



HAL
open science

Innover dans la douleur ou comment l'industrie du médicament a fait du tramadol un succès pharmaceutique

Joséphine Eberhart

► **To cite this version:**

Joséphine Eberhart. Innover dans la douleur ou comment l'industrie du médicament a fait du tramadol un succès pharmaceutique. *Politiques des drogues*, 2022, 3, pp.31-37. hal-03906784

HAL Id: hal-03906784

<https://hal-cnam.archives-ouvertes.fr/hal-03906784>

Submitted on 8 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

INNOVER DANS LA DOULEUR OU COMMENT L'INDUSTRIE DU MÉDICAMENT A FAIT DU TRAMADOL UN SUCCÈS PHARMACEUTIQUE

Joséphine Eberhart, chercheuse post-doctorante à l'INRAE (IRISSO, Université Paris Dauphine) et chercheuse associée au Cermes3 (CNRS, Inserm, EHESS, Université Paris Cité).

Cette communication revient sur le succès du tramadol, un antidouleur innovant qui s'est imposé comme le premier antalgique accessible sur ordonnance prescrit par les médecins généralistes français à partir du milieu des années 2000. Elle vise donc à analyser les raisons de succès à plus d'un titre paradoxal de ce nouveau médicament, mais revient aussi sur les conséquences de ce placement de produit réussi.

Cette recherche est extraite d'un travail de thèse intitulé *Douleurs et antidouleurs en médecine générale. Une sociologie de la prescription*, qui s'inscrit à la fois en sociologie de la santé, car elle étudie la pratique de la médecine générale contemporaine par le prisme de la prescription ; et les *Science and Technology Studies*, puisqu'elle retrace la trajectoire de deux antidouleurs majeurs en étudiant la manière dont ils ont été fabriqués et promus par les laboratoires pharmaceutiques, (re)évalués par les autorités de santé puis prescrits par les médecins.

Pour ce faire, ce travail s'appuie sur des entretiens réalisés avec une trentaine de médecins généralistes d'âge, de sexe, de mode d'exercice et de lieu d'implantation variés. Ces médecins ont été interrogés, entre autres, sur la façon dont ils prennent en charge un patient douloureux, et notamment sur la manière dont ils choisissent l'antalgique qu'ils prescrivent. Cette contribution mobilise également d'autres données qui permettent de retracer l'intense campagne de promotion du tramadol des années 2000, et notamment un vaste corpus de publicités issu d'une revue médicale fréquemment consultée par les omnipraticiens (*Le Quotidien du médecin*).

Avant de poursuivre, il est nécessaire de faire un bref rappel sur la manière dont les antalgiques sont habituellement catégorisés afin de mieux comprendre la position du tramadol au sein de cette catégorie de produits. En effet, les antidouleurs sont désignés par leur position dans la classification en trois paliers de l'Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization, 1986). Créée en 1986 pour faciliter la prise en charge des douleurs cancéreuses, cette typologie est couramment et spontanément mobilisée par les enquêtés eux-mêmes. Le

premier de ces trois paliers correspond aux antalgiques périphériques qui ne contiennent pas d'opioïde et dont le chef de file est le paracétamol. Le deuxième palier rassemble les antalgiques opioïdes dits « faibles », qui contiennent une substance analogue à la morphine mais qui est dotée d'une puissance antalgique inférieure à celle-ci. Ce palier est actuellement composé de trois substances : la poudre d'opium, la codéine et le tramadol. Enfin, les antalgiques opioïdes forts constituent le troisième palier, celui dont la puissance égale ou surpasse la morphine, comme c'est le cas du fentanyl, de l'oxycodone, etc.

Parmi les antalgiques opioïdes faibles, le tramadol occupe une place à part. Commercialisé en France pour la première fois en 1997, c'est un médicament récent qui s'impose rapidement comme le premier antalgique de palier II prescrit (et de loin), devant la codéine et la poudre d'opium qui sont pourtant disponibles depuis plus d'un siècle et qui sont donc à ce titre bien connues et mieux maîtrisées. Comment alors expliquer le succès rapide du tramadol ?

Cette contribution commence par revenir sur les raisons qui font du tramadol un succès paradoxal en médecine générale. À la lumière de ces éléments, il faut donc décentrer son regard du colloque singulier pour comprendre comment cet antalgique d'exception est devenu un antidouleur « banal ». C'est pourquoi, dans un deuxième temps, je reviendrai sur la manière dont les laboratoires pharmaceutiques ont promu le tramadol auprès des médecins. Enfin, j'analyserai les conséquences de cette campagne promotionnelle réussie sur les prescripteurs et leurs patients.

Le succès du tramadol, un succès paradoxal

Le succès du tramadol auprès des médecins généralistes apparaît à plus d'un titre comme inattendu.

Tout d'abord, le tramadol partage une partie de sa structure moléculaire avec les opioïdes, mais aussi avec une classe particulière d'antidépresseurs (les IMAO ou Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase), ce qui explique en partie la (longue) liste de ses effets indésirables, dont certains (confusion, délire, hallucination, euphorie, etc.) avec lesquels les médecins généralistes sont peu habitués à composer. Plus encore, certains praticiens associent le tramadol à une molécule imprévisible, au sens où ses effets peuvent être spectaculaires sans que leur intensité ne soit pour autant corrélée à l'âge du patient ou à son état de santé : plusieurs citent le cas de patients jeunes dont l'état de santé s'est brutalement dégradé après la prise d'un comprimé de tramadol.

Or, la question des effets indésirables est devenue centrale en médecine générale, ce que rappellent presque tous les praticiens interrogés : pour eux, le bon antidouleur est avant tout celui qui n'occasionne peu ou peu d'effets indésirables. En effet, en tant que médicaments dits du « *care* », ceux-ci doivent apporter un supplément de bien-être au patient et il est donc important qu'ils soient relativement bien tolérés. Mais l'attention portée aux effets indésirables tient aussi aux contraintes qui pèsent sur les généralistes. Le vieillissement de la population, la montée en puissance des maladies chroniques et le « virage ambulatoire » (qui fait entrer dans le cabinet des médecins des patients auparavant pris en charge à l'hôpital) sont autant de facteurs qui conduisent à l'allongement des ordonnances (Auvray et Sermet, 2002; Clerc, 2009; Bungener et al., 2009). Il revient alors aux généralistes de garantir l'équilibre fragile de tous les médicaments qui s'y trouvent. Dans ce contexte, la gestion des effets secondaires devient un élément central de leur pratique.

Enfin, le tramadol est également une molécule particulièrement « surveillée » par les autorités de santé, et ce, très rapidement après sa première commercialisation. Ainsi, les données du réseau d'addictovigilance de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) indiquent que le tramadol est l'antidouleur qui fait le plus souvent l'objet d'ordonnances falsifiées et que le nombre de cas signalés spontanément à l'addictovigilance ne fait qu'augmenter depuis le milieu des années 2000 (ANSM, 2019). Par conséquent, dès la fin des années 2000, l'agence du médicament met en garde les prescripteurs du risque de dépendance qui peut s'installer même à dose thérapeutique, mais aussi de la difficulté de réaliser le sevrage au tramadol. C'est dans cette optique, par exemple, qu'en janvier 2020, l'ANSM a restreint la durée de prescription du tramadol, afin d'en limiter le mésusage.

Par conséquent, le tramadol apparaît comme un antalgique d'exception, peu adapté à l'exercice quotidien des généralistes, tant par les effets indésirables qu'il occasionne que par les risques de dépendance qu'il induit. Ainsi, pour comprendre le succès de cet antalgique, il faut déplacer son regard du colloque singulier, pour s'intéresser à la manière dont il a été présenté aux praticiens.

La banalisation d'un antalgique d'exception : le rôle des industries pharmaceutiques

Si la responsabilité de l'industrie pharmaceutique a été documentée par la littérature en sciences sociales, il est intéressant d'analyser conjointement le rôle joué par le contexte dans lequel le médicament a été promu et d'autre part, la manière dont il a été placé au cœur des pratiques de prescription des médecins (Gaudillière et Thoms, 2013; Greene, 2008; Greene et Watkins, 2012; Sismondo

et Greene, 2015). Cela permet d'illustrer la façon dont se construit la réputation (d'un médicament) et notamment deux propriétés de celle-ci : sa capacité à être transférée d'une part, et d'autre part, la possibilité de la détacher d'un système d'évaluation objectif (Chauvin, 2013).

Pour cela, il m'a semblé intéressant de retracer la trajectoire de deux antalgiques à base de tramadol qui illustrent chacune de ces deux facettes. Ces deux antidouleurs sont des spécialités d'association, c'est-à-dire qu'elles sont composées de tramadol et de paracétamol, puisque c'est sous cette forme que le tramadol est très largement prescrit et consommé en France, au détriment du tramadol seul (Hedenmalm et al., 2019).

Le premier est l'Xprim, vendu à l'époque par Sanofi et qui a été présenté par le laboratoire comme le successeur du célèbre Di-Antalvic, propriété de ce même laboratoire. Au début des années 2000, le Di-Antalvic incarnait un bestseller de l'antalgie. Largement utilisé en France, il apparaissait comme un antalgique banal et utile pour toutes les douleurs, bien que disponible uniquement sur ordonnance. Or, au milieu des années 2000, il est soumis à plusieurs phases de réévaluation qui aboutiront à son retrait du marché en 2011. Sanofi semble donc avoir organisé un transfert de réputation du Di-Antalvic vers l'Xprim afin de s'assurer que les avantages que les prescripteurs prêtaient au premier soient également attribués au second, sans avoir à rappeler ses caractéristiques intrinsèques. Comment cela s'est-il concrétisé ? À la fois par la visite médicale, puisque les praticiens interrogés rappellent bien l'intense campagne promotionnelle qui entourait le tramadol dès le milieu des années 2000. Certains se souviennent ainsi comment l'Xprim a été présenté comme le médicament qui allait remplacer le Di-Antalvic. Mais la continuité entre les deux produits est aussi directement lisible dans la publicité¹. Alors que les publicités pour les antalgiques représentent le plus souvent une bête féroce ou indomptable, ou bien un combat ou un corps torturé, les publicités pour le Di-Antalvic et l'Xprim se font écho au sens où elles mettent en scène toutes deux de grandes photos de paysages avec une nature apaisante, déclinés à toutes les saisons. Cette proximité se retrouve jusque dans le slogan puisque le « C'est tellement plus beau quand on n'a pas mal » est finalement très proche du « Sans douleur, l'émotion s'exprime ».

Le deuxième exemple concerne le Zaldiar, pour lequel cette stratégie de banalisation est particulièrement emblématique. D'une part, car elle concerne le tramadol vendu par Grünenthal, entreprise allemande justement à l'origine de la molécule, et d'autre part, car cette stratégie est également celle qui est déployée par d'autres laboratoires. Si l'on examine en détail la manière dont sont construites les publicités pour la molécule à partir du milieu des années 2000 jusqu'au milieu des années 2010, on peut voir des scènes de douleurs

quotidiennes, presque routinières (des douleurs ostéoarticulaires saisies dans le quotidien de patients qui se baissent pour sortir le linge de la machine, portent leurs courses, sortent de leur voiture, etc.). Le tramadol est présenté comme une molécule adaptée pour des personnes jeunes et actives, que chacun doit avoir dans sa poche, son sac à main ou son attaché-case et dont l'utilisation est banalisée.

Pour reprendre la terminologie de Quentin Ravelli (Ravelli, 2015), ces exemples permettent bien de saisir comment la publicité exploite l'écart entre la valeur d'usage latente du médicament (celle qui correspond à ce pour quoi le médicament a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché, à savoir un antalgique avec une structure moléculaire particulière et donc des effets indésirables qui lui correspondent et qui possède un potentiel addictif fort) et la valeur d'usage manifeste (celle qui est suggérée à travers les images, c'est-à-dire celle d'un antalgique maniable et utilisable en routine sur des douleurs quotidiennes, tout comme le Di-Antalvic l'était).

Un succès en voie d'essoufflement ?

Si la banalisation du tramadol est la clé de son succès sur l'ordonnance des généralistes, cette stratégie n'est pas sans conséquence. En effet, après quelques années d'utilisation, la très grande majorité des médecins interrogés se montrent déçus du tramadol et la comparaison avec le Di-Antalvic est posée spontanément pour indiquer combien le premier n'a finalement jamais été à la hauteur du second. Les praticiens sont nombreux à témoigner de leur colère ou de leur amertume d'avoir été « poussés à la prescription » pour un truc « qui n'a pas tenu ses promesses ». Ils expriment le sentiment d'avoir été bernés, et ce sentiment ne peut être détaché du contexte général de l'exercice des omnipraticiens où les scandales sanitaires concernant les médicaments se sont multipliés ces dernières années (pilules de troisième et quatrième génération, lévothyroxine, etc. mais surtout Médiator) et qu'une attention accrue est apportée à la question de l'indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique (Scheffer, 2017).

En outre, quand on s'intéresse cette fois aux praticiens qui continuent de prescrire du tramadol, on s'aperçoit que cela s'explique moins par les caractéristiques intrinsèques de la molécule que des qualités extrinsèques ou des raisons qui ne tiennent pas à la substance elle-même. D'une part, il peut s'agir des multiples formes sous lesquelles le tramadol est disponible (vaste gamme de dosages, en libération immédiate ou prolongée, seul ou en association), ce qui n'est pas le cas pour les deux autres antalgiques de puissance équivalente que sont la poudre d'opium et la codéine, qui sont toujours associées au paracétamol². Pour certains praticiens, pouvoir combiner le tramadol au paracétamol « eux-mêmes » ou bien choisir la formulation la plus adaptée au patient est un vrai avantage qui donne au

médecin une maîtrise plus importante de la prescription. D'autre part, le contexte d'exercice joue aussi un rôle non négligeable, puisque certains praticiens prescripteurs de tramadol le justifient par « des habitudes de service ». C'est le cas des praticiens qui travaillent en parallèle aux urgences. Or, ces services semblent particulièrement propices à la prescription de tramadol : quoi de mieux en effet qu'un antalgique puissant que l'on peut donner à des patients qui sont seulement de passage et donc auxquels les praticiens ne seront plus confrontés s'ils présentent des effets indésirables ?

À l'arrivée, la banalisation du tramadol pose un véritable problème en termes de dépendance. Si les antalgiques de palier opioïdes forts font l'objet d'une grande méfiance, les opioïdes faibles échappent largement à ces craintes si bien que la dépendance qu'ils occasionnent fait plutôt figure d'impensé pour le praticien comme pour les patients. En effet, les médecins peinent à identifier les cas de dépendance car les patients qui en souffrent ne correspondent pas à l'image qu'ils s'en font (tantôt des personnes âgées, tantôt des gens bien insérés qui ont eu un accident ou une opération chirurgicale par exemple). Par ailleurs, la découverte de cas de dépendance est souvent fortuite (par un appel du pharmacien ou un médecin remplaçant soupçonneux) et leur prise en charge consiste le plus souvent à essayer de ramener la consommation au minimum, sans qu'à aucun moment le recours à une structure d'addictologie ne soit envisagé, alors même que les praticiens en connaissent l'existence. Plus encore, ces difficultés sont redoublées dans le cas du tramadol : du fait du caractère mixte de la molécule, celui-ci a des effets psychoactifs positifs marqués (il est donc particulièrement attractif), tandis que son sevrage est d'autant plus délicat à réaliser.

Conclusion

Le succès du tramadol en médecine générale est à plus d'un titre paradoxal : ses effets indésirables, tant par leur fréquence que leur imprévisibilité, en font un antalgique peu maniable en routine clinique, et les risques de dépendance auxquels il expose le rendent peu utilisable pour la douleur chronique. Alors comment expliquer qu'il se soit imposé comme le premier antalgique opioïde fiable prescrit ? Pour le comprendre, il faut s'intéresser à la manière dont il a été présenté aux prescripteurs par les laboratoires pharmaceutiques. L'analyse des stratégies promotionnelles de l'Xprim et du Zaldiar permettent alors d'étudier la manière dont le tramadol a été banalisé, au point d'être présenté comme un antalgique routinier, utilisable pour des douleurs qui n'ont rien d'exceptionnelles comme pouvait l'être le Di-Antalvic. Ces exemples montrent donc la puissance d'une industrie qui peut placer un produit en invisibilisant certaines de ses propriétés intrinsèques. Mais qu'en est-il à plus long terme ? Force est de constater que le tramadol déçoit d'autant plus qu'il apparaît comme une molécule

« placée » et que les praticiens interrogés qui continuent de l'utiliser le font principalement pour des raisons qui ne tiennent pas aux caractéristiques de la molécule elle-même. En outre, le succès du tramadol pose aussi la question de la prise en charge de la dépendance qu'il induit puisqu'elle est découverte tardivement, souvent fortuitement, par des praticiens peu formés à la prise en charge de patients dépendants aux antalgiques opioïdes faibles.

Notes

1. Toutes les publicités évoquées ne sont pas reproduites dans cet article.
2. Avec parfois de la caféine pour la première.

Bibliographie

- ANSM. 2019. « Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques ».
- Auvray, L., et C. Sermet. 2002. « Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées: Un état des lieux ». *Gérontologie et société* 103 (4): 13.
- Bungener, M, L Demagny, Ka Holtedahl, et A Letourmy. 2009. « La prise en charge du cancer : quel partage des rôles entre médecine générale et médecine spécialisée ? » *Pratiques et Organisation des Soins* 40 (3): 191-96.
- Chauvin, PM. 2013. « La sociologie des réputations ». *Communications* 93 (1): 131-45.
- Clerc, P. 2009. « Etude Polychrome ». INSERM.
- Gaudillière, Jean-Paul, et Ulrike Thoms. 2013. "Pharmaceutical firms and the construction of drug markets : From branding to scientific marketing." Vol. 29. *History and Technology : An International Journal*.
- Greene, J. 2008. *Prescribing by Numbers. Drugs and the Definition of Disease*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Greene, J., et E. Watkins, éd. 2012. *Prescribed : Writing, Filling, Using and Abusing the Prescription in Modern America*. John Hopkins University Press. Baltimore.
- Hedenmalm, K., J. Slattery, I. Skibicka-Stepien, X. Kurz, et D. Morales. 2019. « Prescribing Patterns of Tramadol in Adults in IMS® Primary Care Databases in France and Germany between 1 January 2006 and 30 June 2016 ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 75 (5): 707-16.
- Ravelli, Q. 2015. *La Stratégie de la bactérie. Une enquête au cœur de l'industrie pharmaceutique*. Paris: Le Seuil.
- Scheffer, P. 2017. *Quelle formation à l'indépendance est-elle possible pour les étudiants en médecine, par rapport à l'influence de l'industrie pharmaceutique ?* Paris: Université Paris 8.
- Sismondo, S., et J. Greene. 2015. *The Pharmaceutical studies reader*. New York: Wiley Blackwell.
- World Health Organization. 1986. « Cancer pain relief ». World Health Organization.