une ordonnance doit être lisible (ou mieux tapée), datée et signée.

Elle doit comporter les informations suivantes :

- Identification du prescripteur : nom, adresse, qualité
- Identification du malade : nom, prénom, âge, sexe, taille, et poids
- Caractéristiques du ou des médicaments : dénomination, forme, posologie, mode d'emploi, c'est-à-dire la quantité prescrite ou la durée du traitement.
- Mention telle que « à renouveler » ou « à ne pas renouveler »
- La signature apposée immédiatement en dessous de la dernière ligne de façon à ne pas laisser d'espace résiduel.
- La date, le cachet ou le tampon de la structure, de l'établissement ou simplement du prescripteur.

Au Mali, les seules indications qu'un médecin ou chirurgien-dentiste est autorisé à mentionner sur ses feuilles d'ordonnance ou dans un annuaire sont :

- Celles pouvant faciliter ses relations avec ses malades, notamment le numéro de téléphone, l'adresse,
- La qualification qui lui aura été reconnue lors de son inscription à l'ordre national des médecins et approuvée par le Ministère chargé de la santé publique,
- Les titres et fonctions reconnus par la république du Mali (article 12 du code de déontologie médicale du Mali)(34).

7 Règles de prescription des antalgiques :

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a proposé une stratégie dont les points essentiels sont les suivants :

- Prescription par voie orale : facile pour le patient, non invasive, efficace et la moins onéreuse

- Prescription à horaire fixe et non pas à la demande : en tenant compte de la durée d'action des produits.
- Prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux.
- Prescription personnalisée : en fonction de l'âge, des antécédents, des interférences médicamenteuses. La prescription doit se faire à posologie adaptée à l'état du patient, en tenant compte des principaux effets secondaires.
- Prescription ne négligeant aucun détail : impliquant une parfaite connaissance du patient et de son dossier.

Il est parfois nécessaire d'instaurer un traitement préventif des effets indésirables (EI) potentiels selon le terrain (laxatifs recommandés chez la personne âgée en vue de prévenir une constipation par exemple).

Le principe dominant dans la stratégie thérapeutique est que l'inefficacité d'un antalgique commande le passage à l'échelon supérieur. Les risques liés à l'usage des opioïdes doivent être pris en compte : survenue d'effets indésirables (EI), iatrogénie, possibilité d'induire une dépendance physique et/ou psychique(35).

Dans le cadre de cette étude, nous nous intéressons à la prescription des opioïdes, en particulier le tramadol, un antalgique du palier II.

8 Conditions de prescription et de délivrance du tramadol :

A compter du 1^{er} décembre 2024, les médicaments contenant du tramadol ou de la codéine devront être prescrits avec une ordonnance sécurisée. Le dosage, la posologie et la durée du traitement devront être rédigées en toutes lettres. La dispensation ne pourra se faire que sur présentation d'une ordonnance sécurisée. La durée de validité des ordonnances de médicaments contenant de la codéine sera réduite à trois mois, comme pour le tramadol. Une nouvelle ordonnance sera nécessaire pour prolonger le traitement. Les prescriptions établies avant le 1^{er} décembre demeureront valables jusqu'à leur terme(36).

METHODOLOGIE

IV. Méthodologie

1. Lieu d'étude

L'étude s'est réalisée dans la ville de Bougouni. Bougouni est une ville et une commune urbaine malienne, chef-lieu du cercle de Bougouni, et de la région de Bougouni, 11^e région administrative malienne. La ville de Bougouni est située à 170 km au sud-est de Bamako et 210 km à l'ouest de Sikasso. Elle compte aujourd'hui un centre de santé de référence (CSREF), une association des centres de santé communautaire (ASACO), trois (3) centres de santé communautaires (CSCOM), dix (10) officines de pharmacie. Ces structures sanitaires veillent sur la santé de la population de la ville de Bougouni.

2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale prospective portant sur les connaissances, les pratiques et la perception sur le tramadol dans les officines de pharmacie de la ville de Bougouni.

3. Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de 12 mois allant de Janvier à Décembre 2025.

4. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon n était estimée à 335 patients (ordonnances) considérant une consommation de tramadol de 68% (2006 – 2017, selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) avec un risque alpha égale à 5% et une précision de 5%.

La formule de calcul du nombre de sujets nécessaires pour les études transversales de Daniel Schwartz a été utilisée ($n = (Z^2 * P * Q) / i^2$).

n : taille minimale de l'échantillon

Z : valeur Z correspondant au niveau de confiance (par exemple, 1,96 pour un niveau de confiance de 95%)

P : fréquence estimée de consommation de tramadol

Q : 1-P

i : précision

Les agents de pharmacie ont été également interviewés à partir de la fiche d'enquête.

5. Echantillonnage :

5.1. Critères d'inclusion :

Etaient inclus dans cette étude :

Les patients détenant des ordonnances contenant des antalgiques par voie orale et le personnel officinal.

5.2. Critères de non-inclusion :

N'ont pas été incluses dans l'étude les ordonnances ne comportant pas d'antalgiques par voie orale.

5.3. Echantillonnage :

Les patients ont été inclus dans l'étude selon l'ordre d'arrivée à la pharmacie jusqu'à avoir la taille de l'échantillon.

L'échantillonnage a été exhaustif pour le personnel officinal.

6. Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en deux phases :

- Une première phase s'est consacrée à la revue de la littérature.
- Une deuxième phase s'est consacrée à collecter les données à l'aide d'une fiche d'enquête préétablie. Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire structuré, administré en présentiel auprès des patients et des personnels officinaux. Cette méthode a permis d'assurer une bonne compréhension des questions, de clarifier les éventuelles ambiguïtés, et d'obtenir un taux de réponse satisfaisant.

