



Consommation d'opioïdes et facteurs socio-économiques en Belgique :

Une étude rétrospective de 2008 à 2018

Travail réalisé par : Dr Simon Fagart

Promoteur de TFE : Dr Louis Van Maele

Master complémentaire en médecine générale

Année académique 2019-2020

Abstract

Ce travail explore la relation éventuelle entre la consommation d'opioïdes et les facteurs socio-économiques en Belgique. Les opioïdes sont une catégorie d'analgésiques normalement utilisés en cas de douleur modérée à sévère, essentiellement dans le cadre du cancer. Ils doivent être utilisés avec précaution car ils peuvent entraîner une dépendance iatrogène au long cours.

Aux États-Unis, les opioïdes sont responsables d'une crise sanitaire sans précédent au cours des trois dernières décennies. La consommation et les overdoses sont en augmentation et touchent de manière disproportionnée certaines régions du pays. Plusieurs théories tentent d'expliquer les facteurs déterminants de cette crise. De nouvelles recherches semblent établir une corrélation entre la consommation d'opioïdes et les facteurs socio-économiques en Amérique.

En utilisant les données de la base PHARMANET sur les ventes d'opioïdes en pharmacie, nous avons décrit l'évolution du marché des opioïdes sur une période de dix ans et à différentes échelles géographiques. Ensuite, à l'aide de plusieurs régressions linéaires, nous avons testé différents indicateurs socio-économiques afin de déterminer s'il existe une corrélation. Nos données montrent une augmentation de la consommation d'opioïdes en Belgique. Trois ont un taux de croissance positif l'Oxycodone, Fentanyl et le Tramadol. Le Tramadol étant de loin le plus utilisé. Notre observation montre également une forte corrélation positive entre la consommation de Tramadol et le taux de chômage. Cette corrélation reste vraie au niveau régional pour la Wallonie, mais pas pour la Flandre ni Bruxelles. Ce qui suggère que l'appartenance à une région spécifique module également le niveau de consommation de Tramadol.

Au vu de nos résultats, nous pensons qu'il est nécessaire de maintenir un suivi de la consommation à long terme et de mettre en œuvre de manière proactive des mesures visant à freiner leurs croissances. Ce thème semble également mériter d'être approfondi dans le cadre de travaux ultérieurs.

Indexation : **QR21** : épidémiologie des soins primaires : pharmaco-épidémiologie, **QP4** : perspective du patient, **QO4** : patient consommant un opioïde N02A, **QR32** : étude quantitative.

Introduction :

La douleur est un sujet vaste et complexe. L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) la définit comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes » (1). Bien que répandue dans la population générale (16,9 % des hommes et 20 % des femmes déclarent avoir ressenti de la douleur la plupart des jours ou tous les jours au cours des trois derniers mois(2)), la douleur reste une plainte difficile à appréhender. Subjective par nature, elle est néanmoins composée de différents paramètres (la durée : aiguë ou chronique, le mécanisme sous-jacent : nociceptif, neuropathique, psychogène ou idiopathique, l'étiologie : inflammatoire et/ou mécanique et la pathologie : douleur cancéreuse ou douleur non cancéreuse), qui doivent être considérés par le médecin lors de sa prise en charge. Cette prise en charge repose sur un équilibre entre le traitement de la cause et la gestion de la douleur en elle-même.

Pour la gestion de la douleur, plusieurs options thérapeutiques sont possibles. Les opioïdes sont une option intéressante, car ils agissent rapidement et sont peu coûteux. Ils permettent d'augmenter les seuils nociceptifs par une action agoniste sur les récepteurs opioïdes Mu, Kappa et Delta en agissant sur le système nerveux central à plusieurs niveaux (supra-spinal et spinal). Depuis l'isolement de la morphine au 19^e siècle et le développement durant le siècle suivant des analogues de synthèse, ces substances psychoactives sont devenues de plus en plus utilisées dans la pratique médicale quotidienne. En 1986, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose une approche par palier « the three-steps analgesic ladder »(3), afin d'établir des lignes directrices dans l'utilisation de ces molécules. Cette approche recommande en cas de douleur faible à modérée (palier 1) d'utiliser des antalgiques non morphiniques tels que le paracétamol, l'aspirine ou encore les anti-inflammatoires non stéroïdiens « AINS ». Ensuite en cas de douleur modérée à intense (palier 2) on ajoute aux antalgiques non morphiniques des opioïdes dits « faibles »¹. Et enfin, pour la douleur intense à très intense (palier 3) on ajoute aux antalgiques non morphiniques des opioïdes dits « forts »². Le traitement de la douleur par palier fut initialement développé pour les douleurs induites par des pathologies cancéreuses. Or en pratique cette approche est souvent utilisée pour le traitement de la douleur en général. De nombreux médecins appliquent donc ces recommandations aux douleurs aiguës et chroniques de type non cancéreuses(4). Or, en plus de leur action analgésique, les opioïdes présentent aussi des effets secondaires. Ces effets secondaires peuvent être divisés en deux entre les effets à court et long terme. A court terme, les patients peuvent souffrir de constipation, de nausée et vomissement, d'euphorie, de bouche sèche, de prurit, d'hyperalgésie paradoxale et parfois de dépression respiratoire en cas d'overdose. A long terme, les patients traités par opioïdes peuvent développer une tolérance³ ainsi qu'un syndrome de dépendance⁴ aux opioïdes (5). Ce syndrome de dépendance iatrogène est responsable de véritables crises sanitaires.

Depuis la fin des années 1990, on observe en Amérique du Nord un phénomène connu sous le nom de « crise des opioïdes ». Cette expression fait référence à la surconsommation d'opioïdes observée au sein de la population américaine. Cette surconsommation concerne des opioïdes illicites comme l'héroïne obtenue sur le marché noir et des opioïdes légalement prescrits comme antalgique par un médecin. Cette

¹Tramadol (Tradonal®, Contramal®, Zaldiar® et Algotra® en association avec du paracétamol), codéine, tilidine (Valtran®)

²Morphine (MScontin®, MSdirect®, sirop, ampoule), oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®), hydromorphone (palladone®), Fentanyl (Durogésic®), buprenorphine (Transtec®, Temgesic®), méthadone, Piritramide (Dipidolor®) et péthidine (Dolantine®)

³Tolérance : une diminution de la réponse à une dose de médicament qui survient lors d'une utilisation continue. Définition OMS.

⁴Syndrome de dépendance : Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). Définition OMS.

crise est divisée en trois phases, elle a commencé à la fin des années 1990 avec une explosion des opioïdes sur ordonnance. Elle a ensuite été suivie en 2010 par une augmentation de la consommation d'héroïne. Enfin, la troisième et dernière phase a débuté vers 2013, induite par la forte consommation d'opioïdes de synthèse. Entre 1997 et 2007, les ventes d'opioïdes ont augmenté en moyenne de 147% aux Etats-Unis (USA) avec notamment une augmentation de 525% pour le Fentanyl et 866% pour l'Oxycodone(6). A partir de 2011, les données pointent vers une lente diminution des ventes d'opioïdes dans environ la moitié des comtés américains (7). Cependant, la quantité d'opioïdes vendue en 2015 reste largement supérieure au niveau de 1999. Cette surconsommation a induit avec le temps un mésusage⁵ chez les consommateurs d'opioïdes avec de lourdes conséquences en matière de santé publique et de surmortalité. D'après les données du Center for Disease Control and Prevention (CDC), approximativement 450 000 personnes sont décédées d'overdose⁶ impliquant un opioïde (illicite et/ou sur ordonnance) entre 1999 et 2018(8). Le président des Etats Unis décrit la crise « d'urgence nationale » et plusieurs états ont décrété « l'état d'urgence ». Cette situation n'est pas unique au continent nord-américain, d'autres pays semblent présenter des tendances similaires.

Dans le reste du monde, on observe une consommation d'opioïdes alarmante dans plusieurs régions, citons entre autres Israël(9), l'Australie(10) ou encore le Moyen-Orient et l'Afrique de l'Ouest(11). En Europe, les chiffres de la consommation et d'overdose liée aux opioïdes sont inférieurs aux chiffres américains. Cependant, on observe entre les deux, des tendances similaires(12), avec un taux de croissance de la consommation en Union Européenne comparable, voire parfois supérieur aux Etats-Unis. Selon certaines estimations, la Belgique se positionne à la sixième place mondiale, derrière les Etats-Unis, l'Allemagne, le Canada, l'Autriche et la Suisse(13). Ce constat a conduit les autorités sanitaires belges à s'interroger sur le problème. En 2017, le Service d'évaluation et de contrôle des médicaux belge (SECM) s'inquiète sur leur site web de l'augmentation de la consommation de cinq opioïdes (Tramadol, Oxycodone, Tilidine, Fentanyl et le Piritramide) sur le territoire national(14). L'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) organise même en décembre 2018, une réunion de consensus sur l'utilisation rationnelle des opioïdes en cas de douleur chronique(15). Cette réunion de consensus a abouti sur plusieurs recommandations pour une meilleure prise en charge de la douleur chronique en Belgique. Parmi ces recommandations, le rapport souligne l'importance d'une approche bio-psycho-sociale de la gestion de la douleur chronique, avec une réévaluation fréquente des patients. Le rapport insiste sur un traitement médicamenteux axé sur les analgésiques non opioïdes et recommande la prudence thérapeutique en ce qui concerne les opioïdes, rappelant leurs places limitées et le manque de données scientifiques concernant leur efficacité dans la douleur chronique. Ce même rapport juge l'approche par étapes de l'OMS inadaptée au traitement de la douleur chronique, car essentiellement axée sur l'intensité des symptômes. Enfin il publie quelques chiffres concernant la consommation des cinq opioïdes cités ci-dessus. La Mutualité Chrétienne a également publié en 2018 des chiffres concernant la consommation d'opioïdes de ses membres(16). Ces deux sources ne sont pas exhaustives et manquent de toute analyse. Elles sont donc insuffisantes pour permettre une bonne appréciation du marché belge des opioïdes. Il s'agit d'un "angle mort" dans notre corpus de connaissances, comme nous l'a confirmé l'inspecteur général du département des contrôles médicaux par e-mail. Ainsi, il s'agit d'une limite dans notre compréhension de la situation et donc dans l'analyse des facteurs déterminants la consommation.

⁵Mésusage : utilisation d'une substance à des fins non-conformes aux directives légales ou médicales, comme dans le cadre d'une utilisation non-médicale d'une ordonnance. Définition OMS.

⁶Overdose : utilisation de tout médicament en quantité tel que des effets physiques ou mentaux indésirables aigus se produisent. Le surdosage délibéré est un moyen courant de suicide et de tentative de suicide. En nombre absolu, les surdoses de drogues licites sont généralement plus courantes que celles de drogues illicites. Un surdosage peut produire des effets transitoires ou durables, ou la mort, la dose létale d'un médicament particulier varie selon l'individu et les circonstances. Définition OMS.

Dans la littérature internationale, de nombreuses publications se sont penchées sur les facteurs déterminants de cette crise. On retrouve quatre facteurs principaux, jouant sur l'offre et la demande. En premier, de nombreux auteurs soulignent la plus grande considération apporter à la douleur par le corps médical. Lors d'un congrès de l'American Pain Society(17) en 1995, le Dr James Campbell recommande aux professionnels de santé de considérer la douleur comme le « cinquième signe vital ». Par la suite, l'utilisation d'échelle d'évaluation de la douleur s'est rapidement répandue dans la pratique médicale, pour en devenir rapidement la norme. Cette politique a entraîné un changement des mentalités chez les médecins comme chez les patients aboutissant à de nouvelles attentes en matière d'antalgie. D'autres pointent le vieillissement démographique comme un important facteur de l'augmentation de la consommation d'opioïdes. Ils émettent l'hypothèse suivante : plus une personne est âgée, plus elle risque de souffrir de douleurs (musculosquelettiques, cancéreuses, postopératoires, etc.). Augmentant les besoins en analgésiques. En outre, la consommation des opioïdes est aussi bien médicale qu'économique. Les opioïdes constituent un marché lucratif. Ils font donc l'objet de campagnes de marketing agressives(18) organisées par certaines firmes pharmaceutiques. Ces campagnes de marketing mettent en avant des publications scientifiques minimisant le risque iatrogène de dépendance lié aux opioïdes(19), induisant un faux sentiment de sécurité. Ces affirmations sont contestées par de nombreuses autres publications(20)(21)(22). Pourtant, les sociétés pharmaceutiques continuent d'essayer d'influencer les médecins et leurs habitudes de prescription. La société pharmaceutique Purdue-pharma (société mère de Mundi-pharma en Europe) qui produit et commercialise le MS Contin®, MS Direct® ainsi que OxyContin® et OxyNorm®, est actuellement impliquée dans plusieurs procès pour son rôle dans la crise des opioïdes aux États-Unis. Enfin, plusieurs auteurs soulignent le rôle important des marchés secondaires dans la surconsommation d'opioïdes. Selon certaines enquêtes(23), la principale source d'opioïdes utilisés à des fins non-médicales est constituée par les amis et/ou parents, qui possèdent des boîtes d'antalgique non utilisées ou non terminées à leurs domiciles. Il s'agit donc d'un marché secondaire en dehors de tout contrôle et de toute régulation. La pratique du "shopping médical" dans laquelle un patient se rendrait chez plusieurs médecins pour obtenir des prescriptions, la vente par l'intermédiaire d'un "dealer" ou l'achat en ligne sont des sources d'opioïdes négligeables. Ces quatre facteurs apportent une partie des explications de la crise. Cependant, lorsqu'on analyse les chiffres de la consommation et d'overdose liée aux opioïdes sur un plan micro-économique, on observe une distribution très hétérogène. Certaines régions et localités, ainsi que certaines populations semblent être touchées de manière disproportionnée (24). Ces observations nous laissent supposer l'existence d'autres facteurs influençant la surconsommation d'opioïdes. Ces « autres facteurs » font aujourd'hui l'objet de nombreux débats. Néanmoins de nouvelles publications semblent indiquer un lien possible entre surconsommation d'opioïdes et le statut socio-économique (25)(10)(26). Citons notamment le livre de Anne Case et Sir Angus Deaton « Deaths of Despair »(27) publié en 2020. Ce livre établi sur la base de l'analyse de données recueillies aux États-Unis, une corrélation entre le statut socio-économique d'un individu et son risque d'overdose aux opioïdes. Afin de mettre fin à cette "crise", il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine afin d'identifier avec précision les facteurs influençant la surconsommation d'opioïdes. Une fois ces facteurs isolés, les autorités publiques et les professionnels de la santé, en particulier les médecins généralistes, pourront mettre en place des politiques de santé publique dans l'espoir d'infléchir cette consommation.

La médecine générale est un acteur majeur dans la prescription des opioïdes en Belgique. Selon l'INAMI, notre spécialité représente 85,8% des prescriptions d'opioïdes en 2018. Si l'on se compare à d'autres spécialités telles que l'orthopédie ou la médecine d'urgence, les médecins généralistes prescrivent proportionnellement moins d'opioïdes. Cependant, nous représentons une telle proportion de prestataires de soins de santé que nous sommes les premiers fournisseurs d'opioïdes(28). Je crois donc que notre profession porte une partie de la responsabilité. En tant que médecin généraliste, notre

pratique doit être guidée par le principe "primum non nocere". Nous avons donc le devoir d'examiner et de comprendre les causes et les implications de cette question, si nous voulons fournir des soins de la plus haute qualité. En tant qu'assistant en médecine générale, j'ai été confronté à la question des opioïdes dans mon travail. J'ai pratiqué en cabinet de médecine générale et dans une maison de repos à mi-temps, ainsi que dans un service d'urgences du centre-ville de Bruxelles. De plus j'ai effectué des gardes en périphérie sur les communes de Marche-en-Famenne et Dinant. Au cours de mes deux années d'assistantat, j'ai eu l'occasion d'instaurer, de prolonger et d'arrêter des traitements par opioïdes chez une grande variété de patients, dans de nombreux contextes différents. Cette expérience m'a permis de passer en revue le traitement chronique de nombreux patients et de constater l'omniprésence du Tramadol dans le traitement de la douleur. Ces observations ont souvent été faites chez des patients souffrant de difficultés sociales et/ou économiques. Elles m'ont amené à faire plus de recherches sur le sujet. Aboutissant au fil du temps à ce travail.

Ce TFE a plusieurs objectifs. Tout d'abord, nous tenterons d'évaluer et d'analyser les niveaux et les tendances de la consommation des opioïdes. Ensuite, nous essaierons de déterminer si ces niveaux de consommation peuvent être prédits par le statut socio-économique. Les enjeux sont importants, car nous sommes confrontés à un problème de santé publique. Or la première étape pour résoudre un problème, quel qu'il soit, est d'évaluer la situation présente et d'isoler les facteurs déterminants. Ce n'est qu'ensuite que nous pourrons envisager des politiques et des réglementations ciblées visant à réduire et à résoudre ce problème. Ce travail s'inscrit donc dans une logique d'amélioration de la qualité des soins de santé.

Présentation des bases de données :

Ce TFE repose sur l'analyse d'un ensemble de données obtenues à partir de différentes bases de données. D'une part, nous avons des données concernant la consommation d'opioïdes en Belgique, ces données proviennent d'une seule base de données. D'autre part, nous avons des données sur le statut socio-économique de la population belge. Définir le statut socio-économique d'une population est une tâche complexe, car elle reflète une réalité multidimensionnelle. Elle nécessite donc l'utilisation de plusieurs indicateurs. Dans la partie méthodologie, nous détaillerons les différents indicateurs sélectionnés pour ce travail (âge moyen, taux de chômage, pourcentage de diplôme de l'enseignement supérieur, densité de population, revenu médian et densité de médecins généralistes) afin de se rapprocher le plus possible de la réalité du terrain. Dans cette partie, nous allons détailler les spécificités de chacune de quatre bases de données utilisées.

Nos données concernant la consommation d'opioïdes en Belgique proviennent d'une base de données nommée « PHARMANET ». Il s'agit d'une base de données créée en 1997 contenant les informations sur les médicaments vendus en pharmacies publiques et remboursés par l'assurance soins de santé obligatoire. L'INAMI récupère trimestriellement les données collectées par les différents organismes assureurs (sept au total) à partir des officines des pharmacies publiques. Les données collectées sont relatives aux médicaments prescrits, aux prescripteurs de ces médicaments et aux patients bénéficiaires. On retrouve, entre autres, la dénomination du produit, son conditionnement, la localisation de l'officine, la date de délivrance et les dépenses engendrées pour le patient et pour l'INAMI. Le numéro INAMI permet de retrouver le médecin prescripteur. Enfin certaines informations concernant le patient sont accessibles grâce à un « code patient anonymisé », permettant de connaître l'âge, la date de naissance, le sexe, le code social et sa localité. Les données patientes sont conservées pour une durée de trois ans avant d'être détruites. Cette base de données, permet toute une série de publications notamment sur les évolutions de consommation des médicaments, sur le profil de prescription de chaque médecin et dentiste et permet aussi des comparaisons statistiques entre différents groupes de médecins et patients. Les données de PHARMANET sont accessibles dans un cadre scientifique et pédagogique sur demande écrite et argumentée (but de la recherche, classe des médicaments, données souhaitées, période souhaitée, nom des personnes ayant accès aux données, mesures de sécurité prise pour le stockage des données) nécessitant l'approbation du Comité d'Evaluation des pratiques médicales en matière de Médicaments (CEM). Les données sont organisées par principe actif suivant la classification ATC « *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System* », il s'agit d'un système mis en place par l'OMS, où chaque molécule reçoit un code par un comité d'experts suivant cinq niveaux de détail. Les opioïdes ont tous un code ATC en **N02A** (N = système nerveux, 02 = antalgique et A = opioïde). En plus d'un code ATC, chaque produit actif se voit attribuer un DDD « Defined Daily Dose » ou « Dose Moyenne Journalière » définie par l'OMS comme la « dose (en mg) d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte (70kg) ». Il s'agit d'une dose théorique et non d'une dose moyenne ou d'une dose habituellement prescrite par un médecin. Cette « dose étalon » est un instrument de mesure permettant des comparaisons de volumes d'utilisation de différents conditionnements et de différents dosages d'un même médicament. Enfin, les données sont disponibles au niveau national, régional et communal grâce à un autre code, l'INS. Elaboré par la Direction Générale Statistique, il permet le référencement des différentes zones géographiques de la Belgique. A chaque commune correspond un code INS unique. Composé de cinq numéros, ils font référence à la province, à l'arrondissement administratif et à la commune en question. Rappelons que la Belgique est composée de

trois régions, la région wallonne, la région flamande et la région de Bruxelles-Capitale. Ces régions sont organisées en dix provinces, elles-mêmes divisées en quarante-trois arrondissements administratifs. Enfin, les arrondissements administratifs sont composés de cinq cent quatre-vingt-neuf communes. Sur la période étudiée, certaines communes ont fusionné ou ont changé d'arrondissement et donc de numéro INS. Ces modifications ont dû être prises en compte dans la collecte des données.

