

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2025

THESE 2025 - TOU3 - 2022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LAMON Lauriane

INTERET DE LA COMMERCIALISATION DE PETITS CONDITIONNEMENTS DE
TRAMADOL : MISE EN PLACE D'UNE ETUDE À L'OFFICINE

02 Avril 2025

Directeur de thèse : ROUSSIN Anne

JURY

Président : Madame ROUSSIN Anne
1er assesseur : Madame FALLONE Frédérique
2ème assesseur : Monsieur KOSH Louis

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C.(*)	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Toxicologie
Mme FALLONE F.	Physiologie
M. FARGE Thomas	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Pharmacognosie
Mme GADEA A.	Chimie Pharmaceutique
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Physiologie
Mme LEFEVRE L.	Pharmacognosie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Toxicologie
M. LE NAOUR A.	Biochimie
M. LEMARIE A. (*)	Pharmacognosie
M. MARTI G.	Biochimie
Mme MONFERRAN S (*)	Microbiologie
M. PILLOUX L.	Chimie Analytique
Mme ROYO J.	Physiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Chimie Pharmaceutique
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Analytique
M. SUDOR J. (*)	Hématologie
Mme TERRISSE A-D.	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISSETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

Remerciements

Avant tout, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Madame Anne Roussin, pour la confiance qu'elle m'a accordée et son accompagnement tout au long de cette année. Son expérience, sa disponibilité constante, sa compréhension et son soutien, même à distance alors que je me trouvais en Martinique, m'ont été d'une aide précieuse.

Je tiens également à remercier chaleureusement les membres de mon jury, Madame Frédérick Fallone et Monsieur Louis Kosh, d'avoir accepté de m'accompagner dans cette étape importante, marquant la fin de mes études. Il m'a semblé évident de collaborer avec un pharmacien d'officine et un professeur en toxicologie, dont l'expérience et les connaissances en lien avec mon sujet ont représenté une véritable valeur ajoutée pour mon travail.

Un remerciement tout particulier à mes parents, Papa, Maman, ainsi qu'à Luco, qui m'ont accompagnée avec amour et bienveillance tout au long de mes études. Malgré la distance, ces 8 000 kilomètres qui nous séparaient, ils ont toujours su être présents, d'une manière ou d'une autre, pour me soutenir dans les moments de doute et d'épuisement, mais aussi pour partager mes petites victoires. Leur présence, même à travers un écran ou un simple message d'encouragement, a été une véritable source de réconfort et de motivation.

Je mesure pleinement le rôle qu'ils ont joué dans la réussite de mon parcours. Leur confiance en moi, leurs sacrifices et leur patience m'ont permis de rester concentrée sur mes objectifs, même lorsque la solitude ou le découragement se faisaient sentir. C'est en grande partie grâce à leur soutien infailible que j'ai pu surmonter les obstacles et atteindre cette étape importante de ma vie.

Je leur serai éternellement reconnaissante pour tout ce qu'ils ont fait.

Je souhaite également adresser un immense merci à ma sœur jumelle, Sabine.

La distance qui nous a séparées pendant ces années n'a pas toujours été facile à vivre. Chaque retour au pays était un véritable moment de joie et de complicité retrouvée, comme si le temps s'était suspendu.

Ces retrouvailles, aussi brèves soient-elles, me redonnaient l'énergie et le réconfort nécessaires pour repartir et poursuivre mes études avec détermination.

Un grand merci à mes amis, ceux qui m'accompagnent depuis l'enfance et ceux que j'ai eu la chance de rencontrer au fil de mes années d'études à Toulouse. Je suis

reconnaissante d'avoir croisé des personnes formidables et inspirantes, et je vous remercie du fond du cœur pour votre soutien tout au long de ce parcours.

J'ai également eu la chance d'avoir des amis au sein de ma promotion, avec qui nous avons avancé ensemble en nous encourageant mutuellement.

P.S. : Un bisou tout particulier à ma binôme Sarah, qui est devenue ma sœur de cœur.

Un immense merci à mes collègues des différentes pharmacies d'officine où j'ai eu l'opportunité de travailler, aussi bien en France qu'en Martinique. Votre soutien m'a été précieux, et je vous en suis très reconnaissante.

Bien que cela puisse sembler peu courant, je tiens également à remercier ma petite boule de poils, Thalès, mon adorable chihuahua au pelage noir et soyeux. L'adoption de ce petit être a été l'une des plus belles décisions de ma vie. Sa présence discrète mais réconfortante m'a apporté une immense douceur, surtout dans les moments de solitude. Grâce à lui, mon appartement n'était plus simplement un lieu d'étude, il était devenu un véritable foyer, rempli de vie et de chaleur.

Je suis profondément émue par l'amour inconditionnel et les instants de joie qu'il m'a offerts, et qu'il continue de me donner chaque jour. Sa fidélité et sa tendresse ont été un soutien silencieux mais précieux.

Je suis heureuse d'avoir accompli tout ce parcours, d'avoir tenu bon tout au long de ces études, malgré les obstacles et les moments d'hésitation. Ce parcours m'a poussée à quitter mon île, à sortir de ma zone de confort et à vivre une expérience aussi enrichissante qu'incroyable. Au-delà des connaissances acquises, ces années m'ont permis de grandir. Si c'était à refaire, je n'hésiterais pas une seule seconde.

Sommaire

Introduction.....	8
Partie I : Le tramadol.....	10
I- Histoire du tramadol.....	10
1. Développement et commercialisation.....	10
2. Mécanisme d'action.....	10
3. Propriétés pharmacologiques.....	11
4. Utilisation croissante et régulation.....	14
5. Problème d'abus et de dépendance.....	15
6. Controverse sur ses risques.....	15
7. Évolution récente.....	15
8. Statut actuel.....	16
II- Inquiétudes liées au tramadol à savoir son mésusage et son détournement.....	16
1. Usage abusif du tramadol en Afrique.....	16
2. Usage détourné et procuration illégal du tramadol en France.....	21
3. Les effets recherchés et leurs répercussions néfastes obtenus.....	24
III- Les mesures prises pour limiter le mésusage du tramadol.....	27
1. Durée maximale de prescription limitée à 12 semaines.....	27
2. Commercialisation de conditionnement de tramadol en unité réduite par boîte.....	28
3. Prescription sur ordonnance sécurisée à partir du 1 ^{er} mars 2025.....	29
4. Entretiens pharmaceutiques court opioïde en officine à partir du 08 janvier 2025.....	30

Partie II : Sujet d'étude : Choix des conditionnements de petite taille lors de la dispensation de tramadol en pharmacie.....34

I-	Commercialisation sous ce nouveau conditionnement.....	34
1.	Motif de la demande.....	34
2.	Décision prise et objectifs recherchés.....	35
3.	Les acteurs de cette mise en place.....	35
4.	Augmentation de l'utilisation non médicale du tramadol.....	37
II-	Liste des spécialités princeps et génériques actuellement disponible sur le marché (Listing Excel par laboratoire, dosage, forme et unité par boîte).....	46
III-	L'objectif et la procédure de conception de cette étude.....	52
1.	Les raisons ayant conduit à la commercialisation des conditionnements réduits de tramadol.....	52
2.	L'objectif de cette étude	54
3.	Test n°1.....	55
4.	Test n°2.....	60
5.	Discussion sur les nouveaux conditionnements de tramadol en officine....	66

Partie III : L'avenir du tramadol au sein de la société ?.....69

I-	Évolution médicale du tramadol : de la négligence à une surveillance renforcée.....	69
II-	Réévaluation et diminution de la prescription, recherches d'alternatives.....	71
III-	Développement technologique ? médicaments intelligents.....	73
IV-	Vers une réduction de l'usage du tramadol.....	75

Conclusion.....76

Bibliographie.....77

Introduction

Depuis plusieurs années, on observe à l'échelle mondiale une augmentation significative de la consommation de substances à potentiel addictif, pour des raisons variées. La principale est liée aux effets psychoactifs que ces substances produisent. Parmi ces substances, on retrouve les opioïdes, l'alcool, la cocaïne, les amphétamines, et bien d'autres.

Un effet psychoactif désigne l'action d'une substance sur le psychisme, entraînant des modifications des processus mentaux, émotionnels et comportementaux. Ces effets peuvent altérer la perception, l'humeur, la conscience, les sensations et le comportement.

Ces effets, expliquent la consommation croissante de ces substances. Parmi eux, on peut identifier des effets stimulants, offrant un regain d'énergie ; des effets dépresseurs, ralentissant les fonctions de l'organisme ; des effets hallucinogènes, altérant la perception de la réalité ; ou encore des effets anxiolytiques, réduisant l'anxiété.

Si ces effets peuvent être bénéfiques, notamment pour la gestion de la douleur ou la diminution de l'anxiété, ils peuvent également s'avérer nocifs, entraînant des risques de dépendance, de confusion mentale, d'hallucinations et même de décès.

Ces substances constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique, avec une attention particulière portée au tramadol, qui est au cœur de cette thèse.

De nombreuses mesures ont ainsi été mises en place pour encadrer et réduire sa consommation en France.

Cette thèse a pour objectif de présenter la mise en place d'une étude, menée auprès des pharmaciens d'officine, sur l'intérêt de commercialiser des conditionnements réduits de tramadol.

Elle se structure en trois parties : la première explore le tramadol, en retraçant son histoire, en analysant les préoccupations qu'il suscite au sein de la société et en examinant les mesures visant à encadrer son accessibilité.

La deuxième partie détaille la procédure utilisée dans la réalisation de l'étude auprès des pharmaciens de la région Occitanie, concernant la commercialisation de ces nouveaux conditionnements réduits.

Enfin, la dernière partie s'intéresse à l'avenir du tramadol dans le contexte sociétal actuel.

Partie I : Le tramadol

I- Histoire du tramadol

Le **tramadol** est un médicament synthétique, indiqué pour soulager les douleurs modérées à sévères. C'est un antalgique aux propriétés opioïdes et non opioïdes agissant majoritairement sur le système nerveux central en modifiant la perception et la réponse du corps à la douleur. (1)

Voici un aperçu de son histoire et de son développement.

1. Développement et commercialisation

Le tramadol a été développé par la société pharmaceutique allemande **Grünenthal GmbH** dans les années 1960.

La recherche de nouveaux analgésiques était motivée par la volonté de trouver des alternatives aux opioïdes classiques, tels que la morphine, qui étaient efficaces mais provoquaient une dépendance sévère et des effets indésirables importants.

En 1977, le tramadol a été introduit en Allemagne sous le nom de marque **Tramal**.

Le tramadol est devenu l'antalgique le plus répandu en Allemagne et n'a jamais fait l'objet de restrictions.

Son efficacité contre la douleur, sans provoquer d'effets secondaires graves sur les systèmes cardiovasculaires et respiratoires, ainsi que le faible taux d'abus, ont contribué à cette popularité, à l'époque. (2)

2. Mécanisme d'action

Le tramadol est un opioïde atypique synthétique du groupe de l'aminocyclohexanol. Il possède un double mécanisme d'action. D'une part, il agit de manière centrale en tant qu'agoniste opioïde, et d'autre part, il influence le système de neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique grâce à ses propriétés non opioïdes. (2)

Ses propriétés opioïdes se définissent par son action opioïde sur les récepteurs mu-opioïdes dans le cerveau, ce qui inhibe la transmission des signaux de douleur.

Ses propriétés non opioïdes se caractérisent par l'inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline qui module davantage la perception de la douleur.

Cette combinaison unique semble agir de manière synergique, ce qui le différencie des opioïdes classiques. Elle en fait un médicament à la fois efficace contre la douleur, tout en présentant un profil de dépendance légèrement réduit (3), par rapport aux opioïdes stupéfiants.

3. Propriétés pharmacologiques

Le **tramadol** possède des propriétés pharmacologiques uniques qui en font un analgésique d'une classe atypique. C'est un opioïde synthétique avec un mécanisme d'action à deux volets comme dit précédemment (1). Voici un aperçu détaillé de ses principales propriétés pharmacologiques :

Action opioïde

Le tramadol agit en partie en se liant aux récepteurs **mu-opioïdes** dans le système nerveux central (SNC), bien que son affinité pour ces récepteurs soit beaucoup plus faible que celle de la morphine ou d'autres opioïdes classiques.

Par cette action, elle induit un **effet analgésique**, l'activation des récepteurs opioïdes inhibe la transmission des signaux de douleur vers le cerveau, réduisant ainsi la perception de la douleur.

Le tramadol est métabolisé par le foie via l'enzyme **CYP2D6** en un métabolite actif, plus puissant, l'**O-déméthyltramadol** (M1), qui a une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes, contribuant de manière significative à l'effet analgésique. (4)

Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Le tramadol possède également un effet non opioïde sur la douleur en inhibant la recapture de deux neurotransmetteurs monoaminergiques essentiels, la sérotonine et la noradrénaline.

Le tramadol inhibe la recapture de la sérotonine, augmentant ainsi sa concentration dans la synapse. Cela joue un rôle dans la modulation de la douleur et l'amélioration de l'humeur.

L'inhibition de la recapture de la noradrénaline améliore également la transmission des signaux inhibiteurs dans la moelle épinière, ce qui contribue à l'effet analgésique. (3)

Ces deux mécanismes non opioïdes expliquent pourquoi le tramadol est utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques, qui répondent souvent mal aux opioïdes classiques (5).

Pharmacocinétique

Absorption : Le tramadol est bien absorbé par voie orale, avec une biodisponibilité d'environ 70 % à 90 %. Les formes à libération immédiate permettent un soulagement rapide de la douleur, tandis que les formes à libération prolongée offrent un contrôle plus stable de la douleur sur une plus longue période.

Métabolisme : Il est principalement métabolisé dans le foie via les enzymes **CYP3A4** et **CYP2D6**. Le polymorphisme génétique de **CYP2D6** peut entraîner des variations importantes de la réponse clinique au tramadol (certains patients peuvent être des métaboliseurs rapides ou lents).

Élimination : Le tramadol et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins, avec une demi-vie d'élimination de 5 à 7 heures pour le tramadol lui-même et d'environ 9 heures pour l'O-déméthyltramadol. (6)

Tolérance et dépendance

Comme avec d'autres opioïdes, l'utilisation répétée du tramadol entraîne le développement d'une tolérance, c'est-à-dire que l'organisme s'adapte à sa présence constante, ce qui réduit progressivement l'efficacité du médicament.

L'utilisation prolongée du tramadol peut conduire à une accoutumance, ce qui signifie qu'il peut être nécessaire d'augmenter la dose pour maintenir le même effet analgésique. (7)

Bien que le tramadol soit moins addictif que les opioïdes plus puissants, une utilisation prolongée ou à des doses élevées peut conduire à une dépendance physique et psychologique.

L'arrêt brutal peut provoquer des symptômes de sevrage similaires à ceux des autres opioïdes (anxiété, insomnie, tremblements), mais aussi des symptômes liés à l'effet sérotoninergique (irritabilité, dépression). (6)

Effets indésirables

Les effets indésirables du tramadol incluent :

- **SNC** : Vertiges, sédation, céphalées, convulsions (risque accru à fortes doses ou en association avec certains médicaments).
- **Gastro-intestinal** : Nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale.
- **Effets sérotoninergiques** : En raison de son action sur la sérotonine, il existe un risque de **syndrome sérotoninergique** lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments augmentant la sérotonine (comme certains antidépresseurs). (6)

Interaction avec d'autres médicaments

Le tramadol peut interagir avec plusieurs classes de médicaments :

- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRIs), inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (SNRIs)** : L'association peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle caractérisée par une hyperactivité neuromusculaire, une confusion, et des troubles autonomiques.
- **Inhibiteurs et inducteurs du CYP2D6 et CYP3A4** : Ces médicaments peuvent affecter la concentration plasmatique du tramadol et de son métabolite actif, modifiant ainsi son efficacité et en amplifiant ses effets secondaires.

- **Anticoagulants** : Le tramadol peut interagir avec les anticoagulants tels que la warfarine, augmentant le risque de saignement. (6)

Propriétés antitussives

Bien que ce ne soit pas l'indication, le tramadol possède également des propriétés **antitussives** (réduction de la toux), similaires à d'autres opioïdes, bien que moins puissantes. (6)

Le tramadol est un médicament analgésique polyvalent, qui combine des effets opioïdes classiques et des propriétés de modulation des neurotransmetteurs.

Cette combinaison lui permet d'être efficace dans diverses formes de douleur, y compris les douleurs neuropathiques, post-opératoires et chroniques.

Toutefois, ses risques d'abus, de dépendance, et d'interactions avec d'autres médicaments nécessitent une prudence lors de sa prescription et de son utilisation.

4. Utilisation croissante et régulation

Après son introduction, le tramadol a rapidement gagné en popularité dans plusieurs pays en raison de son efficacité et de ses effets indésirables jugés moins graves que ceux des opioïdes plus puissants comme la morphine.