7. Gestion et analyse des données

La saisie des données a été faite sur Excel. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS 26.0. Le traitement des textes a été effectué sur Microsoft Word Office 16.

8. Considérations éthiques

Cette étude a été réalisée dans le respect des principes éthiques de la recherche biomédicale.

Une autorisation préalable a été obtenue auprès de la faculté de pharmacie.

Le consentement des enquêtés a été obtenu avant la collecte des données.

La confidentialité des informations a été garantie par le respect strict de l'anonymat des patients, des prescripteurs et des personnels officinaux, et les données ont été utilisées uniquement à des fins scientifiques.

RESULTATS

V. Résultats

Notre étude a porté sur un échantillon de 370 cas dont 35 agents de pharmacie et 335 ordonnances contenant des antalgiques par voie orale.

1. Résultats généraux :

1.1. Données sociodémographiques :

Tableau V : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
15-30	118	35,22
31-45	150	44,77
46-60	43	12,83
61-75	10	2,98
76-90	14	4,17
Total	335	100

La tranche d'âge de 31 à 45 ans était la plus représentée avec un taux de 44,77%.

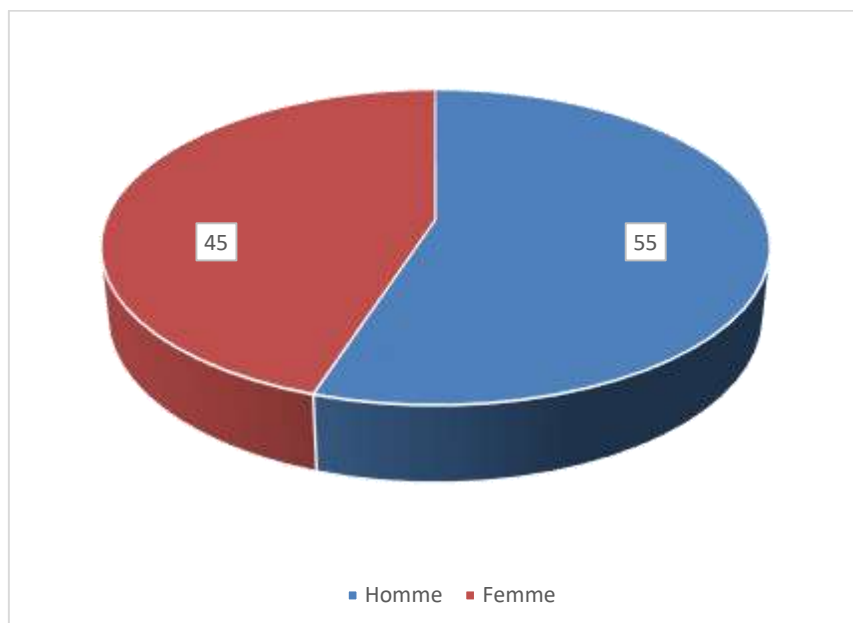


Figure 9 : Répartition selon le sexe du patient.

Le sexe masculin a représenté 55% de notre échantillon.

Tableau VI : Répartition des utilisateurs selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Ménagère	75	22,39
Élève/Étudiant	56	16,72
Salarier	58	17,31
Enseignant(e)	55	16,42
Ouvrier	54	16,12
Commerçant(e)	23	6,86
Autres	14	4,18
Total	335	100,00

Parmi les patients recensés la profession la plus représentée était celle des ménagères avec un taux de 22,39%.

1.2.Lieux d'étude :

Tableau VII : Répartition de la dispensation du tramadol selon les officines

Officine	Effectif	Pourcentage (%)
Bouasouleymane	86	25,67
Dembélé		
Heremakono	83	24,78
Bougoupharm	48	14,33
Zele	31	9,25
Marché	27	8,05
Dafio	24	7,16
Kadia Dembélé	10	2,99
Kadidia Coulibaly	10	2,99
Zeinabou Sanogo	10	2,99
Sakromery	6	1,79
Total	335	100,00

La structure d'étude la plus représentée était officine Bouasouleymane Dembelé avec un taux de 25,67%.

1.3. Les paramètres pharmacologiques du tramadol :

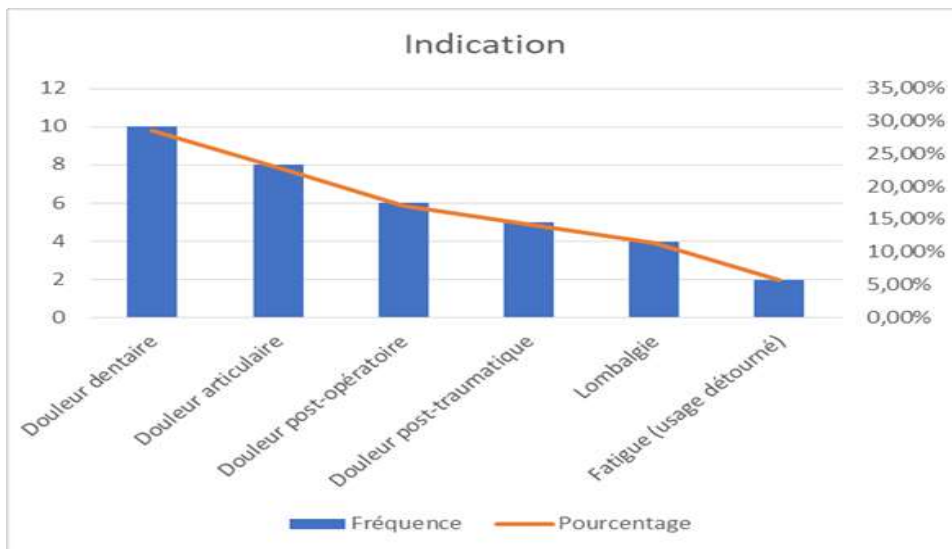


Figure 10 : Motif d'utilisation :

Le tramadol était principalement utilisé contre la douleur dans 95% des cas et rarement utilisé contre la fatigue dans 5% des cas.