Nos données concernant le statut socio-économique de la population belge proviennent de trois bases de données différentes. En premier nous avons utilisé le « CENSUS 2011 ». Depuis 1846, la Belgique recense sa population tous les dix ans pour des raisons administratives, or depuis l'apparition du registre national cette mission est devenue redondante. C'est maintenant l'aspect socio-économique qui prévaut dans le « CENSUS 2011 ». Cette base de données comporte trente-huit indicateurs concernant des thèmes comme les ménages, les familles, l'enseignement, le travail, le logement, etc. Depuis 2011, le « CENSUS » est établi à partir des données administratives disponibles dans les différentes bases de données gouvernementales et donc ne résulte plus d'une enquête auprès des Belges. Ensuite nous avons utilisé « STATBEL », il s'agit d'une base de données rattachée à la Direction Générale Statistique. « STATBEL » a pour mission de collecter, produire et diffuser des données sur l'économie, la société et le territoire belges. Ces données sont collectées sur la base de données administratives et d'enquêtes respectant la méthode scientifique. Enfin, nous avons obtenu des données du "SPF Service Public Fédéral Santé", ce service public collecte des informations sur le marché du travail relatif aux professionnels de la santé. Vous pouvez trouver sur son site le "Plan Cad", qui recoupe différentes bases de données avec le "cadastre des médecins". Cette base de données contient des informations sur les personnes autorisées à exercer « licensed to practice ». Parmi ces personnes, nous avons le groupe des « professionally active » et parmi ces dernières, le groupe des « practising ». En d'autres termes, les médecins généralistes professionnellement actifs avec au moins 5% du remboursement médian de l'INAMI du groupe de référence, soit au moins 6.220 €. Comme pour les données de « PHARMANET », les données de ces trois bases sont disponibles au niveau national, régional et communal grâce au code INS.

Une fois ces bases de données clairement identifiées, nous pouvons passer à la partie méthodologie de notre TFE, afin de définir la méthode de collecte et d'analyse des données.

Méthodologie

1. Analyse descriptive

La première partie de cette étude est axée sur l'analyse descriptive de la consommation des opioïdes en Belgique. Pour ce faire, nous avons collecté des données concernant les ventes en pharmacie de molécules d'intérêt sélectionnées. Nous avons étudié leurs évolutions sur une période prédéfinie et à différents niveaux géographiques. Comme nous l'avons vu précédemment, il existe un manque de données publiées et d'analyses de la consommation d'opioïdes en Belgique. Cependant, il est essentiel d'étudier les tendances et l'évolution de la consommation. Car cette analyse nous permettrait non seulement d'avoir une vue d'ensemble de la situation, mais aussi d'isoler le ou les opioïdes les plus préoccupants en matière de consommation et les zones géographiques les plus touchées. Ce faisant, nous pourrions mettre en place des politiques ciblées. Notre analyse descriptive est divisée en trois sections, d'abord au niveau national, puis au niveau régional et enfin au niveau communal.

Au niveau national, nous avons recueilli des données dans la base de données « PHARMANET ». En utilisant comme critère d'inclusion le code ATC, nous avons recherché toutes les molécules de la classe N02A (opioïde). Cette recherche a permis d'obtenir quinze molécules⁷. Les associations de médicaments telles que Tramadol / Paracétamol ou Ibuprofène / Codéine n'ont pas été inclus dans ce travail. Pour chacune des quinze molécules, nous avons obtenu le nombre d'emballages vendus en pharmacie par an, le nombre de comprimés dans chaque emballage et la concentration par comprimé. Ces données ont été collectées pour l'ensemble de la France sur une période de 10 ans, de 2008 à 2018. Grâce à ces informations, nous avons pu calculer la consommation par an (Consommation de drogues : DU1) en utilisant la DDD « Dose Journalière Définie » disponible sur le site de l'OMS et la formule :

Drug Use in DDD = DU1= Consommation de médicament en DDD : défini comme « le rapport entre nombre de conditionnements délivré sur l'année multiplié par le nombre de pilules par conditionnement multiplié par le dosage de chaque pilule sur le DDD de la molécule correspondante »

$$\text{DU1} = \frac{\text{nombre de conditionnements} \times \text{nombre de pilule par conditionnement} \times \text{dosage par pilule}}{\text{DDD}}$$

Cependant, nous souhaitons établir des comparaisons de consommation entre différentes molécules, différentes zones géographiques et sur une période de plusieurs années. Pour ce faire, l'OMS recommande d'utiliser la DDD / 1000 habitants / jour, afin d'uniformiser les données. Nous utiliserons donc les résultats obtenus dans notre précédent calcul et nous l'ajusterons avec la population concernée, la population belge dans ce cas. Nous calculerons la consommation de médicament avec la formule suivante :

Drug Use in DDD/1000 habitants/jour = DU2 = Consommation de médicament en DDD/1000 habitants/jour : défini comme « le rapport entre le « Drug Use in DDD » multiplié par 1000 sur la population concernée multipliée par le nombre de jours dans l'année (365) »

⁷Morphine N02AA01, Hydromorphone N02AA03, Dihydrocodéine N02AA08, Oxycodone N02AA05, Péthidine N02AB02, Fentanyl N02AB03, Piritramide N02AC03, Dextromoramide N02AC03, Dextropropoxyphène N02AC04, Bezitramide N02AC05, Pantazocine N02AD01, Buprénorphine N02AE01, Tramadol N02AX02, Tapendatol N02AX06

$$- \quad \text{DU2} = \text{DDD}/1000 \text{ habitants/jour} = \frac{\text{Drug Use in DDD} \times 1000}{\text{Population concernée} \times 365}$$

Cette consommation de drogue en DDD / 1000 habitants / jour a été établie pour chacune des quinze molécules et chacune des années. Cette variable nous a permis d'établir des comparaisons entre les niveaux de consommation d'opioïdes et leur évolution dans le temps. Nous avons également décidé de calculer le taux de croissance sur dix ans et la part de marché de chacune des quinze molécules afin d'avoir une compréhension complète de la situation. Nous avons utilisé les formules suivantes :

Taux de croissance : défini comme « le pourcentage de variation entre les ventes d'un produit au début de la période et les ventes du même produit à la fin de la période considérée »

$$- \quad \text{Taux de croissance} = \frac{(\text{DU2 d'une des molécules 2018} - \text{DU2 de la même molécule 2008}) \times 100}{\text{DU2 de la même molécule 2008}}$$

Part de marché : défini comme « le pourcentage des ventes d'un produit sur un marché par rapport au total des ventes de ce produit faites par ses concurrents et elle-même sur une période donnée. »

$$- \quad \text{Part de marché} = \frac{\text{DU2 d'une des molécules sur l'année} \times 100}{\text{Somme des DU2 de toutes les molécules sur la même année}}$$

Grâce à ces analyses au niveau national, nous allons essayer, parmi les quinze molécules, d'isoler le ou les opioïdes décrits comme les plus « préoccupants ». C'est-à-dire le ou les opioïdes dont la consommation, le taux de croissance et la part de marché sont les plus élevés. Dans la suite de notre analyse aux niveaux régional et communal, nous allons donc utiliser ce nouveau critère d'inclusion pour recentrer nos études sur la consommation de(s) opioïde(s) dits « préoccupant(s) ».

Au niveau régional et communal, nous avons recueilli des données dans la base de données « PHARMANET », en utilisant ici uniquement le code ATC des opioïdes dit « préoccupants ». Nous avons obtenu les mêmes informations qu'auparavant, c'est-à-dire le nombre d'emballages vendus en pharmacie par an, le nombre de comprimés dans chaque emballage et la concentration par comprimé. Ces données ont été collectées pour chacune des trois régions et des 589 communes sur une période de 10 ans, de 2008 à 2018. En appliquant les mêmes formules que dans la première section, nous avons obtenu la **consommation de drogues en DDD (DU1)** et la **consommation de drogues en DDD / 1000 habitants / jour (DU2)** pour chaque région (nous avons utilisé la population de la région au dénominateur) et pour chaque commune (nous avons utilisé le nombre d'inscrit aux mutuelles par commune pour approximer la population au dénominateur) pour chaque année de 2008 à 2018. Ces calculs nous permettront d'établir des comparaisons entre les différentes zones géographiques belges afin de mieux comprendre la répartition de la consommation sur le territoire.

Cette dernière analyse conclura notre partie descriptive de l'étude et nous permettra d'introduire la partie socio-économétrique de ce TFE.

2. Analyse socio-économétrique

La deuxième partie de ce travail est axée sur une analyse socio-économétrique. Comme nous l'avons vu précédemment, tous les facteurs influençant la consommation des opioïdes n'ont pas été clairement identifiés. En outre, de nouvelles publications semblent indiquer un lien avec le statut socio-économique. Nous avons donc essayé d'établir, s'il y a lieu, une corrélation entre la consommation d'opioïdes et différents indicateurs socio-économiques. La consommation d'opioïde a donc été considérée comme

notre variable « dépendante ». Comme dans la section précédente, nous avons concentré notre étude socio-économétrique uniquement sur le ou les opioïdes dits « préoccupants ». Afin d'établir cette variable, représentative de la consommation des opioïdes sur la période 2008-2018, nous avons décidé de prendre la moyenne de ces consommations. En d'autres termes, pour chaque opioïde(s) dit(s) « préoccupant(s) », nous avons calculé la consommation moyenne sur 10 ans (2008-2018) par rapport à chaque commune. Ainsi, notre première variable dite « dépendante » est composée d'une population de 589 moyennes (des consommations allant de 2008 à 2018) correspondant à chaque commune. Cette variable sera évaluée en rapport au statut socio-économique. Or, comme nous l'avons vu précédemment, établir le statut socio-économique d'une population est une tâche complexe. Car ce statut est le reflet d'une réalité multidimensionnelle. Elle nécessite donc l'utilisation de plusieurs indicateurs pour tenir compte de cette réalité et pour limiter le risque de biais induit par un facteur confondant. Les indicateurs économiques sélectionnés dans ce travail sont basés sur des publications antérieures sur le même thème. Nous nous sommes principalement inspirés d'un document de travail de l'ECARES (European Center for Advanced Research in Economics and Statistics) de l'ULB intitulé « Prescription Opioids and Economic Hardship in France »(29). Nous avons sélectionné les six indicateurs socio-économiques suivants :

- **Le taux de chômage des 15-64 ans par commune** : défini comme « rapport entre la population au chômage âgée de 15 à 64 ans et la population active âgée de 15 à 64 ans à la date du 01/01/2011 »
- **La population ayant un diplôme de l'enseignement supérieur par commune** : défini comme « proportion de la population âgée de 20 ans et plus qui a obtenu un diplôme de l'enseignement supérieur à la date du 01/01/2011 »
- **L'âge moyen de la population par commune** : défini comme « la moyenne arithmétique des âges exacts de la population totale à la date du 01/01/2011 »
- **La densité de la population par commune** : défini comme « le rapport entre le nombre d'habitants de chaque commune divisée par sa superficie à la date du 01/01/2011 »
- **Le revenu médian par déclaration et par commune** : défini comme « le montant qui divise la distribution du revenu en deux groupes égaux pour l'année 2011 »
- **La densité des médecins généralistes pour 10 000 habitants par commune** : défini comme « le rapport entre le nombre de médecins généralistes actifs dans les soins de santé « Practising » au 31/12/2016 sur la population 01/01/2017 multiplié par 10000 »

Ces indicateurs socio-économiques nous ont permis d'évaluer individuellement leurs effets sur la consommation d'opioïdes. Nous avons donc examiné si le revenu médian ou le chômage avait un effet. Ensuite, sur un plan plus social, nous avons évalué la consommation en fonction de l'âge puis du niveau d'éducation. Enfin, nous avons également pris en compte l'environnement urbain ou rural grâce à la densité de population ainsi que l'accès aux soins grâce à la densité de médecins généralistes. Ces six indicateurs socio-économiques ont donc été considérés comme des variables « prédictives ». Une fois sélectionnés, nous avons pu recueillir les données dans les trois bases de données restantes. Le taux de chômage, le pourcentage de l'enseignement supérieur, l'âge moyen et la densité de population proviennent du « CENSUS 2011 ». Le revenu médian provient de « STATBEL », nous avons décidé de prendre le revenu de 2011 afin d'harmoniser les variables. Enfin, la densité de médecins généralistes provient du « SPF Santé publique », les données n'étant disponibles que pour 2016. Chacune des variables « prédictives » est composée d'une population de 589 habitants correspondant à chaque commune. Une fois toutes nos variables collectées, nous avons pu procéder à notre analyse socio-économétrique. Afin

d'établir la corrélation entre notre variable « dépendante » et chacune des variables « prédictives », nous avons effectué une série de régressions linéaires. La formule pour une régression linéaire simple étant la suivante :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * x_1 + \varepsilon$$

- **Y** étant la valeur prédite de la variable « dépendante » pour toute valeur donnée des variables « prédictibles » (x).
- **β_0** étant l'ordonnée à l'origine, la valeur prédite de y lorsque le x est 0.
- **β_1** étant le coefficient directeur - combien nous nous attendons à ce que y change lorsque x augmente.
- **x_1** étant la variable « prédictibles ».
- **ε** étant l'erreur de l'estimation, c'est-à-dire l'ampleur de la variation de notre estimation du coefficient directeur.

Comme nous disposons des données collectées sur l'ensemble de la population, nous n'avons pas eu besoin d'utiliser de test statistique pour tirer des conclusions. Nous avons directement appliqué les régressions linéaires à l'ensemble de la population. Cependant, pour augmenter notre niveau de confiance en nos conclusions, nous devons nous assurer que nos données répondaient à certaines exigences. Nous avons donc appliqué les règles suivantes pour chaque test :

- **Condition normale** : nous avons évalué au préalable la distribution de chacune des variables
- **Condition de linéarité** : nous avons évalué au préalable par un diagramme de dispersion
- **Condition d'homogénéité des variances** : nous avons évalué à la suite des calculs par le biais d'un diagramme Quantile-Quantile disponible en annexe

Si une relation linéaire forte est établie entre la consommation d'opioïdes et un ou plusieurs indicateurs socio-économiques, nous essaierons alors d'évaluer la force de la relation de chacun de ces indicateurs par le biais de régressions linéaires multiples. La formule pour une régression linéaire multiple étant la suivante :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 * x_1 + \dots + \beta_n * x_n + \varepsilon$$

- **Y** est la valeur prédite de la variable « dépendante » pour toute valeur donnée des variable « prédictibles » (x).
- **β_0** étant l'ordonnée à l'origine, la valeur prédite de y lorsque les autres paramètres sont à 0.
- **$\beta_1 * x_1$** étant le coefficient directeur (**β_1**) de la première variable indépendante (**x_1**) (c'est-à-dire l'effet que l'augmentation de la valeur de la variable indépendante a sur la valeur y prévue)
- ...la même chose pour toutes les variables indépendantes testées
- **$\beta_n * x_n$** étant le coefficient directeur de la dernière variable indépendante
- **ε** étant l'erreur de modèle (c.-à-d. l'ampleur de la variation de notre estimation de y)

Notre méthodologie de travail étant clairement établie, nous pouvons passer à la réalisation des calculs et à la présentation de nos résultats dans la partie suivante.

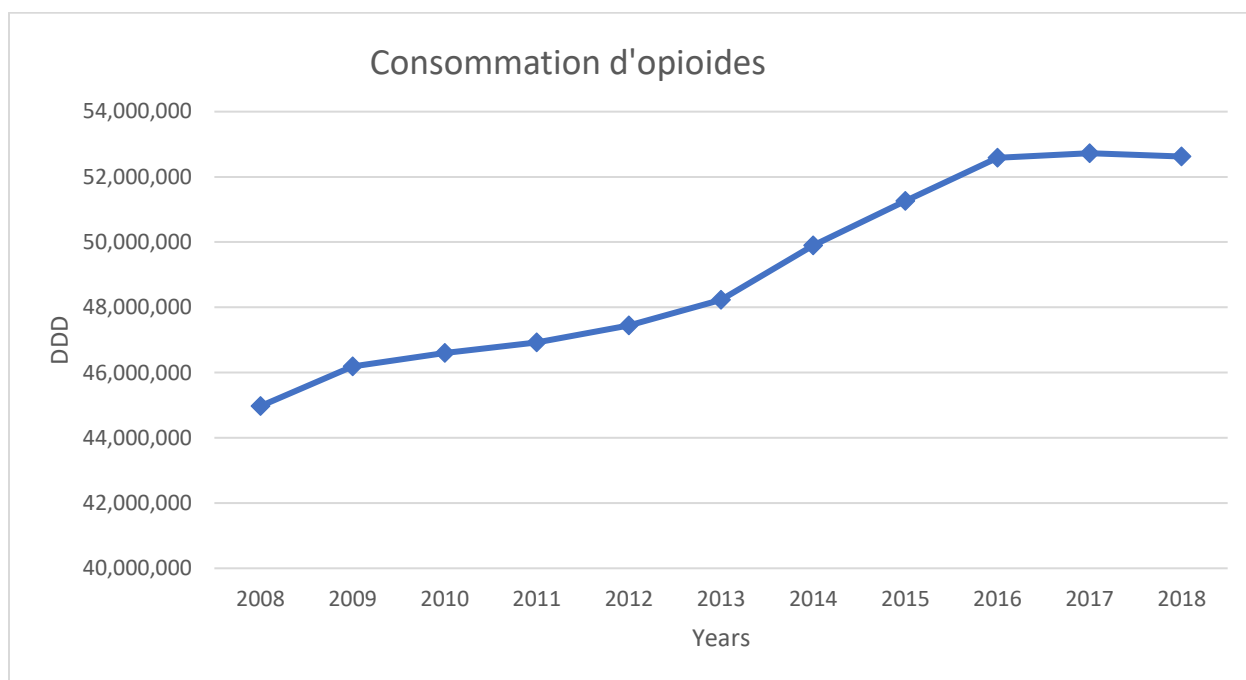
Résultats

1. Analyse descriptive

Dans cette première partie, nous utiliserons les données que nous avons recueillies pour analyser les évolutions et tendances des ventes dans le temps sur plusieurs échelles géographiques. Il s'agit en quelque sorte d'un état des lieux de la situation sur les dix dernières années. Cette partie sera divisée en trois sections.

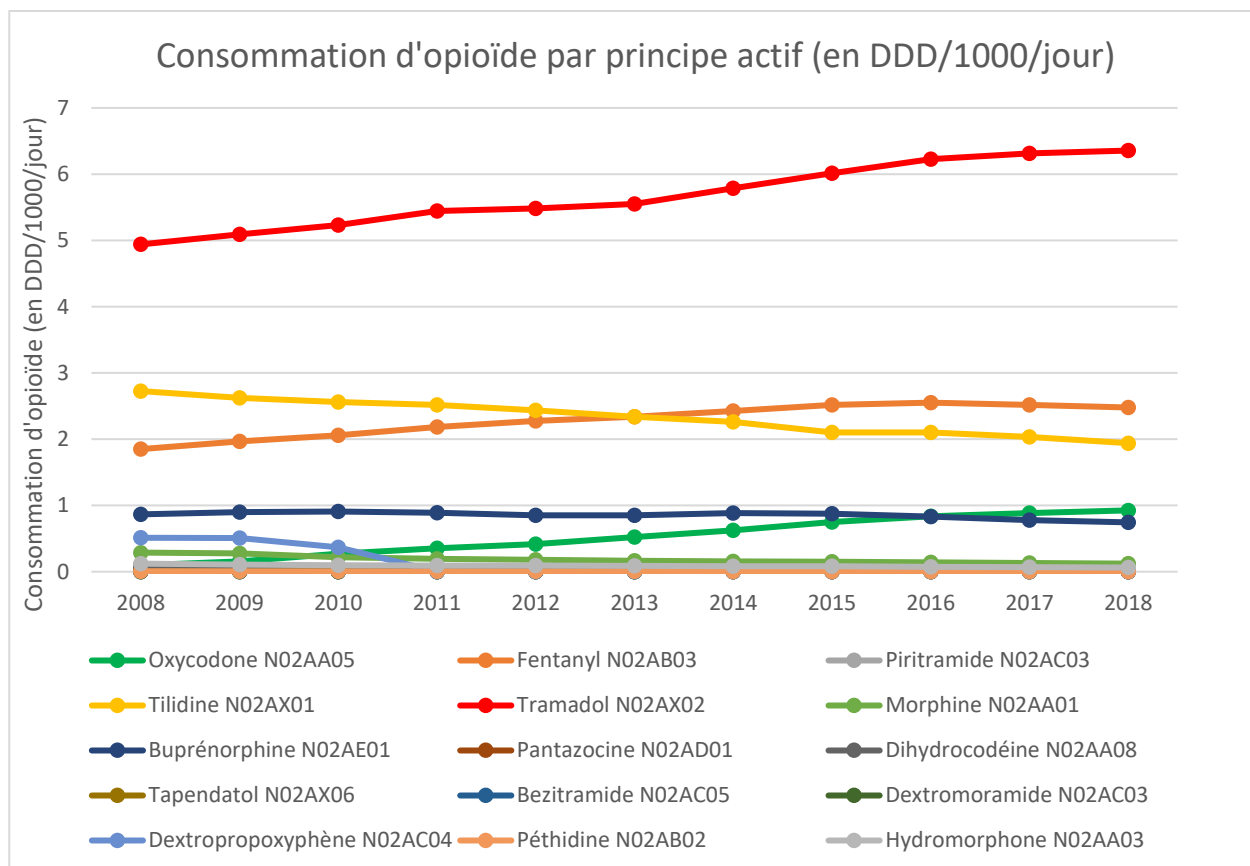
A. Niveau national

Dans cette première section, nous décrirons les résultats de notre étude descriptive concernant les quinze opioïdes sélectionnés au niveau national. L'objectif de cette section est d'avoir une vue d'ensemble de la consommation et de comprendre les tendances principales en Belgique sur la période 2008-2018.