En raison de cette popularité, il est devenu largement utilisé dans le traitement des douleurs chroniques et aiguës, que ce soit pour les douleurs postopératoires, les douleurs associées aux cancers, ou les douleurs chroniques non cancéreuses. (3)

Cependant, bien que le tramadol ait été longtemps considéré comme moins addictif que d'autres opioïdes, il peut entraîner une dépendance, en particulier lorsqu'il est utilisé de manière prolongée ou à des doses élevées.

À partir des années 2000, son utilisation a augmenté dans le monde entier, et avec elle, les cas de dépendance, d'abus, et de détournement.

5. Problèmes d'abus et de dépendance

Le tramadol est devenu un problème de santé publique dans certains pays en raison de son utilisation abusive. Notamment en Afrique, le tramadol est souvent utilisé comme drogue récréative en raison de son accessibilité et de ses effets euphorisants à fortes doses. (8)

En réponse à cette crise, de nombreux pays ont progressivement renforcé la régulation de la prescription et de la vente du tramadol.

6. Controverses sur ses risques

L'un des aspects controversés du tramadol est qu'il est souvent perçu comme antalgique plus sûr que les opioïdes traditionnels. Cependant, il présente des risques importants, notamment :

- **Dépendance** : bien que ses effets addictifs soient moins marqués que ceux de la morphine, la dépendance au tramadol reste un problème.

- **Sevrage** : les symptômes de sevrage liés au tramadol peuvent être sévères, avec des symptômes physiques et psychologiques (insomnie, anxiété, tremblements).

- **Interactions médicamenteuses** : en raison de son action sur la sérotonine, il peut provoquer des effets graves lorsqu'il est associé à d'autres médicaments agissant sur ce neurotransmetteur, comme les antidépresseurs. (6)

7. Évolution récente

Avec la crise des opioïdes qui sévit dans de nombreux pays, comme les États-Unis et le Canada, les autorités de santé surveillent de plus en plus étroitement l'utilisation de médicaments, comme le tramadol.

Dans certains pays, il est désormais considéré comme une substance contrôlée, ce qui signifie qu'il est soumis à des régulations strictes pour éviter son abus.

8. Statut actuel

Le tramadol continue d'être largement utilisé pour traiter divers types de douleurs, mais son statut de médicament avec potentiel d'abus a conduit à des régulations plus strictes dans plusieurs pays. Les professionnels de santé sont de plus en plus prudents quant à sa prescription, en particulier pour des traitements de longue durée.

Le tramadol, bien que conçu à l'origine comme une alternative plus sûre aux opioïdes classiques, s'est avéré être un médicament à double tranchant.

S'il est efficace pour soulager la douleur, son potentiel d'abus, de dépendance et d'interactions dangereuses a fait de lui un médicament sous surveillance accrue dans le monde entier.

II- II- Inquiétudes liées au tramadol à savoir son mésusage et son détournement

1. Usage abusif du tramadol en Afrique

Une équipe de recherche menée par Michel De Waard, de l'Inserm à Grenoble, a découvert que le *Nauclea latifolia*, un arbuste d'Afrique subsaharienne connu sous le nom de pêcher africain, produit naturellement du tramadol en grande quantité.

Utilisée en médecine traditionnelle pour traiter diverses affections comme l'épilepsie, la fièvre, le paludisme et la douleur, cette plante contient entre 0,4 % et 3,9 % de tramadol dans les extraits de ses racines séchées.

Or, le tramadol est considéré comme un médicament de synthèse, commercialisé depuis les années 1970. Cette découverte marque donc la première identification d'une molécule pharmaceutique de synthèse présente en forte concentration dans une source naturelle. (9)

Le tramadol, un antalgique de synthèse, occupe une place préoccupante dans plusieurs pays d'Afrique. Il est à la fois un médicament couramment utilisé pour soulager la douleur et une substance souvent détournée à des fins récréatives.

Ce phénomène soulève de nombreuses questions de santé publique, de sécurité, et de régulation. (8)

Depuis plusieurs années, la consommation locale en Afrique augmente et s'intensifie de plus en plus. Détourné de son usage, cet antalgique est consommé par des dizaines de millions de personnes en Afrique. (10)

Le tramadol, prescrit sur ordonnance, peut être acheté dans les officines africaines mais aussi en dehors des circuits officiels, dans le dernier cas ils sont le plus souvent victimes de contrefaçon ou de falsification.

Dans ces pays il est souvent nommé la « drogue ou cocaïne du pauvre », car il est plus accessible et moins cher que l'héroïne.

C'est un produit également très utilisé, à forte dose, par les jeunes, souvent associé à la prise de café, d'alcool, de sédatifs augmentant les risques sur la santé pouvant aller jusqu'au décès. (8)

C'est littéralement un fléau pour la santé publique à l'origine d'une crise sanitaire important sur le continent africain.

a- Utilisation médicale

Dans plusieurs pays africains, le tramadol est couramment prescrit pour soulager la douleur, notamment dans les cas de douleurs chroniques ou post-opératoires (11).

Il est souvent considéré comme une option plus accessible que d'autres opioïdes plus puissants, car il est moins cher et plus facilement disponible. (8)

Toutefois, l'usage médical du tramadol en Afrique est aussi marqué par plusieurs défis telles que le manque d'accès aux soins de santé.

En effet dans les régions rurales et pauvres, les systèmes de santé sont souvent mal équipés pour gérer les douleurs sévères ou chroniques.

Cela conduit à une prescription plus fréquente de médicaments comme le tramadol, parfois sans un suivi médical adéquat.

C'est également une alternative à la morphine, en raison de la stigmatisation liée aux opioïdes puissants comme la morphine, le tramadol est parfois préféré, malgré ses propres risques d'abus et de dépendance (10).

b- Abus de tramadol

Le problème majeur associé au tramadol en Afrique est son usage détourné en tant que drogue récréative mais aussi apporte une sensation de force invisible, pour affronter une journée de travail, ça leur permet de surmonter des obstacles et de faire face aux difficultés de la vie.

Plusieurs pays, notamment en Afrique de l'Ouest, connaissent une crise liée à la consommation excessive et illicite de tramadol.

Des doses bien supérieures aux recommandations journalières (400 mg par jour maximum), sont souvent consommés pour leurs effets euphorisants et stimulant. (8)

- **Facteurs contribuant à l'abus**

La facilité d'accès du tramadol est un facteurs d'abus car il est souvent vendu illégalement, sans ordonnance dans les marchés noirs ou même dans certaines pharmacies, notamment en raison de la faible réglementation dans certains pays.

Le prix très abordable comparé à d'autres drogues récréatives favorise l'accessibilité. En effet, le tramadol est relativement bon marché, ce qui le rend à portée de main des populations jeunes (12) et des défavorisées.

Les effets recherchés à fortes doses, provoquent des sensations d'euphorie, de stimulation physique, une réduction de la fatigue, lutte contre la dépression, ou encore améliore les rapports sexuels. (8)

Cela en fait une drogue prisée parmi les travailleurs manuels ou les jeunes en quête d'expérience (12) ou qui cherchent à augmenter leur endurance physique ou à échapper à la réalité difficile.

- **Pays particulièrement touchés**

Le Nigeria est l'un des pays les plus gravement touchés par l'abus de tramadol.

Les autorités ont confisqué des millions de comprimés de tramadol illégalement importés chaque année.

Le médicament est souvent utilisé par les jeunes et les travailleurs dans des conditions de stress, anxiogènes pour affronter la pauvreté.(11)

D'autres pays d'Afrique de l'Ouest et du Nord comme la Libye, l'Égypte, le Ghana, la Côte d'Ivoire connaissent également une forte prévalence de l'abus de tramadol.

En Égypte, par exemple, le tramadol est fréquemment consommé par des jeunes à la recherche de sensations fortes ou pour échapper aux pressions sociales et économiques.

c- Impact social et sanitaire

L'abus de tramadol a des répercussions graves sur la santé publique et la sécurité dans plusieurs régions d'Afrique.

Des problèmes de santé par l'usage abusif du tramadol à des doses élevées et de façon prolongée, est associé à des effets indésirables graves, tels que des crises convulsives, des troubles respiratoires, des troubles psychologiques, troubles de la personnalité, des hallucinations, la dépendance, et bien d'autres. (8)

De plus, le syndrome de sevrage est particulièrement difficile à gérer et à surmonter dans des environnements avec un accès limité aux soins.

Ce médicament est un facteur de risque important de dépendance physique et psychologique.

L'usage récréatif du tramadol alimente la criminalité et les activités illicites. Les réseaux criminels importent de grandes quantités de tramadol contrefait ou non réglementé, souvent en provenance d'Asie, pour alimenter le marché clandestin.

Ce sont principalement les hommes qui sont concernés, cherchant soit à améliorer leurs performances physiques, notamment dans les domaines du sport et de l'agriculture, soit à fuir des conditions économiques difficiles.

d- Réponse des gouvernements

Face à la montée de l'abus de tramadol, plusieurs pays africains ont renforcé leur législation et mis en place des initiatives pour lutter contre ce phénomène.

Ce par l'interdiction et la régulation du tramadol. Le Nigeria, par exemple, a interdit certaines formulations à haute dose de tramadol et intensifié les efforts pour réprimer le trafic illicite du médicament. D'autres pays ont suivi en réglementant plus strictement l'accessibilité, distribution et la vente du tramadol.

Des campagnes de sensibilisation sont menées dans certains pays pour éduquer le public sur les dangers de l'usage abusif du tramadol. Ces moyens visent à informer les jeunes et les communautés rurales des risques pour la santé et des dangers de la dépendance.

Dans plusieurs pays africains, il y a un contrôle des importations avec la coopération des autorités douanières et sanitaires pour intercepter les cargaisons illégales de tramadol, souvent introduites par des réseaux criminels. (8)

e- Défis persistants

Malgré ces efforts, divers systèmes freinent la lutte contre l'abus de tramadol en Afrique. Notamment la faible capacité de régulation, dans de nombreux pays, les agences de régulation sont sous-financées et mal équipées pour faire face à l'ampleur du problème. La corruption dans certaines régions facilite également la vente de tramadol sur le marché noir, en dépit des interdictions.

Dans ces pays africains, les infrastructures de santé dédiées au traitement de la dépendance et aux symptômes de sevrage sont insuffisantes, rendant l'accompagnement des personnes dépendantes particulièrement complexe.

Le tramadol, bien qu'utile dans le traitement de la douleur, est devenu un problème de santé publique majeur dans plusieurs pays africains en raison de son utilisation abusive et de son accès facile.

La réponse des gouvernements africains, bien qu'en progrès, est confrontée à de nombreux obstacles, notamment le contrôle des importations, la régulation des marchés pharmaceutiques, et la sensibilisation des populations à risque.

La lutte contre l'abus de tramadol nécessitera des efforts coordonnés entre les gouvernements, les autorités de santé, et les communautés locales pour être efficace.

2. Usage détourné et procuration illégal du tramadol en France

En France, l'usage détourné des médicaments tels les opioïdes et d'autres psychotropes, notamment les benzodiazépines, est une problématique croissante.

Les opioïdes comme la codéine, le tramadol sont sujets aux détournements. Ils sont principalement utilisés comme antalgiques nécessitant une prescription médicale mais sont procurés de manière illégale, sans ordonnance.

Ce détournement peut entraîner des conséquences néfastes, avec un risque important sur la santé et le développement rapide d'une dépendance.

Ces substances sont souvent considérées par les consommateurs comme des « alternatives moins dangereuses que les drogues illicites ». Toutefois, cette perception est trompeuse, car elles présentent elles aussi des risques significatifs pour la santé.

Les sources d'approvisionnement courantes de tramadol se font de diverses façons, par le biais du développement des plateformes de ventes en ligne, par le partage au sein d'un cercle proche (famille, amis), par la falsification d'ordonnance, par le trafic dans la rue.

Durant ces 2 dernières années le phénomène de falsification d'ordonnance a pris une ampleur considérable au sein de la société, et ce par une augmentation exponentielle de fausses ordonnances et du trafic. (13)

L'assurance maladie estime le coût de falsification à hauteur de 8 millions d'euros minimum, tout médicaments confondus, psychotropes avec les benzodiazépines, les hypnotiques, les antalgiques avec la codéine, les opioïdes et les antidiabétiques, ...

Pour y parvenir les consommateurs utilisent des astuces multiples et variées telles que :

- Les patients qui se font prescrire des antalgiques, puis impriment leur ordonnance originale plusieurs fois et se procurent leur médicament dans plusieurs pharmacies. (14)
- Les consommateurs qui falsifient leurs propres ordonnances manuscritement ou via un logiciel en modifiant la date de prescription, le dosage, la posologie ou encore la quantité de boîtes à délivrer.
- Les patients qui passent par des plateformes de vente en lignes pour acheter des ordonnances falsifiées et par la suite se rendent dans des pharmacies pour se procurer les médicaments mentionnés sur l'ordonnance caduque.(15)
- Des patients qui volent des ordonnances vierges dans le cabinet de médecin et rédigent les médicaments dont ils ont besoin et se rendent dans des pharmacies pour délivrance.
- Par le biais de non consommateurs qui falsifient des ordonnances, se procurent les médicaments en grande quantité à la pharmacie et les revendent sur le marché noir. (16)

Le plus souvent les consommateurs de tramadol les consomment dans des proportions supérieures aux recommandations (maximum 400 mg/jour).

Le consommateur a reconnu « être devenu dépendant de la molécule incriminée dont il absorbait quotidiennement six fois la dose prescrite » (17) ; ou encore « sa dépendance est telle qu'elle peut prendre jusqu'à une boîte de Tramadol par jour » (18).

Les fausses ordonnances sont de plus en plus nombreuses et difficiles à identifier, ainsi les médicaments sont plus facilement accessibles.

En effet avant les fausses ordonnances s'identifiaient facilement par les fautes d'orthographe et par les erreurs de prescription.

Actuellement, ils s'améliorent et arrivent à éditer parfaitement de fausses ordonnances, nous donnant des difficultés à identifier, voire à ne pas du tout savoir les identifier. (13)

Le détournement d'usage et la procuration illégale de tramadol est premièrement un danger important pour la santé des consommateurs mais peut également entraîner des poursuites judiciaires (amendes, sanctions, emprisonnement, ...).

Il y a également un impact pour l'assurance maladie qui dépense énormément d'argent à cause du trafic.

Une fois identifiée les responsables se doivent de rembourser auprès de la sécu les médicaments obtenus illégalement. (17)

Pour ne pas être fiché dans les pharmacies et auprès de la sécurité sociale, les usagers utilisent diverses astuces comme la non utilisation de carte vitale et/ou donner une fausse identité pour éviter de se faire identifier, et payer directement les médicaments. « Avec leur fausse ordonnance, les patients se présentent dans les pharmacies soit avec leur Carte Vitale, et ils sont remboursés par l'Assurance maladie, soit (très souvent) avec un faux nom et ils prétendent avoir perdu leur carte Vitale. » (13) ; « À chaque fois, l'homme demande les mêmes médicaments et ne présente pas de carte vitale. Il paye comptant ses médicaments. Il n'y a donc pas de préjudice pour la Sécurité sociale. » (16).

Cela leur permet de mieux dissimuler leur identité, évitant de voir dans le dossier pharmaceutique (DP) les éventuels médicaments qu'ils auraient pu se procurer dans d'autres pharmacies.

3. Les effets recherchés et leurs répercussions néfastes obtenus

La consommation du tramadol est principalement destinée à soulager la douleur. Cependant, son usage à des doses supérieures aux recommandations est souvent associé au développement d'une dépendance.

En effet, les utilisateurs recherchent fréquemment des doses toujours plus élevées pour éviter les symptômes de sevrage.

Il arrive que des violences verbales et physiques soient exercées par des consommateurs abusifs à l'encontre du personnel de santé et des forces de l'ordre (19). En effet, face à un refus de délivrance, ces individus peuvent adopter un comportement agressif, mettant en danger le personnel officinal ainsi que les personnes présentes aux alentours.

Un article publié dans *Ouest France* rapporte le cas d'un père qui, dès les 14 ans de sa fille, lui administrait des médicaments à base de codéine pour l'aider dans son travail de bûcheron. Au fil du temps, la jeune fille est devenue dépendante. Lorsque la codéine ne lui suffisait plus, elle s'est tournée vers le tramadol, qu'elle a commencé à se procurer illégalement (18).

Dans *20 minutes*, une trentenaire témoigne de sa dépendance au tramadol, affirmant que ce médicament lui procurait une "agréable sensation de bien-être" (20).

Enfin, *Midi Libre*, évoque le cas d'un homme de 27 ans, dépendant au tramadol avec une consommation quotidienne six fois supérieure à la dose prescrite, falsifiait des ordonnances.

Il a reconnu sa dépendance mais a tenté de minimiser ses actes en affirmant qu'il « ne faisait de mal à personne » ; « Pour se défendre, il assure que ce Tramadol est pour sa propre consommation ». Bien que ses actions n'aient pas directement impliqué autrui, cet usage excessif représente un danger sérieux pour sa propre santé (16).

Les effets recherchés peuvent inclure des propriétés sédatives, hallucinogènes, euphorisantes, relaxantes, une amélioration de l'estime de soi, une augmentation de la force physique et mentale (favorisant une ouverture d'esprit), une meilleure résistance à la douleur, ainsi qu'une sensation de bien-être, de détachement, entre autres.

