

N° 28

Juin
2005

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes
C. Payen
C. Pulce
F. Testud
T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

EDITORIAL

Grossesses exposées en milieu de travail

Les risques des expositions toxiques chez la femme enceinte constituent légitimement une préoccupation majeure. Longtemps focalisée sur les thérapeutiques médicamenteuses, l'évaluation s'étend à d'autres expositions, notamment en milieu de travail. La Société Française de Médecine du Travail vient de publier ses recommandations (*Documents pour le Médecin du Travail, n°101, INRS, 2005*). Ce document qui vise à harmoniser les pratiques propose un ensemble de règles essentiellement basées sur une approche réglementaire du problème : étiquetage, phrases de risque, valeurs guide, coefficients de sécurité... Une dimension essentielle du problème fait cependant défaut : l'évaluation du risque lié à une exposition professionnelle pendant la grossesse relève avant tout d'une démarche médicale au cas par cas, reposant sur la situation propre à chaque femme (antécédents et pathologie intercurrente, contexte socioprofessionnel et psychologique...) et sur une expertise toxicologique approfondie : dangers réels des substances, évaluation individualisée du niveau d'exposition (avec chaque fois que possible recours à la biométrie), caractérisation du risque intégrant les relations dose/effet. Gérer une grossesse exposée est un acte médical qui ne peut se résumer à l'application de règles générales, quelle qu'en soit la pertinence scientifique ou réglementaire.

J. Descotes

Question-Réponse : Goitre nodulaire et utilisation d'un désinfectant iodé

Question

Je surveille une exploitation pratiquant l'élevage de bovins. Une salariée agricole de 50 ans a subi en 2004 une ablation de l'isthme et du lobe gauche de la thyroïde, sièges d'un goitre multinodulaire. Un traitement freinateur par 75 µg/jour de lévothyroxine a été institué devant la constatation de plusieurs petits nodules sur le lobe droit restant ; la T4 et la TSH sont stables. Pendant 15 ans, elle a utilisé un produit iodé pour désinfecter le pis de ses vaches après la traite. L'opération durait près de deux heures chaque jour ; elle était effectuée sans protection particulière. Peut-on mettre le goitre sur le compte de cette exposition ?

Réponse

Le produit incriminé est une spécialité vétérinaire liquide destinée à la prophylaxie des mammites des vaches laitières,

contenant 0,25 % d'iode sous forme de povidone iodée. La povidone iodée est également le principe actif de la Bétadine®, antiseptique largement utilisé en milieu de soins. L'absorption percutanée de la povidone iodée est très faible si la peau est saine ; elle est en revanche importante (de l'ordre de 10 % de la dose appliquée) sur peau lésée et sur les muqueuses. La toxicité chronique de l'iode est purement thyroïdienne. Initialement, l'excès d'iodures diminue la production de T3 et T4 en inhibant le transport actif de l'iode et les réactions d'iodation de la thyroglobuline (effet Wolff-Chaikoff) ; puis un échappement survient, avec reprise de l'hormonothérapie et maintien de l'euthyroïdie. Chez certains sujets susceptibles ou prédisposés, cette régulation est prise en défaut et/ou inadaptée : la surcharge iodée chronique (plus de 20 µg/kg

Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-Réponse : Goitre nodulaire et utilisation d'un désinfectant iodé	1-2
Acide valproïque : un tératogène bien particulier ?	2-3
Surdosage aigu par le paracétamol : une meilleure tolérance chez l'enfant	3
Association spironolactone et IEC : un risque d'hyperkaliémie à ne pas négliger	4
Fiche technique Tramadol	

par jour chez l'adulte) se traduit alors par une dysthyroïdie. Le plus souvent, il s'agit d'une élévation compensatrice de la TSH et d'un goitre hyperplasique, d'abord euthyroïdien puis avec hypothyroïdie. L'hyperthyroïdie ou une thyroïdite auto-immune s'observent surtout en cas de pathologie pré-existante : déficit iodé, goitre, maladie de Basedow... En revanche, la saturation iodée n'entraîne pas la formation de nodules thyroïdiens.