Tableau VIII : Répartition des antalgiques selon le palier

Antalgique	Effectif	Pourcentage (%)
Palier I	225	67,16
Palier II	110	32,84
Total	335	100,00

Le palier I était le plus représenté avec un taux de 67,16%.

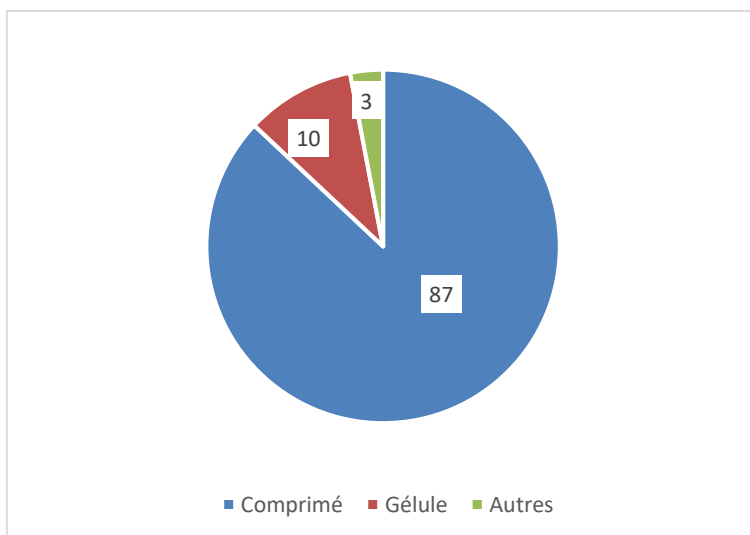


Figure 11 : Formes pharmaceutiques prescrites :

La forme comprimé était la plus prescrite avec un taux de 87%.

Tableau IX : Répartition des patients selon les effets secondaires ressentis

Effets indésirables	Effectif	Pourcentage (%)
Somnolence	45	13,43
Constipation	36	10,75
Dépendance	20	5,97
Autres	50	14,93
Néant	184	54,92
Total	335	100,00

Autres : nausées, vertige, sècheresse buccal.

Les effets indésirables consécutifs à la prise du tramadol que nous avons le plus retrouvé étaient la somnolence avec un taux de 13,43%.

Tableau X : Utilisation du tramadol seul ou en association

DCI	Effectif	Pourcentage(%)
Tramadol	35	36,08
Tramadol + Paracétamol	62	63,92
Total	97	100,00

Le tramadol était dans la majorité des cas soit 63,92% utilisé avec le paracétamol.

Tableau XI : Dosage du tramadol

Dose (mg)	Fréquence	Pourcentage (%)
37,5	20	57,10
50	12	34,30
100	3	8,60
Total	35	100,00

Dans la majorité des cas soit 57,10% le tramadol était dosé à 37,5mg.

Tableau XII : Répartition des produits selon l'intervalle entre les prises

Intervalle (h)	Fréquence	Pourcentage (%)
4h	5	14,30
6h	18	51,40
8h	12	34,30
Total	35	100,00

Dans la majorité des cas (51,40%) le tramadol était ré administré 6 heures après la prise.

Tableau XIII : Répartition des cas d'utilisation selon la dose maximale journalière

Dose max (mg/jour)	Fréquence	Pourcentage (%)
100	4	11,40
111	1	2,90
150	3	8,60
200	1	2,90
300	19	54,30
400	7	20,00
Total	35	100,00

Dans 54,30% des cas la dose maximale journalière était de 300mg.