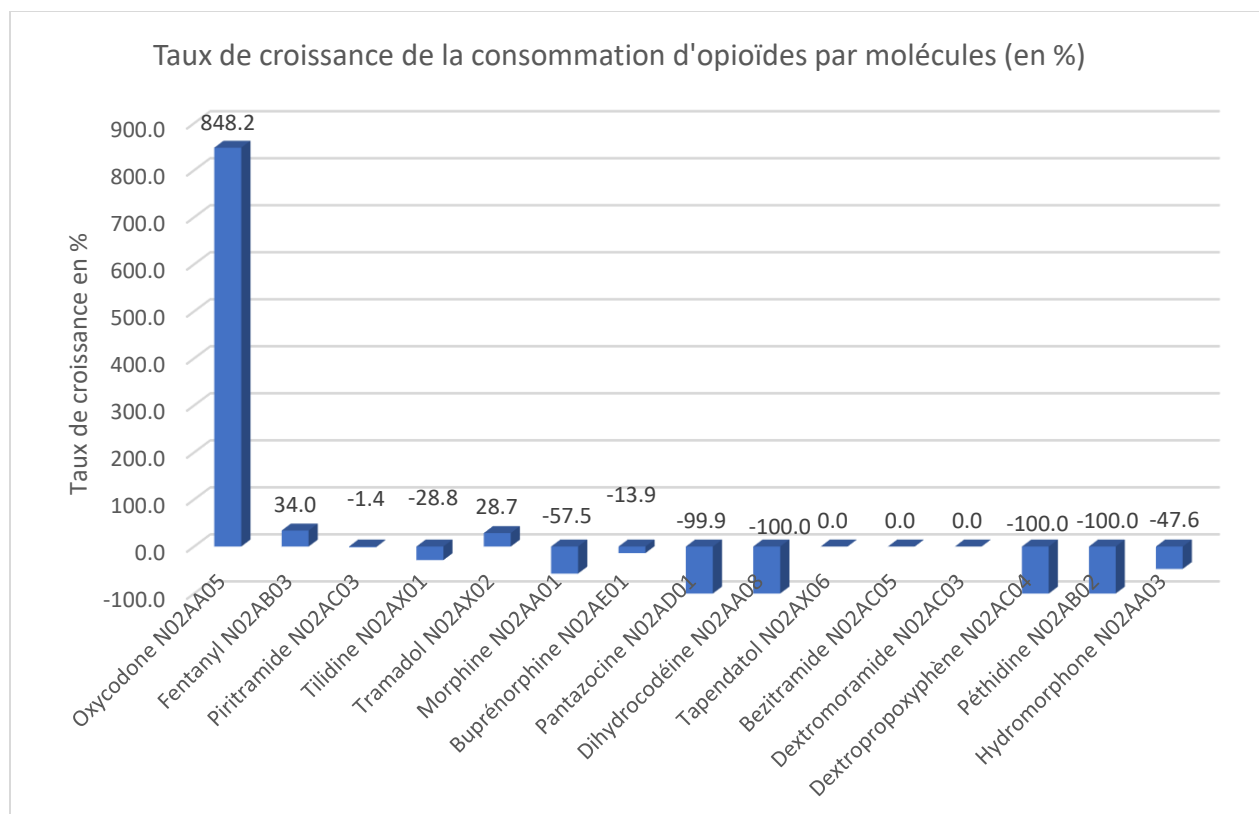
Graphique 1 : Consommation cumulée en DDD des quinze opioïdes sélectionnés dans notre étude sur la période 2008-2018.

Sur la base de nos données, nous observons une nette augmentation de la consommation des opioïdes sur la période 2008-2018. Cette augmentation est d'autant plus marquante lorsque l'on considère la ligne de tendance. En 2008, la consommation était de 44 972 335 DDD et elle est montée à 52 622 881 DDD en 2018. Toutefois, cette croissance n'est pas continue. À partir de 2016, on observe un aplatissement de la ligne courbe et même une légère diminution en 2018 par rapport à 2017 (52.725.711 DDD). Malgré cette baisse, le niveau de consommation en 2018 reste bien supérieur à celui de 2008 avec un taux de croissance de 17% sur 10 ans.



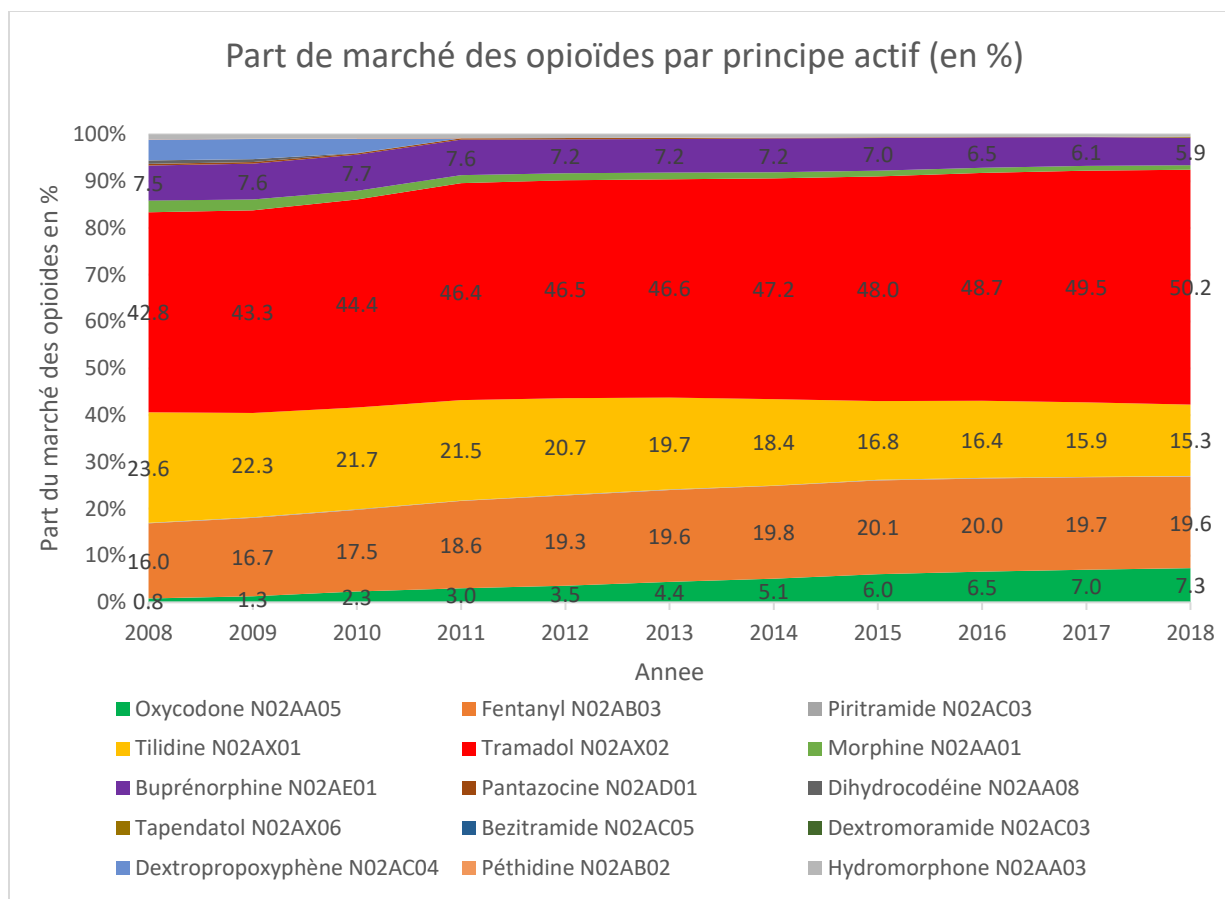
Graphique 2 : Consommation en DDD / 1000hab / jour (DU2) des quinze opioïdes sélectionnés dans notre étude sur la période 2008-2018.

Selon nos données, la tendance générale est à l'augmentation de la consommation d'opioïdes en Belgique, mais il existe des différences entre les molécules. Le Tramadol est l'opioïde le plus utilisé dans notre pays, dépassant de loin les autres. De plus sa consommation progresse considérablement passant de 4.940 (DDD / 1000 / jour) en 2008 à 6.356 (DDD / 1000 / jour) en 2018. Le Fentanyl arrive en deuxième position avec une consommation qui augmente de 1.851 (DDD / 1000 / jour) en 2008 à 2.478 (DDD / 1000 / jour) en 2018. Dépassant la Tilidine après 2013, dont la consommation diminue de 2.726 (DDD / 1000 / jour) en 2008 à 1.940 (DDD / 1000 / jour) en 2018. Ensuite on retrouve l'Oxycodone qui voit sa consommation augmenter sur la période passant de 0.097 (DDD / 1000 / jour) en 2008 à 0.926 (DDD / 1000 / jour) en 2018. Doublant la Buprénorphine à partir de 2016, dont la consommation diminution de 0.866 (DDD / 1000 / jour) en 2008 à 0.745 (DDD / 1000 / jour) en 2018. Ces cinq opioïdes (Tramadol, Fentanyl, Tilidine, Oxycodone et Buprenorphine) se distinguent des autres par des niveaux de consommation.



Graphique 3 : Taux de croissance de la consommation en pourcentage des quinze opioïdes sélectionnés dans notre étude sur la période 2008-2018.

Comme nous l'avons vu précédemment, la consommation d'Oxycodone est relativement faible par rapport à celle d'autres opioïdes, en revanche elle présente le taux de croissance le plus élevé avec une augmentation de 848,2% sur la période étudiée. Loin derrière, avec une augmentation de 34%, nous avons le Fentanyl. Suivi par le Tramadol avec une augmentation de 28,7 %. Le Tapendatol, le Bézitramide et le Dextromoramide affichent une croissance nulle. Cela s'explique dans le premier cas par le fait que nous ne disposons que d'un seul point de données en 2018 et que dans les deux autres cas, leurs consommations sont inexistantes sur la période étudiée. Tous les autres opioïdes présentent des taux de croissance négatifs sur la période 2008-2018, avec -1,4% pour le Piritramide, -28,8% pour le Tilidine, -57,5% pour la Morphine, -13% pour la Buprénorphine, -99,9% pour le Pantazocine, -100% pour la Dihydrocodéine, -100% pour le Dextropoxyphène, -100% pour la Péthidine et -47,6% pour l'Hydromorphone. En Belgique, on constate une augmentation de la consommation pour seulement trois opioïdes (Oxycodone, Fentanyl, Tramadol) sur la période étudiée.



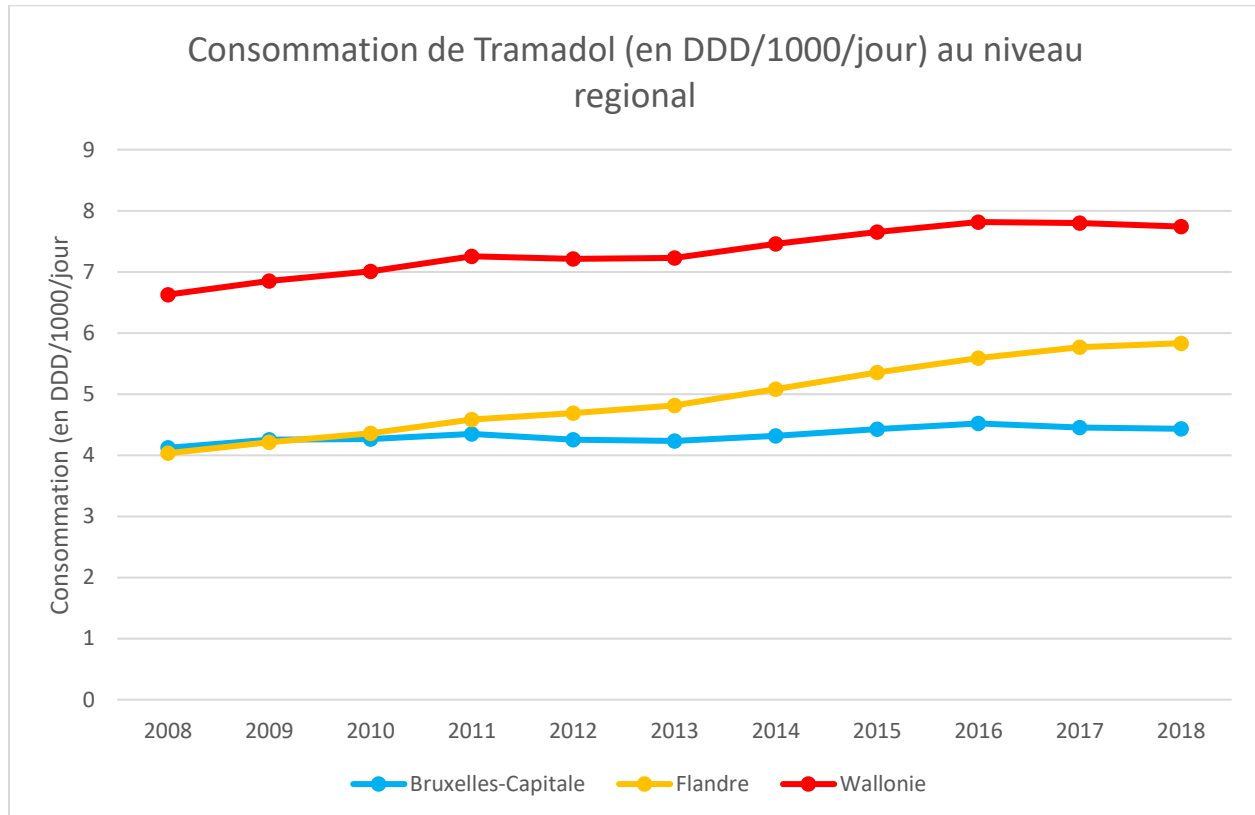
Graphique 4 : Part de marché en pourcentage des quinze opioïdes sélectionnés dans notre étude sur la période 2008-2018.

Les tendances et les évolutions de ce graphique sont similaires à celles de notre second graphique. Le Tramadol représente à lui seul environ la moitié du marché belge des opioïdes, sa part passe de 42,8% en 2008 à 50,2% en 2018. Il est suivi par le Fentanyl accroît sa part de marché de 16% en 2008 à 19,6% en 2018, dépassant ainsi le Tilidine après 2013. Le Tilidine voit au contraire sa part de marché régresser de 23,6 % à 15,3 %. Vient ensuite l'Oxycodone, avec une augmentation impressionnante de 0,8 % en 2008 à 7,3 % en 2018. Dépassant ainsi la Buprénorphine, qui a vu sa part diminuer de 7,5 % à 5,9 %. Les autres opioïdes représentent cumulativement une part de marché de 9,3 % en 2008 et seulement 1,7 % en 2018. En Belgique, nous sommes confrontés à un marché dominé par seulement cinq opioïdes le Tramadol, le Fentanyl, le Tilidine, l'Oxycodone et le Buprénorphine.

Grâce à ces quatre graphiques, nous avons pu décrire la consommation des opioïdes au niveau national. Ce faisant, nous pouvons appliquer nos nouveaux critères d'inclusion pour le reste de l'étude. Si l'on considère que le Tramadol est l'opioïde le plus utilisé en Belgique, qu'il représente la moitié des parts de marché et qu'il a un taux de croissance positif sur la période de 10 ans, il semble être le plus emblématique des quinze opioïdes. Nous avons donc décidé de centrer le reste de notre étude sur la consommation de Tramadol pour illustrer la consommation d'opioïdes en Belgique.

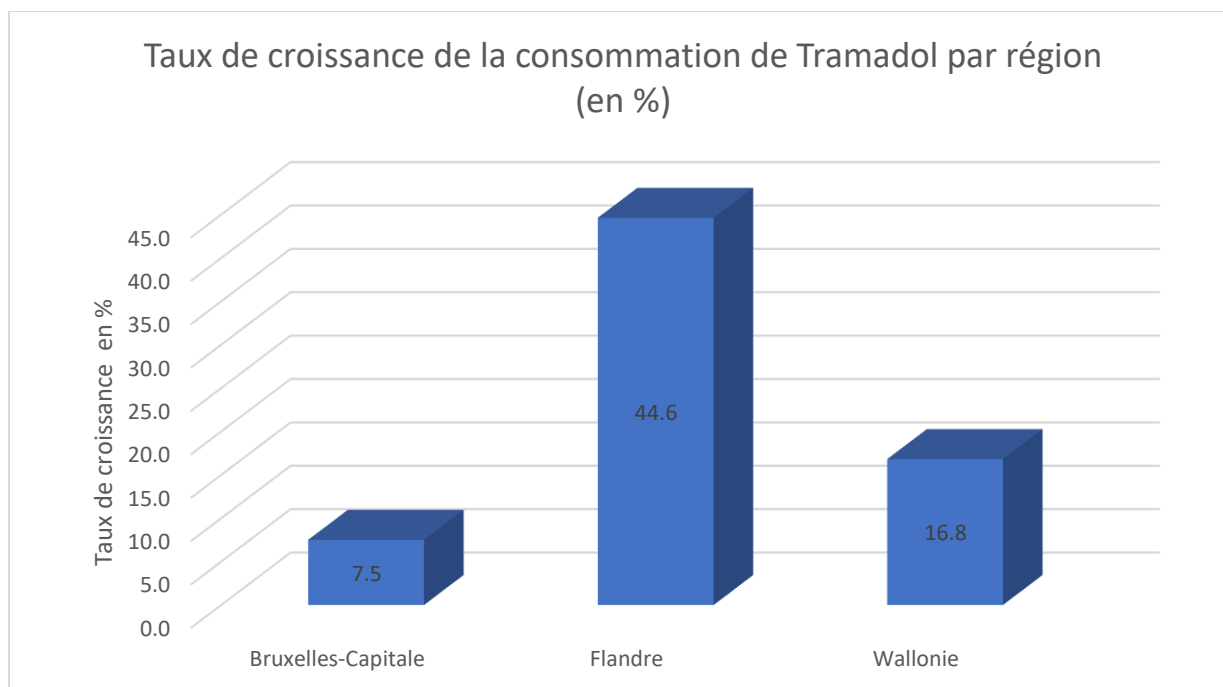
B. Niveau régional

Dans cette seconde section, nous décrirons les résultats de notre étude descriptive concernant la consommation de Tramadol au niveau régional. L'objectif de cette section est d'observer s'il existe des différences de consommation entre les régions Belges sur la période 2008-2018.



Graphique 5 : Consommation de Tramadol en DDD / 1000 / jour (DU2) au niveau régional sur la période 2008-2018.

Selon nos données, la Wallonie est la région belge où la consommation de Tramadol est la plus élevée. Elle voit sa consommation augmenter progressivement sur la période 2008-2018, passant de 6,628 (JJD / 1000 / jour) à 7,743 (DDD / 1000 / jour). Marquant une légère baisse en 2012. La Flandre et Bruxelles ont en 2008 une consommation assez proche, avec respectivement 4.033 (DDD / 1000 / jour) et 4.121 (DDD / 1000 / jour). Cependant, alors que la consommation bruxelloise augmente faiblement avec 4.431 (DDD / 1.000 / jour) en 2018, la consommation flamande augmente graduellement pour atteindre 5.833 (DDD / 1.000 / jour) en 2018. Il existe donc des différences dans les niveaux de consommation entre les régions de Belgique, la Wallonie étant en tête en matière de consommation.