La surcharge iodée, purement biologique ou accompagnée d'une dysthyroïdie, est exceptionnelle en milieu de travail. Seulement quatre observations ont été signalées au cours des dernières décennies : aucune n'implique la povidone iodée. Une étude publiée en 2002 conduite chez 16 infirmières japonaises n'a montré aucun retentissement thyroïdien - clinique ni biologique - de l'utilisation quotidienne de povidone iodée pendant en moyenne neuf ans. Les saturations iodées décrites avec la povidone iodée sont exclusivement

iatrogènes : application répétée sur peau lésée (escarres, fistules, cavités), application prolongée chez le nourrisson dont la thyroïde capte l'iode trois à quatre fois plus intensément que celle de l'adulte.

En ce qui concerne cette salariée, il est très improbable que son exposition professionnelle soit à l'origine du goitre multinodulaire, pathologie très fréquente en relation avec des carences relatives en iode, dont la prévalence augmente avec l'âge et qui touche quatre femmes pour un homme (rôle des grossesses). Un goitre multinodulaire n'est pas le mode d'expression des dysthyroïdies iodées. De plus, en l'absence de dosage biométriologique (iodurie des 24 heures), la contamination systémique par l'iode reste hypothétique, même si les conditions de travail décrites sont évocatrices.

F. Testud

Acide valproïque: un tératogène bien particulier ?

La grossesse chez la femme épileptique est une situation à risque, notamment en raison d'une multiplication par 2 à 4 du taux de malformations par rapport à la population générale. Des troubles du développement psychomoteur sont aussi évoqués, surtout en cas de polythérapie. Si le rôle de la maladie n'est pas formellement exclu, il est admis que le traitement antiépileptique est un facteur de risque prépondérant de malformations, particulièrement en cas de polythérapie. L'acide valproïque pourrait constituer un facteur de risque particulier.

L'acide valproïque, tératogène identifié depuis les années 1980, est reconnu comme une cause d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), avec un risque de 1 à 3,5 % selon les études, soit 20 à 40 fois plus important que dans la population générale. Ceci ne doit pas faire oublier qu'il est aussi associé à une majoration du risque de malformations cardiaques ou génitales (hypospadias), d'anomalies des membres, de dysmorphie ou de fentes faciales. Plusieurs cas de cranio-synostose, notamment craniosténose métopique, ainsi que des hypoplasies pulmonaires, ont aussi été décrits. Une polythérapie avec l'acide valproïque constitue un facteur de risque bien identifié. Plusieurs études indiquent que le risque serait dose-dépendant et majoré pour des doses supérieures à 1000 mg/j.

Plusieurs études prospectives ou issues de registres de femmes épileptiques conduisent à s'interroger sur le rapport bénéfice risque de ce médicament chez les femmes enceintes ou en âge de procréer, car elles indiquent que le risque de malformation majeure associé à l'acide valproïque en monothérapie serait de l'ordre de 10 %, et donc 2 à 4 fois plus élevé qu'avec les autres antiépileptiques en monothérapie, notamment la carbamazépine. Parallèlement, d'autres études suggèrent que l'acide valproïque pourrait être spécifiquement associé à un retard

du développement psychomoteur ou de difficultés d'apprentissage chez des enfants d'âge scolaire. Certaines séries rapportent aussi la présence de manifestations compatibles avec un autisme et un modèle animal d'autisme obtenu après exposition in utero de rats à de l'acide valproïque a été récemment proposé. Une étude a estimé que le risque de récurrence de troubles du comportement après un premier enfant atteint était de l'ordre de 55 %, suggérant une prédisposition génétique. Une importante étude rétrospective récente apporte un éclairage complémentaire. Elle a évalué 249 enfants âgés de 6 à 16 ans et exposés in utero à divers antiépileptiques, dont 41 à l'acide valproïque en monothérapie. Après prise en compte de facteurs confondants potentiels, les résultats montrent une diminution significative du coefficient d'intelligence verbale chez les enfants exposés à l'acide valproïque par rapport à ceux exposés à d'autres antiépileptiques en monothérapie ou à des enfants non exposés. Des troubles de la mémoire plus fréquents sont aussi retrouvés chez ces enfants. En revanche, le score global de performance intellectuel n'était pas différent entre les groupes. Sur la base de plusieurs études indépendantes, il apparaît donc que l'acide valproïque pourrait être un tératogène structural et comportemental, sans exclure toutefois un effet prédisposant de certaines formes d'épilepsie plus volontiers traitées par cet antiépileptique.