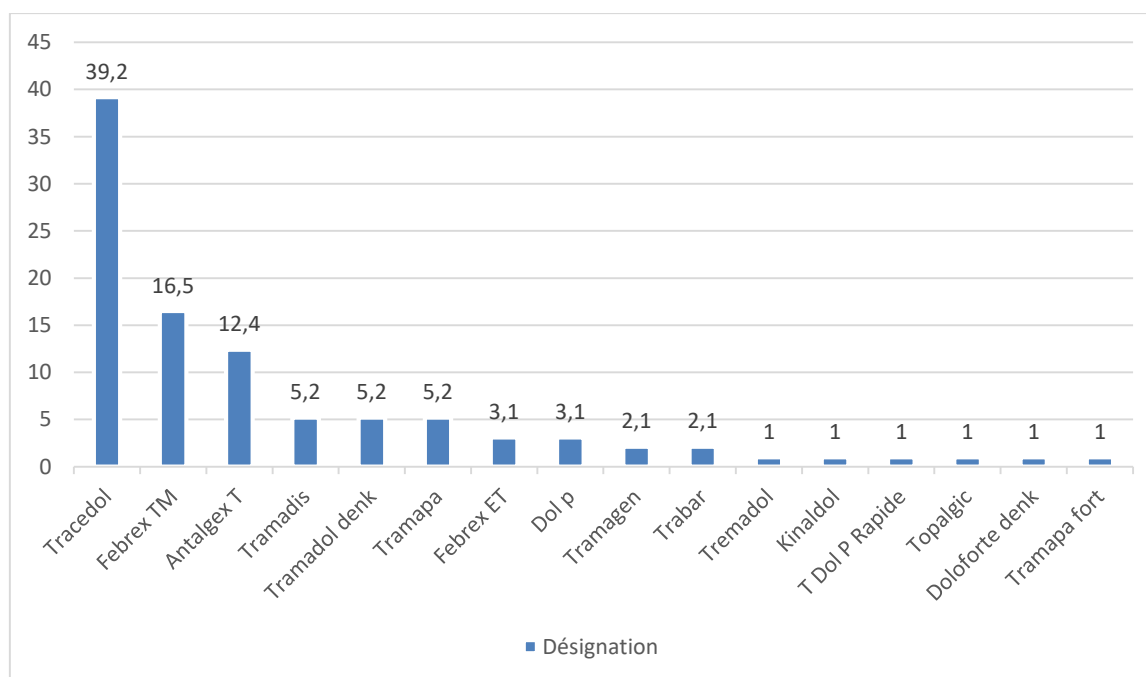


Figure 12 : Répartition en fonction des spécialités contenant du tramadol :

La spécialité la plus représentée était le Tracedol avec un taux de 39,2%.

2. Evaluation de la dispensation :

Tableau XIV : Répartition des dispensateurs selon leur qualification

Profil	Fréquence	Pourcentage(%)
Auxiliaire en pharmacie	15	42,90
Infirmier	12	34,30
Interne en pharmacie	5	14,29
Pharmacien	3	8,60
Total	35	100,00

La dispensation du tramadol était en majorité effectuée par des auxiliaires en pharmacie soit 42,90% contre 8,60% par des Docteurs en pharmacie.

Tableau XV : Répartition des dispensateurs selon le mode de délivrance du tramadol dans les officines

Mode de dispensation	Fréquence	Pourcentage (%)
Avec ordonnance	25	71,43
Sans ordonnance	10	28,57
Total	35	100,00

Dans 28,57% des cas, le tramadol était délivré sans ordonnance.

Tableau XVI : Répartition des dispensateurs en fonction de leur connaissance sur le syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement avec le tramadol

Dispensateur	Effectif	Pourcentage(%)
Non	5	14,29
Au bout d'un ou deux mois de traitement	14	40,00
Oui au bout d'un an	7	20,00
Oui après des années de traitement	9	25,71
Total	35	100,00

Selon la majorité des dispensateurs soit 40% des cas le tramadol pouvait entraîner un syndrome de sevrage à l'arrêt du tramadol au bout d'un ou deux mois de traitement.

3. Conformité de l'ordonnance :

Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon l'indication du nom du patient

Nom du patient	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	328	97,91
Non	7	2,09
Total	335	100,00

Le nom du patient était présent sur 97,91% des ordonnances.

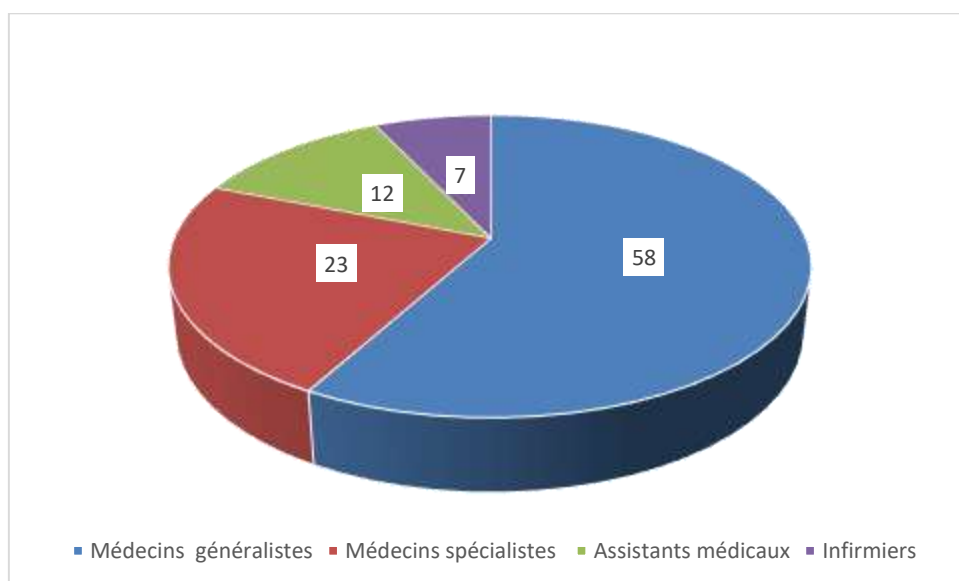


Figure 13 : Répartition des ordonnances selon le profil du prescripteur :

Les médecins généralistes étaient les plus représentés avec un taux de 58%.

Tableau XVIII : Répartition des ordonnances selon l'indication du nom du prescripteur

Nom du prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	318	94,93
Non	17	5,07
Total	335	100,00

La majorité des ordonnances comportaient le nom du prescripteur avec un taux de 94,93%.

Tableau XIX : Répartition des ordonnances selon la présence du cachet du prescripteur

Cachet du prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	318	94,93
Non	17	5,07
Total	335	100,00

La plus grande majorité soit 94,93% des ordonnances comportaient le cachet du prescripteur.

Tableau XX : Répartition selon la présence de la signature du prescripteur

Signature du prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	327	97,61
Non	8	2,39
Total	335	100,00

Les ordonnances étaient signées par leurs auteurs dans 97,61% des cas.