Le revers de la médaille est significatif, les conséquences doivent être prises en compte, d'autant que les dangers sont souvent méconnus des consommateurs.

En cas de prise de doses élevées, ce médicament se révèle hautement addictif, sédatif et potentiellement mortel. Pourtant, il est souvent prescrit comme s'il s'agissait d'un produit anodin et sans danger, ce qui est loin de la réalité.

Sur le marché français il existe une centaine de spécialité à base de tramadol, commercialisées sous le nom de Contramal, Topalgic, Ixprim, et de nombreuses marques génériques (21).

Pour rappel c'est un opioïde de la même famille que la codéine et de la morphine.

Il a été démontré que $\frac{3}{4}$ des consommateurs ne connaissent pas la dose journalière maximale de tramadol (400mg/jour).

Et 9 personnes sur 10 ignorent les risques liés au surdosage notamment le risque d'arrêt respiratoire.

Il est primordial d'informer les patients le médicament qu'ils consomment.

Les nausées, les vomissements, la constipation sont des effets indésirables bénins mais fréquents, auxquels les patients peuvent être sujets.

Il existe également un risque de chutes et d'accidents en raison des effets de somnolence, des vertiges et de la baisse de la pression artérielle.

Nous pouvons relever d'autres effets plus rares comme des convulsions, des hypoglycémies et des troubles cardiaques.

Il y a également une atteinte psychiatrique avec des troubles de l'humeur, le plus souvent euphorique.

C'est une substance fortement addictive, et la dépendance peut se développer rapidement, dès les 7 jours premiers jours d'utilisation.

Le risque est proportionnel à la durée du traitement, même sans dépasser les doses recommandées.

L'arrêt peut être très difficile et en cas d'arrêt brutal, un syndrome de manque ou de sevrage peut survenir.

Les symptômes de ce syndrome sont douloureux pour le patient, il se manifeste par de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, des tremblements, de la diarrhée, ...

C'est la raison pour laquelle, il nécessite un arrêt progressif sur plusieurs semaines s'il le faut, de préférence avec l'accompagnement d'un médecin ou d'un professionnel habilité.

Une utilisation prolongée peut également entraîner une tolérance, c'est-à-dire que le tramadol va perdre en efficacité, ce qui va pousser le patient à augmenter ses doses pour maintenir l'effet recherché.

Il est à noter qu'il y a un risque d'interactions médicamenteuses avec l'utilisation simultanée d'antidépresseurs, d'autres opioïdes, d'alcool, et bien d'autres pouvant entraîner des décès.

Comment pouvons-nous réduire l'accès à ce médicament ?

Tout d'abord la première chose à faire est d'agir dès la première étape à savoir à la prescription du traitement.

En effet face aux nombreux risques et impact qu'il y a sur la santé des patients, les médecins devraient suivre les critères de prescription du tramadol à savoir uniquement dans les indications validées.

Selon l'enquête OFMA (observatoire français des médicaments antalgiques), le tramadol est pris principalement pour 3 raisons : des lombalgies (douleurs dorsales), de l'arthrose et migraines. Cela montre un réel mésusage du tramadol, dès la prescription. (22)

En effet dans ses indications, il est à utiliser uniquement en cas d'échec des autres traitements antidouleurs, jamais en 1^{ère} intention.

Selon le RCP, il est indiqué dans les douleurs modérées à intenses. (6)

Des dispositions ont été adoptées afin de renforcer l'accessibilité au tramadol, lesquelles seront détaillées dans la section suivante.

III- Mesures prises pour limiter le mésusage au tramadol

Selon l'ANSM, en 10 ans il y a eu une augmentation exponentielle de la consommation des antalgiques opioïdes en France. Cela place le tramadol en tête de liste des antalgiques le plus consommée en France, avec une augmentation de plus de 68% entre 2006 et 2017.

Les progrès de la prise en charge de la douleur et le mésusage des usagers expliquent la hausse de l'utilisation du tramadol majorant les effets secondaires, le risque d'intoxications et de dépendance (23).

Pour lutter contre l'abus de consommation du tramadol, l'ANSM a mis en place des mesures significatives au cours des dernières années.

Il s'agit d'un enjeu de santé publique visant à mieux encadrer et sécuriser l'accès au tramadol, en tenant compte de son impact considérable sur la société, tout en veillant à ne pas limiter son accès aux personnes qui en ont réellement besoin.

Ces mesures passent par la fixation d'une durée maximale de prescription limitée à 12 semaines, à la commercialisation de conditionnement en unité réduite par boîte et enfin à la prescription sur ordonnance sécurisée.

1. Durée maximale de prescription limitée à 12 semaines

Afin de limiter le risque de mésusage et de dépendance, le 15 avril 2020, l'ANSM a proposé une réduction de la durée maximale de prescription de 12 mois à 3 mois, des spécialités contenant du tramadol.

Le tramadol, classé parmi les médicaments de la liste I des substances vénéneuses, n'est disponible que sur ordonnance médicale.

Si le traitement du patient doit être prolongé à l'issus des 3 mois, une nouvelle ordonnance sera impérativement nécessaire.

Cela permet donc au prescripteur d'évaluer la santé son patient et d'optimiser le traitement, pour une assurer une meilleure prise en charge.

Les prescripteurs doivent prescrire le tramadol en respectant les indications spécifiées dans le RCP et celles pour lesquelles il bénéficie d'une AMM.

Ils doivent également interrompre la prescription lorsque l'état de santé du patient ne justifie plus la poursuite du traitement (24).

2. Commercialisation de conditionnement de tramadol en unité réduite par boîte

Le tramadol, l'antalgique opioïde le plus prescrit en France, fait partie des médicaments les plus détournés.

Malgré les mesures prises en 2020, avec la réduction de la durée maximale de prescription, il y a tout de même une persistance des signalements liés au tramadol (25).

En effet les données du réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) révèlent l'intensification du détournement d'usage du tramadol, une augmentation des signalements d'abus et de dépendance. (26)

L'ensemble de ces informations a conduit à l'élaboration de la commercialisation de petits conditionnements de tramadol en plus de ceux existants déjà.

Le processus a débuté en janvier 2023. L'ANSM a fait une demande de réduction des conditionnements des spécialités contenant du tramadol auprès des laboratoires qui en commercialisent, pour des traitements de courte durée.

Suite à cette demande, les laboratoires ont produit et mis sur le marché pharmaceutique des conditionnements contenant une dizaine de comprimés.

En Décembre 2023, les nouvelles présentations sont disponibles à la commande auprès des laboratoires. Cette mise en place a pour but de renforcer l'accès au tramadol, et favoriser les traitements de courte durée.

Pour les douleurs chroniques de longue durée les pharmaciens délivrent les conditionnements qui existaient déjà.

Le 10 Avril 2024, l'ANSM a communiqué en publiant sur son site l'arrivée sur le marché de ces nouveaux conditionnements réduits (26).

Le sujet de cette thèse repose sur l'étude du choix des conditionnements de petites tailles lors de la dispensation de tramadol en pharmacie.

3. Prescription sur ordonnance sécurisée à partir du 1^{er} mars 2025

Le 26 septembre 2024, l'ANSM a publié sur son site internet, un communiqué indiquant que le tramadol et la codéine devront suivre une partie de la réglementation des stupéfiants, ils seront désormais prescrits sur ordonnance sécurisée.

Cette mesure prévue initialement au 1^{er} décembre 2024 (27), a finalement été reportée au 1^{er} mars 2025.

Cette mesure vise à mieux sécuriser leur accès et leur utilisation tout en réduisant leurs risques.

La prescription sur ordonnance sécurisée englobe toutes les spécialités qui contiennent du tramadol ou de la codéine, qu'elles soient seules ou associées (à du paracétamol, de l'ibuprofène, ...) (28) (29).

Qu'est-ce qu'une ordonnance sécurisée ?

Les ordonnances sécurisées sont uniquement autorisées à être fabriquées par des éditeurs agréés par l'AFNOR (Association française de normalisation) (30).

Elles remplissent des critères définis par l'AFNOR visant à la rendre infalsifiable.

Ces ordonnances sont faites sur du papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, avec le filigrane représentant un caducée visible par transparence.

Elles ne sont jamais vierges, elles possèdent des mentions obligatoires pré-imprimées en bleu notamment l'identité du professionnel de santé prescripteur qu'il soit salarié ou libéral, la numérotation du lot de l'ordonnance, un petit carré en micro-lettres en bas à droite où le prescripteur inscrit le nombre de ligne de spécialité prescrite.

Ce type d'ordonnance possède des règles rédactionnelles strictes.

Effectivement le prescripteur doit indiquer en toutes lettres la spécialité délivrée, son dosage, sa posologie, le nombre d'unité de prise, et la durée de traitement, de façon manuscrite ou informatique.

Le pharmacien quant à lui doit également écrire en toutes lettres la spécialité délivrée, son dosage, et le nombre d'unité délivré, ainsi que le numéro d'ordonnancier (en chiffre) manuscritement (31) (32) (33).

Les professionnels de santé doivent tout de même être en alerte et maintenir leur vigilance, malgré toutes les mesures prises pour lutter contre les dérives liées à l'obtention et à l'utilisation du tramadol.

Les pharmaciens ont également l'obligation en tant que professionnels de santé d'informer les usagers des risques liés aux spécialités contenant des opioïdes.

Par ce fait, les laboratoires seraient amenés à travailler sur des dispositions supplémentaires, pour mieux informer les patients sur les risques de dépendance et de surdosage liés à ces médicaments. Cela en apposant sur les boîtes de médicaments des mentions d'alerte (27).

4. Entretiens pharmaceutiques court opioïde en officine à partir du 08 janvier 2025

Depuis le 8 janvier 2025, les patients sous antalgiques opioïdes de palier II peuvent désormais bénéficier d'entretiens pharmaceutiques.

Cette mesure a été annoncée le 31 décembre 2024 par l'Assurance Maladie, qui a publié sur son site internet les modalités de ce nouvel accompagnement des patients. Cet entretien a pour objectif de prévenir les risques liés à la consommation d'antalgiques opioïdes faibles, notamment la dépendance et les symptômes de sevrage qui peuvent survenir en cas d'arrêt brutal ou d'une diminution trop rapide du traitement.

Cet entretien s'adresse aux patients de plus de 18 ans traités par antalgiques de palier II, et se déroule lors de leur seconde délivrance.

Pourquoi intervenir à la seconde délivrance plutôt qu'à la première ?

Parce qu'à ce stade, il est possible d'évaluer un éventuel début de dépendance.

En revanche, lors de la première délivrance, cette évaluation est impossible, puisque le patient n'a encore jamais pris ce traitement (34).

Le déroulement de l'entretien :

L'entretien commence par la collecte des informations personnelles du patient, telles que son nom, prénom, âge et ses coordonnées.

Le pharmacien enregistre ensuite les détails concernant l'antalgique prescrit, notamment le nom du médecin prescripteur, la molécule utilisée, le dosage, la posologie, la durée du traitement, ainsi que l'indication thérapeutique.

Le nom du pharmacien réalisant l'entretien doit également être mentionné sur la fiche entretien d'accompagnement « opioïdes » (35).

Cette fiche contient un rappel des principales informations concernant le tramadol : son indication thérapeutique, la durée de traitement recommandée, les risques liés au dépassement de la dose maximale, les étapes à suivre en cas d'arrêt du traitement, ainsi que l'adaptation des conditionnements délivrés en fonction de la posologie prescrite et de la durée du traitement.

La fiche inclut également les recommandations essentielles à transmettre au patient concernant le bon usage du médicament.

Parmi celles-ci figurent l'importance de suivre strictement la prescription médicale, les risques liés au surdosage, ainsi que les impacts possibles sur la vie quotidienne, tels que la somnolence ou les précautions à prendre lors de la manipulation de machines. Elle mentionne aussi l'identification des signes de sevrage en cas d'arrêt du traitement, les conditions de stockage du médicament, et insiste sur le fait qu'il s'agit d'un traitement strictement personnel nécessitant une prescription propre à chacun.

Les médicaments ne doivent en aucun cas être donnés à une autre personne sans avis médical préalable.

Cette fiche met également un accent particulier sur les risques d'interaction avec d'autres traitements contenant du paracétamol.

En effet, tous les opioïdes de palier II sont commercialisés en association au paracétamol (tramadol/paracétamol ou dextrométhorphan, codéine/paracétamol ou encore poudre d'opium/paracétamol).

C'est pourquoi il est essentiel de veiller à ce que la posologie journalière de paracétamol ne dépasse pas les doses maximales recommandées.

Il est essentiel de procéder à une évaluation des risques de mésusage avant chaque renouvellement de prescription, en utilisant le questionnaire POMI (Prescription Opioid Misuse Index).

Ce questionnaire permet de vérifier si le patient a pris son traitement en quantité supérieure à la dose prescrite, s'il l'a pris plus fréquemment, s'il a demandé un renouvellement prématuré, si son médecin lui a signalé une prise excessive, et enfin, s'il a ressenti une sensation d'euphorie ou un effet stimulant après avoir pris son traitement.

Un score supérieur ou égal à deux indique un risque de mésusage, ce qui nécessite d'alerter le prescripteur et le médecin traitant, si ces derniers sont différents (34).

Il est recommandé de transmettre cette alerte via la messagerie sécurisée MSSanté, permettant des échanges d'informations confidentielles entre professionnels de santé (36).

Il est recommandé avant chaque renouvellement d'évaluer les risques de mésusage grâce notamment au questionnaire POMI - Prescription Opioid Misuse Index

1	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	OUI	NON
2	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises?	OUI	NON
3	Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) anti-douleur plus tôt que prévu ?	OUI	NON
4	Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) anti-douleur?	OUI	NON
5	Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur?	OUI	NON

Les items sélectionnés dans cette échelle ont fait l'objet d'une validation en langue anglaise. Ils illustrent les principaux signes cliniques suggérant l'existence d'un mésusage des opioïdes de prescription (MOP) : un score de 2 ou plus suggère un risque actuel de mésusage.

Source : Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C. *et al* Transcultural validation of a French-European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale (POMI-5F). *Can J Anesth* 2022. <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-022-02210-7>

En cas de score > ou = 2 il convient d'alerter le médecin prescripteur et le médecin traitant via MSS.

POMI - Questionnaire de l'évaluation du risque de mésusage des opioïdes (35)

En conclusion de cet entretien, en cas de suspicion de surdosage, le pharmacien informe le prescripteur du compte rendu de l'entretien, comme mentionné précédemment, via la messagerie MSSanté.

Si le traitement se poursuit sur plusieurs mois, le pharmacien devra être particulièrement vigilant lors des délivrances suivantes, en tenant compte des conclusions tirées à l'issue de l'entretien.

Un seul entretien par patient est autorisé chaque année.

Le site de l'Assurance Maladie propose un mémo sur les opioïdes de palier II (37), ainsi qu'une fiche d'accompagnement pour les entretiens pharmaceutiques (35), que le pharmacien peut utiliser comme support lors de cet accompagnement.

On observe que chaque mesure réglementaire visant à limiter le mésusage du tramadol repose sur les résultats d'enquêtes annuelles d'addictovigilance. Parmi ces enquêtes figurent OPPIDUM, ASOS, OSIAP, DRAMES, DTA, ainsi que d'autres que nous détaillerons dans la seconde partie de cette thèse.

Partie 2 : Sujet d'étude : Choix des conditionnements de petite taille lors de la dispensation de tramadol en pharmacie

I- Commercialisation du nouveau conditionnement

Afin de réduire le risque de mésusage du tramadol, l'antalgique opioïde le plus prescrit en France, depuis décembre 2023, des conditionnements de 10 unités de tramadol sont désormais disponibles (26). Cela permet de mieux prendre en charge les douleurs sur une courte durée. De nombreux facteurs ont favorisés cette mise en place.

1. Motif de la demande

Durant ces dernières années, l'utilisation du tramadol a augmenté de façon exponentielle malgré les mesures précédentes qui ont été mise en place.

Deux profils d'utilisateurs ont été identifiés en lien avec l'usage à risque et les décès associés au tramadol.

On distingue les patients traités par le tramadol pour soulager leurs douleurs et ceux qui en font usage pour ses effets psychoactifs.

Les effets psychoactifs se caractérisent souvent de type stimulant, euphorisant, sédatif, en automédication dans les symptômes d'anxiété et de dépression, ou encore pour faire face aux symptômes de sevrage.

Depuis le contexte sanitaire de 2020, le confinement de la population liée à la crise du Covid a mis en évidence une hausse du nombre de consommateurs de tramadol parmi les jeunes, pour ses effets psychoactifs (38).

Ce contexte a également favorisé la procuration illégale de cet antalgique opioïde.

2. Décision prise et objectifs recherchés

Pour répondre aux dérives liées au tramadol, l'ANSM a demandé, en début d'année 2023, aux laboratoires qui le commercialisent de réduire les volumes de conditionnement.

À partir de décembre 2023, des boîtes de 10 unités peuvent désormais être commandées auprès des grossistes.