Que proposer dès lors à ces patientes ?

Il faut se poser la question, au cas par cas, de la nécessité réelle du traitement et de sa nature. Si l'indication thérapeutique d'acide valproïque est impérative, l'idéal est une monothérapie, si possible à des doses inférieures à 1000 mg/j. Le recours à d'autres antiépileptiques, comme la carbamazépine ou la phénytoïne, peut se discuter selon le type d'épilepsie ou si

un enfant a été affecté par l'acide valproïque lors d'une grossesse précédente. Même s'il semble moins important, ces molécules restent cependant associées à un risque majoré de malformations. En revanche, une analyse par la *Cochrane Collaboration* des études disponibles suggère que le développement psychomoteur n'est probablement pas affecté chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine, à la phénytoïne ou au phénobarbital, en monothérapie.

La lamotrigine possède des indications identiques à celle de l'acide valproïque et pourrait être une alternative séduisante chez la femme en âge de procréer. En effet, cette molécule n'exerce pas d'effet tératogène chez la souris, le rat ou le lapin, à des doses jusqu'à 10 fois les doses thérapeutiques humaines, alors que l'acide valproïque est tératogène chez l'animal. De plus, une large étude prospective récente ne retrouve que 12 malformations majeures (2,9 %) parmi les 414 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse, soit une incidence peu différente de celle retrouvée dans la population générale. Alors que cette incidence reste équivalente dans le groupe exposé à la lamotrigine en polythérapie à l'exclusion de l'acide valproïque (5/182 soit 2,7 %), elle est fortement augmentée dans le groupe exposé à la lamotrigine en association avec l'acide valproïque (11/88 soit 12,5 %). Bien que cette étude ne soit pas comparative, elle va une nouvelle fois dans le sens d'un risque spécifique plus important de l'acide valproïque et indique une innocuité possible de la lamotrigine. On doit

naturellement rester prudent en raison d'un recul encore insuffisant et de l'absence de données d'évaluation à distance de la naissance. Il convient cependant de remarquer que le risque de troubles du développement psychomoteur avec l'acide valproïque est plus volontiers observé chez les enfants ayant par ailleurs un syndrome dysmorphique. L'absence de risque malformatif expérimental ou clinique actuellement démontré avec la lamotrigine plaide donc indirectement contre un risque spécifique à distance, mais ceci nécessitera naturellement d'être confirmé par des études appropriées. Si la lamotrigine est choisie chez une femme enceinte, il faudra prendre en compte les modifications de sa pharmacocinétique au cours de la grossesse avec le risque de sous-dosage et de récurrence de convulsions. Il peut donc être nécessaire d'augmenter la posologie de la lamotrigine au cours de la grossesse, au besoin en s'aidant d'un monitoring des concentrations plasmatiques, et de ne pas oublier de réajuster rapidement les doses après l'accouchement.

Si l'on ne dispose pas encore d'information suffisante sur les risques de l'acide valproïque dans la psychose maniaco-dépressive, nous pensons que les données précédentes doivent être extrapolées au valpromide et divalproate de sodium. Dans ce cas, un changement de traitement doit être proposé avant un projet de grossesse.

T. Vial

Surdosage aigu par le paracétamol : une meilleure tolérance chez l'enfant

La toxicité aiguë du paracétamol, dominée par le risque de nécrose hépatique, est en relation avec l'augmentation de production de métabolites fortement réactifs dont la neutralisation, assurée par le glutathion, est dépassée au-delà d'une certaine dose. La dose toxique chez l'enfant de moins de 10 ans a été difficile à appréhender et il lui a longtemps été extrapolé la dose de 150 mg/kg déterminée chez l'adulte. Il a fallu attendre deux publications (Mohler 2000 ; Caravati 2000) pour confirmer la meilleure tolérance déjà suspectée dans notre pratique courante. Ces publications font état de 2 études incluant respectivement 1019 et 1015 enfants de moins de 6-7 ans n'ayant pas eu de décontamination digestive et n'ayant présenté aucune cytololyse hépatique pour des doses ingérées de paracétamol \leq 200 mg/kg.