Tableau XXI : Répartition selon l'indication de la date de prescription

Date de prescription	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	325	97,01
Non	10	2,99
Total	335	100,00

La date de prescription était marquée sur l'ordonnance dans 97,01% des cas.

Tableau XXII : Répartition selon la mention du statut renouvelable

Renouvelable	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	35	10,45
Non	300	89,55
Total	335	100,00

Parmi les ordonnances recensées, 89,55% ne comportaient pas le statut renouvelable.

4. Connaissance du patient sur le tramadol :

Tableau XXIII : Répartition selon la connaissance du produit par le patient

Connaissance	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	100	29,85
Non	235	70,15
Total	335	100,00

La majorité des cas soit 70,15% des patients ne connaissaient pas le produit qu'ils recevaient.

Tableau XXIV : Répartition des patients selon la lecture de la notice du produit

Lecture	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	25	7,46
Non	310	92,54
Total	335	100,00

92,54% des patients ne lisaient pas la notice du produit avant l'utilisation.

COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION

VI. Commentaires et Discussion

Limites de l'étude

L'enquête a été réalisée sur une période définie, sans tenir compte des variations saisonnières. Cette étude a été menée dans quelques officines privées de la région de Bougouni. Parmi les officines privées de la région de Bougouni notre étude a été réalisée dans les dix (10) officines privées de la ville de Bougouni.

Difficultés de l'étude

Au cours de l'étude, plusieurs difficultés ont été notées :

- Non-respect des jours de rendez-vous, entraînant des retards dans la collecte des données ;
- Perte de certaines fiches d'enquêtes, nécessitant parfois la reprise des informations.

1. Description générale :

La tranche d'âge de 31 à 45 a été la plus représentée avec 44,77 %. Ceci semble être lié au fait que cette tranche d'âge demeure la plus active et la plus touchée par les traumatismes violents de la population. Dans une étude menée par Harouna TOULEMA au CHU BOCAR SALL et dans quelques officines privées de Kati sur Analyse l'utilisation des médicaments à base de tramadol dans la ville de KATI, la tranche d'âge de 31 à 50 ans représentait 45,33% [43].

Notre étude a montré une prédominance du sexe masculin avec un taux de 55% contre 45% pour le sexe féminin.

Ce résultat se rapproche à celui obtenu en milieu hospitalier par Sidibé dans une étude sur l'utilisation des associations antalgiques et anti-inflammatoire dans le service de traumatologie au CHU Gabriel TOURE qui a trouvé aussi une prédominance masculine avec un taux de 61,61%.

Quant à la forme pharmaceutique du Tramadol, la forme comprimé était la plus utilisée avec 87 % des prescriptions suivie de la forme gélule avec 10 %.

Monsieur Sylla [41] dans son étude sur la prescription des médicaments du SNC a obtenu 60,25% pour la forme comprimé et 22,79% pour la forme injectable. Par ailleurs, Diakité a trouvé également un résultat comparable (76,8% pour les comprimés) [42].

Nous remarquons que la forme pharmaceutique comprimé reste la plus utilisée, cela pourrait s'expliquer par l'administration aisée, mieux acceptée par le patient et le coût abordable par rapport aux autres formes.

L'étude a montré que pour le traitement des douleurs, les prescripteurs choisissaient préférentiellement (en première intention) les antalgiques de palier I.

Ils justifiaient ce choix par les possibles effets secondaires des produits des deux autres paliers tels que somnolence, constipation, dépendance, nausées...

Les principales plaintes évoquées par les patients étaient la somnolence dans 13,43% des cas, constipation dans 10,75% des cas et 5,97% des cas de dépendance.

L'étude a montré que dans 63,92% des cas, le tramadol utilisé était en association avec le paracétamol.

Ce choix pourrait s'expliquer par le fait que cette association permettait d'avoir une action synergique et de diminuer les effets secondaires liés au tramadol.

Par ailleurs, parmi les médicaments à base de tramadol enregistrés au Mali, le paracétamol était la seule molécule qui lui était associée.

Notre échantillon était constitué de 100% des spécialités.

Le motif d'utilisation le plus fréquent était la douleur (95%). D'autre motif tel que la fatigue a été recensé auprès des patients se présentant dans les officines (5%). Ce résultat est conforme à celui obtenu par TOULEMA [44] qui a trouvé aussi la douleur comme motif d'utilisation avec un taux de 96,67%.

2. Evaluation de la dispensation :

Dans les officines retenues, la dispensation des produits à base du Tramadol était le plus souvent assurée par les auxiliaires en pharmacie (42,90%). Cela pourrait s'expliquer par l'indisponibilité des pharmaciens titulaires ou l'absence de pharmacien assistant dans certaines officines. Les pharmaciens n'ont exécuté que 8,60% des ordonnances durant la période de notre étude. Ce résultat est comparable à celui de TOULEMA [45] qui trouvait que 58,33% des dispensations étaient réalisées par des auxiliaires en pharmacie.

Au cours de notre étude, nous avons observé un taux de dispensation sans ordonnance de 28,57% pour les produits à base du Tramadol. Cela démontre des insuffisances dans le respect des règles de la dispensation au niveau des officines. Il reste quand même des efforts à fournir pour l'amélioration des conditions de la dispensation.

3. Conformité de l'ordonnance :

Au cours de cette étude, le nom et le sexe du patient étaient indiqués la plupart du temps sur les ordonnances. Cela dénote d'une amélioration de la qualité de prescription en rapport avec l'identité du patient qui est un paramètre important de la qualité d'une prescription.