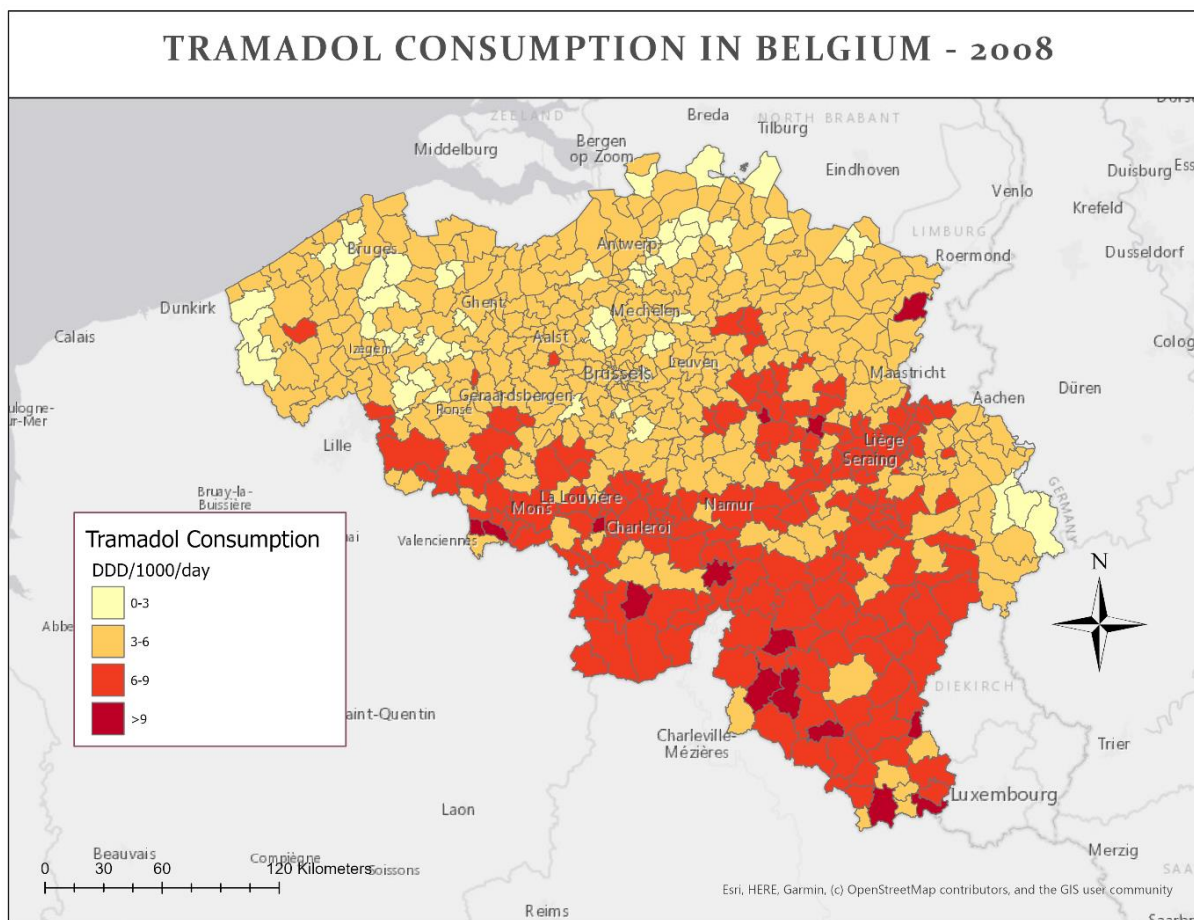
Graphique 6 : Taux de croissance de la consommation de Tramadol en pourcentage au niveau régional sur la période 2008-2018.

Sur ce graphique, nous observons un taux de croissance de la consommation en Flandre de 44,5% sur la période étudiée. Plus du double du taux de la Wallonie, à 16,8 %. Quant à la région de Bruxelles-Capitale, sa consommation a augmenté de 7,5% sur la même période. Ainsi, la Flandre consomme moins d'opioïdes que la Wallonie, mais en raison de l'augmentation impressionnante de son taux de croissance, la Flandre semble progressivement rattrapée son retard.

Grâce à ces deux graphiques, nous avons pu déterminer que le niveau de consommation de Tramadol en Belgique diffère selon les régions. La Wallonie a la consommation la plus élevée, mais la Flandre semble rattraper rapidement son retard. La région de Bruxelles augmente également sa consommation, mais à un rythme beaucoup plus lent.

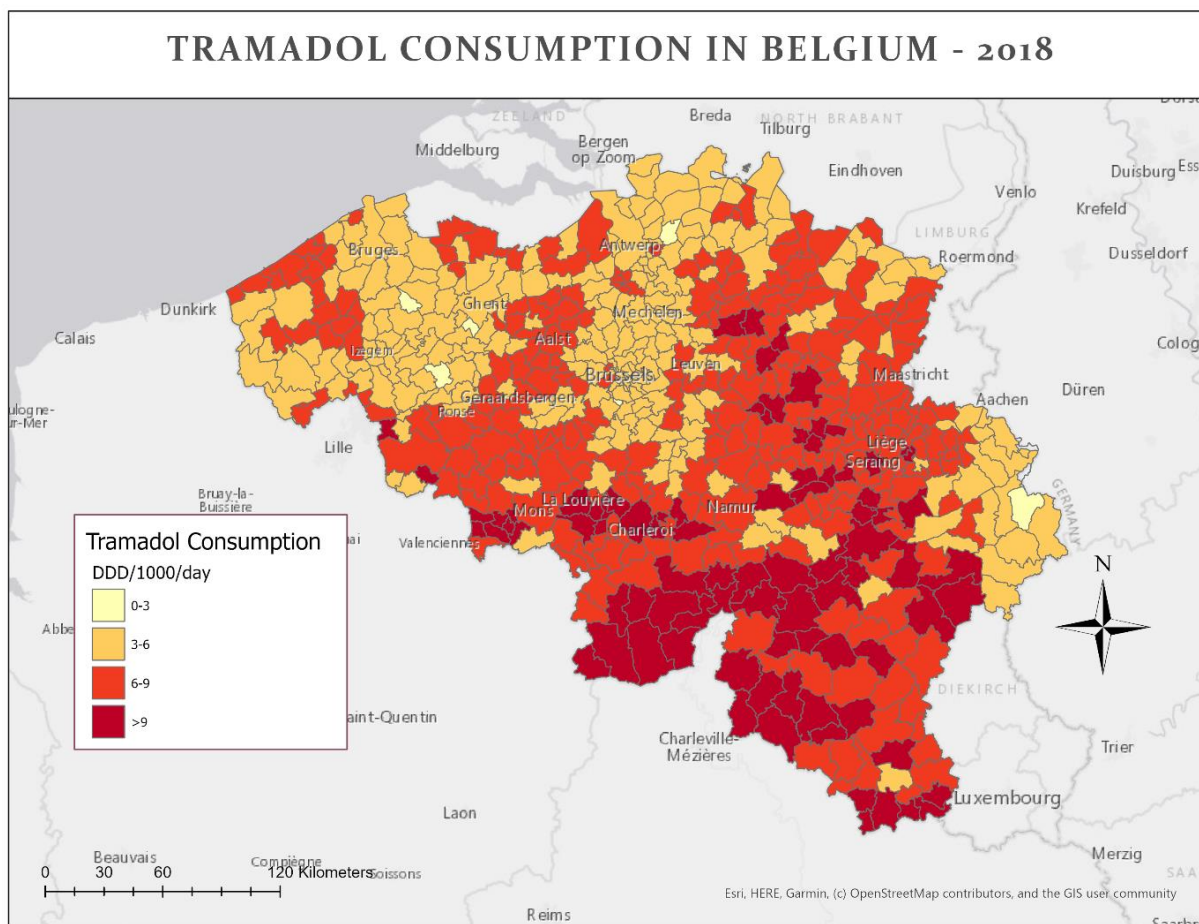
C. Niveau communal

Dans cette troisième section, nous présenterons les résultats de notre étude descriptive concernant la consommation de Tramadol au niveau communal. L'objectif de cette section est d'observer s'il existe des différences dans la répartition de la consommation de Tramadol au sein des régions sur la période 2008-2018.



Carte 1 : Consommation de Tramadol en DDD / 1000 / jour (DU2) par commune pour l'année 2008.

Selon nos données, dans la fourchette de consommation « faible » comprise entre 0 et 3 (DDD / 1000 / jour), nous avons 65 communes dont 4 wallonnes, 60 flamandes et 1 bruxelloise. Dans la tranche suivante dite « moyen » allant de 3 à 6 (DDD / 1000 / jour), nous avons 354 communes dont 105 wallonnes, 231 flamandes et 18 bruxelloises. Puis dans la tranche « forte » allant de 6 à 9 (DDD / 1000 / jour) nous avons 155 communes dont 139 wallonnes et 16 flamandes. Enfin, dans la dernière tranche avec une consommation « très forte » supérieure à 9 (DDD / 1000 / jour), nous avons 15 communes dont 14 wallons et 1 flamande. Cette carte met en évidence les différences de consommation entre les communes, elle semble suivre une démarcation nord-sud ou flamande-wallonie comme décrit dans la section précédente. Néanmoins, il existe également des différences de consommation entre les communes d'une même région. A l'exception de la région bruxelloise, qui a une consommation homogène, les deux autres régions présentent de grandes variations de consommation de Tramadol entre leurs communes respectives.



Carte 2 : Consommation de Tramadol en DDD / 1000 / jour (DU2) par commune pour l'année 2018.

Selon nos données, dans la fourchette de consommation « faible » comprise entre 0 et 3 (DDD / 1000 / jour), nous avons 6 communes dont 1 wallonnes et 5 flamandes. Dans la tranche suivante dite « moyen » allant de 3 à 6 (DDD / 1000 / jour), nous avons 238 communes dont 48 wallonnes, 174 flamandes et 16 bruxelloises. Puis dans la tranche « forte » allant de 6 à 9 (DDD / 1000 / jour) nous avons 259 communes dont 133 wallonnes, 123 flamandes et 3 bruxelloises. Enfin, dans la dernière tranche avec une consommation « très forte » supérieure à 9 (DDD / 1000 / jour), nous avons 86 communes dont 80 wallons et 6 flamandes. Cette carte met également en évidence une démarcation nord-sud. Les communes ayant une consommation « très élevée » se trouvent principalement dans la partie sud du pays. A l'opposé, les communes avec une consommation « faible » ou « moyenne » se trouvent principalement dans la partie nord du pays. Cependant, la délimitation entre le nord et le sud est plus nuancée en ce qui concerne les communes à « forte » consommation. En outre, la variabilité de la consommation entre les municipalités d'une même région est encore plus accentuée en 2018. En Wallonie notamment, on constate une zone de moindre consommation dans la partie orientale de la région, cette zone comprend entre autres les neuf communes des communautés germanophones. En ce qui concerne Bruxelles, la consommation reste au contraire relativement homogène.

Cette carte conclut notre étude descriptive. Grâce à nos données, nous avons pu mettre en évidence plusieurs points. Premièrement, la consommation générale d'opioïdes a tendance à augmenter en Belgique sur la période 2008-2018. Cependant, cette tendance ne concerne pas tous les opioïdes. En termes de quantités, de taux de croissance et de part de marché, cinq opioïdes se distinguent du reste (Tramadol, Fentanyl, Tilidine, Oxycodone et Buprenorphine). Le Tramadol étant probablement le plus représentatif d'entre eux. Lorsque l'on examine sa consommation en Belgique, on observe des différences entre les territoires. Au niveau régional, nous observons une démarcation nord-sud, où la Wallonie consomme le plus de Tramadol et la région flamande et bruxelloise en consomme le moins. Cependant, avec un taux de croissance proche de 50 %, la Flandre semble combler la distance, brouillant au fil du temps la démarcation. Cette tendance se retrouve également au niveau communal. En outre, il existe également de grandes différences de consommation entre les communes d'une même région, à l'exception de Bruxelles. Cette variabilité ne semble pas s'expliquer par la seule appartenance à une communauté (flamande ou wallonne). Dans la deuxième partie de notre travail, nous allons donc tester des hypothèses pour tenter d'expliquer ces différences.

2. Analyse socio-économétrique

Dans cette deuxième partie, nous tenterons de fournir des éléments de réponse, par le biais de régressions linéaires, pour expliquer les différences de consommation observées dans notre première partie. Nous nous concentrons principalement sur la relation entre la consommation d'opioïde et le statut socio-économique. Cette partie sera divisée en trois sections.

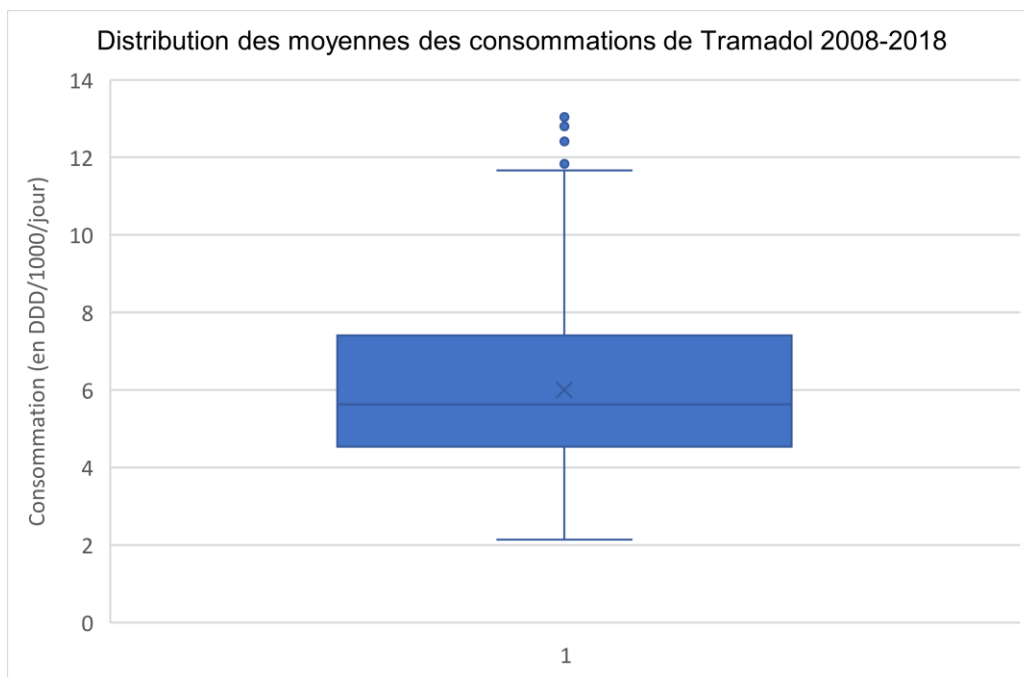
Pour cette section, nous avons choisi comme variable « dépendante » la consommation moyenne de Tramadol par commune sur la période 2008 à 2018. Ainsi, nous avons une population de 589 communes.

	Belgique
Population	589
Min	2.134
Q1	4.542
Median	5.629
Q3	7.405
Max	13.043
IQR	2.863
Limite outlierInf	0.246
Limite outlier sup	11.700
Mean	6.001
Variance	3.836
Deviation standard	1.958

Tableau 1 : Distribution de la variable « dépendante » : consommation moyenne de Tramadol de 2008-2018.

Nous observons une distribution légèrement non pas normale mais déviée vers des consommations plus faibles. La distribution présente une grande variabilité représentée par un écart-type élevé, correspondant à notre observation dans la première partie. Enfin, nous avons quatre valeurs aberrantes du côté de la consommation élevée. Cependant, comme il s'agit de variations naturelles de la population étudiée, nous avons décidé de ne pas les supprimer. Nous avons représenté notre variable dite

« dépendante » sous la forme d'une boîte à moustache afin de permettre une meilleure compréhension visuelle de sa distribution.



Graphique 7 : Boite à moustache de la distribution des moyennes de consommation du Tramadol de 2008-2018

Dans cette partie, nous avons testé notre variable dite "dépendante" par rapport à six variables dites "prédictives". Ces variables "prédictives" correspondent à nos différents indicateurs socio-économiques sélectionnés dans la partie méthodologie. Il s'agit donc du taux de chômage, du pourcentage de diplômés de l'enseignement supérieur, de la densité de population, de la densité des médecins généralistes, du revenu médian et de l'âge moyen.

	Taux de chômage (%)	Diplôme du supérieur (%)	Densité de population (hab/km2)	Densité des médecins généralistes (MG/10,000)	Revenu médian par déclaration(€)	Age moyen
Population	589	589	589	587	589	589
Min	1.760	10.970	24.910	0	14033	32.990
Q1	3.790	22.490	160.019	8.090	21109	40.030
Median	5.690	25.990	301.759	9.820	22938	41.020
Q3	9.070	31.410	599.796	11.645	24105	42.050
Max	24.060	55.860	24354.426	20.710	32053	50.200
IQR	5.280	8.920	439.777	3.555	2996	2.020
Limite outlierInf	-4.130	9.110	-499.646	2.758	16615	37.000
Limite outlier sup	16.990	44.790	1259.462	16.978	28599	45.080
Mean	7.079	27.690	752.667	10.090	22586.941	40.988
Variance	19.235	56.808	4354438.758	8.763	5500569.523	3.442
Deviation standard	4.386	7.537	2086.729	2.960	2345.329	1.855

Tableau 2 : distribution des variables "prédictives".

La distribution du taux de chômage est déviée vers les taux inférieurs, avec une variabilité significative et dix valeurs aberrantes parmi les taux les plus élevés. La distribution des pourcentages de diplômés de l'enseignement supérieur est également déviée vers les pourcentages les plus bas mais de manière moins importante, elle présente également une variabilité significative et sept valeurs aberrantes parmi les pourcentages les plus élevés. La densité de population présente une distribution déviée vers une faible densité, la variabilité est extrême avec cinquante-deux valeurs aberrantes parmi les densités les plus élevées correspondant à Bruxelles et ses environs ainsi qu'aux autres centres-villes. En ce qui concerne la densité des médecins généralistes, il nous manque deux points de données correspondant aux communes de Messines et de Herstappe, ainsi notre population est pour cette variable de 587 communes. Sa distribution est normale et sa variabilité est assez importante, nous avons deux valeurs aberrantes parmi les densités les plus faibles et sept parmi les densités les plus élevées. Ensuite, la distribution des revenus médians est normale avec une variabilité acceptable. Parmi les cinq valeurs aberrantes, trois se trouvent parmi les faibles revenus et deux parmi les revenus les plus élevés. Enfin, la distribution de la moyenne d'âge est normale, sa variabilité étant assez faible avec six valeurs aberrantes, trois parmi les plus jeunes et trois parmi les plus âgées. Comme pour notre variable "dépendante", ces aberrations correspondent à des variations naturelles de la population étudiée, nous avons décidé de ne pas les supprimer.

	Taux de chômage (%)	Diplôme du supérieur (%)	Densité de population (hab/km2)	Densité des médecins généralistes (MG/10,000)	Revenu médian par déclaration (€)	Age moyen (Année)
Taux de chômage (%)	1	-0.2679	0.3966	0.0108	-0.5011	-0.3426
Diplôme du supérieur (%)		1	0.1216	0.2442	0,2190	-0.0959
Densité de population (hab/km2)			1	-0.0480	-0.2979	-0.3070
Densité des médecins généralistes (MG/10,000)				1	-0.0168	0.0444
Revenu médian par déclaration (€)					1	0.1455
Age moyen (Année)						1

Tableau 3 : coefficient de corrélation entre les variables

Avant de procéder aux régressions linéaires, nous avons évalué s'il existait des corrélations préexistantes entre nos variables « prédictives ». Le raisonnement étant d'évaluer des variables aussi indépendantes que possible et éviter ainsi d'éventuelles variables confondantes. Dans notre tableau, nous pouvons observer qu'il existe une corrélation linéaire positive, moyennement forte ($r = 0.5$), entre le taux de chômage et le revenu médian. Nous devons donc tenir compte de cet élément dans notre analyse. En revanche, pour toutes les autres variables, leurs corrélations linéaires peuvent être décrites comme faibles et donc considérées comme essentiellement indépendantes.