Cette meilleure tolérance est attribuée au ratio volume hépatique/masse corporelle inversement proportionnel à l'âge (4% à 1 an contre 2,4% à 18 ans). Plus ce ratio est élevé, plus les capacités métaboliques sont importantes avec, pour conséquence, des taux plasmatiques plus faibles pour une même dose ingérée rapportée au poids. Il est cependant nécessaire de rappeler que les nomogrammes définissant le risque hépatotoxique par rapport à la paracétamolémie ont été établis chez l'adulte. Ces taux plasmatiques plus faibles, pour

une dose identique rapportée au poids, ne permettent pas à eux seuls d'expliquer la meilleure tolérance du jeune enfant. En effet, l'augmentation du métabolisme peut avoir comme corollaire une augmentation de la production des métabolites toxiques. La meilleure tolérance est donc plus vraisemblablement en relation avec une diminution de la concentration des métabolites toxiques par unité fonctionnelle hépatique en raison du plus grand nombre de ces unités lié à l'importance du volume hépatique.

En pratique, les intoxications aiguës chez l'enfant de moins de 6 ans sont très souvent d'ordre accidentel avec principalement l'ingestion d'un soluté pédiatrique, attractif en raison de son goût sucré. La quantité de paracétamol disponible dans ces solutés pédiatriques ne permet généralement pas l'ingestion de plus de 200 mg/kg et ne justifie pas la réalisation du grand nombre de dosages effectués bien souvent de manière systématique. Il faut souligner que la réalisation d'une paracétamolémie nécessite une prise en charge hospitalière à l'origine de coût financier et émotionnel pour la famille.

C. Payen

Association spironolactone et IEC : un risque d'hyperkaliémie à ne pas négliger

L'étude RALES (*Randomised Aldactone Evaluation Study*), publiée en 1999, a démontré le bénéfice de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque sévère. Cet essai randomisé en double aveugle a évalué l'efficacité de faibles doses de spironolactone (25 mg/j) versus placebo, chez 1663 patients traités pour insuffisance cardiaque par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un diurétique de l'anse. Une créatininémie supérieure à 220 $\mu\text{mol/L}$ et une kaliémie supérieure à 5 mmol/L étaient des critères d'exclusion. Une surveillance étroite de la kaliémie et de la créatininémie a été réalisée pendant une période de suivi moyenne de 24 mois. En fonction de cette surveillance, la posologie de spironolactone était augmentée à 50 mg, maintenue à 25 mg ou diminuée à 12,5 mg/j. La dose moyenne était de 26 mg/j. Une réduction de 30 % des taux de mortalité et morbidité cardiaques a été mise en évidence chez les patients traités par spironolactone par rapport au groupe placebo.

Suite à cet essai, l'utilisation de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque s'est accrue. Ceci s'est accompagné de plusieurs publications rappelant le risque d'hyperkaliémie sévère, parfois fatale, dans le cadre de cette association.

Une étude canadienne (Juurink, NEJM 2004) a évalué l'évolution des prescriptions de spironolactone et des hospitalisations pour hyperkaliémie entre 1994 et 2001. Chez les insuffisants cardiaques traités par IEC, le taux de prescription de spironolactone, stable entre 1994 et 1999, a été multiplié par 5 entre 1999 et 2001. Au cours de ces mêmes périodes, le taux d'hospitalisation pour hyperkaliémie est passé de 4/1000 à 11/1000, et la mortalité associée à ces hospitalisations de 0,7 à 2/1000, alors que le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et le taux de mortalité n'ont pas diminué de façon significative.

Une série de 44 patients (Wrengen, BMJ 2003), insuffisants cardiaques traités par spironolactone associée à un IEC ou à un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA) et hospitalisés en raison d'une hyperkaliémie sévère ($> 6 \text{ mmol/l}$), retrouve une posologie moyenne de spironolactone de 88 mg/j, la présence d'un diabète de type II dans 80 % des cas, une diminution systématique de la clairance de la créatinine et une créatininémie moyenne de 294 $\mu\text{mol/L}$.