L'essentiel des ordonnances prescrites contenait la signature et le cachet du prescripteur avec respectivement 97,61% et 94,93%.

La majorité des ordonnances comportait le nom du prescripteur soit 94,93%.

Ces résultats sont différents de ceux de Sylla où le nom du prescripteur était absent sur 69,43% des ordonnances et l'adresse dans 68,57% des cas [41]. Par ailleurs, Kanadji trouva que 44,70% des ordonnances ne comportaient pas le nom du prescripteur contre 68,90% en ce qui concerne l'adresse [48]. Diamouténé [45] obtient également un résultat différent 52,9% d'ordonnances ne comportant pas le nom du prescripteur.

Les personnes habilitées à prescrire (le médecin, le chirurgien-dentiste, le vétérinaire, la sagefemme) ont pour rôle d'observer les bonnes pratiques de prescription afin de faciliter la dispensation et/ou les conseils à l'égard du patient.

Cette étude nous a permis de constater que les médecins généralistes ont été les prescripteurs les plus représentés avec 58%. Ce constat est différent de ceux de Diamouténé [45] et de Samaké [46], qui avaient respectivement trouvé 43,6% et 43,7% pour les médecins généralistes. La majorité des ordonnances ne comportaient pas le statut renouvellement soit 89,55%.

4. Connaissances du patient et du personnel officinal sur le tramadol :

Cette étude nous a permis de constater que la majorité des patients soit 70,1% ne connaissaient pas l'indication du produit qu'ils utilisaient. Et que 92,54% des patients, soit la quasi-totalité ne lisaient pas la notice du produit avant l'utilisation.

Selon la majorité des dispensateurs soit 40% des cas le tramadol pouvait entraîner un syndrome de sevrage à l'arrêt, au bout d'un ou deux mois de traitement. Ce résultat met en lumière l'importance de la vigilance et du respect des règles de bon usage du tramadol, notamment pour éviter une dépendance et un sevrage potentiellement difficile, même après une utilisation modérée.

CONCLUSION

VII. Conclusion

Nous avons mené une étude prospective sur les connaissances, pratiques et la perception du tramadol dans les officines privées de la ville de Bougouni.

La majorité des patients avait un âge compris entre [31-45] ans avec une prédominance pour le sexe masculin. L'étude a permis de mettre en évidence que les médecins généralistes étaient les principaux prescripteurs avec un taux de 55% et une préférence pour la forme pharmaceutique comprimé.

Le tramadol était majoritairement utilisé au dosage de 37,5mg en association avec le paracétamol (63,92%) avec une dose maximale journalière de 300mg dans 54,30% des cas. La majorité des dispensations était effectuée par des auxiliaires en pharmacie dans 42,90% des cas. Les patients étaient sous informés, 70,15% des patients ignoraient l'indication du produit qu'ils recevaient et que 92,54% des patients ne lisaient pas la notice du produit avant l'utilisation. L'étude a mis en évidence des cas d'automédication. Il convient donc d'inviter les pharmaciens au respect strict des règles de dispensation des opioïdes et à la sensibilisation de la population sur les dangers liés à l'automédication.

RECOMMANDATIONS

VIII. Recommandations

Les recommandations suivantes visent à améliorer les conditions de prescription et de dispensation du tramadol. Nous les adressons :

Aux autorités politiques :

- Assurer la formation continue des prestataires en prescription rationnelle des médicaments.
- Renforcer la lutte contre la vente illicite des médicaments.

Aux pharmaciens d'officines :

- Privilégier les professionnels de santé en matière de recrutement.
- Assurer la formation continue du personnel.
- Sensibiliser la population sur les risques de santé liés aux mésusages du Tramadol et à l'automédication.
- Ne pas vendre la molécule du tramadol sans ordonnance sécurisée.
- Enregistrer dans un registre les entrées et les sorties de tramadol afin d'assurer la traçabilité.

Aux patients :

- Suivre les directives du médecin pour une meilleure observance du traitement.
- Eviter l'automédication et l'utilisation des médicaments de la rue en privilégiant toujours la consultation médicale.
 - Demander conseils auprès d'un professionnel de santé qualifié s'il y a lieu de renouveler une ordonnance ou non afin d'éviter les risques de dépendance.

REFERENCES

1. Vader K, Bostick GP, Carlesso LC, Hunter J, Mesaroli G, Perreault K, et al. [Not Available]. *Physiother Can Physiother Can*. 2021;73(2):106- 9.
2. Inserm [Internet]. [cité 3 nov 2024]. Douleur - Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
3. ANSM [Internet]. [cité 15 déc 2024]. Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
4. ANSM [Internet]. [cité 3 nov 2024]. Actualité - TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/TRAMADOL-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-France>
5. Les Paliers de l'OMS [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/147-antalgiques/1744-les-paliers-de-loms>
6. Antidouleur - Les dangers méconnus du tramadol - Actualité - UFC-Que Choisir [Internet]. 2023 [cité 18 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-antidouleur-les-dangers-meconnus-du-tramadol-n113090/>
7. TOULEMA AROUNA. Analyse l'utilisation des médicaments à base de tramadol dans la ville de KATI. Thèse de pharmacie 2021. Page 7-8/64
8. Vin X. Évaluation de la douleur. 2007;
9. Paracétamol : les méfaits d'une surconsommation seront bientôt précisés sur la boîte [Internet]. [cité 13 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/26625-Paracetamol-mefaits-d-une-surconsommation-bientot-precises-boite>
10. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1 févr 2005;72(2):85-7.
11. ANSM [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Actualité - Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-lansm-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage>

12. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Modalités de prescription. [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-antiinflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription>
13. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) - Autres classifications [Internet]. [cité 24 déc 2024]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2015_Bordeaux_Nuhrich_AINS/co/classif_2.html
14. Néfopam en comprimés (NEFOPAM PANPHARMA^o) et douleurs aiguës - Prescrire [Internet]. [cité 25 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/avis-sur-les-medicaments/494-nefopam-en-comprimes-nefopam-panpharma-et-douleurs-aigues>
15. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2014;95(4):376-82.
16. VIDAL [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Codéine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html>
17. Gibaja V, Fresse A, Tournebize J, Lapeyre Mestre M. Poudre d'opium et addictovigilance : état des lieux. *Therapies.* 1 mars 2021;76(2):164.
18. Editorial E, Editorial E. *Muy Salud.* 2021 [cité 31 déc 2024]. Tramadol : histoire, posologie et effets secondaires. Disponible sur: <https://muysalud.com/fr/medicaments/tramadol-histoire-posologie-et-effets-secondaires/>
19. Rivière P. Une molécule contre la douleur découverte à l'état naturel en Afrique [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2013 [cité 31 déc 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-molecule-antidouleur-decouverte-a-letat-naturel-en-afrique/9600/>
20. <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/OPIUM.htm>
21. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 21 nov 2017;18(11):2483.
22. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.
23. Wu WN, McKown LA, Liao S. Metabolism of the analgesic drug ULTRAM (tramadol hydrochloride) in humans: API-MS and MS/MS characterization of metabolites. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* mai 2002;32(5):411-25.
24. Iglesias A. *Doctissimo.* 2023 [cité 1 janv 2025]. Tramadol : indications, effets secondaires, dangers pour la santé. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/medicaments/tout-sur-les-medicaments/tramadol-indications-effets-secondaires-dangers-pour-la-sante/5e18c8_ar.html

25. Résumé des caractéristiques du produit - TRAMADOL VIATRIS 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69521824&typedoc=R>
26. KONE S. Etude comparative de deux doses de tramadol dans la douleur post-opératoire de l'adénomectomie prostatique. Thèse de médecine 2005-2006.
27. Opiacés forts [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiaces-forts>
28. Antispasmodiques : indications et effets secondaires [Internet]. [cité 31 déc 2024]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4087_antispasmodiques.htm
29. Place du masseur-kinésithérapeute dans la prise en charge pluridisciplinaire des douloureux chroniques en Centre de Traitement de la Douleur Angélique Jadaud, Julien Nizard, Claudine Danglot, Marc Fourneau, Youenn Lajat Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, CHU Nantes.
30. Peng WW, Tang ZY, Zhang FR, Li H, Kong YZ, Iannetti GD, et al. Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia. *NeuroImage*. 15 juill 2019;195:396-408.
31. Thacoor A, Sandiford NA. Cryotherapy following total knee arthroplasty: What is the evidence? *J Orthop Surg Hong Kong*. 2019;27(1):2309499019832752.
32. Back Y, Lee Y. Optimal Time of Thermotherapy for Reducing Pain, Anxiety, and Side Effects in Arteriovenous Fistula Puncture Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. oct 2020;17(19):7147.
33. Approche de la douleur chronique par l'hypnose : expérience d'un médecin praticien ! [Internet]. [cité 31 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-208/approche-de-la-douleur-chronique-par-l-hypnose-experience-d-un-medecin-praticien>
34. Le code déontologie.
35. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 5 janv 2025]. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Prise en charge de la douleur – Les principes de la prise en charge. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/la-douleur-en-cancerologie/les-principes-de-la-prise-en-charge.html/>
36. ANSM [Internet]. [cité 5 janv 2025]. Actualité - Tramadol et codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre>

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE OFFICINALE

Numéro fiche.....

Date.....

- Identification de l'officine
 - a. Nom de l'officine.....
 - b. Quartier.....
- Identification du produit
 - a. Désignation :.....
 - b. DCI :.....
 - c. Forme / présentation :
 - Comprime.....
 - gélule.....
 - Boite de.....
 - Nombre de boîte prescrits :.....
- Profil du prescripteur
 - 1. Prescripteur /...../ 1=médecin généraliste 2= médecin spécialiste 3=interne
4=infirmier 5=autres à préciser
 - 2. Ordonnance :

	oui	non
➤ Nom du patient :	[]	[]
➤ Nom du prescripteur :	[]	[]
➤ Cachet du prescripteur :	[]	[]
➤ Signature du prescripteur :	[]	[]
➤ Date de prescription :	[]	[]
➤ Une ordonnance renouvelable :	[]	[]
➤ Première prescription :	[]	[]
➤ Renouvellement d'ordonnance :	[]	[]
- Patient / Client :
 - Données socio-démographiques :
 - a. Age /...../ (en année)
 - b. Sexe/.../ 1=masculin 2=féminin
 - c. Etat /.../ 1=femme enceinte 2=femme allaitante
 - d. Profession.....