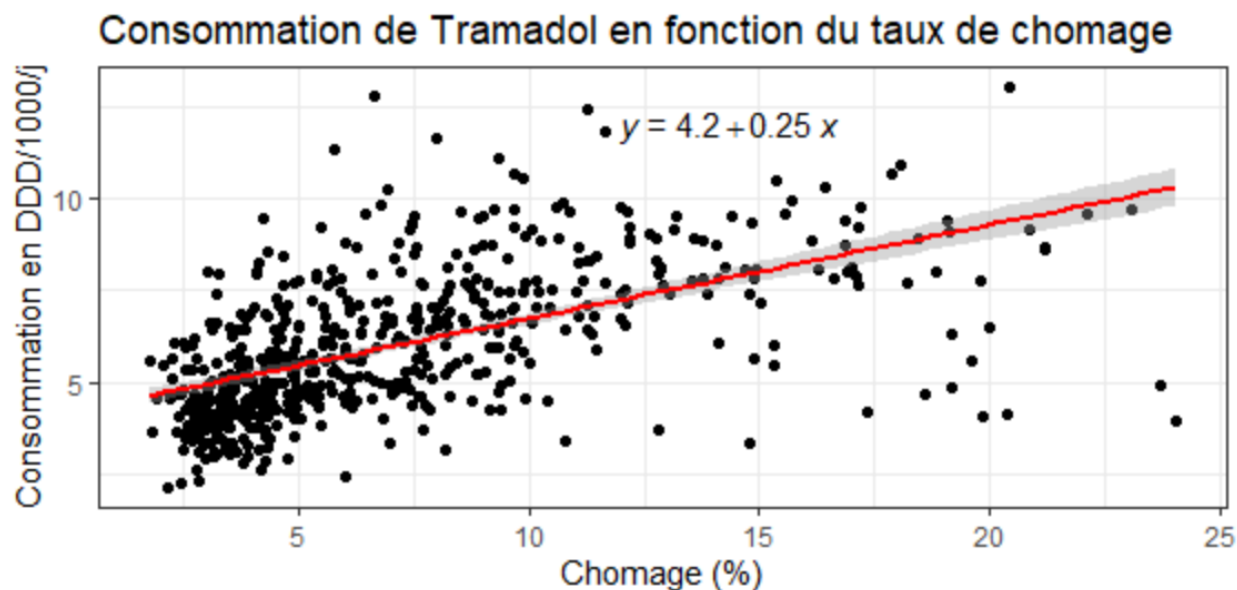
A. Régressions linéaires simples

Dans cette section, nous avons effectué une série de six régressions linéaires entre notre variable « dépendante » et chacune des six variables dites « prédictibles ». Nous avons utilisé la population entière dans chaque test. Les résultats sont repris dans le tableau suivant :

	Taux de chômage (%)	Diplôme du supérieur	Densité de population (hab/km ²)	Densité des médecins généralistes (MG/10,000)	Revenu médian par déclaration (€)	Age moyen
Population	589	589	589	587	589	589
Niv.	0.05					
Signification α						
Erreur type	0.01513	0.01011	0.0000383	0.02694	3.269e-05	0.04317
Y =	4.2 + 0.25x	8.4 - 0.086x	6.1 - 0.00014x	5.2 + 0.078x	12 - 0.00026x	12 - 0.14x
Coefficient de détermination R^2	0.3259	0.111	0.02248	0.01415	0.1005	0.01834
Coefficient de corrélation r	0.5709	- 0.3332	- 0.1499	0.1190	- 0.3170	- 0.1354
P-value	<2e-16	<2e-16	0.00026	0.0039	3.25e-15	0.000986

Tableau 4 : Résultats des régressions linéaires simples entre notre variable « dépendante » et chacune des six variables dites « prédictibles ».

À partir de nos résultats, nous pouvons établir une relation linéaire forte et positive entre la consommation moyenne de Tramadol et le taux de chômage, comme le montre le coefficient de corrélation ($r = 0,57$). Notre modèle prédit une augmentation de la consommation de Tramadol de 0,25 ($\pm 0,01513$) DDD / 1000 / j pour chaque augmentation de 1% du chômage. De plus, en considérant le coefficient de détermination R^2 à 56%, soit un pouvoir prédictif relativement fort, nous pouvons affirmer que selon notre modèle plus de la moitié des variations de la consommation sont induites par des variations du taux de chômage.



Graphique 8 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 en fonction du taux de chômage.

En revanche, les corrélations linéaires entre les autres variables "prévisibles" et la consommation moyenne de Tramadol sont faibles. Le pourcentage de diplômés de l'enseignement supérieur a un coefficient de corrélation de ($r = -0,33$) et un effet négatif relativement modeste sur la consommation compte tenu du coefficient directeur de $-0,086$. Environ 12% des variations de consommation sont induites par la variation du niveau d'éducation. Le coefficient de corrélation du revenu médian est de ($r = -0,32$) soit une relation linéaire négative faible. Notre modèle prédit une augmentation de la consommation de Tramadol de $0,00026$ DDD / 1000 / j pour chaque augmentation de 1 € du revenu médian. Or il faut ici prendre en compte l'échelle, car on s'intéresse ici plus à des variations de ± 1000 € de revenu induisant alors une variation de consommation de $0,26$ DDD / 1000 / j. Approximativement 11% des variations de la consommation sont induites par les variations de revenu. Ensuite, le coefficient de corrélation pour la densité de population est de ($r = 0,15$), pour l'âge moyen de ($r = -0,14$) et pour la densité de médecins généralistes et de ($r = 0,12$). Ainsi, conformément à nos régressions linéaires, nous pouvons dire qu'il existe une forte corrélation entre le chômage et la consommation de Tramadol. Il existe une faible corrélation entre la consommation de Tramadol et le pourcentage de diplôme et le revenu moyen. Et il existe une très faible corrélation entre la consommation de Tramadol et la densité de population, l'âge moyen et la densité en médecin généraliste.

B. Régression linéaire multiple

Dans cette section, nous avons effectué une régression linéaire multiple entre notre variable "dépendante" et toutes nos variables dites "prévisibles". L'objectif est de comprendre l'influence de chaque variable sur la consommation de Tramadol par rapport aux autres. Nous avons utilisé l'ensemble de la population, moins les communes de Messines et Herstappe pour lesquelles nous ne disposons pas de données sur la densité des médecins généralistes. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	Taux de chômage (%)	Diplôme du supérieur	Densité de population (hab/km2)	Densité des médecins généralistes (MG/10,000)	Revenu médian par déclaration (€)	Age moyen
Population	587	587	587	587	587	587
Niv. Signification α				0.05		
Erreur type	0.01684	0.008582	0.00003124	0.01989	0.0000283	0.03357
Y =	8.2 + 0.29*chômage - 0.03*diplôme - 0.0003*densité + 0.08*MG - 0.00006*revenu - 0.06*âge					
Coefficient de détermination R^2	0.5206					
P-value	< 2e-16	8.28e-05	< 2e-16	3.73e-05	0.0289	0.0714

Tableau 5 : Résultats de la régression linéaire multiple entre notre variable « dépendante » et chacune des six variables dites « prédictibles ».

Selon nos résultats, sur nos six "prédictibles", seul le chômage a une influence évidente sur la consommation de Tramadol. Pour chaque augmentation de 1% du chômage, on peut prévoir une augmentation de 0,29 ($\pm 0,01684$) DDD / 1000 / j de la consommation. Alors que pour chaque augmentation d'une unité des autres variables "prédictibles", la consommation de Tradamol changera de - 0,03 pour le pourcentage de diplôme supérieur, - 0,0003 pour la densité de population, 0,08 pour la densité de médecin généraliste, -0,000006 pour le revenu et -0,06 pour l'âge moyen. Même si l'on considère leurs unités respectives (par exemple 1000€ au lieu de 1€), leur influence sur la consommation reste marginale. Enfin, dans notre modèle, 52 % des variations de la consommation sont induites par des variations de nos six variables "prévisibles". C'est donc moins que pour la corrélation linéaire simple entre la consommation et le taux de chômage. De plus, cela signifie que 48% des variations restent encore inexpliquées.

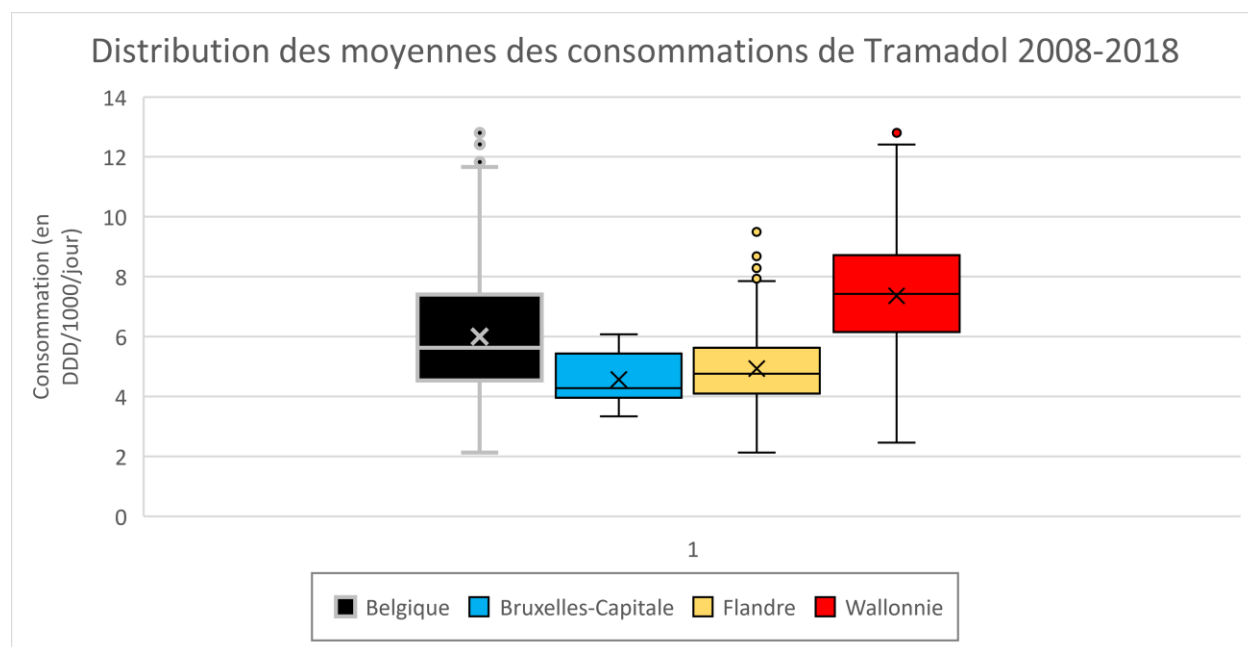
C. Exploration

Dans la section précédente, nous avons démontré qu'il existe une relation linéaire positive et forte entre la consommation moyenne de Tramadol sur la période 2008-2018 et le taux de chômage. Cependant, nous avons vu dans notre premier chapitre qu'il y avait des différences de consommation entre les trois régions belges. Nous allons maintenant synthétiser ces deux observations et essayer de déterminer pour chaque région si une relation linéaire décrit bien la relation entre la consommation et le chômage.

	Belgique	Bruxelles-Capitale	Flandre	Wallonie
Population	N = 589	n = 19	n = 308	n = 262
Min	2.134	3.337	2.134	2.460
Q1	4.542	4.013	4.110	6.155
Median	5.629	4.282	4.763	7.430
Q3	7.405	5.191	5.629	8.716
Max	13.043	6.077	9.493	13.043
IQR	2.863	1.178	1.519	2.561
Limite outlierInf	0.246	2.247	1.831	2.314
Limite outlier sup	11.700	6.957	7.908	12.557
Mean	6.001	4.573	4.933	7.361
Variance	3.836	0.721	1.522	3.463
Deviation standard	1.958	0.849	1.234	1.861

Tableau 6 : Distribution de la moyenne des consommations de 2008-2018 par région.

Comme nous l'avons vu précédemment, au niveau national, la distribution des communes n'est pas normale, mais au niveau régional, les répartitions sont normales. La région de Bruxelles-Capitale est celle qui consomme le moins de Tramadol, avec un faible écart-type et aucune valeur aberrante. La Flandre consomme un peu plus, cependant la variabilité augmente fortement et il y a quatre valeurs aberrantes parmi les plus fortes consommations. Enfin, la région wallonne à la consommation la plus élevée et l'écart type le plus important, avec une seule valeur aberrante du côté de la consommation élevée. Nous avons représenté la distribution de la consommation en Belgique et dans nos trois régions sous forme de boîtes à moustache pour permettre une meilleure compréhension visuelle.



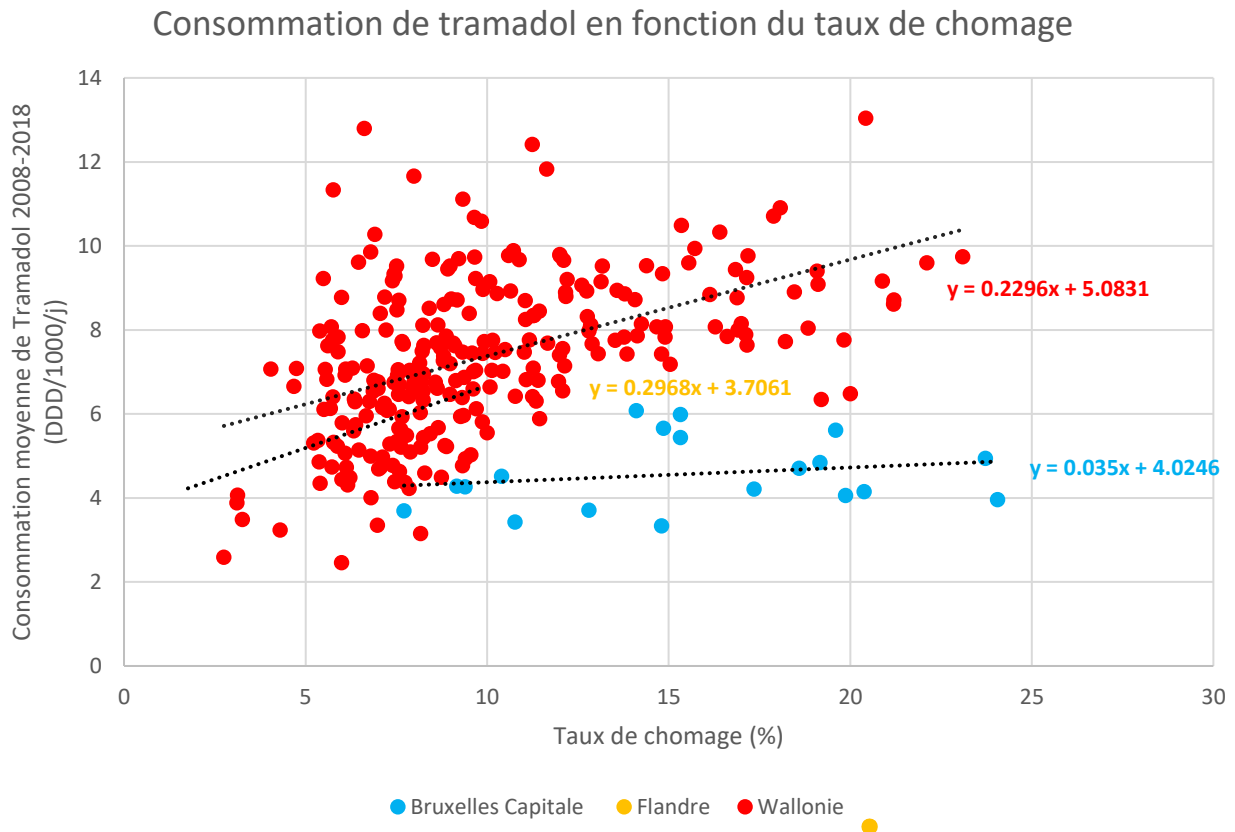
Graphique 9 : Boite à moustache de la distribution des moyennes de consommation du Tramadol de 2008-2018 en fonction des régions.

Dans cette section, nous avons effectué une série de trois régressions linéaires entre notre variable « dépendante » et le taux de chômage et ce en fonction de la région. Nous avons utilisé la population entière des régions dans chaque test. Les résultats sont repris dans le tableau suivant :

	Bruxelles-Capitale	Flandre	Wallonie
Population	19	308	262
Niv. Signification α	0.05	0.05	0.05
Degré de liberté Df	17	306	260
Coefficient directeur β_1	0.03503	0.29678	0.2296
Erreur type	0.04162	0.04771	0.0253
Ordonnée à l'origine	4.02461	3.70609	5.0831
Y =	$4 + 0.04x$	$3.7 + 0.3x$	$5 + 0.23x$
Coefficient de détermination R^2	0.04	0.1123	0.2407
Coefficient de corrélation r	0.2	0.3351	0.4906
T-value	0.842	6.221	9.077
P-value	0.412	1.62e-09	<2e-16

Tableau 7 : Résultats des régressions linéaires simples entre notre variable « dépendante » et le taux de chômage en fonction de la région.

Nos résultats confirment nos observations précédentes, l'existence de différences entre les régions. La Wallonie a une consommation de Tramadol avec une relation linéaire modérée avec le taux de chômage, illustrée par le coefficient de détermination de 0,49. Notre modèle prédit une augmentation de la consommation de Tramadol de 0,23 ($\pm 0,0253$) DDD / 1000 / j pour chaque 1% d'augmentation du chômage. De plus, le coefficient de détermination nous permet d'affirmer que 24% des variations de consommation sont induites par les variations du taux de chômage en Wallonie. Pour la Flandre, la corrélation est beaucoup plus faible avec un coefficient de corrélation de seulement 0,36 et de 0,2 pour la région de Bruxelles-Capitale. Ces trois nouvelles régressions ajoutent donc une certaine complexité à nos résultats puisqu'il semble que le modèle linéaire entre la consommation et le taux de chômage s'applique principalement à la Wallonie.



Graphique 10 : distribution des moyennes de consommation du Tramadol de 2008-2018 en fonction du taux de chômage et part régions.

Sur ce graphique, on peut observer dans le cas de la Wallonie la relation linéaire entre le taux de chômage et la consommation de Tramadol. Lorsque le taux de chômage augmente, la consommation augmente et inversement. Cependant, on observe également une grande variabilité des points de données autour de la ligne des régressions linéaires. Pour la Flandre, nous observons plutôt un cluster de points de données vers de faibles taux de chômage et de faibles taux de consommation, les variations du taux de chômage entraînent des variations plus fortes de la consommation. Enfin, en ce qui concerne Bruxelles, il ne semble pas y avoir de relation entre la consommation de Tramadol et le taux de chômage.

Ce dernier graphique termine notre partie résultats. Dans la partie suivante, nous développerons notre réflexion par rapport à nos observations.

Discussion

Ce travail a permis de mettre en lumière une série d'éléments nouveaux venant compléter la littérature existante. Tout d'abord, nous avons mis en évidence une augmentation de la consommation d'opioïdes en Belgique. Cette augmentation est de 17% sur dix ans. Ainsi comme de nombreux autres pays du monde, la Belgique ne semble pas épargnée par l'augmentation de la consommation d'opioïdes. Ce seul constat devrait, en tant que praticien, nous interroger sur notre pratique. Une augmentation des ventes signifie une augmentation des prescriptions. Or comme nous l'avons déjà vu, les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs d'opioïdes. Et en matière de gestion de la douleur, les guidelines recommandent une approche bio-psycho-sociale, un axé sur les analgésiques non opioïdes et une grande prudence vis-à-vis des traitements médicamenteux par opioïdes. Comment alors expliquer cette augmentation. Nous pouvons envisager une série de questions pour de futures explorations auprès des médecins généralistes concernant leur gestion de la douleur et leurs habitudes de prescription. Existe-t-il un manque de formation sur la douleur ? Sont-ils confrontés à des difficultés pour soulager la douleur de leurs patients malgré un traitement non opioïde optimal ? Les recommandations sont-elles inadaptées pour répondre aux situations sur le terrain ? Y-a-t-il une demande de plus en plus présente des patients pour ces antalgiques ? S'agit-il d'un manque d'accès aux soins multidisciplinaires (kinésithérapie, psychologue, centre de la douleur). L'augmentation semble se stabiliser à partir de 2016, mais nous devons continuer à étudier les ventes d'opioïdes pour confirmer cette tendance sur le long terme et mieux en connaître les raisons. Connaissant les dommages potentiels liés à la surconsommation d'opioïdes tels qu'observés dans l'exemple américain, il est crucial de mettre en place des mesures pour enrayer cette tendance. Parmi ces mesures, on peut citer l'optimisation du traitement sans opioïdes, la réévaluation fréquente de la nécessité d'un traitement aux d'opioïdes, la prescription de traitements les plus courts possibles, l'utilisation de la rotation des opioïdes en cas d'utilisation chronique et la sensibilisation du patient au risque associé au traitement.