Le 11 avril 2024, l'ANSM a annoncé officiellement sur son site internet l'introduction des petits conditionnements (26).

La mise sur le marché de ces petits conditionnements facilitera la réduction des quantités délivrées, favorisant ainsi une prise en charge aussi brève que possible pour les douleurs aiguës. Cela permet également d'éviter que le patient conserve chez lui des unités non utilisées de ce médicament, contribuant ainsi à réduire les risques d'automédication, d'abus et de surdosage.

Ce dispositif permet de délivrer des conditionnements adaptés à la posologie et à la durée de la prescription médicale, y compris lorsque le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention « si besoin ». Dans ce cas, les pharmaciens fournissent le conditionnement le plus petit. Cette mesure permettra également de délivrer une partie seulement du traitement, sans devoir fournir la totalité en une seule fois et également de réduire le risque de développer une dépendance au tramadol.

3. Les acteurs de cette mise en place

La mise en place de nouveaux conditionnements réduits de tramadol implique plusieurs acteurs clés, chacun jouant un rôle spécifique dans le processus.

Nous aborderons les principaux intervenants.

Premièrement les autorités de santé et régulateurs tel que l'ANSM (agence nationale de sécurité des médicaments et des autres produits de santé) qui autorise la mise sur le marché des nouveaux conditionnements (26).

Le Ministère de la santé qui supervise les politiques de santé publique et évalue les impacts sur les usagers et la dépendance.

La HAS (Haute autorité de santé) qui peut émettre des recommandations sur l'utilisation des nouveaux conditionnements.

On compte également les laboratoires pharmaceutiques, avec les fabricants responsables de la conception, la production et la distribution des conditionnements réduits. Ils assurent la conformité avec les réglementations et les besoins du marché.

On note également les pharmaciens, notamment les pharmaciens d'officine qui sont des intermédiaires essentiels pour délivrer ces nouveaux conditionnements et informer les patients sur leur usage.

La pratique des professionnels de santé et la veille au respect des normes est encadrée par l'Ordre des pharmaciens.

Les prescripteurs notamment les médecins généralistes et spécialistes adaptent leurs prescriptions en fonction des nouveaux conditionnements et sensibilisent les patients à leur utilisation.

Les professionnels de santé tels que les médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste ou sage-femme ont une obligation de déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit (articles R. 5132-113 et 114) aux Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP-Addictovigilance) sur le territoire duquel ces cas ont été constatés (39).

Les industriels et les grossistes répartiteurs qui établissent la logistique et la distribution des boîtes de conditionnements réduites vers les officines.

Les patients et les associations de patients jouent un rôle clé, les patients sont directement concernés car ce sont eux le dernier maillon de la chaîne de consommation.

Les associations de patients peuvent jouer un rôle en identifiant des besoins spécifiques et en plaidant pour une meilleure prise en charge des risques de dépendance.

Les organisations de prévention et d'addictologie sensibilisent le public et les professionnels à la gestion des risques liés aux opioïdes.

Comme les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), les CARRUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues), les CJC (Consultations Jeunes Consommateurs) et bien d'autres (40).

Les institutions de recherches et universitaires peuvent par la suite mener des études d'impact sur l'usage de ce type de conditionnement, notamment en termes de réduction des abus ou de la surconsommation.

Ces acteurs collaborent pour garantir que les conditionnements réduits répondent aux objectifs de santé publique, notamment un meilleur encadrement de la dispensation et l'usage du tramadol.

4. Augmentation de l'utilisation non médicale du tramadol

Les professionnels de santé sont encouragés à participer aux programmes d'observations des substances addictives responsables de pharmacodépendance.

Ces enquêtes peuvent être menées sur une période spécifique ou s'étendre sur toute l'année (41).

L'accès à ces programmes se fait directement via le site internet d'Addictovigilance.

Parmi les programmes disponibles, on peut citer :

- **OPPIDUM** : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
- **ASOS** : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
- **DTA** : Décès Toxiques par Antalgiques
- **DRAMES** : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
- **NotS** : Notification Spontanée
- **OSIAP** : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
- **Soumission chimique** : Dispositif d'observation prospectif et permanent permettant de recenser les cas d'administration de substance psychoactive à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles.

L'augmentation de l'utilisation non médicale du tramadol, des troubles liés à sa consommation, de son approvisionnement illégal et des décès qu'elle entraîne sont un fléau majeur de santé publique.

Ces outils sont des programmes de surveillances nationales permettant d'analyser l'impact d'une substance donnée (41).

Nous allons maintenant analyser les résultats de chacune de ces enquêtes réalisées au cours de la dernière année d'étude.

a. **OPPIDUM** (observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse)

OPPIDUM est un outil de surveillance des substances psychoactives, par une approche de pharmaco-surveillance et de veille sanitaire sur ces substances, elle est effectuée par le réseau français d'addictovigilance depuis plus de 30 ans. La période d'enquête se fait 1 fois par an, au mois d'octobre (42).

Le recueil d'information est réalisé par la collaboration avec des structures spécialisés dans les addictions telles que :

- Les CSAPA : Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
- Les CAARUD : Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usages de drogues
- Les consultations jeunes consommateurs
- Les unités de consultations
- Les unités de soins en milieu carcéral,
- Les équipes de liaison en addictologie

En 2023, près de 300 structures ont pris part à cette enquête, apportant des informations sur 5 358 sujets et décrivant 11 035 modes de consommations de substances psychoactives (SPA), dont 53,6% concernaient des médicaments.

La majorité des sujets provenaient des CSAPA (65%), suivis des CAARUD (14%), des unités de consultations (8%), des unités de soins en milieu carcéral (5%) et des équipes de liaison en addictologie (4%) (43).

C'est un dispositif qui repose sur la collaboration de l'ensemble de ces structures permettant d'obtenir des informations sur la consommation de substances psychoactives (hors tabac et alcool), prise la semaine précédant l'enquête par des patients qui ont un usage abusif, dépendant ou sous TSO (traitements de substitutions aux opiacés) (42).

Les médicaments principalement concernés sont les opioïdes avec la morphine, le tramadol, l'oxycodone et la codéine.

Depuis plusieurs années, un nombre croissant de sujets déclarent le tramadol comme le premier produit à l'origine de leur dépendance, avec 68 cas recensés en 2023 contre seulement 4 en 2013 (43).

Par ailleurs, de plus en plus de personnes se tournent vers des structures spécialisées en addictologie pour être prises en charge dans le cadre de cette dépendance.

b. ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)

ASOS est une étude sur la prescription d'antalgiques stupéfiants, elle a pour objectif de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescription de ces antalgiques, évaluer le respect des règles de prescription, voir l'évolution dans le temps des traitements par antalgiques stupéfiants.

C'est une enquête annuelle réalisée sur une semaine. Le procédé consiste à tirer au sort près de 500 pharmacies des différentes régions françaises et des départements d'Outre-Mer (44).

C'est une étude transversale, autrement dit une recherche observationnelle qui collecte des données à un moment précis sur une période donnée, auprès d'un échantillon d'une population (45).

Le pharmacien, au cours de la semaine d'étude, doit compléter un questionnaire spécifique, pour chaque prescription d'antalgique classé comme stupéfiant.

A la fin de la semaine d'étude, les pharmaciens retournent les questionnaires à leur centre d'Addictovigilance, par la suite l'ensemble des questionnaires sont centralisés, traités et analysés (44).

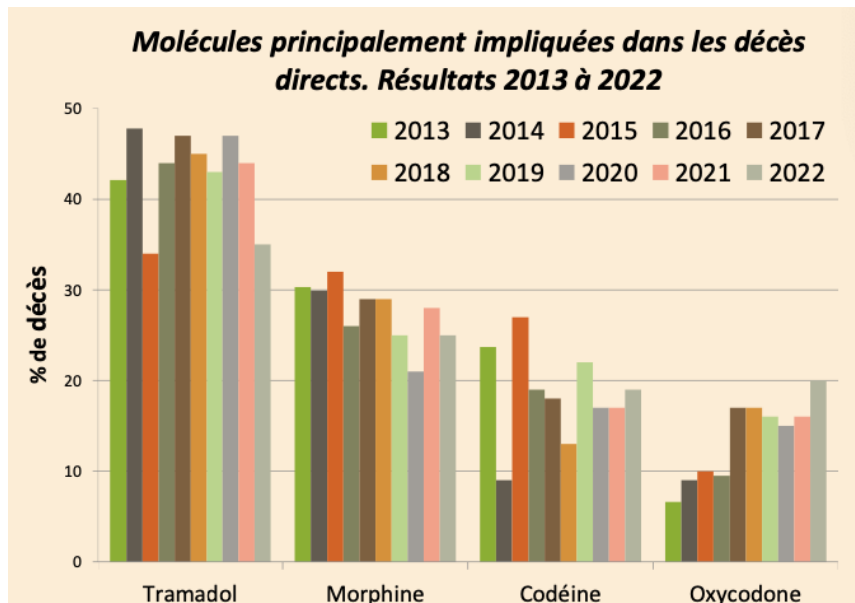
Toutefois, le tramadol est un antalgique de pallier II aux propriétés à la fois opioïdes et non opioïdes, il ne fait pas partie des médicaments classés comme stupéfiants. Cependant, à compter du 1^{er} mars 2025, sa prescription se fera uniquement sur ordonnance sécurisée (28). Actuellement, il n'est pas inclus dans ce programme.

c. **DTA (décès toxiques par antalgiques)**

Cette enquête permet de recueillir les cas de décès liés à l'usage des antalgiques. Le recueil et l'identification des médicaments impliqués, l'évaluation de leur dangerosité et l'estimation de l'évolution des cas de décès liés à ces antalgiques sont leurs objectifs principaux (46).

Le tramadol fait partie des molécules principalement impliquées, en tête devant la morphine, la codéine et l'oxycodone. On recense des cas de décès direct et indirects. Parmi les causes de décès direct, c'est la toxicité de l'antalgique qui est recherchée dans le cadre d'utilisations lors de tentatives de suicide ou d'accidents volontaires. En revanche, dans les cas de décès indirects, le tramadol n'est pas identifié comme la cause principale de la mort, mais il peut y avoir contribué. Par exemple, il pourrait être impliqué dans une chute d'une grande hauteur. Ainsi, bien que le tramadol ne soit pas à l'origine direct du décès, il joue un rôle dans les circonstances ayant conduit à celui-ci (47).

Le tramadol est majoritairement impliqué par rapport aux autres antalgiques et ce depuis des années, malgré une légère baisse en 2022 (47).



Résultat de l'enquête DTA de 2022 (47)
<https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/05/Resultats-DTA-2022.pdf>

d. **DRAMES** (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances)

L'enquête DRAMES vise à recenser les décès liés à l'abus de substances psychoactives, à identifier les substances impliquées (médicaments ou drogues illicites), à évaluer leur rôle dans ces décès et à estimer leur nombre en France.

On recense également les décès liés aux traitements de substitution aux opiacés.

La prise d'information médico-légale se fait dans l'anonymat, elle est ensuite transmise à l'ANSM par un expert en toxicologie analytique, puis l'ANSM l'envoie au centre d'addictovigilance chargé de l'enquête. Ce dispositif est mis en place toute l'année (48).

Selon l'enquête DRAMES de 2022, un total de 795 notifications a été envoyé par 61 experts provenant de 32 structures, couvrant ainsi 85% des départements français. Parmi ces notifications, 724 décès ont été inclus (49).

Ces décès ont été analysés en fonction des critères suivants :

- **Age moyen** : La médiane est d'environ 39 ans, avec une fourchette allant de 15 à 70 ans
- **Sexe** : les hommes sont majoritairement concernés, ils représentent 83% des cas

- **Lieu principal du décès** : La majorité des décès surviennent au domicile (64,5%), suivi de la voie publique (13%).
- **Antécédents médicaux** : Les antécédents incluent principalement des abus et des dépendances, suivis de pathologies associées et d'éthylisme.
- **Stade de l'abus** : Parmi les sujets, 71% présentent un abus intermittent ou permanent, 36% sont en cours de traitement de substitution, on retrouve également quelques sujets en cours de sevrage, ainsi que d'autres décrits comme naïfs.

En 2022, parmi les 795 notifications, la majorité des cas concernait des décès directement liés aux substances, avec 638 décès recensés en 2022 contre 627 en 2021. Les 86 cas restants sont indirectement liés à ces substances en 2022, contre 45 en 2021.

Concernant le tramadol, parmi les 86 décès indirects recensés, seuls 4 sont attribués à ce produit.

En 2022, parmi les opioïdes licites hors traitements de substitution aux opioïdes (MSO), le tramadol a été responsable de 14 décès directs sur un total de 638 (49).

e. **NotS** (Notifications Spontanées)

Les NotS sont un système de recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus transmises à l'ANSM. Elles représentent un système d'alerte efficace qui se fait sur toute l'année (50).

Les professionnels de santé signalent au CEIP-A les cas de pharmacodépendance et d'abus sévères liés à la consommation d'une substance ou d'une plante aux effets psychoactifs. Le CEIP-A analyse ces données et, en cas de nécessité, émet des alertes sous forme de notifications spontanées transmises ensuite à l'ANSM.

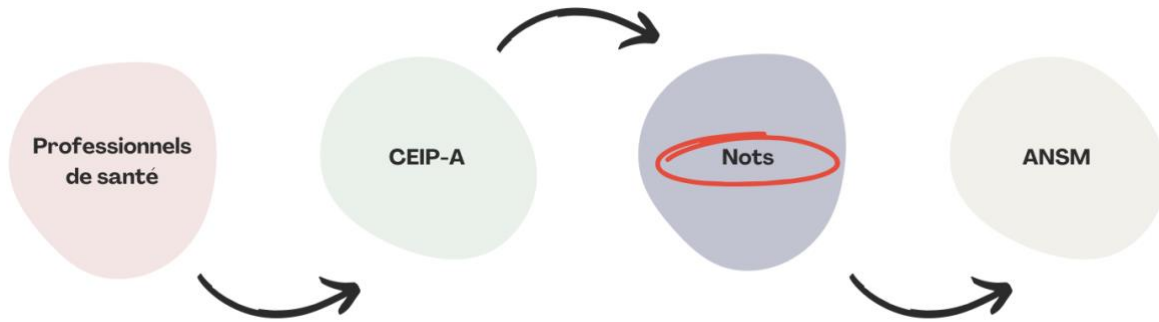


Schéma simplifié du parcours des informations des professionnels de santé à l'ANSM

Après avoir reçu des notifications spontanées des CEIP-A concernant des cas d'abus ou de pharmacodépendance graves liés à une substance psychoactive, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) évalue ces informations. En fonction de la gravité et de l'ampleur du risque identifié, l'ANSM peut prendre diverses mesures pour protéger la santé publique.

Ces mesures incluent la diffusion d'alertes aux professionnels de santé, le renforcement du contrôle et du suivi de la substance en question, la modification des conditions de prescription ou de délivrance du médicament concerné (par exemple en imposant une ordonnance sécurisée ou en limitant la durée de prescription), la mise à jour des informations de sécurité dans les documents destinés aux patients et aux professionnels, ou, dans les cas les plus sévères, le retrait du produit du marché (51) (52).

L'objectif principal de l'ANSM est d'assurer la sécurité des patients en prévenant les risques liés à l'usage détourné de certains médicaments ou substances mais également en les surveillant et en régulant leur utilisation.

f. **OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible)**

Ce dispositif permet de recueillir des ordonnances suspectes, identifiées et transmises au CEIP-A par les pharmacies. Cette campagne est organisée sur 2 périodes de l'année et ce durant le mois de mai et de novembre.

Par « ordonnance suspecte » on entend une ordonnance qui ne respecte pas les caractéristiques réglementaires à une prescription médicamenteuse (53).

Ça peut être une ordonnance modifiée, une rédaction non conforme à la législation, une incohérence dans la prescription, une calligraphie du prescripteur suspecte, une prescription à partir d'une ordonnance volée, etc... (54).

L'enquête OSIAP de 2022 a recensé 3 629 ordonnances suspectes, impliquant 5 207 mentions de médicaments. Parmi les plus fréquemment cités figurent le tramadol, le paracétamol et certaines spécialités antitussives à base de codéine.

Le paracétamol est souvent utilisé pour masquer la fraude et rendre l'ordonnance moins suspecte, notamment lors de demandes visant la prégabaline, les antitussifs codéinés ou le tramadol.

Cette année, le tramadol, seul ou associé au paracétamol, connaît une augmentation de 17,3 % par rapport à 2018 (54).