Le suivi de 125 patients (Svensson, J Card Fail 2004), insuffisants cardiaques traités par spironolactone sur une période moyenne d'un an, a évalué la fréquence des hyperkaliémies ($> 5 \text{ mmol/L}$) à 36 % et retrouvé une augmentation de plus de 20 % de la créatininémie chez 55 %

des patients. 86 % de ces patients recevaient une co-prescription d'IEC ou d'ARA. Les facteurs de risque étaient un âge élevé et la sévérité de l'insuffisance cardiaque, mais le rôle de la posologie de spironolactone, possiblement liée au degré de l'insuffisance cardiaque, n'a pas été considéré.

En pratique courante, ces données soulignent le **risque élevé d'hyperkaliémie chez les patients insuffisants cardiaques traités par spironolactone en association avec un IEC (ou ARA)**. Les facteurs de risques identifiés sont l'âge, la présence d'une insuffisance rénale ou d'un diabète, et la posologie quotidienne de spironolactone. L'importance de ce risque n'a pas été mis en évidence dans l'étude RALES en raison des critères stricts de sélection (en particulier, exclusion des patients présentant une altération significative de la fonction rénale et/ou une hyperkaliémie), d'une adaptation de la posologie quotidienne de spironolactone sans dépasser 50 mg/j et d'une surveillance biologique rapprochée. Il est important de rappeler que l'extrapolation des résultats d'un essai clinique, tant en terme de risque que de bénéfice, ne peut se faire que si la population traitée "dans la vraie vie" répond aux mêmes caractéristiques que la population étudiée. Il faut donc souligner que l'adjonction de spironolactone à un traitement IEC (ou ARA) n'est préconisée que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III et IV, chez des patients recevant un diurétique de l'anse à dose efficace. L'association de spironolactone à un IEC (ou à un ARA) impose de vérifier que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l et la créatininémie inférieure à 220 $\mu\text{mol/l}$. La posologie initiale ne doit pas dépasser 25 mg/j et ne sera augmentée à 50 mg/j qu'en cas de rétention hydrosodée sous réserve d'un maintien d'une kaliémie inférieure à 5 mmol/l. Un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie doit être effectué une semaine après le début du traitement (ou l'augmentation des doses), puis à 4 semaines, puis toutes les 4 semaines pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année, et enfin tous les 6 mois, afin d'apprécier la nécessité de réduire la posologie ou d'arrêter la spironolactone. Le rythme de cette surveillance biologique doit aussi être adapté à tout événement intercurrent susceptible de modifier la fonction rénale. L'arrivée de l'été ne doit pas faire oublier le risque de la canicule, facteur de déshydratation...

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

N. Bernard

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°28, Juin 2005

Fiche Technique de
Pharmaco-Toxicovigilance

Tramadol

Le tramadol est un analgésique d'action centrale. Agoniste opioïde faible, il possède une affinité sélective pour les récepteurs μ et une faible affinité pour les récepteurs K et δ . Son affinité pour les récepteurs μ est 10 fois moindre que celle de la codéine et 6000 fois moindre que celle de la morphine. L'action analgésique du tramadol résulterait d'une synergie entre cette faible activité opioïde et une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline permettant de moduler la transmission nociceptive au niveau du système nerveux central. Dépourvu du noyau morphinane, le tramadol n'est pas détecté par les tests urinaires recherchant les opiacés.

Le chlorhydrate de tramadol est disponible en France (liste I) depuis 1997 sous forme injectable et orale. Il est actuellement largement prescrit dans le traitement des douleurs chroniques et des douleurs post-opératoires. Sa posologie journalière doit être adaptée à la réponse analgésique attendue et ne doit pas dépasser 400 mg pour les formes orales et 600 mg pour les formes injectables. De nouvelles formes pharmaceutiques associant le chlorhydrate de tramadol au paracétamol (Ixprim°, Zaldiar°) ont été plus récemment commercialisées, banalisant d'autant son utilisation. En 2005, on compte 44 spécialités à base de tramadol sur le marché français !