- Évaluez votre douleur sur une échelle de 0 à 4
0=douleur absente, 1=douleur faible, 2=douleur modérée, 3=douleur intense, 4=douleur extrêmement intense.
- Est-ce que c'est la première fois que le prescripteur te prescrit un antalgique pour ce douleur oui [] ; non []
- Connaissez-vous le produit que vous allez utiliser pour traite votre douleur ?
oui [] ; non []
- Avez-vous pris ce produit auparavant ? oui [], non []
- Prenez-vous de manière régulière ? oui [], non []
- Depuis combien de temps ?
 - a. C'est la première fois.
 - b. Depuis quelques mois.
 - c. Depuis plusieurs années.
- Avez-vous lu au-moins une fois la notice du produit avant de l'utiliser
- Connaissez-vous les effets secondaires du produit ? oui [], non []
- Avez-vous déjà ressenti un ou des effet(s) secondaire du produit ? oui [], non []
- Si oui, citer quelques un
- Dispensateur
 1. Profil du dispensateur
 - a. Docteur en pharmacie
 - b. Interne en pharmacie
 - c. Externe en pharmacie
 - d. Autre agent de la pharmacie à préciser sa profession.....
 2. Au cours de votre dispensation délivrez-vous le tramadol :
 - a. Avec ordonnance.....
 - b. Sans ordonnance.....
 3. Si sans ordonnance
 - a. A la demande du patient /client
 - b. Sur présentation d'ancienne boite par le patient
 - c. Sur conseil (dispensateur)
 - d. Autre à préciser.....

4. Si sur conseil (dispensateur), contre quel type de douleur
 - a. Douleur dentaire
 - b. Douleur articulaire
 - c. Douleur post-opératoire
 - d. Maux de tête
 - e. Autre à préciser :.....
5. Comment vous avez évalué la douleur de votre patient :
 - a. Echelle verbale simple (EVS)
 - b. Echelle verbale numérique (EVN)
 - c. Echelle visuelle analogique (EVA)
 - d. Autre échelle à préciser :.....
6. dose du tramadol par prise :
 - a. 50mg
 - b. 100mg
 - c. 150mg
 - d. Autre à préciser :.....
7. Quel était l'intervalle entre les prises
 - a. 2H
 - b. 4H
 - c. 6H
 - d. 8H
8. Quelle était la dose maximale journalière :
 - a. 300mg
 - b. 400mg
 - c. 500mg
 - d. Autre à préciser:
9. Quelle était la durée du traitement :
 - a. 1à2J
 - b. 3à4J
 - c. 5à7J
 - d. Dès la disparition de la douleur
 - e. Autre à préciser.....

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

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

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SANGARE

Prénom : Moussa Zoumana

Téléphone : (+223) 93408245

Email : moussazsangare5@gmail.com

Pays : MALI

Ville de soutenance : Bamako

Année universitaire : 2024-2025

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH), Bamako, Mali.

Secteur d'intérêt : Santé publique

Titre : Connaissances, pratiques et perception du tramadol dans les officines de pharmacie de la ville de Bougouni.

Résumé

Le tramadol est un opioïde faible appartenant aux antalgiques du palier II de l'OMS constamment utilisé contre la douleur. Nous avons mené une étude dont l'objectif était d'évaluer les connaissances, les pratiques et les perceptions relatives au tramadol chez les patients et les professionnels exerçant dans les officines de pharmacie de la ville de Bougouni. Sur 370 cas dont 335 patients et 35 agents de pharmacie, La tranche d'âge de 31 à 45 soit 44,77 % était la plus représentée avec une prédominance pour le sexe masculin soit 55%. Dans la plupart du temps le tramadol était associé au paracétamol (63,92%). Les prescriptions ont été faites dans la majorité par des médecins généralistes soit 58%. La plainte la plus fréquente était la douleur avec 95%. Dans les officines, 28,57% du tramadol étaient délivrées sans ordonnance. Les auxiliaires en pharmacie ont exécuté 42,90% des ordonnances. 67,16% des antalgiques prescrits étaient du palier I. Le tramadol pouvait entraine un syndrome de sevrage dès un ou deux mois de traitement selon la majorité des dispensateurs soit 40% des cas. Les patients ne lisaient pas la notice du produit avant l'utilisation dans 92,54% des cas et ignoraient les indications dans 70,15% des cas.

Ces résultats invitent à l'application de stratégies correctrices afin de limiter le risque de dépendance au tramadol.

Mots-clés : Connaissances, pratiques, perceptions, tramadol.

IDENTIFICATION SHEET

Name: SANGARE

First name: Moussa Zoumana

Phone: (+223) 93408245

Email: moussazsangare5@gmail.com

Country: MALI

City of defense: Bamako

Academic year: 2024–2025

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Dentistry (FMOS) and the Faculty of Pharmacy (FAPH), Bamako, Mali.

Sector of interest: Public Health

Title: Knowledge, practices, and perception of tramadol in pharmacies in the city of Bougouni.

Abstract

Tramadol is a weak opioid belonging to WHO's Step II analgesics, commonly used for pain. We conducted a study aimed at assessing the knowledge, practices, and perceptions regarding tramadol among patients and professionals working in pharmacy outlets in the city of Bougouni. Out of 370 cases, including 335 patients and 35 pharmacy staff, the age group of 31 to 45 years, representing 44.77%, was the most common, with a predominance of males at 55%. Most of the time, tramadol was combined with paracetamol (63.92%). Prescriptions were mostly made by general practitioners, accounting for 58%. The most common complaint was pain, at 95%. In pharmacies, 28.57% of tramadol was dispensed without a prescription. Pharmacy assistants filled 42.90% of the prescriptions. 67.16% of the prescribed analgesics were step I. Tramadol could lead to withdrawal syndrome after just one or two months of treatment, according to the majority of dispensers, representing 40% of cases. Patients did not read the product leaflet before use in 92.54% of cases and were unaware of the indications in 70.15% of cases. These results call for the implementation of corrective strategies to limit the risk of tramadol dependence.

Keywords: Knowledge, practices, perceptions, tramadol.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