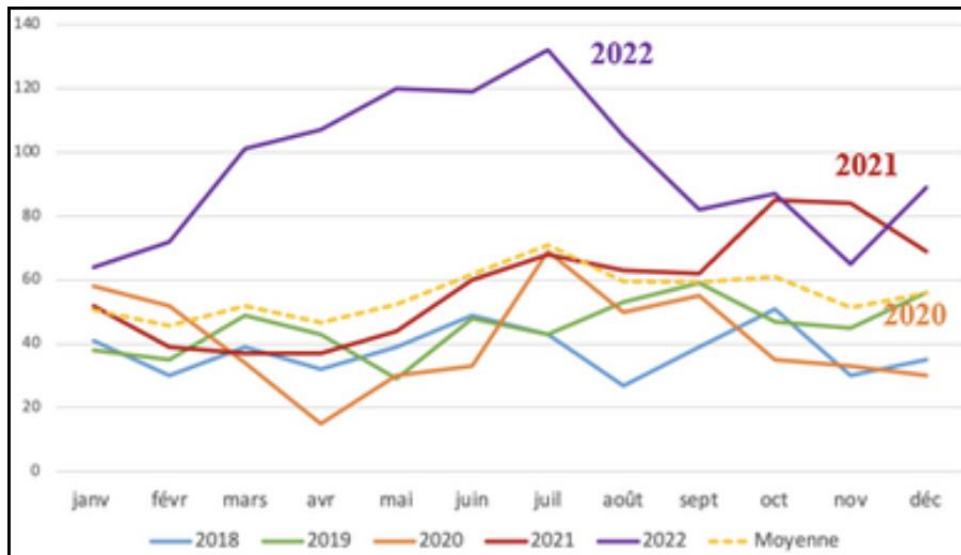
g. **Soumission chimique**

Ce dispositif fait référence à la soumission chimique et à la vulnérabilité chimique.

On parle de soumission chimique quand l'administration volontaire de substances psychoactives se fait sous la menace ou à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles.

La vulnérabilité chimique se définit par l'état de fragilité d'une personne induit par la consommation volontaire de substances psychoactives, ce qui la rend plus vulnérable à un acte délictuel ou criminel (55).

L'année 2022 a été marquée par une augmentation exponentielle des signalements d'environ 70%, principalement lié à la fin des restrictions par rapport au Covid notamment par la réouverture des boîtes de nuit (56).



Répartition du nombre de signalements suspects durant l'année 2022 en comparaison aux années précédentes

<https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/10/SOUMISSION-CHIMIQUE-2022.pdf> (56)

Les signalements les plus fréquents concernent les agressions sexuelles, suivies des tentatives de soumission chimique, des vols et des violences physiques.

L'administration des substances se déroule majoritairement en milieu festif, l'alcool étant le principal vecteur. Parmi les substances les plus impliquées, 11 % sont des opioïdes, avec en tête le tramadol et la codéine (56).

Les professionnels de santé jouent un rôle central dans ces enquêtes, en étant régulièrement sollicités pour y participer tout au long de l'année.

Leur contribution est essentielle pour suivre l'évolution d'une substance au sein de la société, ce qui permet de mettre en place des mesures adaptées pour mieux l'encadrer et d'améliorer la communication à son sujet.

II- Liste des spécialités princeps et génériques actuellement disponible sur le marché

Voici la liste des spécialités princeps et génériques présentes actuellement sur le marché.

Le listing est classé par laboratoire, par dosage, par forme et unité de boîte.

Les formes galéniques des conditionnements réduits sont en bleu pour les gélules et celles des comprimés sont en orange.

PRINCEPS
CONTRAMAL 50 mg Gél Plq Alu-PVC/PVDC/PE/10
CONTRAMAL 50 mg Gél Plq Alu-PVC/PVDC/PE/30
CONTRAMAL 50 mg Gél Plq Alu-PVC/PVDC/PE/100
CONTRAMAL LP 100 mg Cpr LP Plq PP/Alu/10
CONTRAMAL LP 100 mg Cpr LP Plq/3x10 (30)
CONTRAMAL LP 100 mg Cpr LP Plq/10x10 (100)
CONTRAMAL LP 150 mg Cpr LP Plq PP/Alu/10
CONTRAMAL LP 150 mg Cpr LP Plq/3x10 (30)
CONTRAMAL LP 150 mg Cpr LP Plq/100
CONTRAMAL LP 200 mg Cpr LP Plq PP/Alu/10
CONTRAMAL LP 200 mg Cpr LP Plq/3x10 (30)
CONTRAMAL LP 200 mg Cpr LP Plq/10x10 (100)
MONOALGIC LP 300 mg Cpr LP (UNE PRISE QUOTIDIENNE) Plq/15
MONOCRIXO LP 100 mg Gél LP une prise quotidienne Plq/15
MONOCRIXO LP 150 mg Gél LP une prise quotidienne Plq/15
MONOCRIXO LP 200 mg Gél LP une prise quotidienne Plq/15
TAKADOL 100 mg Cpr eff séc Plq/30
ZUMALGIC 100 mg Cpr eff 2T/10
ZUMALGIC 50 mg Cpr eff T/30
ZUMALGIC 50 mg Cpr eff T/15

TOPALGIC 50 mg Gél Plq PVC/alu/30
TOPALGIC 50 mg Gél Plq PVC/Alu/100
TOPALGIC LP 100 mg Cpr LP Plq PP/Alu/30
TOPALGIC LP 100 mg Cpr LP Plq PP/Alu/100
TOPALGIC LP 150 mg Cpr LP Plq PP/Alu/30
TOPALGIC LP 200 mg Cpr LP Plq PP/Alu/30
TOPALGIC LP 200 mg Cpr LP Plq PP/Alu/100

ZAMUDOL LP 50 mg Gél LP 3Plq/10 (30)
ZAMUDOL LP 100 mg Gél LP 3Plq/10 (30)
ZAMUDOL LP 150 mg Gél LP 3Plq/10 (30)
ZAMUDOL LP 200 mg Gél LP 3Plq/10 (30)

BIODALGIC Gé 50 mg Cpr eff B/30

OROZAMUDOL Gé 50 mg Cpr orodisp Plq/30
OROZAMUDOL Gé 50 mg Cpr orodisp Plq/10

Laboratoire	SPÉCIALITÉS
-------------	-------------

ALMUS	TRAMADOL ALMUS 50 mg Gél Plq/30
--------------	---------------------------------

ARROW	TRAMADOL ARROW 50 mg Cpr Plq/30
	TRAMADOL ARROW LP 100 mg Cpr LP Pla/30
	TRAMADOL ARROW LP 100 mg Cpr LP Pla/10
	TRAMADOL ARROW LP 100 mg Gél LP Plq/30
	TRAMADOL ARROW LP 150 mg Cpr LP Plq opa/30
	TRAMADOL ARROW LP 150 mg Cpr LP Plq opa/10
	TRAMADOL ARROW LP 150 mg Gél LP Plq/30
	TRAMADOL ARROW LP 200 mg Cpr LP Pla/30
	TRAMADOL ARROW LP 200 mg Cpr LP Pla/10
	TRAMADOL ARROW LP 200 mg Gél LP Plq/30

BGR	TRAMADOL BGR LP 100 mg Cpr LP Plq/30
	TRAMADOL BGR LP 100 mg Cpr LP Plq/10
	TRAMADOL BGR LP 150 mg Cpr LP Plq/30
	TRAMADOL BGR LP 150 mg Cpr LP Plq/10
	TRAMADOL BGR LP 200 mg Cpr LP Plq/30
	TRAMADOL BGR LP 200 mg Cpr LP Plq/10

BIOGARAN	TRAMADOL BIOGARAN 50 mg Gél FI /30
	TRAMADOL BIOGARAN 50 mg Gél Plq /10
	TRAMADOL BIOGARAN 50 mg Gél Plq /30
CRISTERS	TRAMADOL CRISTERS LP 100 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL CRISTERS LP 150 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL CRISTERS LP 200 mg Cpr pell LP Plq/30
EG	TRAMADOL EG 50 mg Cpr Plq/30
	TRAMADOL EG LP 100 mg Cpr LP Plq opa/30
	TRAMADOL EG LP 150 mg Cpr LP Plq opa/30
	TRAMADOL EG LP 200 mg Cpr LP Plq opa/30
EVOLUGEN	TRAMADOL EVOLUGEN 50 mg Gél Plq/30
	TRAMADOL EVOLUGEN LP 100 mg Cpr LP Plq/30
	TRAMADOL EVOLUGEN LP 150 mg Cpr LP Plq/30
	TRAMADOL EVOLUGEN LP 200 mg Cpr LP Plq/30
HCS	TRAMADOL HCS 50 mg Gél Plq/30
KRKA	TRAMADOL KRKA LP 100 mg Cpr LP Plq préd/30
	TRAMADOL KRKA LP 150 mg Cpr LP Plq préd/30
	TRAMADOL KRKA LP 200 mg Cpr LP Plq préd/30
LAVOISIER	TRAMADOL LAVOISIER 50 mg/ml S inj 5Amp/2ml
SANDOZ	TRAMADOL SANDOZ 50 mg Cpr Plq/30
	TRAMADOL SANDOZ LP 100 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL SANDOZ LP 100 mg Cpr pell LP Plq/10
	TRAMADOL SANDOZ LP 150 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL SANDOZ LP 150 mg Cpr pell LP Plq/10
	TRAMADOL SANDOZ LP 200 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL SANDOZ LP 200 mg Cpr pell LP Plq/10
TEVA	TRAMADOL TEVA 50 mg Cpr Plq/30
	TRAMADOL TEVA LP 100 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL TEVA LP 150 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL TEVA LP 200 mg Cpr pell LP Plq/30

TEVA SANTE	TRAMADOL TEVA SANTE 50 mg Gél Plq/30
VIATRIS	TRAMADOL VIATRIS 50 mg Gél 2Plq/15 (30)
	TRAMADOL VIATRIS 50 mg Gél FI/30
	TRAMADOL VIATRIS 50 mg Gél Plq/10
	TRAMADOL VIATRIS LP 100 mg Cpr LP FI/30
	TRAMADOL VIATRIS LP 100 mg Cpr LP FI/500
	TRAMADOL VIATRIS LP 100 mg Cpr LP Plaq/30
	TRAMADOL VIATRIS LP 100 mg Cpr LP Plaq/10
	TRAMADOL VIATRIS LP 150 mg Cpr LP Plaq/30
	TRAMADOL VIATRIS LP 150 mg Cpr LP Plaq/10
	TRAMADOL VIATRIS LP 200 mg Cpr LP Plaq/30
	TRAMADOL VIATRIS LP 200 mg Cpr LP Plaq/10
ZENTIVA	TRAMADOL ZENTIVA LP 50 mg Cpr LP Plaq/30
	TRAMADOL ZENTIVA LP 100 mg Cpr LP Plaq/30
	TRAMADOL ZENTIVA LP 150 mg Cpr LP Plaq/30
	TRAMADOL ZENTIVA LP 200 mg Cpr LP Plaq/30
ZYDUS	TRAMADOL ZYDUS 50 mg Gél Plq/30
	TRAMADOL ZYDUS LP 100 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL ZYDUS LP 150 mg Cpr pell LP Plq/30
	TRAMADOL ZYDUS LP 200 mg Cpr pell LP Plq/30

Le tableau ci-dessous présente de manière simplifiée les nouveaux conditionnements en quantités réduites.

Pour rappel, les cellules bleues indiquent les formes en gélules, tandis que les cellules orange correspondent aux formes en comprimés.

Laboratoire	PRINCEPS
Grünenthal	CONTRAMAL 50 mg Gél Plq Alu-PVC/PVDC/PE/10
	CONTRAMAL LP 100 mg Cpr LP Plq PP/Alu/10
	CONTRAMAL LP 150 mg Cpr LP Plq PP/Alu/10
	CONTRAMAL LP 200 mg Cpr LP Plq PP/Alu/10

Parmi les formes princeps, seuls CONTRAMAL et OROZAMUDOL proposent des conditionnements réduits de 10 unités.

Laboratoire	SPÉCIALITÉS
ARROW	TRAMADOL ARROW LP 100 mg Cpr LP Plaq/10
	TRAMADOL ARROW LP 150 mg Cpr LP Plq opa/10
	TRAMADOL ARROW LP 200 mg Cpr LP Plaq/10
BGR	TRAMADOL BGR LP 100 mg Cpr LP Plq/10
	TRAMADOL BGR LP 150 mg Cpr LP Plq/10
	TRAMADOL BGR LP 200 mg Cpr LP Plq/10
BIOGARAN	TRAMADOL BIOGARAN 50 mg Gél Plq/10
SANDOZ	TRAMADOL SANDOZ LP 100 mg Cpr pell LP Plq/10
	TRAMADOL SANDOZ LP 150 mg Cpr pell LP Plq/10
	TRAMADOL SANDOZ LP 200 mg Cpr pell LP Plq/10
VIATRIS	TRAMADOL VIATRIS 50 mg Gél Plq/10
	TRAMADOL VIATRIS LP 100 mg Cpr LP Plaq/10
	TRAMADOL VIATRIS LP 150 mg Cpr LP Plaq/10
	TRAMADOL VIATRIS LP 200 mg Cpr LP Plaq/10
OROZAMUDOL Gé 50 mg Cpr orodisp Plq/10	

Sur les 16 laboratoires de génériques, seuls 5 proposent des conditionnements de 10 unités de tramadol : il s'agit d'Arrow, BGR, Biogaran, Sandoz et Viatris.

La commercialisation de conditionnements réduits de tramadol (26) par certains laboratoires et non par d'autres peut s'expliquer par plusieurs raisons.

La première étant une approche commerciale du fait que chaque laboratoire développe ses produits en fonction de sa stratégie de marché (57). Certains choisissent de se concentrer sur des conditionnements standards pour des raisons économiques, tandis que d'autres choisissent de saisir l'opportunité d'une offre différente en proposant des formats adaptés à une consommation plus encadrée.

Cela peut également être lié à la réglementation (57) des médicaments sensibles et à leur incitation à la consommation.

Dans certains pays ou contextes, des réglementations ou recommandations peuvent encourager les laboratoires à proposer des conditionnements réduits, comme le cas échéant, afin de limiter les risques d'abus, de mésusage et d'accumulation de stocks inutilisés. Tous les laboratoires ne suivent pas nécessairement ces directives si elles ne sont pas obligatoires.

L'aspect financier, notamment les coûts de production et de rentabilité (58), jouent un rôle car produire et distribuer des conditionnements réduits peut engendrer des frais supplémentaires, notamment liés au développement, à l'emballage et à la logistique. Certains laboratoires pourraient juger ces efforts moins rentables et moins prioritaires, surtout si cela ne leur garantit pas un avantage ou un retour sur investissement rapide.

L'engagement envers la sécurité sanitaire également car les laboratoires qui commercialisent des conditionnements réduits s'inscrivent souvent dans une démarche proactive de lutte contre les risques liés aux opioïdes. D'autres, pour des raisons stratégiques ou économiques, peuvent ne pas prioriser cette approche.

Et pour finir par rapport à la demande du marché, la décision de proposer des conditionnements réduits peut également être influencée par la demande des professionnels de santé ou des autorités locales. Si cette demande est jugée insuffisante, certains laboratoires pourraient choisir de ne pas investir dans ce format (26).

En résumé, la commercialisation des conditionnements réduits dépend de multiples facteurs commerciaux, réglementaires et budgétaires propres à chaque laboratoire.

III- L'objectif et la procédure de conception de cette étude

Avant de présenter l'objectif de l'étude, il convient de s'interroger sur les raisons ayant motivé la mise sur le marché de ces nouveaux conditionnements.

1. Les raisons ayant conduit à la commercialisation des conditionnements réduits de tramadol

La commercialisation de conditionnements réduits de tramadol répond à plusieurs enjeux de santé publique et de réglementation. Voici les principales raisons qui ont motivé cette décision.

- **Lutte contre le mésusage et la dépendance**

Le tramadol est un opioïde de palier II largement utilisé pour traiter la douleur, mais il est également associé à des risques élevés d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage. Les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance ont montré une augmentation des cas de mésusage, notamment en automédication ou par prolongation excessive du traitement.

Diminuer le nombre de comprimés par boîte restreint l'accès au médicament et limite son accumulation dans les foyers. En réduisant le stockage excessif dans les pharmacies familiales, cette mesure contribue à prévenir les usages inappropriés ou prolongés du tramadol.

- **Réduction du risque de surdosage et d'intoxications**

Le tramadol peut provoquer des effets indésirables graves, notamment des troubles neurologiques (convulsions, confusion), respiratoires et cardiovasculaires.

Un surdosage accidentel ou intentionnel peut entraîner des complications sévères, voire mortelles. En limitant le nombre de comprimés par boîte, le risque de surconsommation et d'intoxication est réduit.

- **Alignement sur les recommandations des autorités de santé**

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place des mesures réglementaires progressives pour limiter le mésusage du tramadol :

- 2020 : Limitation de la durée maximale de prescription à 3 mois pour renforcer le suivi médical des patients.
- 2023 : Commercialisation de boîtes de 10 ou 15 comprimés en plus des formats classiques de 30 comprimés.
- 1^{er} février 2025 : Entretiens pharmaceutiques courts opioïde
- 1^{er} mars 2025 : Prescription sur ordonnance sécurisée

Ces décisions sont basées sur les données d'addictovigilance issues des enquêtes OSIAP, OPPIDUM et DRAMES, qui ont mis en évidence une augmentation des cas de dépendance et d'usage détourné.