Pharmacocinétique

Après administration orale, le tramadol est absorbé à plus de 90 %. Le pic sérique après ingestion de 100 mg est atteint en 2 heures pour la forme à libération immédiate et en 5 heures pour la forme à libération prolongée ; il est respectivement de 400 et 141 ng/ml. La demi-vie d'élimination est de 5 à 7 heures chez le volontaire sain, augmentée chez l'insuffisant rénal ou hépatique, justifiant l'espacement des prises. Plus de 90 % du tramadol sont métabolisés, surtout au niveau du foie. Les 2 principaux métabolites M1 (O-désméthyl-tramadol) et M2 (mono-N-désméthyl-tramadol) sont issus respectivement d'une O-déméthylation assurée par le CYP2D6 et d'une N-déméthylation assurée par le CYP3A4. Le dérivé M1, plus actif que la molécule mère, possède une demi-vie équivalente à cette dernière. La variabilité de sa synthèse, dépendante du CYP2D6 soumis à un polymorphisme génétique, pourrait expliquer des différences d'activité analgésique inter-individuelles.

Intoxication aiguë

La symptomatologie des intoxications aiguës relève plus de l'action inhibitrice sur la recapture des monoamines que de l'effet agoniste opioïde. Une publication américaine de 87 cas d'intoxication isolée par le tramadol mentionne une somnolence (30 % des cas), des nausées ou vomissements (20 %), une tachycardie (13%), une agitation (10 %), des convulsions (8 %) et une hypertension (5 %). Plusieurs cas d'intoxication modérée faisaient évoquer un syndrome sérotoninergique a minima, alors qu'un coma ou une dépression respiratoire n'ont été rapportés que chez 5 et 2 patients. L'évaluation de 70 intoxications volontaires rapportées au CAP de Lyon sur une période de 3 ans tend à confirmer ces données avec des convulsions dans 10 % des cas, parfois pour des doses faibles (dès 1 gramme) ; seuls 2 patients ont présenté un coma profond ou une détresse respiratoire. Chez l'enfant de moins de 6 ans, aucun symptôme n'est apparu en dessous de 10 mg/kg. Une publication rapporte le cas d'un nourrisson de 6 mois ayant présenté des convulsions, une dépression respiratoire et un coma après l'administration accidentelle d'un suppositoire dosé à 100 mg. Les symptômes surviennent généralement dans les 4 heures suivant l'intoxication, mais des convulsions retardées ont été rapportées. Cela justifie une surveillance hospitalière d'au moins 12 heures, a fortiori lors d'intoxications impliquant des formes à libération prolongée. Le traitement est principalement symptomatique. En cas de sédation marquée et/ou de coma, l'administration de naloxone doit rester prudente car son utilisation est mal validée et son efficacité inconstante avec notamment un cas rapporté de convulsions. Bien que d'interprétation délicate, la survenue de cet épisode doit être confrontée aux données animales mentionnant une majoration des convulsions après administration de naloxone chez la souris intoxiquée au tramadol.

Effets indésirables et sécurité d'emploi

L'ensemble des résultats des études cliniques pré- ou post AMM concernant plus de 21000 patients révèle que les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, vertiges, somnolence, fatigue, hypersudation, vomissements et sécheresse buccale. Tous ces effets sont dose-dépendants. Une étude évaluant leur fréquence au sein de 4 groupes recevant soit un placebo, soit du tramadol à raison de 100, 200 ou 400 mg/j a

retrouvé respectivement 5, 13, 18 et 35 % de nausées ; 3, 10, 15 et 25 % de vertiges ; 1, 5, 12 et 31 % de vomissements ; 1, 9, 6 et 13 % de somnolence. Lors d'une administration prolongée chez des patients souffrant de douleurs cancéreuses, les effets indésirables se sont manifestés principalement au cours des 2 premiers mois de traitement et leur fréquence a diminué au cours du temps. A l'exception d'une hypotension fréquente lors de l'administration parentérale, aucune différence significative n'a été observée quant à l'incidence des effets indésirables après administration orale ou parentérale de tramadol au cours de 2 études portant sur 2520 et 4418 patients.

Le risque de dépression respiratoire est faible avec le tramadol. Cependant, une étude menée en post chirurgie chez 30 patients retrouve une diminution statistiquement significative de la fréquence respiratoire (en moyenne de 7,7) pour une dose de 2 mg/kg. Cette réduction de la fréquence respiratoire, moins importante que celle observée avec l'administration de 0,145 mg/kg de morphine, ne s'est accompagnée d'aucune modification significative de la gazométrie.