Si l'on regarde de plus près cette augmentation, on constate qu'elle ne s'applique pas à tous les opioïdes. Au cours de la période d'étude, seuls l'Oxycodone, le Fentanyl et le Tramadol ont eu un taux de croissance positif. Nos chiffres indiquent une croissance explosive de la consommation d'Oxycodone, avec une augmentation de 848% sur dix ans. Ce taux est similaire au taux américain +866% durant la décennie 1997-2007. Or, durant cette période la consommation d'Oxycodone est accusée d'être l'un des principaux responsables de la première phase de la « crise des opioïdes » aux États-Unis. Pour l'instant, le niveau de consommation est encore relativement faible par rapport aux autres opioïdes, mais il augmente rapidement, passant après 2016 en quatrième place des opioïdes les plus consommés en Belgique. Le Fentanyl arrive en deuxième position avec un taux de croissance de 34% sur dix ans. Et depuis 2013, il est également le deuxième opioïde le plus consommé en Belgique. Il s'agit d'un opioïde de synthèse créé par le Dr Paul Janssen de « Janssen Pharmaceutica » en Belgique à la fin des années 1950. Son utilisation est justifiée uniquement en cas de douleur intense, principalement dans le cadre de cancers. Car son pouvoir analgésique est cent fois plus fort que celui de la morphine. En 2018, 67 % des décès liés aux opioïdes aux États-Unis concernaient des opioïdes de synthèse(24). Ainsi, le Fentanyl est considéré comme le principal responsable de la troisième phase de la crise des opioïdes. L'augmentation de l'utilisation de ces deux molécules est donc alarmante. Si ces taux de croissance sont maintenus sur le long terme, nous pourrions être confrontés au même type de crise sanitaire que celle que connaissent les États-Unis. Il est donc nécessaire de maintenir une surveillance étroite de ces deux opioïdes et de mettre en œuvre de manière proactive des mesures visant à freiner leurs croissances.

Globalement, l'opioïde le plus consommé en Belgique est le Tramadol, représentant la moitié du marché. En outre, son taux de croissance est positif sur la période étudiée, à 28,7 %. De plus, nous n'avons pris en compte que le Tramadol et non les combinaisons de médicaments telles que le Tramadol / Paracétamol. Ce qui pourrait nous amener à croire à une prédominance encore plus grande du Tramadol. Considéré à tort comme plus efficace que le paracétamol et les AINS, ce qui pourrait expliquer son utilisation massive. Il appartient à la catégorie des opioïdes "faibles" mais n'est pas moins addictif que les opioïdes "forts". (30)(31). Il appartient à la catégorie des opioïdes "faibles", mais il n'est pas moins addictogène que les opioïdes "forts"(32)(33). Outre les effets secondaires propres aux opioïdes, le Tramadol a également les siens. Métabolisée par le cytochrome P450, sa pharmacocinétique est très variable d'un patient à l'autre, ce qui rend son dosage difficile(34). L'utilisation de cette molécule peut entraîner des interactions médicamenteuses avec des médicaments d'usage courant tels que ceux impliqués dans le recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine(35). En outre, les patients utilisant cette molécule sont exposés à un risque d'hypoglycémie(36). Compte tenu de son efficacité douteuse, de son effet analgésique imprévisible et de son potentiel de dépendance, certains pairs déconseillent son utilisation. Au minimum, ils recommandent de l'utiliser avec une grande précaution à la plus petite dose nécessaire pour une durée aussi courte que possible. Cependant, son conditionnement est conçu pour une utilisation à long terme, disponible en boîtes de 100 comprimés allant même jusqu'à 120 comprimés pour la combinaison Tramadol / paracétamol. Une association que le guide du Centre fédéral d'expertise pour les soins de santé (KCE) juge n'ayant " pas beaucoup de sens " compte tenu du sous-dosage en paracétamol qu'elle contient. Par ailleurs, le Tramadol ne figure pas sur la liste des stupéfiants en Belgique et n'est donc pas soumis au même niveau de réglementation que les autres opioïdes. Cet ensemble de faits doit nous faire réfléchir et changer nos pratiques afin de freiner au niveau individuel l'usage du Tramadol en Belgique.

Deuxièmement, nous avons montré une forte corrélation positive en Belgique entre la consommation de Tramadol et le taux de chômage. Cela signifie qu'un niveau de consommation élevé est associé à un taux de chômage élevé. Il est impossible de dire pour l'instant si le fait de souffrir et donc de consommer ou d'abuser du Tramadol augmente la probabilité de perdre son emploi et donc augmente le taux de chômage. Ou à l'inverse, si la perte d'emploi conduit les patients à un état d'exclusion qui peut augmenter leur perception de la douleur et donc leur besoin en Tramadol. Quoi qu'il en soit, cette corrélation est intéressante car elle définit la santé comme une conséquence de notre environnement. C'est donc un fait important, dont nous devons tenir compte, en tant que médecins, lorsque nous prescrivons des médicaments. La connaissance de cette corrélation peut nous aider à dépister les patients à risque de surconsommation. C'est également un fait important pour l'élaboration de la réglementation. En mettant en œuvre des politiques visant à réduire le chômage, nous pourrions également contribuer à réduire la consommation de Tramadol. Et inversement, en aidant à réduire la consommation de Tramadol d'un patient, nous pourrions l'aider à sortir du chômage. Ce dernier point est particulièrement important aujourd'hui, à la veille d'une crise économique mondiale, avec des prévisions de forte augmentation du taux de chômage.

Néanmoins, la corrélation entre la consommation de Tramadol et le taux de chômage n'est pas la même dans tout le pays. Elle s'applique en Wallonie mais est plus discutable en Flandre et est presque inexistante à Bruxelles. Nous devons donc envisager l'implication d'autres facteurs pour expliquer ces différences. Dans notre travail, nous contrôlons pour de nombreux autres facteurs socio-économiques. Nous avons examiné la consommation de Tramadol en fonction du niveau d'éducation, du niveau de revenu, de l'environnement urbain ou rural, ainsi que de l'accessibilité médicale et de l'âge moyen de la population.

Aucun de ces facteurs ne semble pouvoir expliquer l'écart observé entre les régions. Ces différences existent également dans d'autres domaines de la santé, tels que le dépistage du cancer du col de l'utérus, le suivi des diabétiques, etc(37). Toutefois, il est complexe d'en déterminer la cause. Les frontières de la région correspondent au clivage culturel entre la Wallonie et la Flandre, Bruxelles étant séparée en tant que ville cosmopolite. Ainsi, les différences observées pourraient résulter de divergences culturelles et de mentalités distinctes. Cependant, il est difficile d'étudier l'appartenance culturelle dans un ouvrage comme le nôtre, car il s'agit d'une réalité multidimensionnelle comme pour le statut socio-économique. Nous avons utilisé la répartition géographique comme substitut. Cependant, nous pourrions également considérer l'organisation de la santé en Belgique. D'une part, nous avons les autorités fédérales qui sont chargées de réglementer l'assurance maladie et les hôpitaux, de fixer des normes minimales, de légiférer sur les qualifications professionnelles, d'enregistrer et de contrôler les prix des produits pharmaceutiques. D'autre part, les régions, qui sont responsables de la promotion de la santé et de la prévention, des services sociaux et des soins de proximité, ainsi que de la coordination et de la collaboration en matière de soins de santé primaires et de soins palliatifs(38). Ainsi, nous pourrions également spéculer sur le fait que les différences observées proviennent d'une spécificité structurelle et politique. Dans l'ensemble, nos résultats montrent des différences régionales dans les niveaux de consommation de Tramadol et leur corrélation avec les taux de chômage. Nous pouvons supposer que l'appartenance à une région spécifique module également le niveau de consommation de Tramadol en Belgique.

Il existe plusieurs limites méthodologiques et statistiques liées à ce travail, que nous allons maintenant aborder. Premièrement, nous avons utilisé les données sur les ventes d'opioïdes en pharmacie comme indicateur de la consommation. Cependant, comme nous l'avons vu dans notre introduction, les patients n'utilisent pas toujours toutes les pilules contenues dans la boîte. Par conséquent, nos données surestiment probablement la consommation réelle d'opioïdes. De plus, les données que nous avons utilisées se concentrent uniquement sur la consommation d'opioïdes et non sur les consommateurs. Le processus d'obtention des données relatives aux patients sur PHARMANET est beaucoup plus complexe et elles ne sont disponibles que pour les trois dernières années. Cependant, il aurait été intéressant de connaître le profil des patients consommateurs d'opioïdes. Entre autres, s'il s'agit d'utilisateurs chroniques et s'ils souffrent de pathologies cancéreuses par exemple. Le rapport de la réunion de consensus de 2018 contient déjà une partie de ces informations. Ensuite, nous avons choisi d'utiliser comme unité de mesure la "Dose Journalière Définie DDD". Il s'agit d'une unité de mesure couramment employée et l'OMS recommande son utilisation pour comparer la consommation de médicaments. Mais dans le cas particulier des opioïdes, la DDD ne reflète pas le potentiel analgésique de chaque molécule. Par exemple, la morphine est moins utilisée que le Tramadol en Belgique, mais son pouvoir analgésique est cinq fois supérieur à celui du Tramadol. Il en résulte un éventuel biais qui peut surestimer la consommation d'opioïdes dits "faibles". D'autres unités de mesure sont utilisées pour atténuer ce biais, comme l'équivalent morphine oral (OMEQ). Ensuite, lors du calcul de la consommation en DDD/1000 hab/jour au niveau de la commune, nous avons utilisé le nombre de personnes inscrites auprès des mutuelles d'assurance fourni par PHARMANET au lieu de la population de la commune. Nous avons pris cette décision en raison de la difficulté à trouver des données fiables sur la population de chaque commune entre 2008 et 2018. Une autre limite est que nous avons choisi de nous concentrer principalement sur le Tramadol. Nous avons fait ce choix en raison de sa position dominante en termes de consommation, de part de marché et de taux de croissance. Par conséquent, nos observations ne portent que sur le Tramadol et toute généralisation à d'autres opioïdes est par conséquent spéculative. De plus, pour nos régressions linéaires, nous avons décidé d'utiliser la moyenne de la consommation sur

10 ans comme variable "dépendante". Nous avons fait ce choix car nous voulions une variable qui représente la consommation de Tramadol sur l'ensemble de la période. Cependant, nos données socio-économiques concernent principalement les années 2011 et 2016 dans le cas de la densité des médecins généralistes. Nous avons donc comparé l'évolution de la consommation sur dix ans à un instantané de la situation socio-économique en 2011. La variation dans le temps de certaines de nos variables dépendantes peuvent être considérées comme négligeables, telle que la densité de population ou la densité de médecins généralistes. Mais pour d'autres, comme le chômage, la variation peut être significative. Afin d'atténuer tout biais éventuel, nous avons également établi les régressions linéaires en utilisant la consommation de Tramadol de 2011 (et de 2016 pour la densité des médecins généralistes). Les résultats sont disponibles en annexe. Bien que les valeurs soient légèrement différentes, elles restent dans la même fourchette, de sorte que nos interprétations et conclusions restent les mêmes. Nous avons donc choisi de conserver la consommation moyenne de 2008 à 2018 comme variable de "dépendance". Concernant nos indicateurs socio-économiques, nous avons sélectionné six indicateurs dans trois bases de données différentes. Il existe donc un risque de biais induit par l'utilisation de sources multiples qui n'appliquent pas la même méthodologie de collecte des données. Cependant, ces sources appliquent toutes des méthodes scientifiques sérieuses. Enfin, la distribution de notre variable "dépendante", ainsi que la distribution du taux de chômage, du pourcentage de diplômés de l'enseignement supérieur et de la densité de population n'ont pas des distributions normales. Ainsi, notre condition de normalité n'est pas entièrement remplie, ce qui peut réduire notre confiance dans nos conclusions. Cependant, malgré ses limites, ce travail est basé sur des données exhaustives concernant la consommation de quinze opioïdes en Belgique sur une période relativement longue de dix ans. A notre connaissance, il s'agit du premier travail scientifique explorant la relation entre la consommation d'opioïdes et les facteurs sociaux et économiques en Belgique. Permettant d'approfondir la compréhension des facteurs déterminants dans la consommation des opioïdes.

Conclusion

En conclusion, nos travaux sur la consommation d'opioïdes montrent une augmentation au cours des dix dernières années. Cette augmentation concerne principalement l'Oxycodon, le Fentanyl et le Tramadol. Le Tramadol étant de loin l'opioïde le plus utilisé en Belgique. Notre analyse a montré que la consommation de Tramadol était corrélée au taux de chômage. Cette corrélation s'applique en Wallonie mais pas en Flandre ni à Bruxelles. Ce qui suggère que l'appartenance à une région spécifique module également le niveau de consommation de Tramadol, bien que nous n'ayons pas pu en déterminer la raison précise. La connaissance de ces corrélations peut nous aider, en tant que médecins, à identifier les patients à risque lors de la prescription du Tramadol. Et peut aider à orienter les politiques visant à freiner l'augmentation de la consommation de Tramadol. Ces travaux soulignent la nécessité d'un suivi approfondi des données sur la consommation d'opioïdes. En outre, il ouvre la voie à des recherches plus approfondies sur la relation entre la consommation des opioïdes et le statut socio-économique.

Remerciements

Je tiens à remercier vivement mon promoteur le Dr Louis Van Maele pour ses précieux conseils et sa disponibilité.

Je remercie Céline Bugli du SMCS (Support en méthodologie et Calcul Statistique) pour ses suggestions avisées concernant la méthodologie.

Je tiens à dire merci au Dr Christine Lys Inspecteur Générale au Service d'évaluation et de contrôle médicaux (SECM) pour ses conseils et son analyse sur le sujet.

Je remercie chaleureusement Marc De Falleur de PHARMANET pour son aide immense dans la sélection et gestion des données.

Je souhaite remercier également Oliver Bailly du journal indépendant Médor, pour l'inspiration du thème et pour son travail d'investigation.

De plus, je souhaite remercier ma mère, Caroline Fagart pour la relecture du texte.

Enfin, je voudrais remercier ma compagne Alexandria Williams, qui a été d'un soutien sans faille lors de la réalisation de ce travail et sans qui rien n'aurait été possible.

Bibliographie

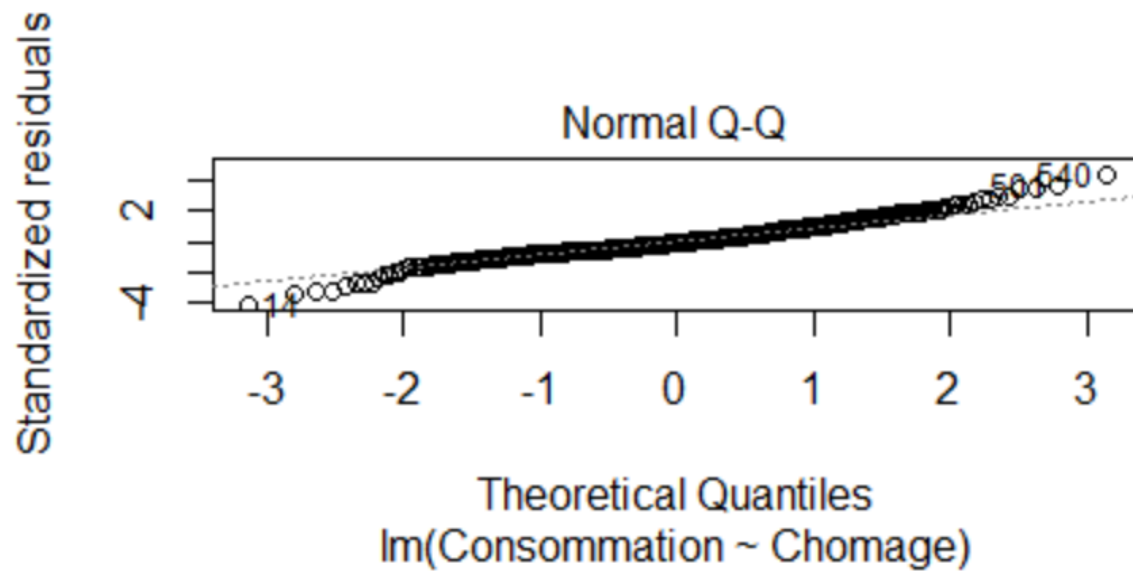
1. Harold ITF on T 1994. Classification of Chronic Pain: Introduction. Vol. 24, Pain. 1986.
2. D. Blackwell; T. C. Clarke. Percentage of Adults Aged ≥ 18 Years Who Often Had Pain in the Past 3 Months,* by Sex and Age Group. National Health Interview Survey, 2010 Quality of Life and 2011 Functioning and Disability supplements. 2010.
3. Aucun auteur répertorié. Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Organisation mondiale de la Santé. 1987.
4. Ballantyne JC, Mao J. Opioid Therapy for Chronic Pain. Vol. 349, New England Journal of Medicine. 2003.
5. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. Vol. 1, Science & practice perspectives / a publication of the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health. National Institute on Drug Abuse; 2002. p. 13–20.
6. Laxmaiah Manchikanti M, , Bert Fellows, MA , Hary Ailani M and, Vidyasagar Pampati Ms. Perspective Review Therapeutic Use, Abuse, and Nonmedical Use of Opioids: A Ten-Year Perspective From: 1 Pain Management Center of Paducah, Paducah, KY: and 2 [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: www.painphysicianjournal.com
7. Guy GP, Zhang K, Bohm MK, Losby J, Lewis B, Young R, et al. Vital signs: Changes in opioid prescribing in the United States, 2006–2015. Morb Mortal Wkly Rep. 2017 Jul 7;66(26):697–704.
8. Aucun auteur répertorié. Understanding the Epidemic | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>
9. Ponizovsky AM, Marom E, Zeldin A, Cherny NI. Trends in opioid analgesics consumption, Israel, 2000–2008. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Feb 6;67(2):165–8.
10. Islam MM, Wollersheim D. Variation in prescription opioid dispensing across neighborhoods of diverse socioeconomic disadvantages in Victoria, Australia. Pharmaceuticals. 2018;11(4).
11. Aucun auteur répertorié. World drug report 2019 - Booklet 2 : drug demand and supply. Vienna, United Nations publication. 2019.
12. Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, Erthal J, Berterame S, Corli O. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990–2016. Eur J Pain. 2019 Apr 4;23(4):697–707.
13. Aucun auteur répertorié. Stupéfiants : Évaluations des besoins du monde pour 2020, Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2019, Vienna, United nations publication 2020.
14. Aucun auteur répertorié. Antidouleurs : Notre analyse à propos de l'usage inquiétant de 5 opioïdes (hors hospitalisation) [Internet]. INAMI. Available from: <https://www.inami.fgov.be/fr/publications/ra2017/themes/Pages/antidouleurs.aspx>
15. Virginie B, Brouillard V, Colin J, Leunckens I, Moeremans M, Verwacht Q, et al. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. 2018.
16. Aucun auteur répertorié. Hausse inquiétante de l'utilisation prolongée de puissants analgésiques

| Mutualité chrétienne [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from:
<https://www.mc.be/actualite/communiqué-presse/2018/consommation-opioides>

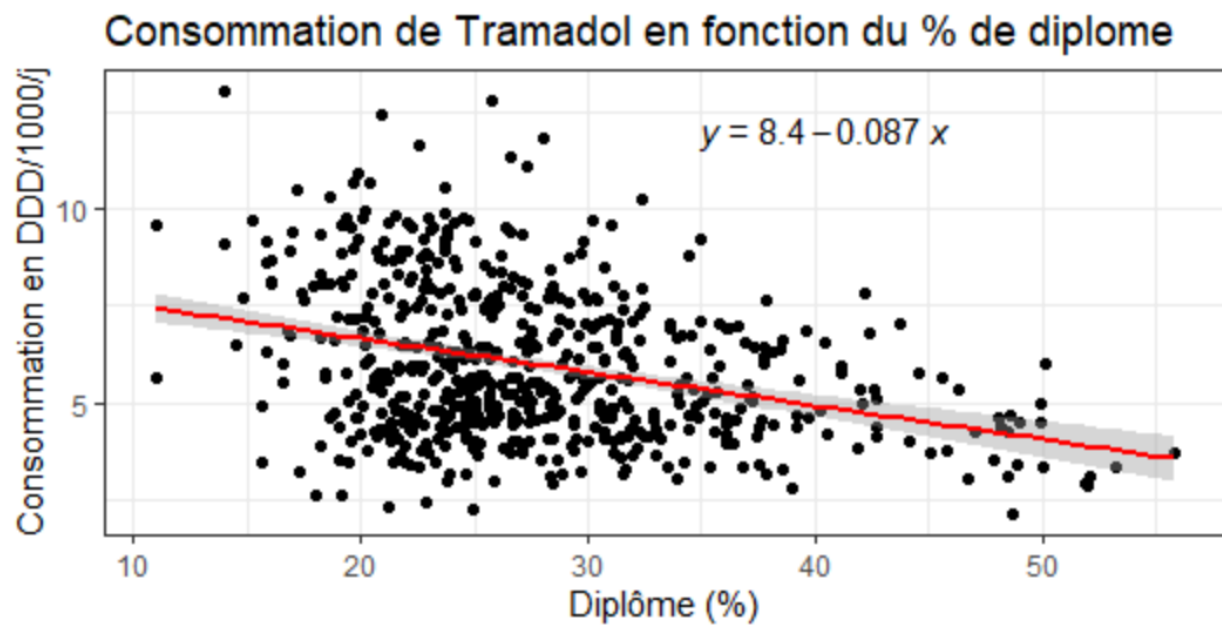
17. Campbell JN. APS 1995 Presidential address. In: Pain Forum. Elsevier BV; 1996. p. 85–8.
18. Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: Commercial triumph, public health tragedy. Vol. 99, American Journal of Public Health. American Public Health Association; 2009. p. 221–7.
19. Porter J, Jick H. Addiction Rare in Patients Treated with Narcotics. Vol. 302, New England Journal of Medicine. N Engl J Med; 1980. p. 123.
20. Fishbain DA, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. Vol. 8, Clinical Journal of Pain. Clin J Pain; 1992. p. 77–85.
21. Chabal C, Erjavec MK, Jacobson L, Mariano A, Chaney E. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: Clinical criteria, incidence, and predictors. In: Clinical Journal of Pain. Clin J Pain; 1997. p. 150–5.
22. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. Vol. 11, European Journal of Pain. Eur J Pain; 2007. p. 490–518.
23. Lipari RN, Hughes A. How People Obtain the Prescription Pain Relievers They Misuse. The CBHSQ Report. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2013.
24. Wilson N, Kariisa M, Seth P, Smith H, Davis NL. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017–2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 15];69(11):290–7. Available from:
http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm?s_cid=mm6911a4_w
25. Hollingsworth A, Ruhm CJ, Simon K. Macroeconomic conditions and opioid abuse. J Health Econ. 2017;56:222–33.
26. Venkataramani AS, Bair EF, O’Brien RL, Tsai AC. Association between Automotive Assembly Plant Closures and Opioid Overdose Mortality in the United States: A Difference-in-Differences Analysis. JAMA Intern Med. 2020;180(2):254–62.
27. Deaton A, Case A. Deaths of Despair and the Future of Capitalism, Princeton University Press; 1 edition. Princeton University Press; 1 edition (March 17, 2020); 2020.
28. Ringwalt C, Gugelmann H, Garrettson M, Dasgupta N, Chung AE, Proescholdbell SK, et al. Differential prescribing of opioid analgesics according to physician specialty for Medicaid patients with chronic noncancer pain diagnoses. Pain Res Manag J Can Pain Soc. 2014;19(4):179.
29. Natali I, Dewatripont M, Ginsburgh V, Goldman M, Legros P, Natali I, et al. Prescription Opioids and Economic Hardship in France, Working Papers ECARES. 2020.
30. Banerjee M, Bhaumik DJ, Ghosh AK. A comparative study of oral tramadol and ibuprofen in postoperative pain in operations of lower abdomen. J Indian Med Assoc. 2011;109(9):619–26.
31. April KT, Bisailon J, Welch V, Maxwell LJ, Jüni P, Rutjes AWS, et al. Tramadol for osteoarthritis. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
32. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of

- Long-Term Opioid Use — United States, 2006–2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2017 Mar 17 [cited 2020 Aug 6];66(10):265–9. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6610a1.htm>
33. Thiels CA, Habermann EB, Hooten WM, Jeffery MM. Chronic use of tramadol after acute pain episode: Cohort study. BMJ [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 6];365. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088782/>
 34. Aucun auteur répertorié. Le tramadol : un analgésique atypique. Rev Med Suisse. 2001;3(338).
 35. Spies PE, Hans Pot JLW, Willems RPJ, Bos JM, Kramers C. Interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors: Are doctors aware of potential risks in their prescription practice? Eur J Hosp Pharm [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Aug 6];24(2):124–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451445/>
 36. Makunts T, Andrew U, Atayee RS, Abagyan R. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. Sci Rep [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Aug 6];9(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48955-y>
 37. Devos C, Cordon A, Lefèvre M, Obyn C, Renard F, Bouckaert N, et al. Performance of the Belgian health system – report 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 7]. Available from: www.kce.fgov.be
 38. Aucun auteur répertorié. State of Health in the EU : Belgium Country Health Profile. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies [Internet]. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/888933593380>

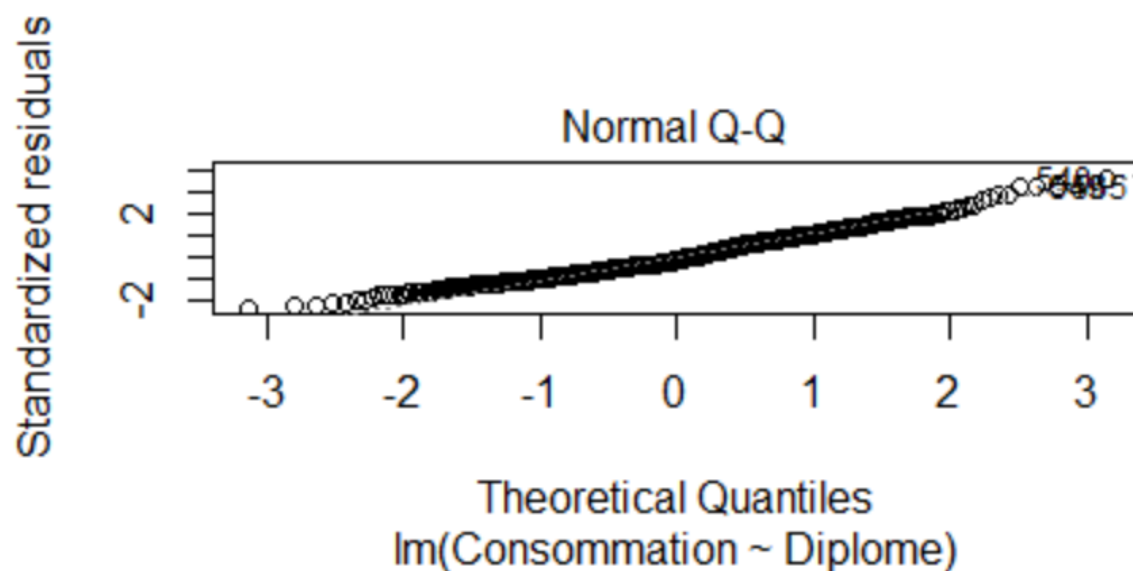
Annexe



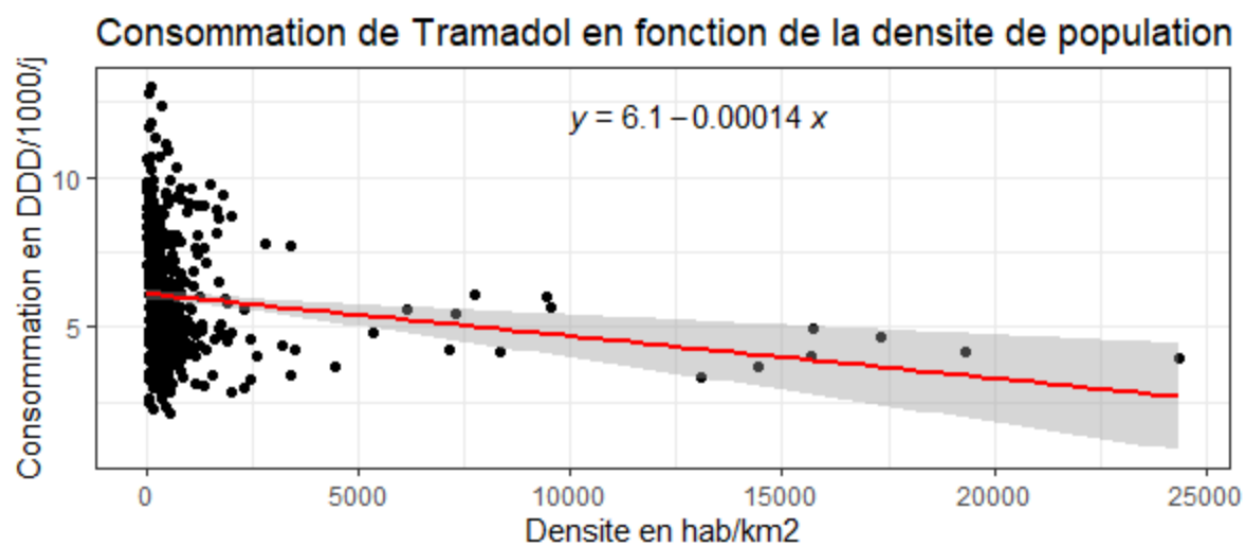
Graphique 11 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 et du taux de chômage.



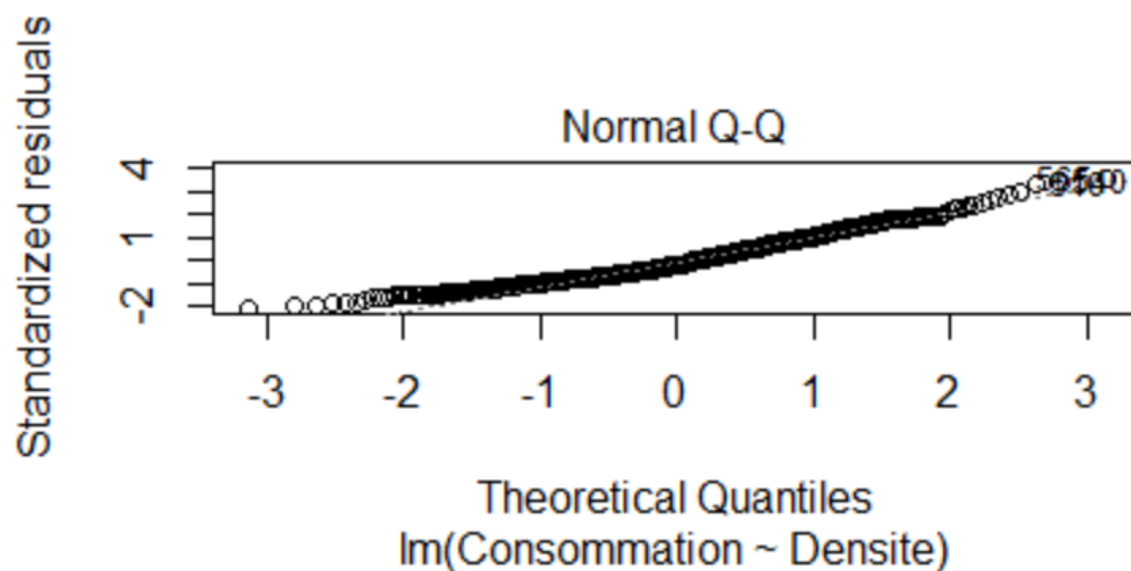
Graphique 12 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 en fonction du pourcentage de diplômés de l'enseignement supérieur.



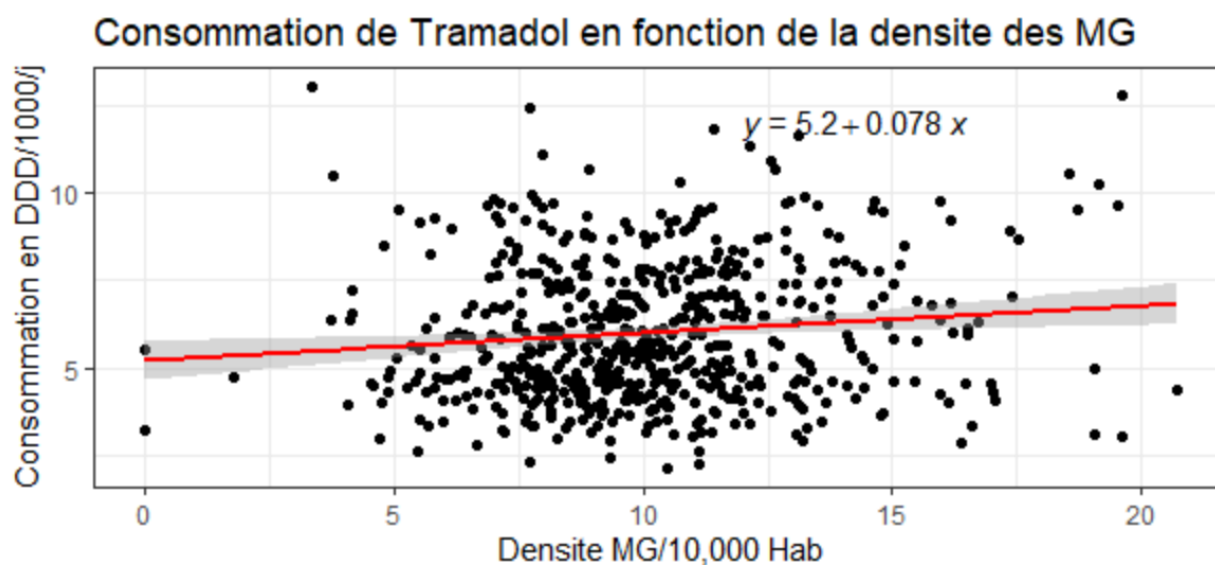
Graphique 13 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 et du pourcentage de diplômés de l'enseignement supérieur.



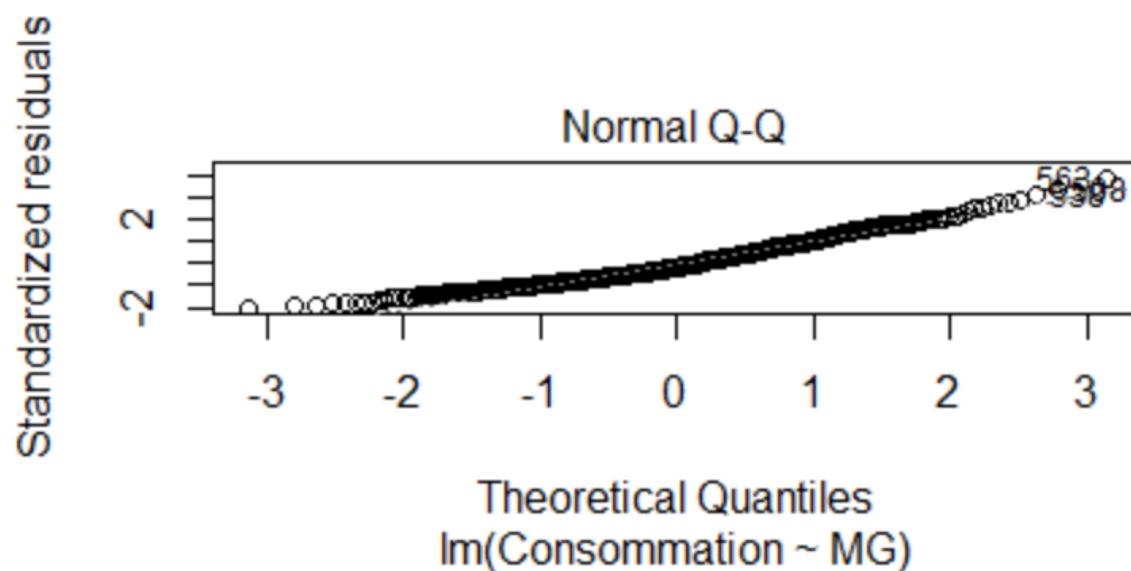
Graphique 14 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 en fonction de la densité de population.



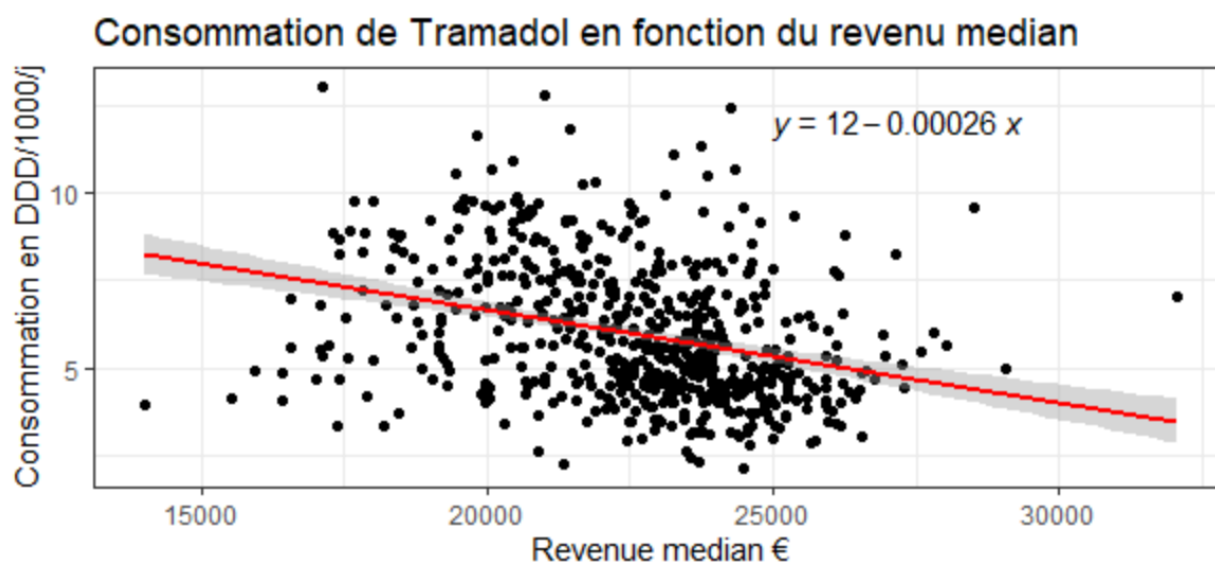
Graphique 15 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 et de la densité de population.



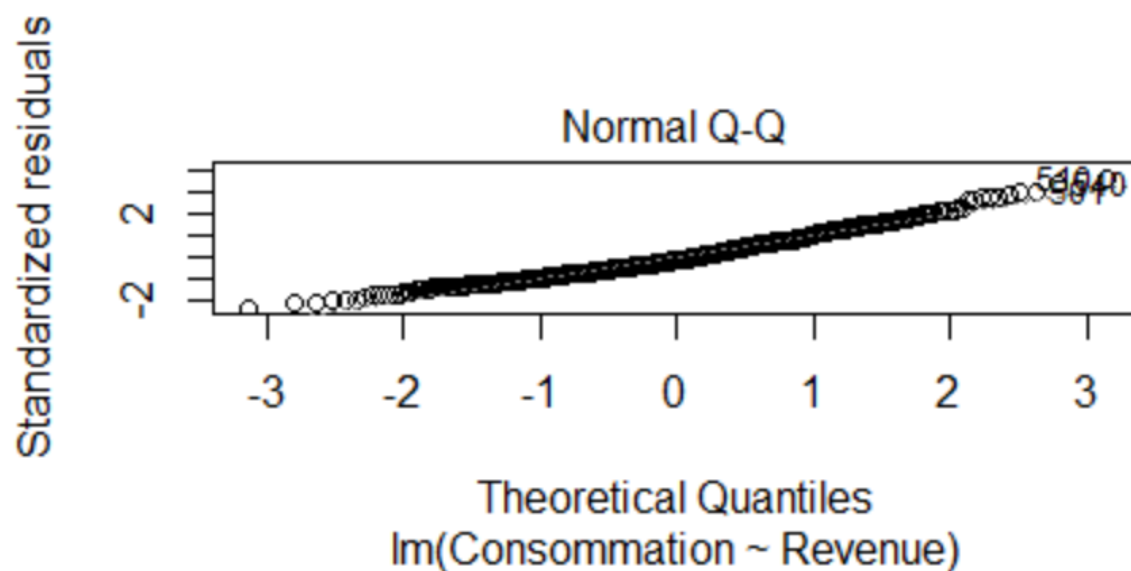
Graphique 16 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 en fonction de la densité des médecins généralistes.



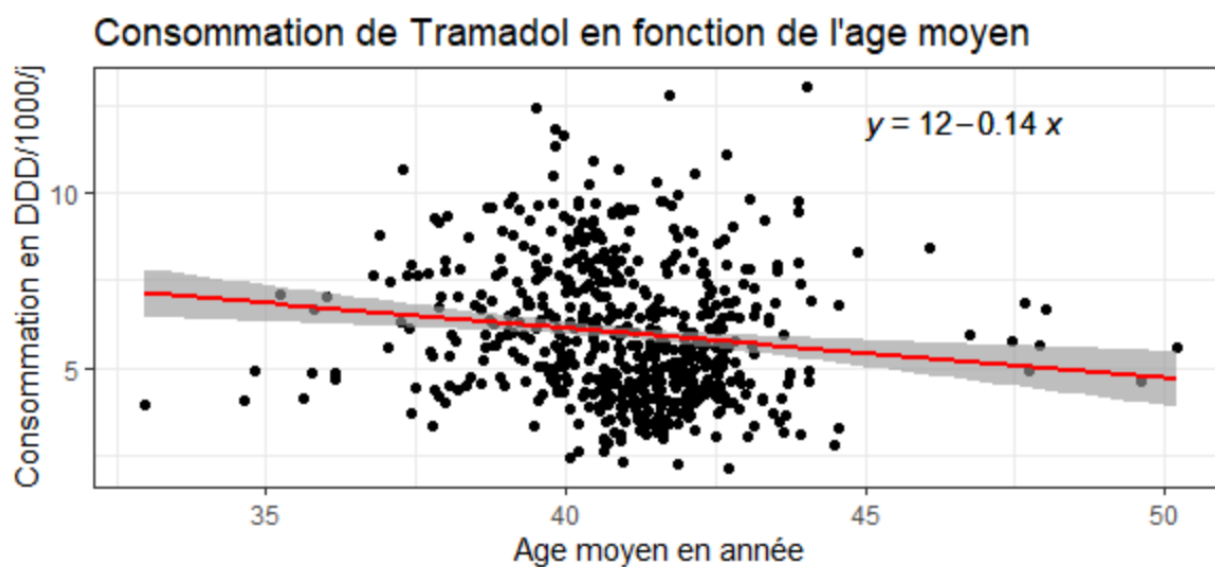
Graphique 17 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 et de la densité des médecins généralistes.



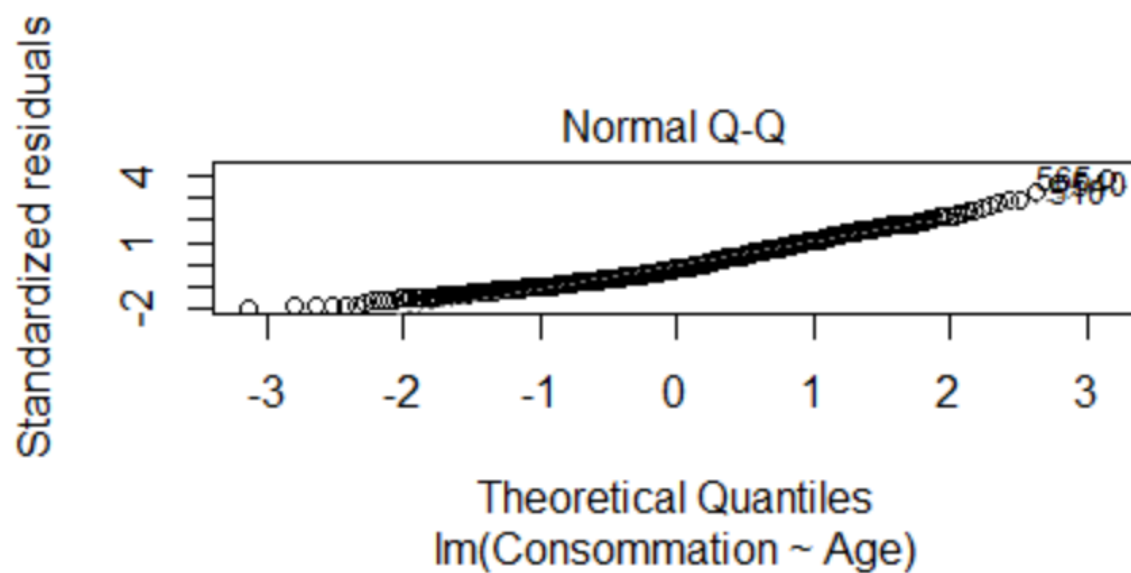
Graphique 18 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 en fonction du revenu médian.



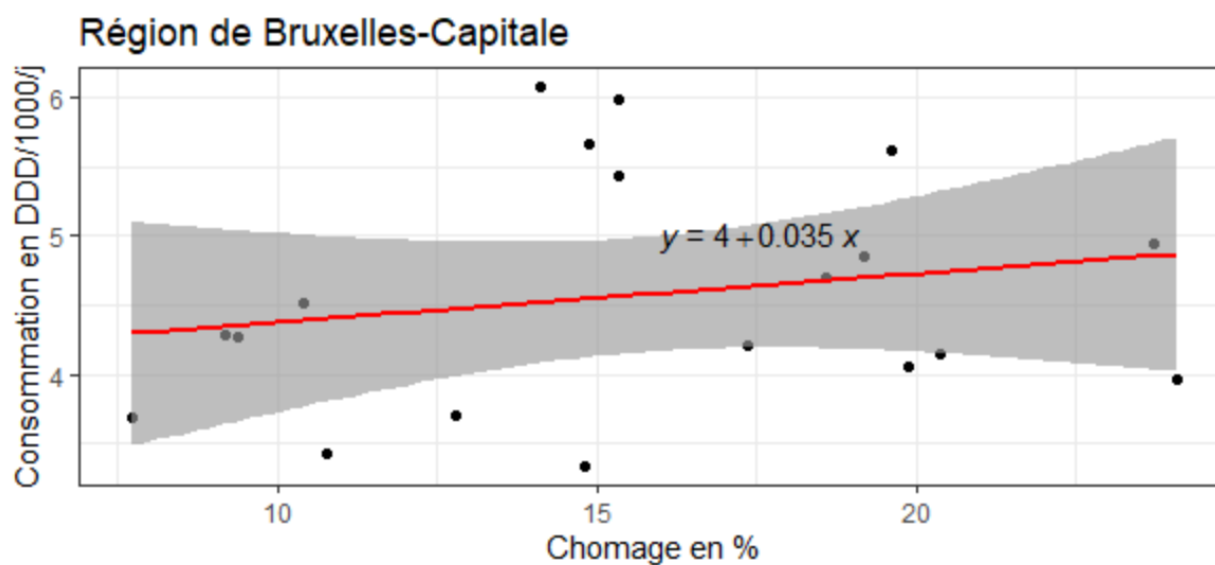
Graphique 19 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 et du revenu médian.



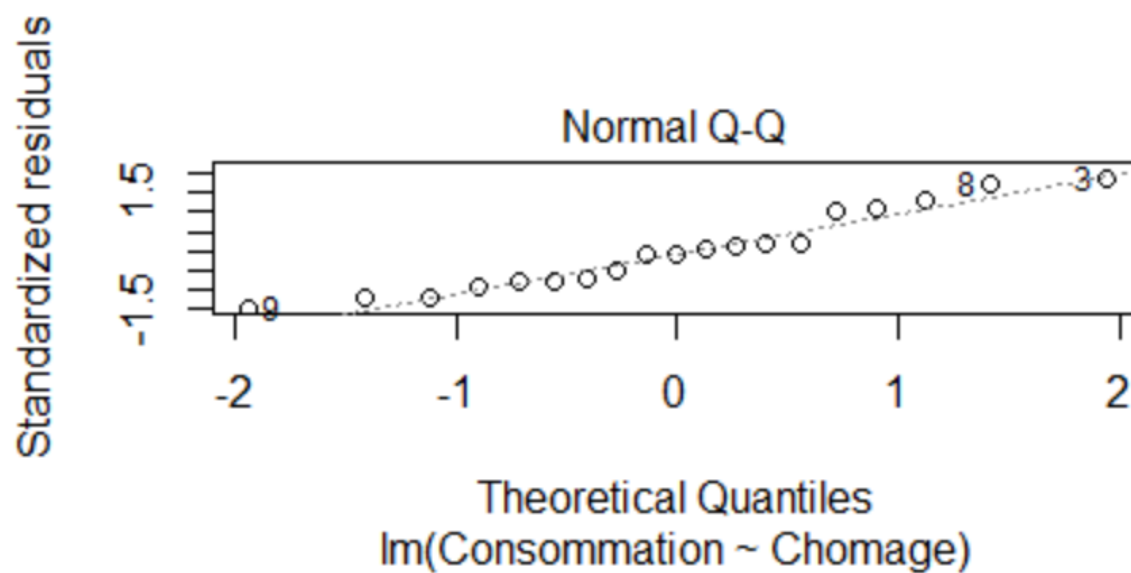
Graphique 20 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 en fonction de l'âge moyen.



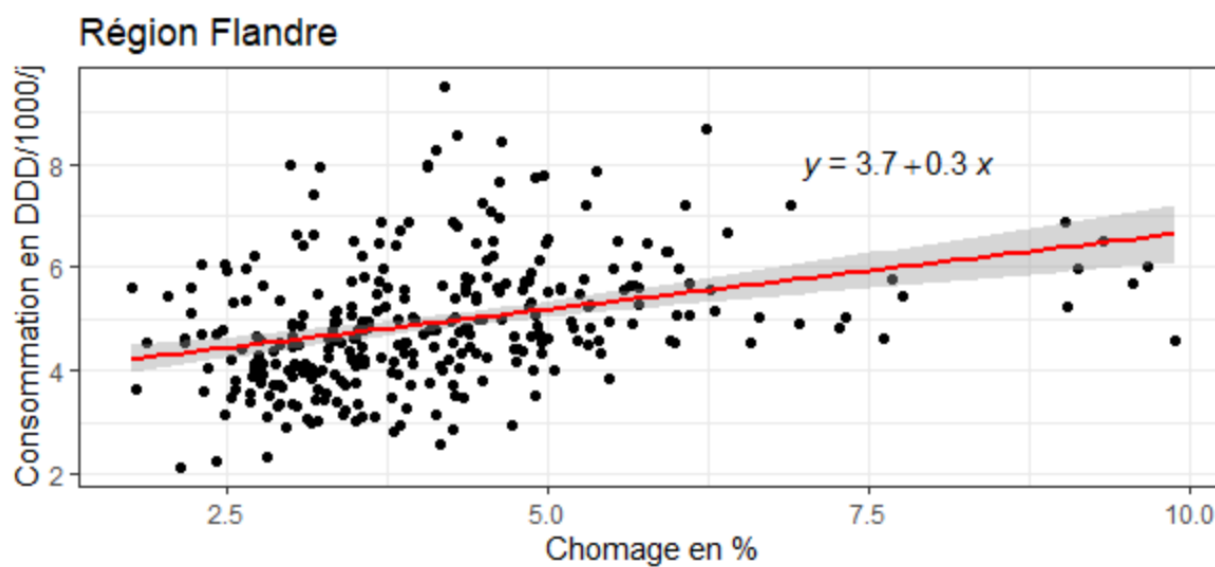
Graphique 21 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 et de l'âge moyen.



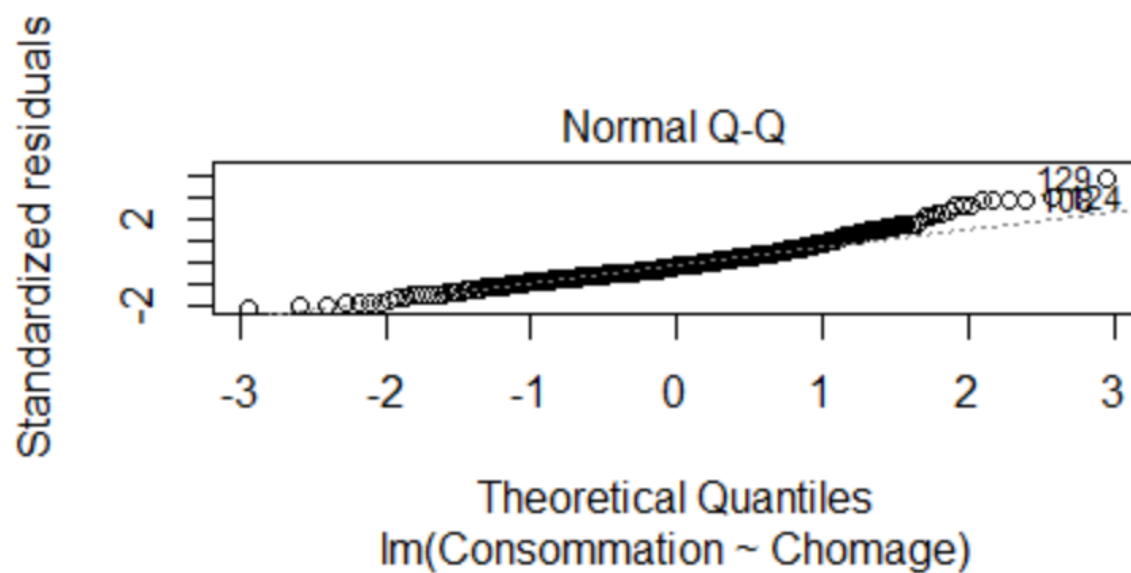
Graphique 22 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 des communes bruxelloises en fonction du taux de chômage.



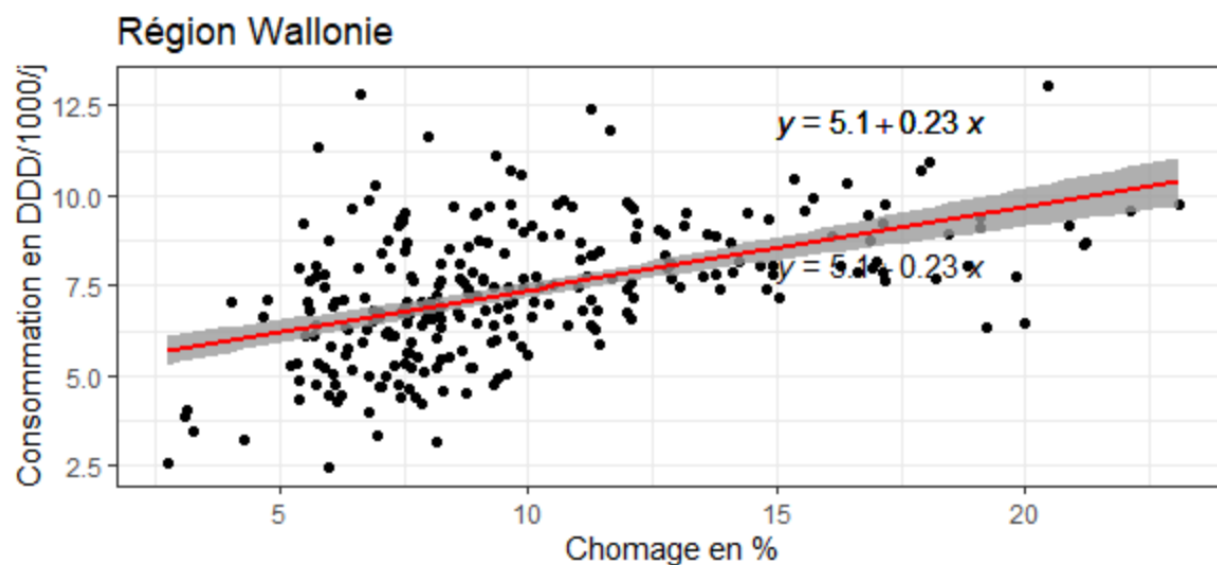
Graphique 23 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 des communes bruxelloises en fonction du taux de chômage.



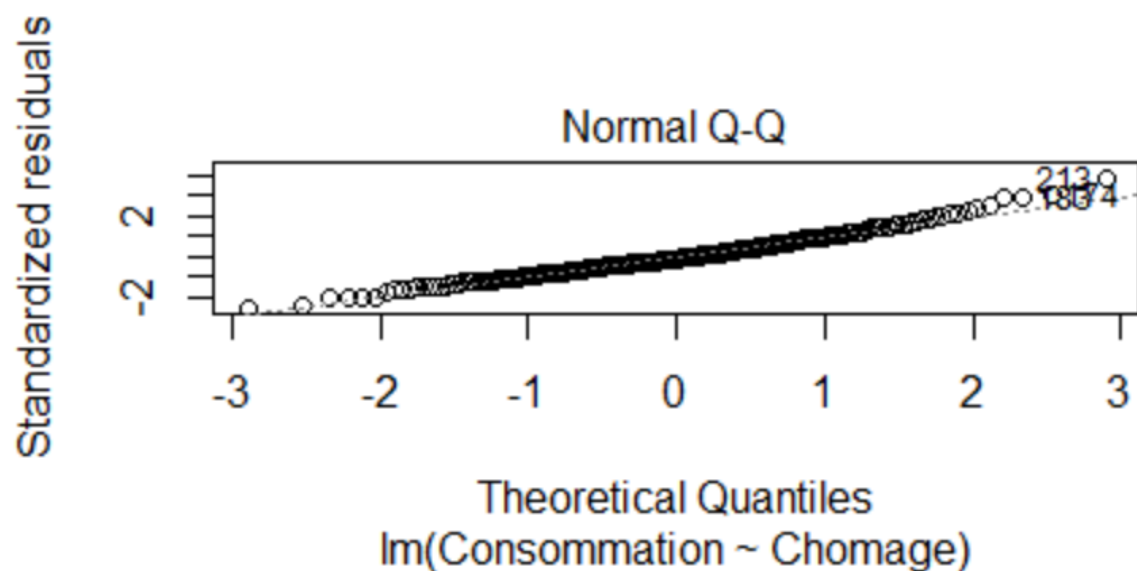
Graphique 24 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 des communes flamandes en fonction du taux de chômage.



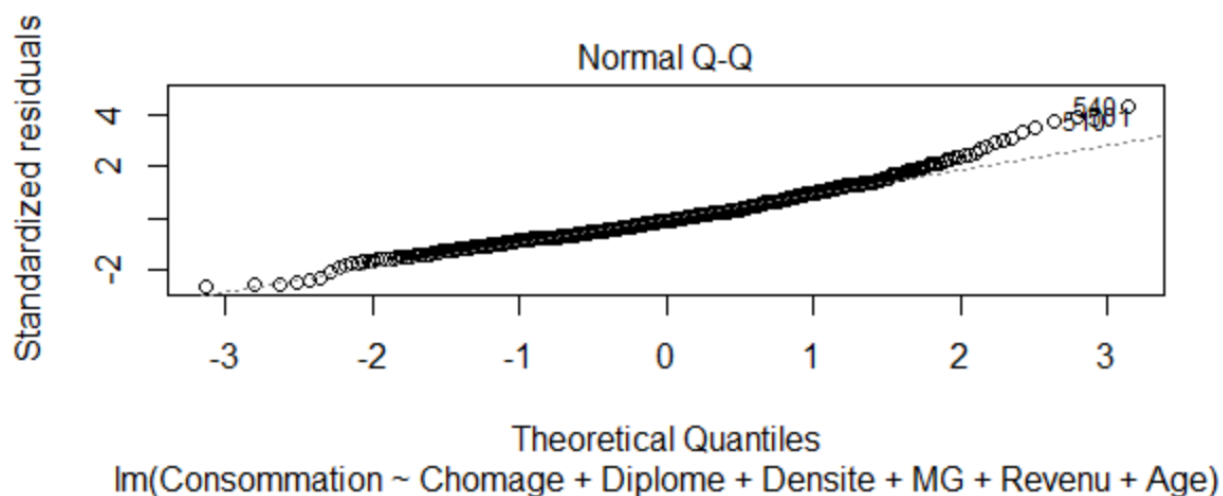
Graphique 25 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 des communes flamandes en fonction du taux de chômage.



Graphique 26 : Régression linéaire de la consommation de Tramadol de 2008-2018 des communes wallonnes en fonction du taux de chômage.



Graphique 27 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 des communes wallonnes en fonction du taux de chômage.



Graphique 27 : diagramme Quantile-Quantile des distributions de la consommation de Tramadol de 2008-2018 en fonction du taux de chômage, du pourcentage de diplômés de l'enseignement supérieur, de la densité de population, de la densité des médecins généralistes, du revenu médian et de l'âge moyen.

	Taux de chômage (%)	Diplôme du supérieur	Densité de population (hab/km2)	Densité des médecins généralistes (MG/10,000)	Revenu médian par déclaration (€)	Age moyen
Population	589	589	589	587	589	589
Niv. Signification α				0.05		
Erreur type	0.01556	0.01063	0.00003984	0.03001	0.00003401	0.04456
Y =	3.8 + 0.27x	7.9-0.079	5.8 – 0.00012x	5.9 + 0.077x	11.75 – 0.00026x	13 – 0.18x
Coefficient de détermination R²	0.3378	0.08589	0.01685	0.01113	0.09495	0.02745
P-value	<2e-16	3.95e-13	0.0016	0.0105	2.02e-14	5.34e-05

Tableau 8 : Résultats des régressions linéaires simples entre notre la consommation d’opioïde de 2011 (+2016 pour la densité de médecin généraliste) et chacune des six variables dites « prédictibles ».