- Encadrement plus strict de la dispensation en officine

Les conditionnements réduits permettent aux pharmaciens de mieux encadrer la délivrance du tramadol et d'adapter la dispensation aux besoins réels des patients. En limitant la quantité de comprimés disponibles, ils facilitent la délivrance d'une posologie strictement adaptée à la durée minimale de traitement nécessaire.

Cette restriction contribue également à ajuster les doses pour les prescriptions « si besoin », évitant ainsi une délivrance excessive en une seule fois et réduisant les risques de mésusage. De plus, en proposant des quantités moindres, ces conditionnements s'inscrivent dans une démarche d'accompagnement des patients en sevrage, en permettant une diminution progressive des doses.

Enfin, en favorisant un suivi plus régulier des patients, ils renforcent l'éducation thérapeutique sur les risques liés au tramadol et encouragent une utilisation plus sécurisée.

- Lutte contre le trafic et l'usage détourné

Le tramadol est détourné à des fins récréatives, notamment en France mais aussi dans certains pays d'Afrique et du Moyen-Orient. Il est parfois consommé à des doses élevées pour ses effets euphorisants ou utilisé comme stimulant physique et mental. La vente de conditionnements réduits contribue à réduire les volumes disponibles et à limiter la revente illégale.

La mise sur le marché de conditionnements réduits de tramadol vise avant tout à réduire les risques de dépendance, de mésusage et de surdosage, tout en garantissant un accès adapté aux patients ayant un réel besoin. Cette mesure s'inscrit

dans une dynamique globale de sécurisation de l'usage des antalgiques opioïdes, en réponse aux préoccupations des autorités sanitaires (26).

2. L'objectif de cette étude

Depuis Décembre 2023, est arrivé sur le marché pharmaceutique de nouveaux conditionnements de tramadol en officine.

Le sujet de cette étude porte sur le choix des conditionnements réduits lors de la dispensation de cet antalgique opioïde en officine.

Dès décembre 2024, de nouvelles mesures ont également été prise par les autorités sanitaires, en effet le tramadol et la codéine nécessitent désormais une ordonnance sécurisée pour leur dispensation en officine.

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact sur la santé des nouvelles mesures appliquées au tramadol, dans le but de prévenir ses usages à risque au sein de la société. Dans cette perspective, un recensement sous forme de questionnaire va être développé et envoyé aux pharmaciens d'officine des départements d'Occitanie.

Par ce questionnaire, le but est d'étendre l'information auprès des pharmaciens d'officine, vis-à-vis des nouvelles mesures apportées au tramadol.

Avant l'envoi du questionnaire final aux pharmacies de la région Occitanie, deux tests ont été effectués avec deux versions distinctes du questionnaire, chacune envoyée à cinq pharmacies. Le premier test a permis de recueillir des résultats qui ont servi à affiner le questionnaire, donnant ainsi naissance à une seconde version, envoyée à cinq autres pharmacies. Nous aborderons ensuite les résultats de chaque test.

3. Test n°1

Synthèse des questions et réponses au questionnaire auprès des 5 pharmacies.

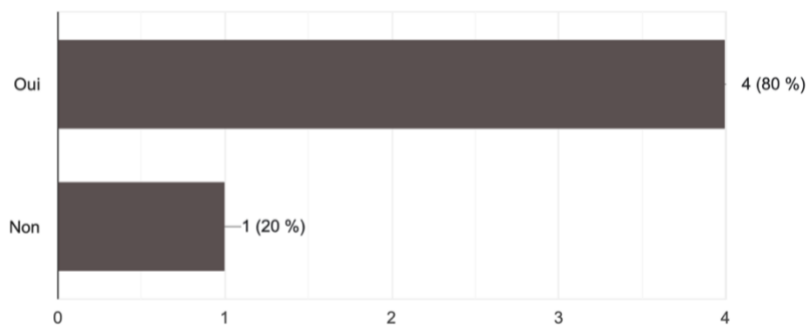
I- A propos de la commercialisation des conditionnements de petite taille du tramadol

Question 1 : Comment avez-vous eu connaissance des nouveaux conditionnements de tramadol ? (5 réponses)

oui
Réception du mail de la DGS
En lisant votre mail
Via notre génériqueur
Par le grossiste

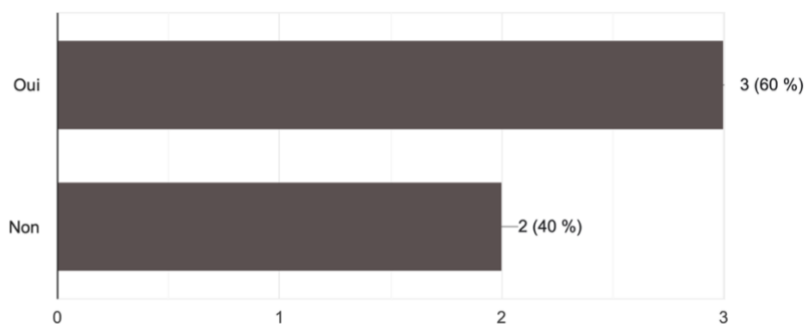
*La DGS « direction général de la santé ».

Question 2 : En avez-vous commandé auprès de vos grossistes ? (5 réponses)



II- Dispensation du tramadol

Question 1 : Avez-vous délivré le tramadol sous ce nouveau conditionnement ? (5 réponses)



Question 2 : Si oui, pourquoi avez-vous choisi ce type de conditionnement lors de la délivrance ? (3 réponses)

prescription de courte durée en sortie d'hospitalisation

Par rapport à la posologie notée sur l'ordonnance (plus petit conditionnement disponible)

Plus adapté à l'ordonnance et éviter la sur consommation

III- Pensez-vous que la commercialisation du tramadol en conditionnement de plus petite taille est utile pour lutter contre :

Question 1 : Le mésusage du tramadol ? (Non-respect de la posologie, de la durée du traitement, de l'arrêt brutal, ...). Précisez votre réponses (5 réponses)

oui trop de grosse boites pour de petits traitement, pousse le patient a en prendre plus

oui cela peut être un moyen pour lutter contre le gaspillage ou la création d'une dépendance

oui car ils auront moins de comprimés en plus à la fin du traitement

Pour des traitements de courte durée, les patients n'auront pas de reste et ne seront pas tentés d'augmenter la posologie ou de s'automédiquer plus tard

Oui

Question 2 : Le développement de la dépendance ? Précisez votre réponse. (5 réponses)

oui, plus de tramadol pris = pris de dépendance

Oui ça évite que le patient prolonge seule la durée de son traitement

oui si les médecins ne font pas plusieurs ordonnances d'affilés

Pour des traitements de courte durée, les patients n'auront pas de reste et ne seront pas tentés d'augmenter la posologie ou de s'automédiquer plus tard. Après il faut que les médecins soient vigilants sur les prescriptions de longue durée que l'on voit encore trop

oui

Question 3 : L'usage détourné à des fins psychoactives ? Précisez votre réponse. (5 réponses)

oui, le tramadol est connu du grand public pour ces effets psychoactifs

oui d'ailleurs ces médicaments devraient peut être délivrés sur ordonnance sécurisée

Non car si ça reste une fausse ordonnance ils pourront toujours vendre dans la rue

Pour des traitements de courte durée, les patients n'auront pas de reste et ne seront pas tentés d'augmenter la posologie ou de s'automédiquer plus tard

oui

Question 4 : L'abus (le surdosage avec des conséquences néfastes sur la santé) ? Précisez votre réponse. (5 réponses)

oui, car inhibe la douleur

oui le renouvellement de la prescription devrait être limité

non parce que le patient peut toujours en prendre plusieurs en une seule prise

Pour des traitements de courte durée, les patients n'auront pas de reste et ne seront pas tentés d'augmenter la posologie ou de s'automédiquer plus tard

oui

IV- Commentaire

Commentaire libre. (2 réponses)

très bonne résolution de faire des conditionnements par 10

Sujet excellent et d'actualité, on observe beaucoup d'abus et de dépendances quotidiennement au comptoir en officine. Merci de faire avancer cette problématique en réalisant cette thèse.

Interprétation des résultats du test n°1 :

Les résultats de ce test montrent que la découverte des nouveaux conditionnements de tramadol en officine s'est faite principalement grâce à ce questionnaire, à un mail de la DGS, ou encore par le biais de leur grossiste ou de leur génériqueur.

Une fois informés, 80 % des pharmaciens ont passé commande auprès de leurs grossistes, et 60 % l'avaient déjà délivré au comptoir. Ainsi, cette mesure a été rapidement adoptée en officine.

Le choix de délivrance de ce conditionnement a été considérée comme « plus adaptée à l'ordonnance et permettant de prévenir la surconsommation ». Elle est jugée plus appropriée pour les prescriptions de courte durée, et notamment lorsque seule la posologie est indiquée, sans précision sur la durée du traitement. Dans ce cas, le plus petit conditionnement disponible est systématiquement privilégié.

Les pharmaciens s'accordent sur l'utilité de ces nouveaux conditionnements pour limiter le mésusage du tramadol et prévenir le développement de la dépendance.

En effet, ils constatent que les conditionnements habituels contiennent souvent une quantité trop importante par rapport à la durée du traitement prescrit, ce qui incite les patients à augmenter leur consommation, à stocker le médicament et à s'automédiquer ultérieurement. De plus, cette mesure contribue également à la réduction du gaspillage.

L'avis des pharmaciens diverge quant à l'utilité des petits conditionnements pour lutter contre l'usage détourné du tramadol à des fins psychoactives et les risques d'abus.

Si certains estiment que ces formats réduits peuvent limiter l'usage récréatif du tramadol, d'autres considèrent qu'ils n'empêcheront pas son détournement.

En effet, selon eux, les consommateurs trouveront toujours des moyens de s'en procurer illégalement, notamment en falsifiant des ordonnances ou en accumulant plusieurs boîtes pour consommer des doses élevées en une seule prise.

Cependant, la mise sur le marché de ces petits conditionnements est perçue comme une « très bonne initiative », particulièrement face à la consommation excessive et au risque accru de dépendance que les pharmaciens constatent quotidiennement au comptoir.

Pour optimiser l'analyse des réponses des pharmaciens d'Occitanie, nous avons décidé de reformuler certaines questions du questionnaire.

Les questions fermées à choix unique ou multiple sont en effet plus faciles à interpréter, tandis que les questions ouvertes nécessitent des réponses parfois longues et plus complexes à analyser.

Étant donné que ce questionnaire sera adressé à près de 500 pharmaciens, il est essentiel d'adopter une méthode d'analyse plus simple et efficace. Ainsi, certaines questions seront modifiées pour privilégier des réponses fermées.

Les retours des cinq premières pharmacies nous permettront d'affiner et d'adapter ces questions afin d'améliorer la pertinence des résultats.

4. Test n°2

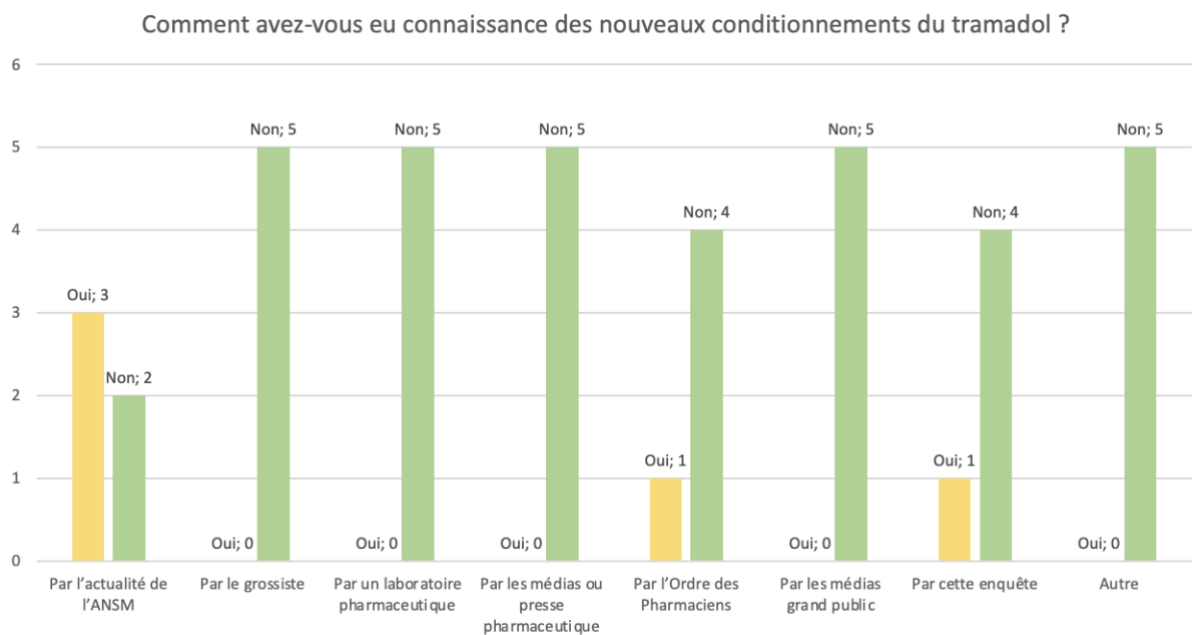
Synthèse des questions et réponses au questionnaire auprès des 5 pharmacies.

I- A propos de la commercialisation des conditionnements de petite taille du tramadol

Question 1 : Comment avez-vous eu connaissance des nouveaux conditionnements du tramadol ?

Réponses à choix multiple.

- Par l'actualité de l'ANSM
- Par le grossiste
- Par un laboratoire pharmaceutique
- Par les médias ou presse pharmaceutique
- Par l'Ordre des pharmaciens
- Par les médias grand public
- Par cette enquête
- Autres ...

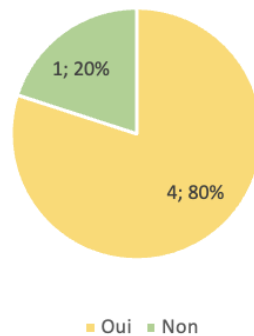


Question 2 : En avez-vous commandé auprès de vos grossistes ?

Réponse à choix unique.

- Oui
- Non

En avez-vous commandé auprès de vos grossistes ?



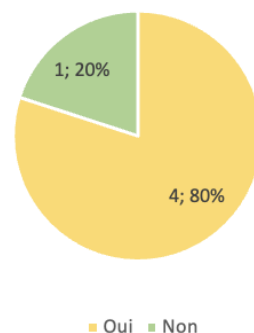
II- Dispensation du tramadol

Question 1 : Avez-vous délivré le tramadol sous ce nouveau conditionnement ?

Réponse à choix unique.

- Oui
- Non

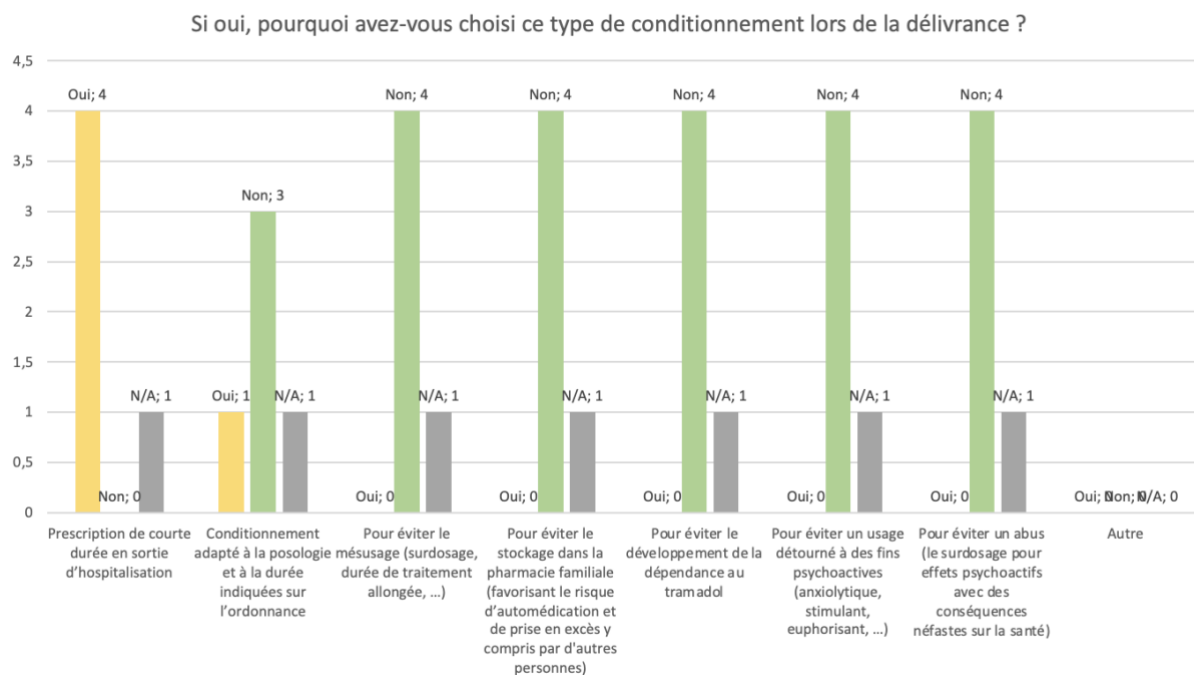
Avez-vous délivré le tramadol sous ce nouveau conditionnement ?



Question 2 : Si oui, pourquoi avez-vous choisi ce type de conditionnement lors de la délivrance ?

Réponses à choix multiple.

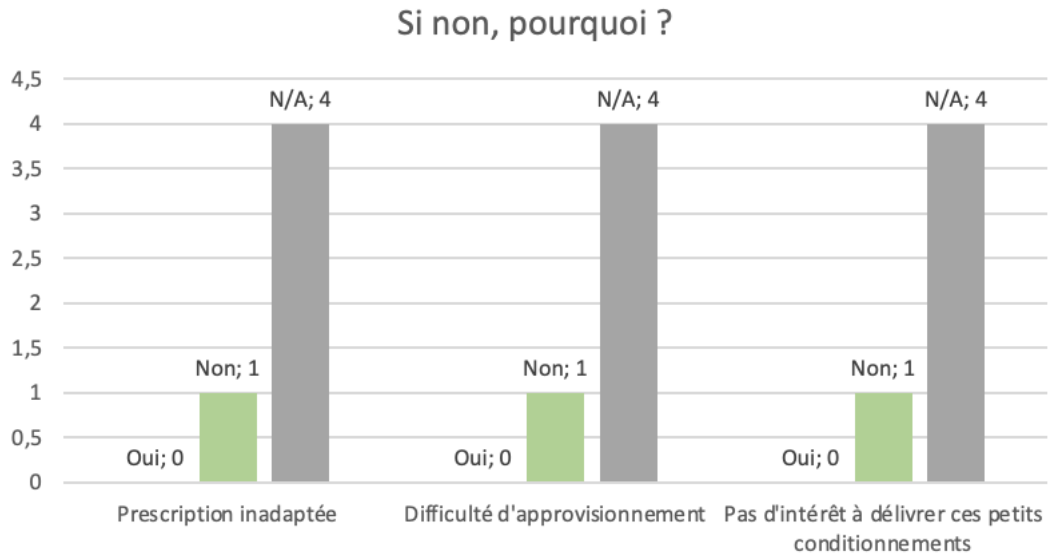
- Prescription de courte durée en sortie d'hospitalisation
- Conditionnement adapté à la posologie et à la durée indiquées sur l'ordonnance
- Pour éviter le mésusage (surdosage, durée de traitement allongée, ...)
- Pour éviter le stockage dans la pharmacie familiale (favorisant le risque d'automédication et de prise en excès y compris par d'autres personnes)
- Pour éviter le développement de la dépendance au tramadol
- Pour éviter un usage détourné à des fins psychoactives (anxiolytique stimulant, euphorisant, ...)
- Pour éviter un abus (le surdosage pour effets psychoactifs avec des conséquences néfastes sur la santé)
- Autres ...



Question 3 : Si non, pourquoi ?

Réponses à choix multiple.

- Prescription inadaptée
- Difficulté d'approvisionnement
- Pas d'intérêt à délivrer ces petits conditionnements
- Autres ...



Autres :

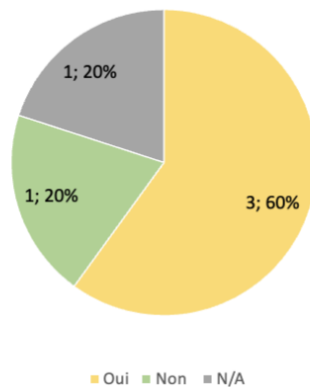
1 réponse : Pas connu

III- Les petits conditionnements sont-ils utiles pour engager un dialogue avec le patient sur le risque de dépendance physique (avec risque de manifestation de signes de sevrage) ?

Réponse à choix unique.

- Oui
- Non

Les petits conditionnements sont-ils utiles pour engager un dialogue avec le patient sur le risque de dépendance physique (avec risque de manifestation de signes de sevrage) ?

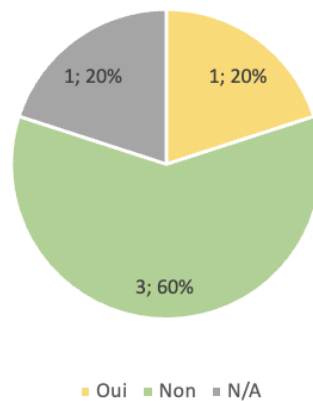


IV- Avez-vous rencontré des problèmes lors de la délivrance de petits conditionnements (refus du patient, ...)

Réponse à choix unique.

- Oui
- Non

Avez-vous rencontré des problèmes lors de la délivrance de petits conditionnements (refus du patient, ...)



Si oui, précisez :

Aucune réponse.

V- Compte tenu du sujet de l'enquête, auriez-vous des remarques à formuler ?

Commentaire libre.

Aucune réponse.

Interprétation des résultats du test n°2 :

Les résultats du second questionnaire montrent que la découverte des nouveaux conditionnements de tramadol s'est principalement faite via les communications de l'ANSM, de l'Ordre des pharmaciens et à travers cette enquête.

La majorité des pharmaciens ont commandé ces nouveaux formats auprès de leurs grossistes et les ont déjà délivrés au comptoir. Leur choix repose principalement sur les prescriptions de courte durée, notamment en sortie d'hospitalisation, ainsi que sur l'adaptation à la posologie et à la durée du traitement indiquées sur les ordonnances.

Peu de pharmaciens ont exprimé des réticences à les délivrer les conditionnements réduits que ça soit en lien avec des prescriptions inadaptées, des difficultés d'approvisionnement ou lié à un manque d'intérêt pour ces formats réduits.

Par ailleurs, la majorité des participant à ce questionnaire estiment que ces conditionnements facilitent le dialogue avec les patients sur les risques de dépendance et les symptômes de sevrage. Cependant, certains ne partagent pas cet avis, bien que les raisons précises n'aient pas été développées dans leurs réponses.

Concernant la délivrance, les avis sont partagés : la plupart des pharmaciens n'ont rencontré aucune difficulté particulière, comme un refus de la part des patients, tandis qu'une minorité a signalé le contraire sans détailler les raisons.

En conclusion, bien que ces nouveaux conditionnements soient globalement bien accueillis, des résistances peuvent émerger, notamment face à l'éventuel mécontentement ou refus de certains patients.

5. Discussion sur les nouveaux conditionnements de tramadol en officine

La mise en place de nouveaux conditionnements de tramadol en officine soulève des questions quant à leur impact sur la délivrance, la consommation et la prévention du mésusage de cet antalgique. D'après les résultats des enquêtes menées auprès des pharmaciens, ces nouveaux formats ont été bien intégrés, bien que certaines divergences d'opinion subsistent.

- **La découverte et l'adoption des nouveaux conditionnements**

La majorité des pharmaciens ont pris connaissance de ces nouveaux conditionnements par le biais des questionnaires précédents, des communications officielles (ANSM, Ordre des pharmaciens) ou encore via leurs grossistes et génériqueurs.

Une fois informés, 80 % des pharmaciens ont passé commande, et 60 % les avaient déjà délivrés au comptoir, témoignant d'une adoption rapide. Cette réactivité s'explique par l'intérêt perçu de ces conditionnements : une meilleure adaptation à la prescription et une prévention de la surconsommation.

Les moyens de communication mis en place ont-ils été suffisants pour informer efficacement les pharmaciens ? Aurait-il fallu un accompagnement supplémentaire, par exemple sous forme de formation ou de guides pratiques ?

- **Une mesure perçue comme utile, mais des avis partagés sur son efficacité**

L'un des objectifs majeurs de ces nouveaux conditionnements est de limiter le risque de dépendance et le mésusage du tramadol. Beaucoup de pharmaciens s'accordent à dire que les anciens formats étaient souvent trop importants par rapport aux prescriptions réelles, favorisant ainsi l'automédication et l'accumulation de comprimés inutilisés.

Cependant, les avis sont partagés sur l'impact de ces petits formats pour prévenir l'usage détourné à des fins récréatives. Certains estiment que limiter la quantité disponible réduit les risques d'abus, tandis que d'autres soulignent que les

consommateurs trouveront toujours des moyens de contourner cette mesure (falsification d'ordonnances, délivrances multiples).

La mise en place de petits conditionnements permet réellement limiter l'abus de tramadol, ou cela risque-t-il simplement d'intensifier le problème vers une augmentation des prescriptions rapprochées ?

- **Impact sur la relation patient-pharmacien et sur la délivrance**

Un point positif mis en avant par une majorité de pharmaciens est que ces conditionnements offrent une opportunité pour sensibiliser les patients aux risques de dépendance et aux symptômes de sevrage. Ce dialogue semble être facilité par la réduction des quantités disponibles, incitant les patients à mieux respecter la durée prescrite.

Toutefois, certains pharmaciens ont rencontré des difficultés de délivrance, notamment face à des patients mécontents ou refusant ces nouveaux formats. Ces résistances restent minoritaires, et les raisons précises ne sont pas toujours détaillées.

Nous pouvons nous interroger sur la facilité avec laquelle les patients acceptent ces nouveaux conditionnements. Quelle est leur réaction lorsqu'ils s'attendent à recevoir un format plus grand ?

- **Optimisation des questionnaires et analyse des retours**

Afin de mieux analyser les réponses des participants, la structure du questionnaire a été revue, privilégiant des questions fermées plus faciles à analyser (à choix unique ou multiples). Les réponses au premier test ont permis d'affiner les formulations des questions pour améliorer la pertinence et l'analyse des résultats.

Les conclusions montrent que l'adoption de ces conditionnements est majoritairement positive, bien que certaines résistances persistent. L'enjeu reste donc de mieux accompagner les pharmaciens et les patients dans cette transition.

D'autres ajustements sont-ils nécessaires dans la conception des enquêtes adressées aux pharmaciens pour mieux cerner leurs attentes et difficultés ?

Les nouveaux conditionnements de tramadol semblent répondre à une double problématique : éviter la surconsommation et limiter le stockage de comprimés inutilisés. Si leur intégration en officine s'est faite relativement rapidement, leur efficacité contre l'abus reste sujette à débat.

En complément des mesures mises en place cette année, telles que la prescription du tramadol et de la codéine sur ordonnance sécurisée ainsi que l'accompagnement des patients par des entretiens courts sur les opioïdes, ces actions contribueront à lutter contre la dépendance et le mésusage de ces substances, un enjeu majeur de santé publique.

Partie III : L'avenir du tramadol au sein de la société ?

I- Le tramadol : de l'insouciance à une surveillance renforcée

Le tramadol, indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères (6), a longtemps été perçu comme un opioïde moins dangereux que des substances telles que la morphine ou l'oxycodone.

Cependant, au fil des années, de nombreuses études ont démontré que cette perception était erronée, révélant que le tramadol comporte des risques importants de dépendance, d'abus et d'effets secondaires graves, notamment une dépendance physique et psychique, un syndrome de sevrage difficile à gérer, ainsi que des troubles neurologiques tels que la confusion et les hallucinations. (22)

Dans certains pays, le tramadol est consommé de manière abusive, souvent à des fins récréatives. Sa réputation de produit moins risqué que d'autres opioïdes a favorisé son accessibilité. De plus, son faible coût, comparé à celui des drogues illicites, a contribué à sa diffusion massive.

Cette consommation détournée a entraîné de graves crises de santé publique, marquées par des cas d'addictions généralisées, une augmentation des troubles de santé mentale et des surdoses parfois mortelles.

Face à cette situation, il y a eu une réévaluation de l'usage du tramadol. Cela s'est traduit par un encadrement plus strict lors de sa prescription en France (notamment la prescription obligatoire sur ordonnances sécurisées) et par des actions de sensibilisation visant les populations à risque, afin de limiter les détournements et d'améliorer la prise en charge des patients.

À ce jour, le tramadol reste moins encadré que d'autres opioïdes dans de nombreux pays. Toutefois, la prise de conscience des dangers qu'il représente pour la santé publique a conduit les autorités sanitaires à durcir les mesures de contrôle.

Depuis 2020, la prescription de tramadol est limitée à une durée maximale de trois mois, assortie d'un suivi médical rapproché. (23)

En 2024, cette régulation s'est renforcée avec la mise sur le marché de conditionnements en unités réduites par boîte. (26)

À partir de 2025, la délivrance du tramadol nécessitera une ordonnance sécurisée (28), complétée par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques spécifiques pour les traitements par opioïdes de courte durée (34).

À l'avenir, le tramadol pourrait-il faire l'objet d'une réglementation encore plus stricte, incluant l'obligation de mentionner une officine spécifique sur l'ordonnance pour sa délivrance, ou encore un fractionnement des quantités délivrées, pour des traitements supérieurs à une semaine ?

II- Réévaluation et diminution de la prescription de tramadol, recherches d'alternatives

Face aux risques liés au tramadol, les médecins pourraient envisager une réduction de prescription de cet antalgique, soit en ayant recours à des traitements moins risqués ou par d'autres alternatives contre douleur.

Selon l'OMS, les antalgiques sont classés en 3 paliers, le premier palier correspond aux antalgiques non opiacés, le second palier aux opioïdes faibles dont fait partie le tramadol et le dernier palier aux opioïdes stupéfiants (59) (60).

Classification des antalgiques



Classification des antalgiques par palier

Les antalgiques de paliers I et II, ainsi que ceux de paliers I et III, peuvent être combinés afin d'obtenir une action synergique dans le traitement de la douleur.

En revanche, l'association des paliers II et III est déconseillée, car elle augmente le risque de détresse respiratoire, pouvant entraîner un décès en cas de surdosage.

Les alternatives possibles en première intention sont les antidouleurs non opioïdes, présentant moins de risques d'addiction. Cependant, lorsque la douleur atteint un certain seuil, les antalgiques de palier I peuvent s'avérer insuffisants, nécessitant alors le recours à des traitements de palier supérieur.

Il est donc essentiel d'adopter une approche plus réfléchie, visant à mieux évaluer l'intensité de la douleur afin d'ajuster le traitement de manière optimale.

Cela implique une prescription plus ciblée de la part des médecins, qui doivent choisir l'antalgique le plus adapté au profil du patient tout en les informant des risques liés à leur usage.

Il est également possible de recourir à des techniques non médicamenteuses pour gérer la douleur, en s'appuyant sur des approches non pharmacologiques telles que :

La cryothérapie agit en provoquant une vasoconstriction, c'est-à-dire un rétrécissement des vaisseaux sanguins, un ralentissement de la conduction nerveuse et de l'activité cellulaire dans les zones exposées au froid (61) (62).

Ce mécanisme permet de réduire efficacement la sensation de douleur.

De plus, cette technique aide à prévenir l'inflammation, caractérisée par un gonflement, une chaleur locale, une douleur et une rougeur, limitant ainsi les réactions inflammatoires du corps.

La thermothérapie, permettant de détendre les muscles et contribue à soulager les lombalgies ainsi que les douleurs abdominales (62).

Les thérapies basées sur le toucher et le mouvement sont variées et incluent principalement le massage et la manipulation des zones douloureuses. Il est recommandé que ces pratiques soient réalisées par des professionnels qualifiés, et de préférence après un avis médical.

Parmi ces approches, on retrouve les massages, la kinésithérapie, l'ostéopathie, ainsi que d'autres techniques adaptées au soulagement des douleurs (61) (62).

La neurostimulation transcutanée, plus connue sous le nom de TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*), est une technique non médicamenteuse et non invasive utilisée pour soulager la douleur.

Des électrodes placées sur la peau à proximité des zones douloureuses envoient des impulsions électriques qui stimulent les nerfs. Cette stimulation génère un afflux d'informations vers la moelle épinière, bloquant partiellement la transmission du signal

douloureux vers le cerveau, ce qui réduit la douleur ressentie par le patient (62) (61) (63).

Parmi les autres approches complémentaires figurent la méditation, la relaxation, les thérapies comportementales et bien d'autres méthodes favorisant la gestion de la douleur.

III- Développement technologique ? médicaments intelligents

Bien que les antalgiques opioïdes soient des traitements efficaces contre la douleur, les effets indésirables qu'ils génèrent sont loin d'être négligeables (2).

Les avancées en pharmacologie de précision et en technologie médicale pourraient favoriser le développement de traitements antidouleurs plus personnalisés et moins susceptibles de provoquer une dépendance.

Parmi ces innovations peuvent par exemple figurer, des capteurs biométriques capables d'ajuster la dose de traitement en fonction des besoins spécifiques du patient, ou encore des substances ciblant uniquement les récepteurs de la douleur, sans stimuler les circuits de récompense responsables de l'addiction (64).

Résumé d'une étude sur un nanomédicament potentiel permettant de traiter la douleur sans entraîner les effets addictifs associés aux opioïdes.

Une équipe dirigée par Patrick Couvreur, au sein de l'Institut Galien Paris-Sud (Université Paris-Sud/CNRS), en partenariat avec des chercheurs de l'Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris (Inserm/Université Paris Descartes) et du laboratoire de Neuropharmacologie (Université Paris-Sud/Inserm), a mis au point un nanomédicament anti-douleur innovant.

Ce traitement cible directement les zones d'inflammation douloureuses tout en réduisant les effets secondaires, notamment le risque d'addiction, de dépression respiratoire et des signes de sevrage.

Leurs travaux ont été publiés le 13 février 2019 dans la revue *Science Advances* (64).

Selon l'étude qui a été menée, l'utilisation de neuropeptides naturels, comme les enképhalines ou les endorphines, est une alternative intéressante à la morphine.

En se fixant sur les récepteurs delta, qui régulent la réponse à la douleur, ces molécules n'entraînent pas d'effets secondaires.

Cependant, elles sont rapidement détruites par l'organisme après administration, ce qui empêche d'obtenir un effet antidouleur durable.

L'équipe "Nanomédicaments innovants" dirigée par Patrick Couvreur à l'Institut Galien Paris-Sud (Université Paris-Sud/CNRS) a synthétisé des nanoparticules à base de leu-enképhaline associée au squalène. Cette association se fait par des liens chimiques activés par des enzymes.

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs opioïdes, incapables de traverser la barrière hémato-encéphalique, a montré que, contrairement à la morphine, les nanoparticules de leu-enképhaline-squalène agissent uniquement sur les récepteurs périphériques sans cibler le cerveau.

Des images ont également révélé que ces nanoparticules ciblent précisément les zones d'inflammation douloureuses, évitant ainsi les effets secondaires liés à l'addiction.

Les analyses biochimiques et histologiques réalisées sur les animaux traités ont confirmé que ce nouveau traitement anti-douleur n'entraîne ni toxicité ni effets indésirables.

Cette étude, publiée dans *Science Advances* (65), marque une avancée majeure dans la gestion de la douleur grâce aux nanomédicaments.

Ce type d'étude requiert un temps considérable pour aboutir, des recherches initiales jusqu'à la mise sur le marché.

Cependant, cela témoigne d'une véritable progression dans les méthodes développées. Cette avancée majeure offre un nouvel espoir pour une prise en charge des douleurs avec un moindre impact sur la santé publique.

IV- Vers une réduction du mésusage du tramadol

Le tramadol est désormais soumis à un encadrement plus strict et à la promotion d'alternatives plus sûres, ayant pour but de réduire de façon progressive son mésusage.

Le défi à relever est de trouver un juste équilibre entre les besoins de traiter la douleur efficacement et la nécessité de prévenir les abus.

Les politiques de santé publique devront continuer à évoluer pour éviter une nouvelle crise des opioïdes similaire à celle observée aux États-Unis.

En résumé, l'utilisation du tramadol devrait progressivement diminuer au profit d'options plus sûres et mieux contrôlées.

En raison des risques majeurs associés à son usage, tels que la dépendance, les effets indésirables graves et les abus, les autorités sanitaires et les professionnels de santé tendent à renforcer les mesures de régulation.

De plus, les progrès en nanomédecine et les innovations technologiques, ouvrent de nouvelles perspectives. Ces avancées visent à offrir aux patients des solutions antalgiques qui prennent mieux en compte leurs besoins individuels, tout en limitant les impacts négatifs sur la santé publique.

Le respect du bon usage des opioïdes avec un suivi médical renforcé et un contrôle plus strict des prescriptions permettrait d'assurer un tournant dans la gestion des douleurs chroniques, en réduisant les risques d'abus et en favorisant des thérapies adaptées aux besoins réels des patients.

Conclusion

Le tramadol, antalgique de palier II, représente une substance particulièrement sensible pour la santé publique. Ces dernières années, il a fait l'objet de nombreux détournements et mésusages. Cela a entraîné une augmentation significative de sa consommation, avec des répercussions notables sur la santé des usagers.

Pour faire face à cette situation, des réglementations plus strictes et mieux encadrées ont été mises en place. Aujourd'hui, l'accessibilité au tramadol est mieux contrôlée grâce à de nombreuses mesures et à l'accompagnement accru des patients, un objectif fortement encouragé par les autorités sanitaires auprès des professionnels de santé.

Parmi ces mesures, cette thèse s'intéresse particulièrement à la commercialisation de nouveaux conditionnements de tramadol, disponible depuis décembre 2023.

Le travail de recherche se concentre sur le choix de conditionnements de taille réduite de tramadol lors de la dispensation en officine.

Une méthodologie a été développée dans le cadre de cette thèse pour conduire cette étude. Elle repose sur l'élaboration d'un questionnaire, destiné à être diffusé à environ 500 officines en région Occitanie.

Ce projet met en lumière l'importance cruciale de la communication entre professionnels de santé. Elle permet d'évaluer l'impact de ce nouveau dispositif, d'en analyser les avantages et les limites, et de contribuer à une meilleure prise en charge et à un encadrement renforcé des patients.

Bibliographie

1. Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, Faggio C, Silva C, Santini A, et al. Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* mars 2015;70:234-8.
2. Lehmann KA. [Tramadol in acute pain]. *Drugs.* 1997;53 Suppl 2:25-33.
3. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf.* juill 1996;15(1):8-29.
4. VIDAL [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Tramadol : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
5. Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: https://www.cbip.be/fofia_pdfs/FR/P33F04B.pdf
6. Résumé des caractéristiques du produit - TRAMADOL ARROW 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62484259&typedoc=R>
7. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Tolérance et résistance aux médicaments - Médicaments. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/medicaments/facteurs-qui-influencent-la-reponse-aux-medicaments/tolerance-et-resistance-aux-medicaments>
8. Tramadol, médicament et drogue du pauvre en Afrique de l'Ouest et au Sahel | Ifri [Internet]. [cité 28 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ifri.org/fr/editoriaux/tramadol-medicament-et-drogue-du-pauvre-en-afrique-de-louest-et-au-sahel>
9. Une molécule contre la douleur découverte à l'état naturel en Afrique - Salle de presse de l'Inserm [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-molecule-antidouleur-decouverte-a-letat-naturel-en-afrique/9600/>
10. Kidiss B. AlloDocteurs. 2022 [cité 31 janv 2025]. Détourné de son usage, le Tramadol fait des ravages en Afrique. Disponible sur: <https://www.allodocteurs.fr/detourne-de-son-usage-le-tramadol-fait-des-ravages-en-afrique-32493.html>
11. Drogue: le trafic et la consommation de tramadol ne faiblissent pas en Afrique de l'Ouest [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.rfi.fr/fr/afrique/20240322-drogue-le-traffic-et-la-consommation-de-tramadol-ne-faiblissent-pas-en-afrique-de-l-ouest>
12. Bio-Sya A, Gandjo HJ, Klikpo ETE, Kouglanou O, Agbanlinsou AC, Damien GB, et al. Nonmedical use of tramadol among secondary school students in Benin, Africa. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2 nov 2021;47(6):746-52.
13. Franceinfo [Internet]. 2023 [cité 1 févr 2025]. REPORTAGE. « Tu peux passer dans autant de pharmacies que tu veux » : les fausses ordonnances de plus en plus nombreuses et de plus en plus faciles à se procurer. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/replay-radio/le-choix-franceinfo/reportage-fraude-a-l-assurance-maladie-les-faussees-ordonnances-de-plus-en-plus-nombreuses-et-de-plus-en-plus-faciles-a-se-procurer_6138465.html
14. 20 Minutes [Internet]. 2020 [cité 1 févr 2025]. Jugée pour avoir acheté 3.000 boîtes de tramadol avec une fausse ordonnance. Disponible sur: https://www.20minutes.fr/faits_divers/2861279-20200914-manche-condamnee-avoir-achete-3000-boites-tramadol-faussees-ordonnances
15. TF1 INFO [Internet]. 2023 [cité 1 févr 2025]. ENQUÊTE - Faussees ordonnances médicales : difficile à détecter, le trafic prend de l'ampleur. Disponible sur: <https://www.tf1info.fr/sante/video-tf1-enquete-faussees-ordonnances-medicales-difficile-a-detecter-le-traffic-prend-de-l-ampleur-2276253.html>

16. Un jeune Biterrois fabrique des fausses ordonnances, 70 pharmacies lui fournissent du Tramadol qu'il revend - midilibre.fr [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.midilibre.fr/2023/12/15/un-jeune-biterrois-fabrique-des-fausses-ordonnances-70-pharmacies-lui-fournissent-du-tramadol-quil-revend-11644133.php>
17. Orbec : accro au tramadol, il multipliait les fausses ordonnances [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/normandie/orbec-14290/orbec-accro-au-tramadol-il-multipliait-les-fausses-ordonnances-5603a640-f197-11ee-9eb3-b5f6579a9b8e>
18. Dépendante au Tramadol, une jeune femme condamnée pour avoir falsifié des dizaines d'ordonnances [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/societe/justice/elle-peut-prendre-une-boite-de-tramadol-par-jour-accroc-elle-falsifie-des-dizaines-dordonnances-035cd358-f25f-11ee-b9d6-e26e1f1545b0>
19. Haute-Garonne. Deux accros au Tramadol interpellés pour avoir falsifié des ordonnances - ladepeche.fr [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/2022/12/06/haute-garonne-deux-accros-au-tramadol-interpelles-pour-avoir-falsifie-des-ordonnances-10850919.php>
20. Manche : Condamnée pour avoir acheté 3.000 boîtes de tramadol avec de fausses ordonnances [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: https://www.20minutes.fr/faits_divers/2861279-20200914-manche-condamnee-avoir-achete-3000-boites-tramadol-fausses-ordonnances
21. VIDAL [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Résultats de recherche pour. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/medicaments.html?query=TRAMADOL>
22. Antidouleur - Les dangers méconnus du tramadol - Actualité - UFC-Que Choisir [Internet]. 2023 [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-antidouleur-les-dangers-meconnus-du-tramadol-n113090/>
23. ANSM [Internet]. [cité 1 févr 2025]. 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>
24. ANSM [Internet]. [cité 1 févr 2025]. 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>
25. Kaiser M. AlloDocteurs. 2024 [cité 1 févr 2025]. Attention à ce changement dans vos boîtes de tramadol. Disponible sur: <https://www.allodocteurs.fr/attention-a-ce-changement-dans-vos-boites-de-tramadol-37019.html>
26. ANSM [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Actualité - Tramadol : moins de comprimés dans les boîtes pour un meilleur usage. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-moins-de-comprimes-dans-les-boites-pour-un-meilleur-usage>
27. Meddispar - Tramadol et codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée dès le 1er décembre [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Actualites/2024/Tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre/\(medicament\)/23242#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Actualites/2024/Tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre/(medicament)/23242#nav-buttons)
28. ANSM [Internet]. [cité 1 févr 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>
29. ANSM [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Actualité - Décision du 24/09/2024 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants et fixant des durées de prescription (tramadol/codéine). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-24-09-2024-portant-application-dune-partie-de-la-reglementation-des-stupefiants-et-fixant-des-durees-de-prescription-tramadol-codeine>

30. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2019 [cité 1 févr 2025]. Gérer mes ordonnances. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/exercice/gerer-ordonnances>
31. Qu'est-ce que l'AFNOR ? Définition | Eurofiscalis [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.eurofiscalis.com/lexiques/afnor/>
32. Règles rédactionnelles ordonnances sécurisées | Conseil départemental du Pas-de-Calais de l'Ordre des medecins [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://conseil62.ordre.medecin.fr/content/regles-redactionnelles-ordonnances-securisees-0>
33. Doctolib. Doctolib Pro - France. 2022 [cité 1 févr 2025]. Ordonnance sécurisée: caractéristique et exemple | Doctolib. Disponible sur: <https://info.doctolib.fr/blog/ordonnances-securisees-pourquoi-comment/>
34. Accompagnement des patients sous traitement antalgique de palier II [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/martinique/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-patients-sous-traitement-antalgique-opioides>
35. Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C, et al. Transcultural validation of a French–European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale (POMI-5F). *Can J Anesth Can Anesth*. août 2022;69(8):1042-52.
36. Agence du Numérique en Santé [Internet]. [cité 1 févr 2025]. MSSanté. Disponible sur: <https://esante.gouv.fr/produits-services/mssante>
37. Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C, et al. Transcultural validation of a French–European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale (POMI-5F). *Can J Anesth Can Anesth*. août 2022;69(8):1042-52.
38. Comité scientifique.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/03/27/20221129-cr-csp-psa.pdf?>
39. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 5 févr 2025]. La déclaration des effets indésirables. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
40. Les CSAPA et CAARUD - Site de solidarités et d'entraides destiné aux personnes concernées par le handicap psychique [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>
41. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Programmes d'observation. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/>
42. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. OPPIDUM. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum/>
43. Resultats-OPPIDUM-2023.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/07/Resultats-OPPIDUM-2023.pdf>
44. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. ASOS. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/asos/>
45. 6.1. Types d'étude – MG TFE [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://mgtfe.be/guide-de-redaction/6-les-differentes-methodes-dinvestigation/6-1-types-detudes/>
46. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. DTA. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/dta/>
47. Resultats-DTA-2022.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/05/Resultats-DTA-2022.pdf>
48. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. DRAMES. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/drames/>

49. Resultats-DRAMÉS-2022.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/05/Resultats-DRAMÉS-2022.pdf>
50. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. NotS. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/nots/>
51. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/%28offset%29/3>
52. Le rôle de pharmacovigilance de l'ANSM [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://walter-learning.com/blog/sante/pharmacien/vaccination-pharmacien/ansm-pharmacovigilance>
53. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. OSIAP. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
54. Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2022.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/03/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2022.pdf>
55. Addictovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Soumission Chimique. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/projets-scientifiques/soumission-chimique/>
56. Chaouachi - 2022 EN QUELQUES CHIFFRES.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/10/SOUMISSION-CHIMIQUE-2022.pdf>
57. Tran K. Comment intégrer des tactiques de veille concurrentielle modernes dans l'Industrie pharmaceutique [Internet]. [cité 13 févr 2025]. Disponible sur: <https://blog.digimind.com/fr/veille-strategique/comment-integrer-tactiques-veille-concurrentielle-modernes-industrie-pharmaceutique>
58. Sergheraert E. Stratégies des laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques. Pharm Galénique.
59. Les antalgiques [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/martinique/medecin/sante-prevention/medicaments/risque-iatrogenique-prevention-chez-la-personne-agee-de-65-ans-et-plus/focus-sur-les-classes-medicamenteuses-risque-iatrogenique/antalgiques>
60. Les antalgiques - ENTRAIDE ESI IDE [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://entraide-esi-ide.com/les-antalgiques-2/>
61. VIDAL [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Les techniques physiques pour lutter contre la douleur. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/techniques-physiques.html>
62. Perriot-Morey M. APPROCHES NON MEDICAMENTEUSES.
63. guide-tens-soignants-pour-ehpad-111119-1-.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/27449/guide-tens-soignants-pour-ehpad-111119-1-.pdf>
64. Cara G. Un nouveau nanomédicament pour traiter la douleur en évitant l'addiction aux opiacés [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2019 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-nouveau-nanomedicament-pour-traiter-la-douleur-en-evitant-laddiction-aux-opiaces/33643/>
65. A new painkiller nanomedicine to bypass the blood-brain barrier and the use of morphine | Science Advances [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aau5148>

TITLE : Interest in the commercialization of small tramadol packaging : implementation of a study in community pharmacies.

ABSTRACT :

Tramadol, an atypical opioid analgesic, raises public health concerns due to its misuse and its impact on users.

In response to this issue, regulatory measures have been implemented. Moreover, since December 2023, the commercialization of reduced-dose tramadol packaging by pharmaceutical companies has increased.

To assess the impact of the availability of smaller packaging on the prevention and management of problematic tramadol use, we have developed a study protocol to be conducted in pharmacies.

This cross-sectional study, based on a self-administered questionnaire, aims to gather information on pharmacists' knowledge and involvement in combating problematic tramadol use.

KEYS WORDS : Tramadol, atypical opioid, misuse, public health, impact, diversion, dependence, addiction, prevention, fight, commercialization, reduced packaging, self-administered questionnaire, pharmacy.

AUTEUR : LAMON Lauriane

TITRE : Intérêt de la commercialisation de petits conditionnements de tramadol : mise en place d'une étude à l'officine

RESUME :

Le tramadol, antalgique opioïde atypique, suscite des préoccupations de santé publique en raison de son mésusage et de ses impacts sur les usagers. Face à cette situation, des mesures règlementaires ont été instaurées.

De plus, la commercialisation de conditionnements réduits de tramadol par les laboratoires pharmaceutiques s'est amplifiée depuis décembre 2023.

Afin d'évaluer l'impact de la mise à disposition de conditionnements de taille réduite sur la prévention et la prise en charge des usages problématiques du tramadol, nous avons mis en place le protocole d'une étude en pharmacie.

Cette étude transversale basée sur un auto-questionnaire vise à recueillir des informations sur la connaissance et l'implication du pharmacien dans la lutte contre les usages problématiques du tramadol.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : Tramadol, opioïde atypique, mésusage, santé publique, impact, détournement, dépendance, accoutumance, prévention, lutte, commercialisation, conditionnements réduits, auto-questionnaire, officine.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III – Faculté des sciences pharmaceutiques

35 chemin des maraichers - 31062 Toulouse – Cedex 09

DIRECTEUR DE THÈSE : ROUSSIN Anne