Si la plupart de ces effets indésirables peut être expliquée par les propriétés opoïdes du tramadol, d'autres pourraient relever de son action monoaminergique. En effet, des convulsions ont été rapportées à dose thérapeutique ainsi que des syndromes sérotoninergiques lors de la co-prescription avec des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Pour les convulsions, la responsabilité du tramadol est controversée en l'absence de facteurs de risque particuliers (épilepsie, troubles métaboliques, co-prescription abaissant le seuil épiléptogène). Cependant une étude conduite au sein d'une unité de prise en charge des convulsions inaugurales de l'adulte, mentionne le tramadol au premier rang des facteurs identifiés en cas de convulsions isolées à bilan étiologique négatif. Quelques rares cas d'hallucinations ou de confusion, ainsi que des troubles de la miction (dysurie, rétention urinaire) ont été rapportés.

Enfin, des réactions anaphylactoïdes ont été décrites parfois dès la première prise, notamment chez des patients ayant présenté une telle réaction avec la codéine. Elles sont probablement en rapport avec une histaminolibération directe.

Outre les habituelles restrictions d'associations médicamenteuses communes aux opiacés, l'association du tramadol à un IMAO, sélectif ou non, est formellement contre-indiquée en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Ce risque impose la prudence quant à l'association du tramadol à certains autres antidépresseurs sérotoninergiques (IRS et venlafaxine), en particulier chez le sujet âgé. La carbamazépine peut réduire l'effet analgésique du tramadol en diminuant ses concentrations plasmatiques.

Pharmacodépendance

Les études expérimentales (auto-administration, discrimination, sevrage) montrent que le tramadol est à l'origine de

dépendance psychique chez l'animal. Il entraînerait en outre une dépendance physique, faible à modérée. Chez l'Homme, les études de dépendance physique ont souligné son incapacité à se substituer aux opiacés, d'où la conclusion d'un faible potentiel d'abus et de dépendance. Sa mise sur le marché n'a donc pas motivée les restrictions d'utilisation liées au statut de stupéfiant, mais a été assortie d'une surveillance des mésusages éventuels. Aux USA, le taux d'abus est estimé à moins de 1 pour 100.000 patients. La grande majorité des cas (97 %) concernait des patients ayant des antécédents d'abus de substances (spécialement des opiacés). En 1996, un bilan britannique rapportait une incidence plus élevée, de l'ordre d'un cas de dépendance ou de syndrome de sevrage pour 6000 patients exposés. La durée moyenne du traitement avant leur apparition était de 3 mois (10-409 jours). 85 % d'entre eux étaient traités par des posologies conformes aux recommandations et 94 % n'avaient pas d'antécédent d'addiction en particulier aux opiacés. En 2002, le tramadol était la 3^{ème} substance la plus souvent impliquée dans des notifications de sevrage médicamenteux au Royaume Uni. En France, le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dispose de différents outils permettant d'identifier l'abus de médicaments et les cas de dépendance. Le tramadol est cité dans l'enquête OPPIDUM (*Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse*) pour la première fois en 1999 et dans l'enquête OSIAP (recueil d'ordonnances falsifiées présentées en officine) dès 2000, mais cependant bien moins souvent que la plupart des autres opiacés ou de certaines benzodiazépines. Des publications isolées et les notifications spontanées aux CEIP et/ou aux centres régionaux de pharmacovigilance confirment un risque réel de dépendance et de toxicomanie au tramadol. Des prescriptions à but antalgique, initialement à dose thérapeutique, ont donné lieu à une augmentation progressive des doses (parfois jusqu'à 1500 mg/j), dictée par la recherche d'un état de bien-être. Ces toxicomanies sont parfois mises en évidence lors de la survenue de convulsions. A l'arrêt brutal du tramadol, même aux doses recommandées, un risque de sevrage est possible surtout si le traitement a été prolongé. Ce syndrome de sevrage se manifeste principalement par des perturbations neuro-dystoniques, mais des manifestations plus marquées, retrouvées lors d'un sevrage opiacé typique (douleurs diffuses, agitation, frissons, bâillements, tachycardie, augmentation de la pression artérielle...), ont été rapportés.

A. Boucher, C. Payen, T. Vial

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox