UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 83

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

24 JUIN 2003

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

par

Hubert PICARD

Le 23 juin 2003

Intoxication aiguë par chlorhydrate de tramadol : à propos de quatre cas

Examinateurs de la thèse :

M. LAMBERT	Professeur		Président
M. ROYER	Professeur	}	
M. PITTI	Professeur	}	Juges
M. STREIFF	Docteur en Médecine	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 216575 2

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2003

N°

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

24 JUIN 2003

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

par

Hubert PICARD

Le 23 juin 2003

Intoxication aiguë par chlorhydrate de tramadol : à propos de quatre cas

Examinateurs de la thèse :

M. LAMBERT	Professeur		Président
M. ROYER	Professeur	}	
M. PITTI	Professeur	}	Juges
M. STREIFF	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs
du 1er Cycle : **Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle : **Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle : **Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire : **Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

esseur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS

Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1re sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)***

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

sseur Norman SHUMWAY (1972)
rsité de Stanford, Californie (U.S.A)
sseur Paul MICHIELSEN (1979)
rsité Catholique, Louvain (Belgique)
sseur Charles A. BERRY (1982)
e de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
sseur Pierre-Marie GALETTI (1982)
n University, Providence (U.S.A)
sseur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
achusetts Institute of Technology (U.S.A)
sseur Mildred T. STAHLMAN (1982)
erbilt University, Nashville (U.S.A)
sseur Harry J. BUNCKE (1989)
rsité de Californie, San Francisco (U.S.A)
sseur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
t d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
sseur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
rsité de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Henri LAMBERT

Professeur de réanimation médicale

Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury.

Pour l'étendue de vos connaissances et votre conception de la pédagogie, qu'il nous soit permis de vous témoigner l'expression de nos remerciements les plus sincères et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur René Jean ROYER

Professeur émérite de Pharmacologie fondamentale et Pharmacologie clinique

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques

Pour avoir participé au jury de cette thèse.

Permettez nous de vous témoignez toute notre gratitude

A Notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Raphaël PITTI

Professeur du Val de Grace en oxyologie

Vous avez eu l'amabilité de bien vouloir participé au jury de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Raphaël STREIFF

Pour avoir si spontanément accepté de diriger ce travail et pour les conseils que vous m'avez apportés tout au long de son élaboration.

Pour votre acceuil bienveillant.

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Christophe ROTHMANN

Pour votre disponibilité et votre pertinence, je vous adresse mes sincères remerciements.

A Amélie.

Pour elle.

Pour faire briller mes rêves.

A Eliott et Eléonore.

Pour leur joie de vivre et leur essence spirituelle.

A mes parents.

Pour leur soutien, leur confiance et leur humilité.

A mes sœurs Laure et Anne-Flore.

Pour leur affection.

A mes beaux parents.

Pour leur soutien chaleureux.

A mes beaux frères Gérard-Paul et Stèphane.

Pour la patience dont ils font preuve avec mes sœurs.

A Isabelle et à mes beaux frères Stéphane et Guillaume.

Pour la gentillesse avec laquelle ils m'ont aidé dans la réalisation informatique.

A Bertrand, Julia, Antoine, Nicolas et Alexandre.

Pour leur amitié.

A Manu.

Pour son humour.

A Arthemus.

Pour sa présence et son expréssivité.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION 19

2. DEFINITION DE LA DOULEUR 20

2.1. STRUCTURES ANATOMIQUES 20

2.1.1. Les nocicepteurs périphériques 20

2.1.1.1. Les récepteurs cutanés 20

2.1.1.2. Les récepteurs viscéraux 21

2.1.2. Au niveau médullaire 21

2.1.2.1. Les terminaisons des fibres afférentes 21

2.1.2.2. La première synapse 21

2.1.2.3. Les neurones spinaux de la nociception 21

2.1.2.4. Les connections permettant l'interaction des neurones spinaux avec d'autres systèmes 22

2.1.3. Les structures supraspinales 23

2.1.3.1. Les voies ascendantes 23

2.1.3.2. Les projections supra médullaires 23

2.1.4. Les systèmes de modulation 24

2.1.4.1. Plasticité de la sensation douloureuse 24

2.1.4.2. Contrôles inhibiteurs 24

2.2. LES DIFFERENTS MECANISMES DE LA DOULEUR : 26

2.2.1. La composante nociceptive 26

2.2.2. La composante neurogène 26

2.2.3. La composante psychogène 27

2.3. CHRONICITE DE LA DOULEUR 29

2.4. LES MOYENS DE DEFENSE 30

2.4.1. Défense intrinsèque 30

2.4.2. Moyens thérapeutiques 31

2.4.2.1. Les diverses classes médicamenteuses 31

2.4.2.1.1. Les antalgiques antipyrétiques 31

2.4.2.1.2. Les antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires 32

2.4.2.1.3. Le néfopam (ACUPAN®) 33

2.4.2.1.4. Les antalgiques morphiniques faibles 33
2.4.2.1.5. Les antalgiques mixtes 34
2.4.2.1.6. Les antalgiques morphiniques forts 35
2.4.2.1.7. Les antidépresseurs 35
2.4.2.1.8. Les autres médicaments psychotropes 36
2.4.2.1.9. Les antalgiques à fonction trophique 36
2.4.2.2. Les autres moyens antalgiques 38
2.4.2.2.1. L'approche psychothérapique 38
2.4.2.2.2. La physiothérapie 39
2.4.2.2.3. Les autres thérapies alternatives 39
2.4.3. Stratégie thérapeutique 40
2.4.3.1. Les analgésiques de niveau 1 (douleur de faible intensité) 41
2.4.3.2. Les analgésiques de niveau 2 : les opioïdes faibles (douleur d'intensité modérée) 41
2.4.3.3. Les analgésiques de niveau 3 : les opioïdes forts (douleur sévère) 41
3. LE CHLORHYDRATE DE TRAMADOL 42
3.1. ORIGINE 42
3.2. DONNEES PHARMACOLOGIQUES 42
3.2.1. Structure chimique 42
3.2.2. Pharmacocinétique 43
3.2.2.1. Absorption 43
3.2.2.2. Distribution 44
3.2.2.3. Métabolisme 44
3.2.2.4. Elimination 45
3.2.2.5. Cas particuliers 46
3.2.3. Pharmacodynamie 47
3.3. INDICATIONS ET POSOLOGIES 50
3.4. FORMES DISPONIBLES 51
3.5. EFFETS INDESIRABLES 54
3.5.1. Tolérance et sécurité 54
3.5.2. Effets respiratoires 55
3.5.3. Effets cardio-vasculaires 55
3.5.4. Effets sur le système nerveux central 56

3.5.5. Effets collatéraux et dépendance *57*
3.6. CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 58
3.6.1. Contre-indications *58*
3.6.2. Interactions médicamenteuses *59*
3.7. LE TRAMADOL A DOSES TOXIQUES 60
3.7.1. Doses toxiques : *60*
3.7.2. Toxicodynamie *60*
3.7.3. Toxico cinétique *61*
3.7.4. Revue de la littérature *62*
3.7.5. Les syndromes toxiques liés aux neuromédiateurs impliqués dans le mode d'action du tramadol *65*
3.7.5.1. Le syndrome opiacé 65
3.7.5.2. Le syndrome sérotoninergique 66
3.7.5.2.1. Circonstances d'apparition 67
3.7.5.2.2. La sérotonine 67
3.7.5.2.2.1. Métabolisme 67
3.7.5.2.2.2. Les récepteurs 69
3.7.5.2.2.3. Les effets périphériques 70
3.7.5.2.2.4. Effets centraux 72
3.7.5.2.3. Physiopathologie 73
3.7.5.2.4. Clinique 73
3.7.5.2.5. Traitement 75
3.7.5.3. Le syndrome adrénergique 75
4. OBSERVATIONS 80
4.1. DOSAGE DU TRAMADOL ET SCREENING TOXICOLOGIQUE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (CLHP) AVEC DETECTEUR A BARRETTE DE DIODES 80
4.2. PRESENTATION DES CAS CLINIQUES 83
4.2.1. Cas clinique n°1 ..... *83*
4.2.2. Cas clinique n°2 ..... *85*
4.2.3. Cas clinique n°3 ..... *87*
4.2.4. Cas clinique n°4 ..... *89*
5. DISCUSSION 91

5.1. INTERET DE CES QUATRE OBSERVATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE 91
5.2. LIMITES DE L'INTERPRETATION CLINIQUE DE CES OBSERVATIONS 94
5.3. QUELLE PRISE EN CHARGE POUR L'INTOXICATION AIGUË PAR TRAMADOL ? 95
5.3.1. Traitement toxicodynamique 95
5.3.1.1. Traitement symptomatique 95
5.3.1.2. Intérêt de la naloxone 96
5.3.2. Traitement toxico cinétique 97
5.3.2.1. Place des méthodes de décontamination digestive 97
5.3.2.2. Place des méthodes d'épuration 98
6. CONCLUSION 99
BIBLIOGRAPHIE 100

1. Introduction

Le chlorhydrate de tramadol est une molécule utilisée dans diverses spécialités pharmaceutiques en tant qu'antalgique. Après de nombreuses années d'utilisation, notamment en Allemagne (pays d'origine), il est commercialisé en France depuis 1997. Avec sa diffusion croissante, ses effets indésirables apparaissent donc d'autant plus fréquemment. Même si le principe actif du médicament est bien identifié à présent, son mode d'action apparaît très spécifique et complexe réunissant une action de type opioïde et monoaminergique.

Pour cette raison, nous présentons un rappel sur la douleur (types, différentes voies, physiopathologie...) avant de détailler les propriétés pharmocologiques et toxicologiques actuellement connues du tramadol.

Dans cette étude, nous rapportons 4 cas d'intoxications médicamenteuses volontaires aiguës par une forme galénique à libération prolongée de tramadol, prouvées par des dosages sériques quantitatifs de cette molécule. Ces quatre observations confrontées aux données de la littérature permettent une discussion sur le diagnostic et la conduite à tenir lors d'intoxication par tramadol.

L'interêt de ce travail réside dans le fait que le tramadol est une molécule antalgique de plus en plus diffusée et à ce titre susceptible d'entraîner de nombreux cas d'intoxication; en outre il existe peu de références concernant les intoxications par tramadol.

2. Définition de la douleur

La douleur représente une sensation subjective et individuelle donc de ce fait, difficile à définir. C'est en 1979, que l'IASP (International association for study of pain) propose cette définition : « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion. ».

L'aspect multifactoriel de la douleur, en fait, à la fois un phénomène de défense (nociception), et une réaction affective personnelle. Le médecin doit détecter et quantifier la douleur (évaluation), en comprendre les différents mécanismes et impérativement s'efforcer de soulager son patient. (Code de déontologie médicale, art.37)[54].

La physiologie de la nociception a été établie sur des études animales, et ne sont principalement connues que les données concernant la douleur aiguë, c'est à dire un phénomène unique survenant sur un organisme sain. Les extrapolations à d'autres situations cliniques, en particulier à la douleur chronique, sont difficiles. De plus, l'aspect psychoaffectif, qui complète la nociception pour aboutir à la douleur, reste bien sûr ignoré.

2.1. Structures anatomiques

2.1.1. Les nocicepteurs périphériques

Ils sont activés directement à la suite de l'apparition d'une lésion (stimulus douloureux) avec arrivée en cascade de réactions secondaires : libération de facteurs humoraux, soit directement algogènes (activant les nocicepteurs) soit sensibilisants (augmentant la réactivité des nocicepteurs), qui produisent un état d'hyperalgésie.

2.1.1.1. Les récepteurs cutanés

Ce sont les terminaisons libres du premier neurone de la douleur (protoneurone), composées de fibres peu myélinisées Aδ (nocicepteurs polymodaux, mécanonocicepteurs, nocicepteurs du froid) et amyéliniques C ; celles-ci sont activées spécifiquement par des stimulus nociceptifs, thermiques mécaniques ou chimiques.

2.1.1.2. Les récepteurs viscéraux

Moins bien connus, ils ne seraient à l'origine de messages nociceptifs que dans des conditions particulières (distension de coliques néphrétiques, inflammation d'une péritonite, ischémie de l'angor...).

2.1.2. Au niveau médullaire

Les différents éléments en jeu sont :

2.1.2.1. Les terminaisons des fibres afférentes

Le corps cellulaire du neurone périphérique se situe dans le ganglion spinal.

2.1.2.2. La première synapse

Entre les neurones afférents périphériques (protoneurones) et les neurones spinaux (deutoneurones), elle est soumise à l'action de multiples neuromédiateurs.

2.1.2.3. Les neurones spinaux de la nociception

- Les neurones spécifiquement nociceptifs, qui ne réagissent qu'à une stimulation douloureuse.
- Les neurones convergents qui répondent à des stimulations cutanées nociceptives, mais aussi mécaniques de faible intensité, ainsi qu'à des stimulations viscérales. La « convergence » explique les douleurs projetées ressenties à distances des lésions, sur un territoire d'innervation sensitive cutanée ; ces douleurs projetées comportent :
    - Des douleurs rapportées : douleurs dans le territoire d'un nerf à distance de la zone de compression (exemple d'une sciatalgie) ;
    - Des douleurs référées : douleurs viscérales ressenties au niveau du territoire cutané du métamère innervant l'organe (exemple, douleur dans le bras lors d'un infarctus du myocarde) ;

2.1.2.4. Les connections permettant l'interaction des neurones spinaux avec d'autres systèmes

- Les contrôles inhibiteurs.
    - La régulation segmentaire ou « gate control » (porte médullaire) : depuis les travaux de Melzack et Wall (1965), il est démontré que l'activité des neurones nociceptifs est fortement inhibée par le fonctionnement des fibres nociceptives myélinisées du nerf ou des cordons postérieurs véhiculant le tact épicritique et le sens de position corporelle. Cette théorie, incomplètement élucidée, permet d'expliquer certaines réactions automatiques habituelles face à une douleur : se frotter se masser, faire des mouvements... ; de plus elle justifie l'utilisation de la stimulation électrique antalgique dans le traitement de certaine douleur.
    - Les contrôles inhibiteurs supra-segmentaires : les voies descendantes bulbo-spinales, issues de système de contrôle inhibiteur impliquant des structures corticales ou du tronc cérébral, se projettent fortement sur les neurones spinaux ; ces voies sont sérotoninergiques ou noradrénergiques.
- les systèmes de facilitation
    - Les colonnes intermédiaires : elles correspondent au maintien de certaines douleurs. C'est le rôle du système sympathique.
    - La corne antérieure : ce sont les réactions motrices à la douleur (retrait, inhibition du mouvement...).

2.1.3. Les structures supraspinales

2.1.3.1. Les voies ascendantes

Il en existe six dénombrées à ce jour, mais les deux faisceaux principaux sont le faisceau spino-thalamique et le faisceau spino-réticulaire qui constituent le cordon antéro-latéral en croisant la ligne médiane.

2.1.3.2. Les projections supra médullaires

Il n'existe aucun « centre cérébral » de la douleur ; elle conduit plutôt à une activation globale du cortex, où l'on peut simplement isoler des zones plus actives :

- Le tronc cérébral
  - La substance réticulée est impliquée dans les phénomènes d'éveil.
  - Les noyaux du raphé et la substance grise périaqueducale sont à l'origine des voies descendantes inhibitrices adrénergiques ou sérotoninergiques.
- Le thalamus

  Le complexe ventro-basal représente un relais très important ; il contient un groupe de noyaux latéraux qui codent l'aspect discriminatif de la douleur et qui fonctionnent en équilibre avec le groupe des noyaux médians impliqués pour leur part dans les réactions viscéro-affectives. La perte de cet équilibre pourrait expliquer en partie les douleurs centrales intenses rencontrées dans les syndromes thalamiques.
- Le cortex

  Mal connue, sa fonction dans la douleur deviendra probablement mieux définie dans l'avenir, grâce aux nouvelles techniques d'évaluation du fonctionnement cortical humain (PET-scan, IRM fonctionnelle…).

2.1.4. Les systèmes de modulation

2.1.4.1. Plasticité de la sensation douloureuse

Toute stimulation nociceptive intense et/ou prolongée provoque des remaniements neurochimiques dans l'ensemble des structures nociceptives, périphériques et centrales, augmentant ainsi l'intensité de la réaction nociceptive. Ces remaniements vont s'accompagner de réactivité à la nociception des voies non nociceptives, comme les voies de la sensibilité épicritique ou arthrokinétique (c'est pourquoi une analgésie efficace et précoce est indispensable pour inhiber cette cascade de réactions ; sinon celles-ci risquent d'être durables, allant jusqu'à une mémoire de la douleur).

2.1.4.2. Contrôles inhibiteurs

A différents niveaux, les voies nociceptives sont soumises à des « filtres physiologiques » qui modulent la diffusion du message douloureux. Certains traitements vont tenter de mimer ou d'amplifier ces mécanismes.

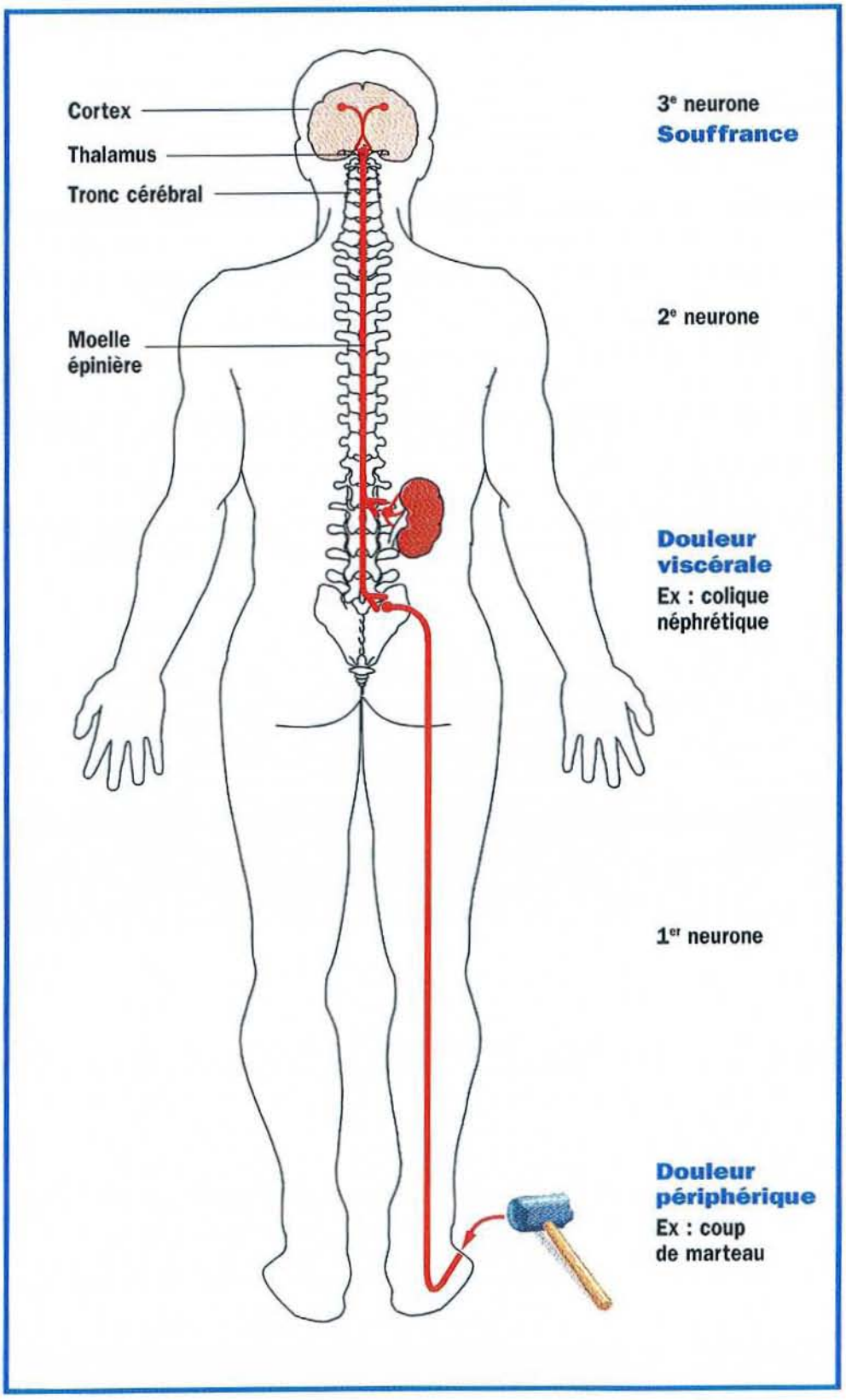


Figure 1: trajet de la douleur

(d'après l'atlas de la douleur éd.LEN Médical)

2.2. Les différents mécanismes de la douleur :

2.2.1. La composante nociceptive

Au départ, il existe une stimulation nociceptive (lésion tissulaire par exemple) des récepteurs périphériques, le système nerveux conservant son intégrité. Elle correspond à un excès de stimulation des terminaisons libres ou des récepteurs entraînant un potentiel d'action empruntant les voies de la douleur. Il semble qu'il existe toujours un premier phénomène correspondant à une inflammation avec libération de substances algogènes. Ces douleurs répondent habituellement aux antalgiques.

2.2.2. La composante neurogène

C'est l'altération partielle ou totale du système nerveux périphérique ou central qui est susceptible de déclencher des douleurs dites neuropathiques. Mal connus, les mécanismes de ce type de douleur semblent être des anomalies de fonctionnement sur le trajet nerveux périphérique, mais également des troubles du contrôle au niveau de la porte médullaire, caractérisés par des sensibilisations excessives à la douleur ; plus haut, au niveau du contrôle bulbaire de la douleur, des déficiences du contrôle inhibiteur diffus de la nociception sont envisagées ; enfin l'intégration corticale est également perturbée. Du fait de l'absence de lésion tissulaire périphérique excitant les récepteurs, ces douleurs sont habituellement peu sensibles aux antalgiques (ex : les douleurs post-zostériennes).

2.2.3. La composante psychogène

Elle est en rapport avec une problématique psychologique (ex : un deuil) ou psycho-pathologique (ex : une angoisse) qui s'exprime au travers du corps et dont le diagnostic repose essentiellement sur les éléments du discours. En aucun cas, il ne devrait s'agir d'un diagnostic d'élimination lié à l'absence de cause organique décelable, comme cela est encore trop souvent formulé ; néanmoins, il faut évidemment réaliser une recherche sémiologique et morphologique fine. Ce n'est qu'après cette étape que des investigations doivent être tentées afin d'essayer de comprendre les relations familiales, professionnelles ou les déterminants psychiques et culturels pouvant constituer le substratum de cette composante de la douleur.

La distinction peut être faite entre la douleur résultant d'un dysfonctionnement de la perception sensorielle du schéma corporel associé à une perturbation de la structure de personnalité (hystérie, hypochondrie, psychose...) et la douleur fonctionnelle surajoutée à une douleur de type nociceptif ou neuropathique. Dans ce dernier cas, l'intensité de la douleur, son évolution sur une longue durée ou le contexte émotionnel et cognitif sur lequel elle se développe perturbent le système neuropsychique, entraînant alors une exacerbation des douleurs neuropathiques et nociceptives.

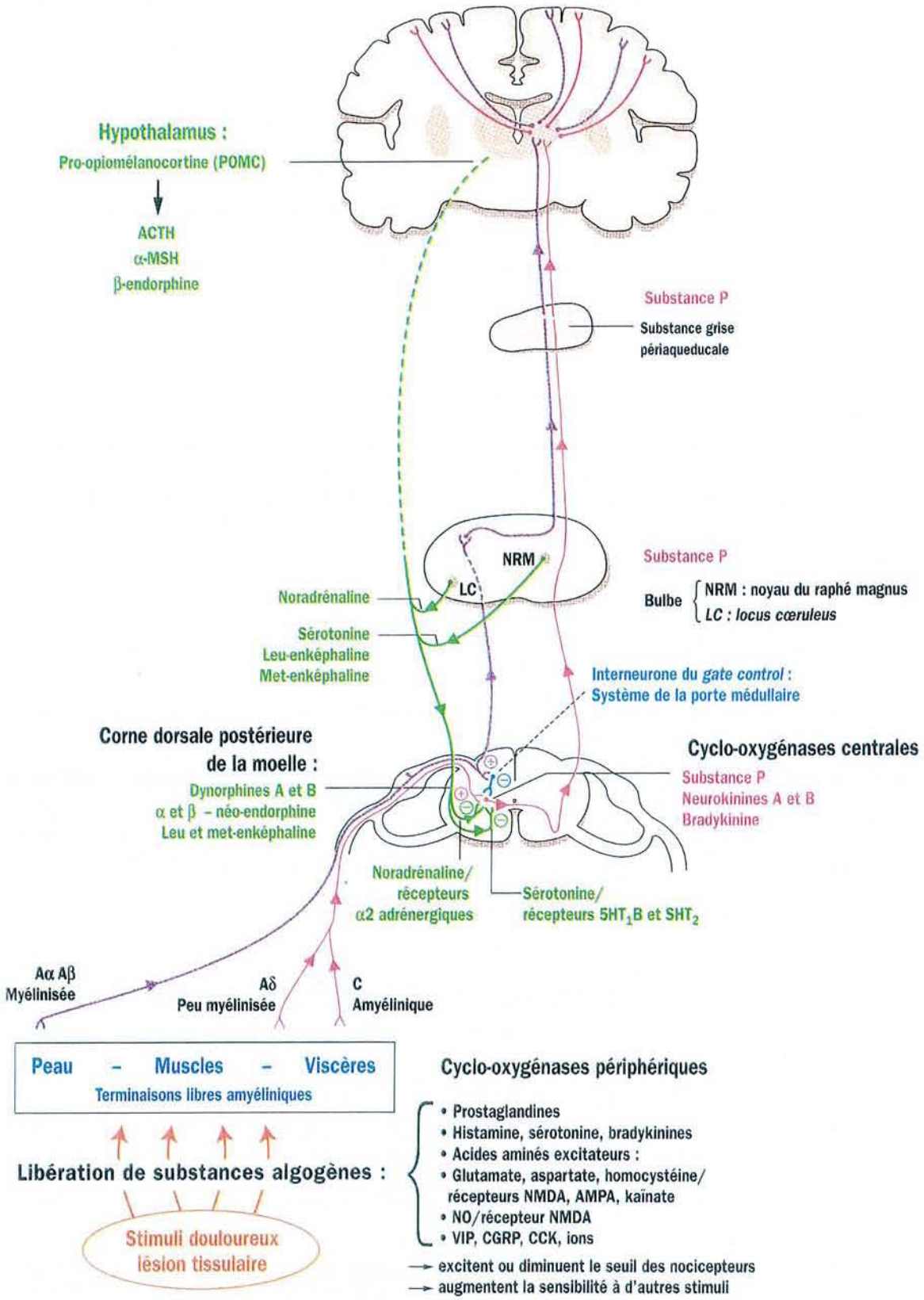


Figure 2 : neuromédiateurs et sites d'action

(d'après l'atlas de la douleur éd.LEN Médical)

2.3. Chronicité de la douleur

Après trois à six mois d'évolution, une douleur passe de l'état de symptôme aigu à l'état de syndrome chronique.

Le syndrome douloureux chronique implique une recherche diagnostique propre, une démarche d'évaluation originale et des techniques thérapeutiques spécifiques. Le facteur temps comprenant la durée d'exposition du système nerveux aux informations douloureuses permet d'expliquer une certaine mémorisation neurologique des sensations algiques. Cette mémorisation provoque une sensibilisation à la fois périphérique et centrale au niveau médullaire et cortical.

Ces informations sont gérées par trois centres : un sensitivo-discriminatif, qui gère la composante organique de la douleur, un centre émotionnel qui gère l'affect du douloureux chronique et enfin un centre cognitif qui, à chaque instant, donne une interprétation de cette douleur en fonction du contexte socioculturel. Le traitement multicentrique de l'information induit des modifications comportementales chez le malade douloureux chronique : le sujet perd progressivement l'adaptation au travail, ses relations familiales sont perturbées, il perd confiance en ses capacités physiques ; il en résulte une disparition progressive de tout projet qui laisse place à une plus grande empreinte de la douleur. Un cercle vicieux peut ainsi s'installer et se pérenniser en s'aggravant au fil du temps. L'évolution vers le syndrome douloureux chronique fait intervenir de multiples causes et facteurs : il faut donc opposer à cette logique une prise en charge multidisciplinaire.

2.4. Les moyens de défense

2.4.1. Défense intrinsèque

Au niveau périphérique, le message douloureux est modulé par au moins quatre systèmes : le système inflammatoire, le système sympathique, le système neurologique sensitif et le système immunitaire.

Au niveau central, rappelons que le message douloureux est soumis à l'influence d'un contrôle spinal et d'un supraspinal :

- Le contrôle spinal

  Le message, une fois transmis à la corne postérieure de la moelle par le premier neurone, subit le premier grand contrôle, celui de la porte médullaire. Là, les fibres afférentes de gros calibres Aαβ sensitives, (tact, proprioception, etc.) bloquent le message nociceptif, avant que ne soit excité le deuxième neurone de la douleur. Cette inhibition est pré- et postsynaptique et s'effectue par l'intermédiaire d'interneurones (enképhallinergiques). Il y à inhibition de la libération de la substance P (neuromédiateur médullaire de la douleur).

- Le contrôle supraspinal

  Le message nociceptif qui malgré tout remonte par le deuxième neurone de la douleur est à nouveau contrôlé par le deuxième système de régulation de la douleur : le contrôle inhibiteur diffus descendant de la nociception. Ce système peut être activé au niveau bulbaire par des sensations douloureuses provenant de toutes les zones du corps, voire par la proprioceptivité diffuse de tout l'individu. La résultante de l'influence de ce système inhibiteur descendant est, encore une fois, un blocage, à tous les étages de la corne postérieure de la moelle épinière, de la montée du signal douloureux.

Enfin, un troisième système, plus difficile à mettre en évidence, se situe au niveau de l'encéphale et fait intervenir le «psychisme » de l'individu. Tout se passe comme si toutes les composantes de notre personnalité étaient plus ou moins capables de se mobiliser pour faciliter un contrôle descendant de la douleur s'opposant à un ressenti trop désagréable de celle-ci.

2.4.2. Moyens thérapeutiques

2.4.2.1. Les diverses classes médicamenteuses

Plusieurs classes de médicaments sont à notre disposition, qui peuvent être utilisées seules ou en association. Il faut choisir le schéma thérapeutique le plus simple et le moins invasif possible, après avoir identifié et évalué les causes spécifiques, l'intensité, et la qualité de la douleur.

2.4.2.1.1. Les antalgiques antipyrétiques

C'est principalement le paracétamol. Son action est centrale : il inhibe l'activité de la cyclo-oxygénase cérébrale (enzyme nécessaire à la synthèse des prostaglandines). Il semble également bloquer l'action des acides aminés excitateurs, en inhibant l'oxyde nitrique (NO).
Il est préféré à l'aspirine étant donné l'absence d'effet sur l'agrégation plaquettaire. Mais il a une toxicité hépatique à forte dose, et ceci d'autant plus qu'il existe une insuffisance hépatique préalable et/ou une intoxication éthylique. Sa posologie habituelle, chez l'adulte, est de 1g, 4 fois/24h.

2.4.2.1.2. Les antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires

- L'acide acétylsalicylique ou aspirine

  Antalgique à la dose de 1 g/j. Son action anti-inflammatoire débute à partir de 3g/j. Elle déprime l'activité des cyclo-oxygénases périphériques et centrales au premier stade de la synthèse des prostaglandines. Ainsi, elle prévient le phénomène de la sensibilisation aux substances algogènes (bradykinine, histamine, etc.) et diminue le seuil nociceptif.

- Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

  Ils sont répartis en groupes chimiquement distincts, mais ont des propriétés communes plus ou moins marquées et exploitées : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire.

  Ils agissent eux aussi par inhibition des cyclo-oxygénases (COX 1 et 2 ou spécifiquement des COX 2) et des prostaglandines qui sont des éléments du processus d'inflammation. Il n'est pas prouvé que les AINS inhibent l'autre voie du métabolisme de l'acide arachidonique, celle de la lipo-oxygénase, qui aboutit à la formation de substances pro-inflammatoires (leucotriènes).

  Leurs effets secondaires varient un peu d'un AINS à l'autre, mais ils ont globalement le même profil : effets digestifs plus ou moins marqués, toxicité médullaire, toxicité hépatique ou rénale.

  Les propriétés pharmacologiques - dues à l'inhibition des prostaglandines - entraînent des contre-indications.

  Certaines associations médicamenteuses sont à éviter : anticoagulants, méthotréxate, cisplatine, lithium, anti-hypertenseurs, diurétiques, dixogine.

  Le problème essentiel est la prévention des lésions gastro-duodénales. Si une protection est nécessaire, la plupart des médicaments inhibiteurs de la pompe à proton ont maintenant cette indication et sont efficaces.

  L'efficacité des AINS peut être parfois retardée. Il faut certainement commencer par des doses faibles, et augmenter progressivement.

- Les corticoïdes

Les glucocorticoïdes exercent leur action anti-inflammatoire à trois niveaux :

- Altération de la migration des cellules sur le site de l'inflammation.
- Modification de la production et/ou de l'activité de protéines vaso-actives : histamine, kinine, leucotriène, prostaglandine (inhibition de la phospholipase A2 qui transforme les phospholipides membranaires en acide arachidonique).
- Diminution de la fonction phagocytaire des polynucléaires et des macrophages.

2.4.2.1.3. Le néfopam (ACUPAN®)

C'est un antalgique pur non opioïde à action centrale dont le mode d'action n'est pas entièrement clarifié ; Uniquement disponible sous forme injectable, il s'adresse aux douleurs plus ou moins intenses.

2.4.2.1.4. Les antalgiques morphiniques faibles

Ils sont souvent utilisés en association avec le paracétamol :

- Le dextropropoxyphène est un dérivé de la méthadone et possède donc une affinité avec les récepteurs opioïdes μ . Bien que moins puissant que la codéine, il est très utilisé en raison du peu d'effets secondaires qu'il entraîne. Il existe sous forme associée au paracétamol. La dose préconisée est de 60 mg, 3 à 4 fois par jour.
- La codéine : sa dégradation hépatique la transforme en morphine, d'où son action antalgique. Elle s'utilise en France le plus souvent en association avec le paracétamol (aux doses de 30 à 60 mg pour 350 mg à 1 000 mg de paracétamol), toutes les 4 à 6 heures.
- La dihydrocodéine : Il s'agit d'un analogue semi-synthétique de la codéine. En France, ce produit est disponible sous forme orale à libération prolongée. Sa posologie est de 60 mg toutes les 12 heures. Il est toujours nécessaire de prévenir la constipation, qui est l'effet secondaire le plus fréquent.

2.4.2.1.5. Les antalgiques mixtes

Le tramadol appartient à cette classe ; son mode d'action sera plus amplement décrit. C'est un antalgique central dont l'efficacité repose, aux doses thérapeutiques, sur la synergie :

- d'un effet opioïde par sa fixation sur les récepteurs de type μ,
- d'un effet mono-aminérgique central, par inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine (mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale).

Il est utilisé per os à la dose de 50 à 100 mg, 4 fois par jour. Ses principaux effets secondaires sont des vertiges, des nausées, une sédation.

2.4.2.1.6. Les antalgiques morphiniques forts

Les opioïdes forts extraits du pavot (l'opium) peuvent donner naissance à la morphine et au fentanyl. Ils exercent leurs effets en agissant sur des récepteurs spécifiques de trois types :μ, κ, δ de structures très voisines. A chaque type de récepteur correspond une famille d'opioïdes endogènes ou endomorphines.

L'action antalgique s'opère à plusieurs niveaux, de la périphérie au cortex :

- L'action principale s'exerce sur les relais des voies nociceptives afférentes (fibres Aδ et C) au niveau de la corne postérieure de la moelle. La morphine fait obstacle au passage du message nociceptif du premier au deuxième neurone de la douleur.
- Renforcement du contrôle inhibiteur diffus de la nociception : il résulte de la fixation de la morphine au niveau du bulbe (noyau du raphé magnus et substance grise périaqueducale).
- En périphérie, on note lors de l'inflammation, une augmentation du nombre de récepteurs morphiniques.

La morphine a un effet central de sédation et un effet stimulant psychodysleptique (euphorie, dysphorie).

On classe également parmi les morphiniques, les opioïdes agonistes partiels (buprénorphine) et les opioïdes agonistes antagonistes (nalbuphine et pentazocine).

2.4.2.1.7. Les antidépresseurs

Ils ont une action antalgique propre, probablement centrale, spinale ou supra spinale.

- Antidépresseurs sérotoninergiques par inhibition spécifique du recaptage de la sérotonine.
- Antidépresseurs noradrénergiques par inhibition du recaptage de la noradrénaline.
- Antidépresseurs mixtes ou tricycliques inhibiteurs des deux monoamines précédentes. Ce sont eux qui possèdent l'action antalgique la plus efficace.

2.4.2.1.8. Les autres médicaments psychotropes

- Les antiépileptiques : leur action sur l'ensemble des trajets des voies de la douleur permet de diminuer les effets dus à des lésions de ces voies (douleurs dites de désafférentation ou neuropathiques).
- Les neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques, n'ont qu'un effet complémentaire sédatif, anxiolytique ou hypnotique chez le sujet douloureux.

2.4.2.1.9. Les antalgiques à fonction trophique

- Vitamines du groupe B : vitamine B12
- Bi phosphonates : diminution de la lyse osseuse par leur action sur les ostéoclastes.
- Calcitonine : diminution de la résorption osseuse.

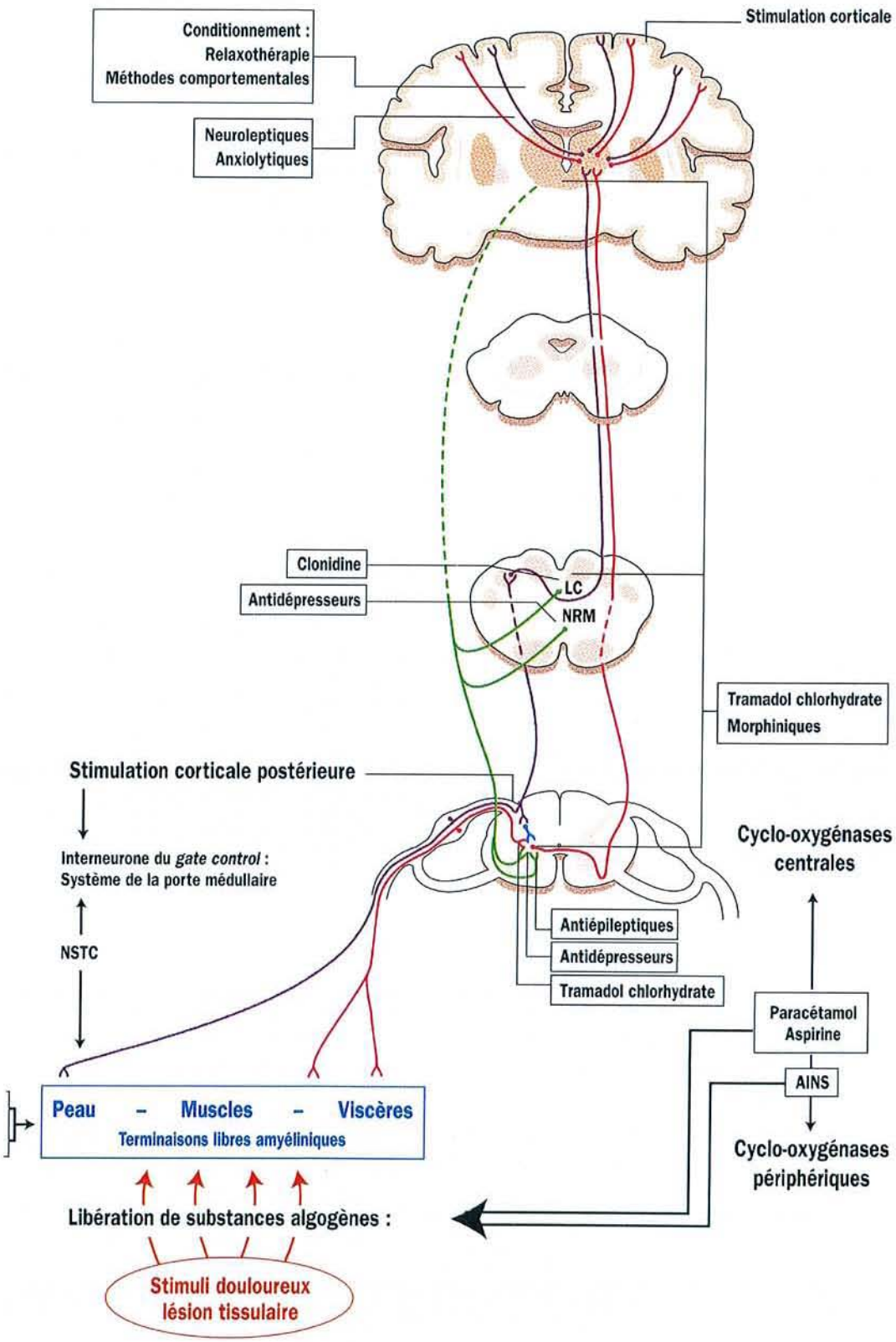


Figure 3 : sites d'action des différents médicaments antalgiques

(d'après l'atlas de la douleur éd.LEN Médical)

2.4.2.2. Les autres moyens antalgiques

2.4.2.2.1. L'approche psychothérapique

Elle doit de toute façon faire partie de la prise en charge globale de tout phénomène douloureux ou ressenti comme tel. Cela implique une adhésion et une participation actives du patient, l'objectif étant de lui faire découvrir et utiliser au mieux ses « ressources vitales ».

- L'entretien thérapeutique : permet d'exprimer sa souffrance et d'en dynamiser la gestion.
- La relaxation : outil utilisé par le patient douloureux dans le but de réduire l'anxiété et de favoriser la détente musculaire.
- Les thérapies cognitivo-comportementales :
    - La thérapie comportementale consiste en l'apprentissage de comportements « différents » permettant de réduire le symptôme gênant pour le sujet ; l'acquisition de tout nouveau comportement bénéfique doit être renforcé par le patient et l'entourage, ainsi le patient douloureux chronique apprendra à déconditionner ses comportements inadaptés ou exagérés par rapport à la douleur.
    - La thérapie cognitive vise à conduire le sujet à adopter des stratégies de modification des cognitions inadaptées (idée fausse autour de la douleur).
    - La thérapie cognitivo-comportementale vise, tout en modifiant le comportement, à prendre conscience des pensées et des systèmes de croyance dysfonctionnels pour mettre en place d'autres systèmes de réflexion.
- L'hypnose : peut être définie comme un état passager de conscience modifiée, d'hypovigilance et de dissociation permettant des suggestions thérapeutiques, entraînant ainsi des modifications sensorielles et affectives qui permettent au sujet de modifier l'information douloureuse au niveau cortical en atténuant l'aspect de souffrance. Cette technique doit permettre au patient de prendre conscience qu'il peut agir sur sa douleur et réaménager sa vie en changeant la manière d'appréhender ou d'interpréter le stimulus nociceptif. L'intégration des informations nociceptives dans le champ de la conscience n'est pas totalement supprimée mais leur traitement et surtout leur amplification par certaines activités du système nerveux central, comme l'attention, la mémoire, l'imagination, l'affectivité... sont atténuées ou inhibées. Cette technique a fait ses preuves dans le cadre de la prévention et du traitement de douleurs aiguës, mais également

chroniques à condition que le sujet soit demandeur et qu'il adhère pleinement à cette technique.

- La psychanalyse a pour objectif de permettre l'émergence de facteurs inconscients par le biais de libres associations émises par le patient. La mise à jour de toutes « épines irritatives » et la compréhension du schéma de cheminement de la douleur ne peuvent qu'accroîtrent la maîtrise et l'atténuation du phénomène douloureux.

2.4.2.2.2. La physiothérapie

- La thérapie mécanique rassemble toutes les techniques de kinésithérapie.
- La thermothérapie a pour objectif la diminution de la contracture musculaire.
- La balnéothérapie, l'hydrothérapie et la cryothérapie permettent la modification des seuils de perception périphérique de la douleur.
- L'électrothérapie, essentiellement la neurostimulation transcutanée de basse fréquence stimulerait les mécanismes endorphiniques, ou de haute fréquence, qui, par recrutement des fibres de gros diamètres (Aα et Aβ), favoriserait l'action du système de contrôle médullaire.

2.4.2.2.3. Les autres thérapies alternatives

- L'acupuncture : par le biais d'une action locale ou générale, elle stimulerait le contrôle inhibiteur descendant de la nociception.
- La mésothérapie : actions locales trophique et pharmacologique en fonction des produits injectés.
- La stimulation électrique antalgique.

2.4.3. Stratégie thérapeutique

Dans ce cadre, l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé), a proposé une stratégie dont les points essentiels sont les suivants :

- Prescription par voie orale : facile pour le patient, non invasive, efficace, et la moins onéreuse.
- Prescription à horaire fixe : en tenant compte de la durée d'action des produits.
- Prescription en respectant l'échelle de l'OMS à trois niveaux **(figure 4)**
- Prescription personnalisée : en fonction de l'âge, des antécédents, des interférences médicamenteuses.
- Prescription ne négligeant aucun détail : impliquant une parfaite connaissance du patient et de son dossier.

Le principe dominant étant que l'inefficacité d'un antalgique commande le passage à l'échelon supérieur.

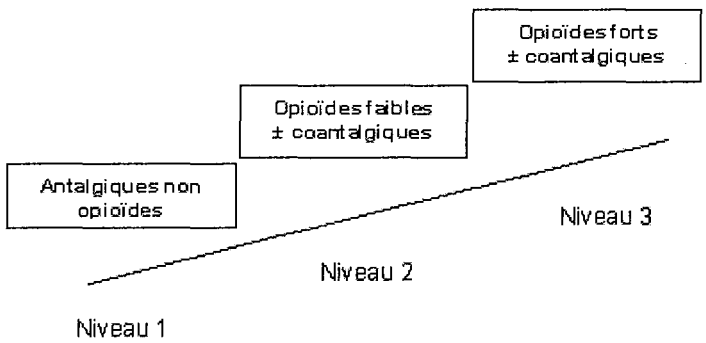


Figure 4: paliers de l'OMS

Le premier niveau de l'échelle de l'OMS est représenté par le paracétamol et les AINS pour le traitement des douleurs d'intensité faible ou modérée.

Lorsqu'à posologie convenable, les médicaments de niveau 1 ne sont plus efficaces, il est nécessaire de passer à la marche suivante de l'escalier thérapeutique : celle des opioïdes faibles (niveau 2) ne figurant pas sur la liste des stupéfiants.

En cas d'échec, il faut alors, sans tarder, avoir recours aux opioïdes majeurs (niveau 3) dont le chef de file est la morphine.

A chaque niveau de l'échelle antalgique OMS, on peut associer aux médicaments antalgiques un traitement co-antalgique médicamenteux ou non.

2.4.3.1. Les analgésiques de niveau 1 (douleur de faible intensité)

Ce sont essentiellement les salicylés, le paracétamol, les AINS.
De préférence par voie orale, pris à intervalle régulier en fonction de leur durée d'action, et non pas à la demande, à posologie adaptée à l'état du patient, en tenant compte des principaux effets secondaires.

2.4.3.2. Les analgésiques de niveau 2 : les opioïdes faibles (douleur d'intensité modérée)

On peut utiliser aussi des produits associant de l'opium-base ou de la morphine au paracétamol ou à la scopolamine. Le tramadol appartient à cette classe.

2.4.3.3. Les analgésiques de niveau 3 : les opioïdes forts (douleur sévère)

La morphine par voie orale, chez l'adulte : Elle doit être prescrite précocement en cas de douleur résistante aux autres traitements.

3. Le chlorhydrate de tramadol

3.1. Origine

Le chlorhydrate de tramadol a été découvert en Allemagne (dans les laboratoires de Grünenthal à Aachen) dans les années 1960 et son autorisation de mise sur le marché dans l'indication du traitement de la douleur date de 1977. Puis son utilisation s'est étendue, avec une commercialisation en 1992 pour l'Espagne et le Portugal, en 1994 pour l'Angleterre et en 1995 pour les U.S.A. En France, son autorisation de mise sur le marché date du 11 avril 1997. Actuellement, le tramadol est utilisé dans plus de soixante dix pays différents.

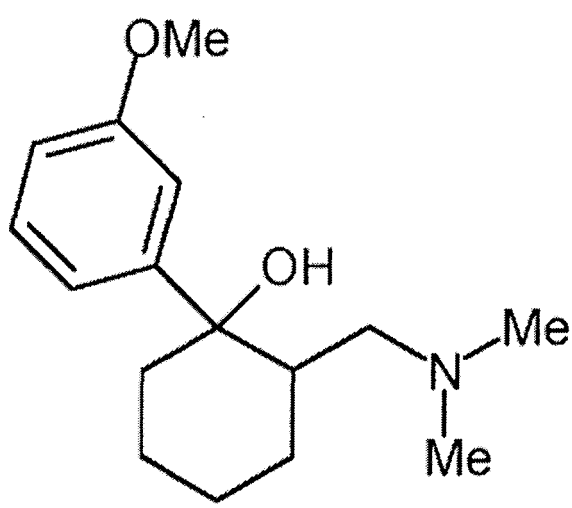
3.2. Données pharmacologiques

3.2.1. Structure chimique

Sa formule chimique est (1RS, 2RS)-2-[(dimethylamino)-méthyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol HCL (cf. schéma).

Sa formule brute est $C_{16}H_{25}NO_2$,HCL

C'est une base faible (pKa = 9.3).



3.2.2. Pharmacocinétique

3.2.2.1. Absorption

Après la prise de tramadol per os, L'absorption digestive est d'environ 90%, quel que soit l'horaire de la prise (peu de modification notamment par la prise alimentaire).

Après l'ingestion par voie orale d'une prise de 100 mg de tramadol, la demi-vie d'absorption (temps nécessaire pour que la quantité initiale de tramadol ingérée soit réduite de moitié par suite d'un processus d'absorption) est de 20 à 30 mn et le pic sérique est d'environ 300ng/ml en deux heures (Tmax = temps au terme duquel la quantité de tramadol présente dans le sang est maximale).

La biodisponibilité est d'environ 75 %. Après la phase initiale de distribution, l'évolution des taux sériques de tramadol est similaire quelle que soit la voie d'administration (I.V ou P.O)

- Pour les formes à libération immédiate, après des doses répétées de 100 mg toutes les 6 heures :
  - L'état d'équilibre est atteint en 36 heures environ.
  - La biodisponibilité augmente (en raison d'une diminution probable du métabolisme du premier passage hépatique [39]) jusqu'à 90-100 %.
  - Le pic sérique après chaque prise est de 500 ng/ml, soit le double de la concentration thérapeutique efficace, justifiant, en cas de traitement prolongé et régulier, une réduction des doses à 50 mg toutes les 6 heures ; cette posologie permet d'obtenir un taux sérique stable à environ 250 ng/ml dès la 24ème heure.
  - Après administration répétée de tramadol 50 mg, une fois atteint l'état d'équilibre, on ne note pas de modification des paramètres pharmacocinétiques autre que celle de la biodisponibilité.

- Pour les formes à libération prolongée :
    - A l'état d'équilibre, la biodisponibilité est égale à 94.2% de celle de la forme simple.
    - Le profil général des concentrations sériques des deux formes est comparable.
    - La seule différence significative concerne le Tmax : deux fois supérieur pour la forme à libération prolongée.

3.2.2.2. Distribution

Le tramadol a une haute affinité pour les tissus. Le volume de distribution est d'environ 203 +/- 40 litres (2.7 l/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20%. Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta (chez le rat). On le trouve, ainsi que son dérivé O-déméthylé, en très petites quantités dans le lait maternel.

3.2.2.3. Métabolisme

Il a été étudié par marquage au carbone 14.

Ce métabolisme est hépatique, il concerne 60 à 70% de la dose ingérée, les 30% restants étant excrétés tels quels dans les urines et il consiste en une N et O-déméthylation conduisant ainsi à la formation de 5 métabolites (M1 dénommé O-desméthyltramadol à M5) puis interviennent une glucuro- et une sulfuro-conjugaison de ces métabolites (M1, M4, et M5) donnant ainsi naissance à 6 autres métabolites. Parmi eux, seul le métabolite M1 O-déméthylé possède un effet analgésique.

La réaction d'O-déméthylation est inhibée, in vitro, de façon compétitive par la quinidine dans les microsomes hépatiques humains, ce qui signifie que cette réaction, et donc la production du métabolite actif, est contrôlée par l'isoenzyme du cytochrome P450 (CYPD26).

3.2.2.4. Elimination

L'élimination du tramadol et de ses métabolites est en majeure partie assurée par les voies urinaires (90%).La quasi-totalité du produit marqué est éliminé dans les 72 heures après l'administration ; La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures : 6.3 h. +/- 1.4 pour le tramadol et 7.4 h. +/-1.4 pour son métabolite M1 (étude chez le volontaire saint).La faible élimination fécale (<0.5% de la dose administrée) ainsi que l'évolution des concentrations sériques démontrent qu'il n'y a pas d'élimination biliaire ni de recirculation entéro-hépatique.

3.2.2.5. Cas particuliers

- Chez l'enfant :

  Les expériences dont on dispose jusqu'à présent montrent que le tramadol peut être utilisé chez les enfants de plus d'une année avec une dose simple de 1-2 mg/kg de poids corporel. Chez les enfants, des doses journalières de 4-8 mg/kg de poids corporel sont en général suffisantes.

- Chez le sujet âgé (population fortement consommatrice de médicaments à visée antalgique) :

  Pour les moins de 75 ans, la cinétique du tramadol apparaît très peu modifiée, par contre pour les plus de 75 ans, on observe une augmentation de la concentration plasmatique maximale (Cmax), des concentrations sériques et de la demi-vie d'élimination, par rapport à un groupe témoin (10 sujets jeunes en bonne santé). En conséquence, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie[33], mais il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises[15], sans dépasser 300 mg/j.[18].

- Chez l'insuffisant rénal :

  La vitesse d'élimination du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine.

  Dû à son grand volume de distribution, le tramadol n'est éliminé que très lentement du sérum par hémodialyse ou hémofiltration (7% éliminé après 4h. d'hémodialyse[42]). C'est pourquoi, en règle générale, une nouvelle administration n'est pas nécessaire pour le maintien de l'analgésie chez les patients dialysés. Chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/mn, une adaptation posologique est indispensable.

- Chez l'insuffisant hépatique :

  On observe une augmentation de la Cmax et des concentrations sériques, ainsi qu'un allongement de la demi-vie d'élimination (13 h. pour le tramadol et 19 h. pour M1 chez un patient cirrhotique). Il est donc recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures) ou de réduire de moitié la dose unitaire [18,33].

La forme à libération prolongée n'est donc pas recommandée chez les patients insuffisants hépatiques et/ou rénaux sévères.

3.2.3. Pharmacodynamie

Bien qu' imparfaitement élucidé, le mode d'action du tramadol a longtemps été étudié et il apparaît désormais que cette molécule agit, aux doses thérapeutiques en temps qu'agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ, δ et κ, avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. C'est pour cette raison qu'il est classé dans les analgésiques de type opioïde. Les données pharmacologiques précliniques démontrent un mécanisme d'action opioïde, mais l'expérience clinique avec cette molécule a mis en évidence un profil d'effets indésirables atypiques en comparaison aux autres analgésiques opioïdes purs : dépression respiratoire, constipation, sédation et pharmacodépendance faibles[64]. Un deuxième mode d'action a donc été découvert : il inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline et de la sérotonine et augmente la libération de la sérotonine.

Son action est donc centrale. Ce mode d'action original par rapport aux autres molécules antalgiques résulte des propriétés complémentaires de ses deux énantiomères :

- L'énantiomère (+) a, d'une part une plus forte affinité pour le récepteur opioïde μ, et il est, d'autre part, un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la sérotonine.
- L'énantiomère (-) a une affinité moindre pour le récepteur μ, et il est, par ailleurs un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la noradrénaline.

Le mélange racémique des deux énantiomères du tramadol possède une activité antalgique supérieure à l'effet additif des deux composants, résultant de la synergie entre effet opioïde agoniste morphinique et effet monoaminergique central. Ce double mode d'action explique l'effet antalgique du tramadol par son action sur les deux composants de la douleur : nociceptive et neurogène.

Les preuves de ce mécanisme d'action original ont été apportées par plusieurs études biochimico-pharmacologiques et expérimentales chez l'animal puis chez l'homme.

L'effet morphinique est lié à la fixation du tramadol sur les récepteurs opioïdes ; son affinité pour les récepteurs μ est 6000 fois plus faible que celle de la morphine et 10 fois inférieur à celle de la codéine. Cet effet est essentiellement du à l'énantiomère (+) qui a une plus forte affinité pour les récepteurs μ que pour les récepteurs δ et κ.

	Récepteurs morphiniques			Monoamines	
	μ (mu)	d (delta)	k (kappa)	NA	5-HT
Tramadol (+)	**1,3**	**62,4**	**54,0**	**2,51**	**0,53**
Tramadol (-)	**24,8**	**213**	**53,5**	**0,43**	**2,35**
Codéine	0,2	5,1	6,0	IA	IA
Morphine	0,00034	0,092	0,57	IA	IA
Dextropropoxyphène	0,034	0,038	1,22	IA	IA
Imipramine	3,7	12,7	1,8	0,0066	0,021

Tableau 1 : Inhibition des liaisons sur les récepteurs morphiniques et de la recapture des monoamines (NA: noradrénaline, 5-HT: sérotonine), exprimée par la valeur des constantes d'inhibition (ki) en μmoles (IA: inactif à 10 μmoles) (Raffa, 1992; Raffa, 1995).

Tableau 1

L'affinité du tramadol (énantiomère (+)) pour le récepteur opioïde μ est modeste en comparaison à celles de la morphine, du dextropropoxyphène, et de la codéine[62]. Son métabolite M1 (mono-O-déméthyl tramadol), le seul pharmacologiquement actif, possède une affinité pour le récepteur μ 200 fois plus élevée que celle du mélange racémique, c'est à dire le tramadol [34,64].

Par ailleurs, des études animales utilisant l'effet antagoniste de la naloxone comme mesure de l'implication opioïde dans l'action antinociceptive du tramadol, ont fourni des résultats contradictoires : inhibition totale ou partielle selon les résultats[61,63].Il apparaît que chez l'homme, l'activité antalgique est diminuée de 30% par la naloxone[10].
Ce mécanisme d'action, de type opioïde, ne peut donc expliquer à lui seul le pouvoir antalgique du tramadol.

En effet, il existe également un mécanisme de type monoaminergique : le tramadol inhibe la recapture synoptosomale de la noradrénaline (norépinéphrine) et de la sérotonine[10,21] (5-hydroxytryptamine ou 5-H.T.).
L'effet monoaminergique est du à l'augmentation des concentrations supra spinales des deux monoamines (noradrénaline et sérotonine) induite par le tramadol ; l'action de ces monoamines sur les systèmes de contrôle inhibiteurs descendants (intervenant au niveau spinal) se trouve ainsi renforcée. L'augmentation des concentrations extraneuronales des deux monoamines est liée à l'inhibition de leur recapture par respectivement l'énantiomère (+) du

tramadol pour la sérotonine et l'énantiomère (-) pour la noradrénaline ; A noter également que l'énantiomère (+) augmente la libération basale de sérotonine.

L'action propre du tramadol sur chacune des voies monoaminergiques a pu être apprécié par l'utilisation de molécules antagonistes : la yohimbine (antagoniste α 2 adrénergique) et la risantérine (antagoniste sérotoninergique)[61] : cette expérience effectuée tout d'abord chez le rat met en évidence une abolition presque totale de l'effet antalgique du tramadol par la yohimbine [13] .Une autre expérience, menée chez des volontaires sains en utilisant la stimulation électrique du nerf sciatique au niveau de la peau rétro malléolaire, a permis de comparer l'action, sur la douleur ainsi provoquée, du tramadol et de l'association yohimbine placebo, à celle de l'association tramadol yohimbine, d'une part, et de l'association tramadol naloxone yohimbine, d'autre part. Les résultats permettent de conclure que le tramadol possède une action α-2 adrénergique, cependant malgré la yohimbine, il persiste une activité antalgique. Ils permettent également de mettre en évidence que l'association naloxone yohimbine supprime quasi complètement l'effet antalgique du tramadol.

A noter que l'affinité pour les sites de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline reste relativement faible, de l'ordre de deux fois moindre par rapport à la molécule de référence : l'imipramine [61], ce qui prouve que l'effet antalgique du tramadol ne peut être expliqué que par ce seul mécanisme.

En conclusion, l'action antalgique du tramadol s'effectue grâce à deux mécanismes distincts fonctionnant en synergie :

- Un mécanisme induisant un effet de type opioïde, réalisé grâce à la liaison de l'énantiomère (+) aux récepteurs μ (effet cependant trop faible pour expliquer l'analgésie en comparaison aux molécules de références).
- L'autre mécanisme permet une augmentation des concentrations de la noradrénaline et de la sérotonine dans l'espace synaptique grâce à l'inhibition de leur recapture.

3.3. Indications et posologies

Le tramadol est indiqué dans le traitement des douleurs dites modérées à intenses de l'adulte (palier 2 de la classification de l'OMS). Il est sur liste 1 et sa prescription se fait sur ordonnance simple. Il est particulièrement indiqué dans :

- la douleur aiguë ;
- la douleur chronique ;
- la douleur d'origine néoplasique;
- l'arthrose ;
- la douleur post-zostérienne ; particulièrement chez les sujets présentant une contre-indication à l'emploi des antidépresseurs ;
- la douleur post-opératoire ;
- la douleur de la neuropathie diabétique ;
- la douleur de la neuropathie périphérique.

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie du tramadol doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient en tenant compte des pathologies intriquées.

Le tramadol peut être utilisé :

- Par voie intraveineuse (IV) : dose d'attaque de 50 ou 100 mg (injectable en IV lente sur deux à trois minutes ou mise en solution pour l'administration par perfusion ou par dispositif d'analgésie contrôlé par le patient) pouvant, en cas de douleurs sévères, être suivie de doses complémentaires de 50 mg toutes les 10-20 minutes sans dépasser 200 mg au cours de la première heure. Ultérieurement il faut administrer 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser une dose cumulée journalière de 600 mg.
- Par voie orale : la dose d'attaque est de 100 mg suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 400 mg par 24 heures. Pour la forme à libération prolongée, la dose totale est répartie en 2 prises par jour (matin et soir) ; cette forme aurait l'avantage d'améliorer l'observance et de réduire de manière significative l'incidence des effets secondaires par rapport à la forme à libération immédiate [54].

- D'autres voies d'administration sont utilisées dans d'autres pays notamment la voie intramusculaire et la voie rectale sous forme de suppositoire.

3.4. Formes disponibles

En France, on dénombre quarante et une spécialités différentes inscrites au dictionnaire VIDAL[15]. Les principales sont : le TOPALGIC®, le CONTRAMAL®, le ZAMUDOL®, le BIODALGIC®.

La forme orale est présentée sous forme de gélules à 50 mg, de comprimés effervescents ou pelliculés de 50, 100, 150 ou 200 mg et de comprimés à libération prolongée de 50, 100, 150 et 200 mg. La forme injectable, réservée à l'usage hospitalier, se présente sous forme d'ampoules dosées à 100 mg/2 ml pour injection intraveineuse.

Tramadol		
dosage	**Forme**	**produit**
100 mg	Comprimé effervescent sécable	TAKADOL 100MG CPR EFF SECABLE 30
100 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	CONTRAMAL LP 100MG CPR 100
100 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	CONTRAMAL LP 100MG CPR 30
100 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	TOPALGIC LP 100MG CPR 30
100 mg	Gélule à libération prolongée	ZAMUDOL LP 100MG GELULE 30
100 mg/2 ml	Solution injectable	CONTRAMAL 100MG/2ML AMP 5
100 mg/2 ml	Solution injectable	TOPALGIC 100MG/2ML SOL INJ AMP 5
100 mg/2 ml	Solution injectable	ZAMUDOL 100MG/2ML SOL INJ AMP 5
150 mg	Comprimé pelliculé à libération	CONTRAMAL LP 150MG CPR 100

	prolongée	
150 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	CONTRAMAL LP 150MG CPR 30
150 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	TOPALGIC LP 150MG CPR 30
150 mg	Gélule à libération prolongée	ZAMUDOL LP 150MG GELULE 30
200 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	CONTRAMAL LP 200MG CPR 100
200 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	CONTRAMAL LP 200MG CPR 30
200 mg	Comprimé pelliculé à libération prolongée	TOPALGIC LP 200MG CPR 30
200 mg	Gélule à libération prolongée	ZAMUDOL LP 200MG GELULE 30
50 mg	Comprimé	TRAMADOL 50MG EG CPR 30
50 mg	Comprimé	TRAMADOL 50MG GNR CPR 30
50 mg	Comprimé	TRAMADOL 50MG QUALIMED CPR 30
50 mg	Comprimé	TRAMADOL 50MG RATIOPHARM CPR 30
50 mg	Comprimé	TRASEDAL 50MG CPR 30
50 mg	Comprimé effervescent	BIODALGIC GE 50MG CPR EFFERV 30
50 mg	Comprimé effervescent	TRAMADOL 50MG BAYER CPR EFF 30
50 mg	Comprimé effervescent	TRAMADOL 50MG GGAM CPR EFF 30
50 mg	Comprimé effervescent	TRAMADOL 50MG IREX CPR EFF 30
50 mg	Comprimé effervescent	TRAMADOL 50MG MERCK CPR EFF 30
50 mg	Comprimé effervescent	TRASEDAL GE 50MG CPR EFFERV 30
50 mg	Comprimé effervescent	ZUMALGIC GE 50MG CPR EFFERV 30
50 mg	Gélule	CONTRAMAL 50MG GELULE 100
50 mg	Gélule	CONTRAMAL 50MG GELULE 30
50 mg	Gélule	TOPALGIC 50MG GELULE 100
50 mg	Gélule	TOPALGIC 50MG GELULE 30
50 mg	Gélule	TRAMADOL 50MG BAYER GELULE 30

50 mg	Gélule	TRAMADOL 50MG BIOGARAN GELULE 30
50 mg	Gélule	TRAMADOL 50MG GGAM GELULE 30
50 mg	Gélule	TRAMADOL 50MG MSD GELULE 30
50 mg	Gélule	TRAMADOL 50MG MERCK GELULE 30
50 mg	Gélule	ZAMUDOL 50MG GELULE 30
50 mg	Gélule à libération prolongée	ZAMUDOL LP 50MG GELULE 30

Dans le monde, le tramadol existe également en gouttes, suppositoires, ampoules pour injection intramusculaire, intra rectale et sous-cutanée.

En Allemagne, la molécule a une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la lutte contre la douleur chez l'enfant à partir de 12 mois[55,70].

3.5. Effets indésirables

3.5.1. Tolérance et sécurité

La tolérance du médicament a pu être apprécié chez plus de 21000 patients et l'expérience clinique du tramadol est importante puisqu'on estime à plus de 40 millions le nombre de patients ayant reçu du tramadol depuis 1976.

De nombreuses études réalisées sur plusieurs milliers de patients rapportent des effets indésirables comparables tant dans leur proportion que dans leur atteinte :

- les plus fréquents sont : nausées, vomissements, céphalées, vertiges, dépression respiratoire, hypersudation, sécheresse de bouche, constipation, somnolence ;
- d'autres, moins fréquents : crises convulsives lors de conditions favorisantes (surdosage, antécédents convulsifs ; plus de 200 cas rapportés en 1 an selon la Food and Drug Administration), troubles de la vigilance, euphorie, hallucination, douleurs abdominales.
- et enfin les plus rares sont : hypotension artérielle, bronchospasme, rash cutané, choc anaphylactique, oedème angioneurotique (un cas décrit), accès maniaque (un cas décrit).

L'incidence globale de tous effets confondus est plus importante lors de l'utilisation chez les personnes âgées (>75 ans) et chez la femme.
Certains de ces effets secondaires sont plus fréquents et surtout d'apparition plus rapide si on utilise la voie intraveineuse (hypotension artérielle orthostatique, sensation de bouche sèche).
La forme à libération prolongée paraît être mieux tolérée.
Par ailleurs, il apparaît que pour la grande majorité (nausées, vomissements, somnolence, vertiges...) ces effets indésirables seraient dose dépendants, il est donc conseillé d'augmenter les doses par paliers de manière progressive pour atteindre une dose minimale thérapeutique et ceci surtout dans les utilisations prolongées[56,68].

Les nausées et vomissements, effets secondaires les plus fréquents peuvent être prévenus par l'administration d'un anti-émétique.

En comparaison aux autres médicaments à visée antalgique :

- La constipation est décrite mais nettement moins fréquemment que lors de l'administration de dérivés morphiniques.
- Le tramadol est dénué d'effets gastro toxiques et réno toxiques comparativement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Des réactions anaphylactoïdes peuvent survenir notamment en cas d'allergie à la codéine, et parfois dès la première prise[21], le tramadol est, par conséquent, contre indiqué en cas d'allergie avérée aux médicaments de la classe des opioïdes.

3.5.2. Effets respiratoires

Tous les médicaments ayant un mode d'action de type opioïde sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire (diminution du volume courant et de la fréquence respiratoire avec perturbation de l'hématose). En ce qui concerne le tramadol, il apparaît après sa large utilisation, notamment dans le traitement préventif de la douleur en péri opératoire, que cette molécule entrenerait moins de trouble à type de dépression respiratoire que la morphine à doses équi analgésiques ; ceci s'expliquerait par sa moindre affinité envers le récepteur μ. Il convient néanmoins d'être vigilant lors de son utilisation en injection intraveineuse à fortes doses[11,33,59,70] et également lors d'utilisation conjointe de drogues potentialisatrices ou de terrain prédisposant (insuffisance respiratoire).

3.5.3. Effets cardio-vasculaires

Au niveau cardiaque, le tramadol peut être impliqué dans une augmentation de la tension artérielle systolo-diastolique ainsi que dans l'augmentation du rythme cardiaque (actions sympathomimétiques). Il est également décrit une vasodilatation périphérique responsable d'une hypotension artérielle orthostatique dans l'utilisation de tramadol par voie intraveineuse, mais cet effet indésirable ne survient qu'en cas d'injection trop rapide ou de doses trop importantes.

3.5.4. Effets sur le système nerveux central

Les effets indésirables les plus fréquents sont les vertiges, les céphalées et la somnolence.

Néanmoins on rencontre également plusieurs cas décrits de crises convulsives :

La Food and Drug Administration a recensé 124 cas de crises convulsives aux USA au cours des 17 premiers mois d'utilisation du tramadol[27]. Dans un tiers des cas, ces convulsions sont apparues au cours de la première journée de traitement et elles ne sont dues à un surdosage que pour un quart d'entre elles. Il est à noter toutefois que 58% des patients étaient traités par des médicaments abaissant le seuil épileptogène (antidépresseurs, tricycliques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et que dans 22,5% des cas, il existait un terrain prédisposant (antécédents d'épilepsie, de traumatisme crânien, d'alcoolisme, de toxicomanie...).

Globalement, le tramadol, utilisé dans le traitement de la douleur à doses thérapeutiques et administré selon les recommandations, ne semble être que très rarement seul en cause dans la survenue de crises convulsives et il apparaît très souvent que l'initiation des crises est due à un des facteurs favorisants suivants :

- Une intoxication par surdosage ;
- Une co-médication avec une ou plusieurs molécules abaissant le seuil épileptogène (certains neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques, IMAO, inhibiteurs de la recapture sérotoninergiques...) ;
- Un terrain prédisposant : patient ayant des antécédents d'épilepsie, d'atteintes des fonctions du système nerveux (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, pathologies néoplasiques ou infectieuses du système nerveux central...), de troubles métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie), de toxicomanie avec syndrome de sevrage.

3.5.5. Effets collatéraux et dépendance

La dépendance physique au traitement de longue durée par le tramadol semble moins élevée qu'avec l'utilisation de dérivés morphiniques, c'est ce qu'indiquaient les études pré marketing[33,59], en incluant l'administration au long cours chez des anciens toxicomanes[57].

Mais il apparaît, tout de même, que dans son utilisation quotidienne, le tramadol est parfois utilisé en tant que produit de substitution de divers produits stupéfiants[01,08,09,32,35,57] ; dans certains cas, il est nécessaire de traiter cette dépendance au même titre qu'une pharmacodépendance aux stupéfiants. L'utilisation du tramadol dans le traitement de la douleur chez les (anciens) toxicomanes n'est pas contre-indiquée mais il faut dans ce cas préférer des cures de courtes durées et utiliser la forme à libération prolongée[01]. Par contre, ce médicament ne peut être utilisé dans les cures de sevrage[15]. Plusieurs cas de syndrome de sevrage ont été rapportés[16,67,76], notamment un chez un nouveau-né de un jour[48]. Les premiers symptômes du syndrome de sevrage s'apparentent à ceux du syndrome de sevrage aux opiacés et le traitement consiste donc naturellement en une réintroduction avec diminution progressive des doses de tramadol en assurant parallèlement un traitement symptomatique ; il est parfois nécessaire d'effectuer une véritable cure désintoxication en utilisant un produit de substitution de type méthadone[35].

3.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses

3.6.1. Contre-indications

- Grossesse : foetotoxicité chez l'animal ;
- Allaitement ;
- Hypersensibilité connue au tramadol ou à l'un de ses excipients ou aux opiacés ;
- Intoxication aiguë ou surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques) ;
- Traitement simultané ou récent (arrêt de moins de 15 jours) par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- Insuffisance respiratoire sévère ;
- Insuffisance hépatocellulaire grave ;
- Enfant de moins de 15 ans (en France), 12 ans pour la forme LP ;
- Epilepsie non contrôlée par un traitement.

3.6.2. Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées :

- Les IMAO : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique ;

Associations déconseillées :

- Les produits abaissants le seuil épileptogène (neuroleptiques, antidépresseurs, analgésiques centraux et anesthésiques locaux) ;
- Morphiniques agonistes antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs ;
- Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques : diminution des taux plasmatiques et de la demi-vie du tramadol par accélération de son métabolisme, pouvant entraîner une diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique ;
- Alcool.

Associations à prendre en compte :

- Les autres dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques analgésiques et antitussifs, antihistaminiques H1, sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés) ;
- Les antiacides : respecter un intervalle de deux heures entre l'administration de tramadol et celle des anti-acides ;
- Les anti-vitamines K : l'association tramadol-warfarine provoquerait une élévation du temps de prothrombine.

3.7. Le tramadol à doses toxiques

Les symptômes de l'intoxication aiguë par tramadol correspondent à l'extension de ses effets pharmacologiques. Ils associent une somnolence pouvant aller jusqu'au coma avec dépression respiratoire ; des crises d'épilepsies, un myosis et un retentissement cardio-vasculaire marqué par une tachycardie, une hypertension artérielle et rarement un collapsus.

La toxicité est surtout due à l'inhibition de la recapture des monoamines : agitation, confusion, hypertension artérielle, tachycardie.

Selon les cas, le syndrome opioïde ou monoaminergique peut prédominer.

Les co-intoxications peuvent modifier l'expression clinique de cette intoxication.

3.7.1. Doses toxiques :

Le tramadol serait toxique à partir de 500 mg chez l'adulte avec notamment des risques de convulsions[71,72]. Un coma avec une dépression respiratoire (syndrome opiacé) a été observé à partir de 800 mg chez l'adulte[71,72]. La dose toxique chez l'enfant n'est pas connue. La dose létale minimum observée est de 3 à 5 g[58]. Des doses supérieures à 3 g ont été tolérées sans dépression respiratoire[58].

3.7.2. Toxicodynamie

Il s'agit d'un **toxique fonctionnel** : cela signifie que son action toxique porte essentiellement sur la fonction des organes et non sur l'intégrité des cellules qui les composent. Cette notion est vraiment primordiale, notamment dans la prise en charge thérapeutique des intoxications ; en effet, si l'on s'oppose au dysfonctionnement causé par le surdosage toxique en tramadol, ou si l'on peut gérer ce dysfonctionnement en attendant son élimination, alors il est licite d'espérer un retour à l'état physiologique antérieur à l'intoxication sans séquelle de nature organique. Par contre, il est possible d'observer des complications dues aux troubles fonctionnels du surdosage, voire aux mesures thérapeutiques mises en œuvre. Mais contrairement aux toxiques de type lésionnel, on ne doit pas s'attendre à observer des altérations organiques cellulaires et donc irréversibles.

Les effets cardiaques sont généralement modérés :

- absence de troubles du rythme ;
- Tachycardie, mise en évidence dans 13 % cas [71,72] ;
- Hypertension, mise en évidence dans 5 % cas [71,72] ;
- Collapsus [58] ;
- Vasodilatation [58].

Une dépression respiratoire a été observée dans quelques cas d'intoxication [07,65,69,71,72].

Des effets neurologiques sont fréquemment observés :

- Myosis [65] ;
- Dépression du système nerveux central [07,65,69,71] ;
- Convulsions de courte durée, uniques, répondant au traitement de première intention par benzodiazépines [07,27,65,71,72,77,79] ;
- Agitation [71,72] ;
- Confusion [71,72].

Les effets gastro-intestinaux sont très fréquents : nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales [34,71,72].

Une rétention urinaire est possible, également observée à dose thérapeutique.

3.7.3. Toxico cinétique

Le tramadol n'est pas retrouvé par les techniques de recherches qualitatives immunochimiques standard, réalisées sur les prélèvements d'urines ou de sang.

Les méthodes séparatives telles que la chromatographie en phase liquide ou en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse permettent la réalisation d'études toxico cinétiques sur le tramadol [41].

Les seules données actuellement disponibles sont de nature pharmacocinétique.

3.7.4. Revue de la littérature

Il existe peu de références sur l'intoxication aiguë par tramadol. La revue de la littérature ne retrouve que quelques publications d'observations cliniques [71,79].

Une étude prospective multicentrique concernant tous les cas d'expositions dans sept CAP regionaux américains entre le 1 er octobre 1995 au 31 aout 1996 mérite un développement dans le cadre de ce travail [72].

L'étude regroupe 87 cas d'intoxication aiguë par tramadol. Les poly-intoxications étaient exclues. Les patients ont été inclus dans cette étude sur l'anamnèse sans dosage toxicologique.

Les signes cliniques observés avant la 4ème heure suivant la prise, étaient :

- Neurologiques (**tableau n° 2**), dont des crises convulsives généralisées dans 8 % des cas (toutes les convulsions étaient brèves et uniques, hormis un patient ayant présenté deux crises convulsives successives) ;
- Cardio-vasculaires : tachycardie (13 %), hypertension artérielle (5 %) ;
- Digestifs : nausées (14 %), vomissements (6 %) ;
- Sécheresse des muqueuses (un patient).

La dose minimum ingérée pour observer des convulsions, une tachycardie, une hypertension artérielle ou une agitation était de 500 mg. Une dose ingérée de plus de 800 mg était nécessaire pour déclencher un coma et dépression respiratoire (doses ingérées basées sur l'anamnèse).

Somnolence	30 %
Agitation	10 %
Vertiges	9 %
Convulsions	8 %
Coma	5 %
Confusion	3 %
Dépression respiratoire	2 %
Ataxie	2 %
Diplopie	1 %

Tableau 2 : Effets neurologiques

Signes cliniques	Op	Na	Se	Ac	Tr
Coma	X	X			X
Dépression respiratoire	X	X			X
Agitation			X	X	X
Confusion			X	X	X
Ataxie	X		X		X
Convulsions		X	?	X	X
Myoclonies			X		
Hypertension artérielle			X	X	X
Hypotension artérielle	X	X			
Tachycardie			X	X	X
Vomissements			X		X

Op : récepteurs opoïdes ; Na : récepteurs noradrénergiques ; Se : récepteurs sérotoninergiques ; Ac : récepteurs cholinergiques ; Tr : effets observés avec le tramadol

Tableau n°3 : Comparaison des effets cliniques liés à l'action toxique des neuromédiateurs (béta-endorphine, noradrénaline, sérotonine, acetylcholine) et du tramadol.

Traitement	Nombre de patients	succès
Naloxone	8	4
Diazépam	3	3
Phénytoïne	1	1
Lorazépam	1	1
Nifédipine	1	1
Midazolam	1	1
Dropéridol	1	0

Tableau n°4 : Traitements symptomatiques proposés

La dépression du système nerveux central semble attribuable aux effets opiacés ou à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline (**tableau n°3**)

L'administration de naloxone peut être efficace (**tableau n°4**). Cependant, dans un cas elle a conduit à une crise convulsive généralisée. Ainsi, elle devrait être utilisée avec précautions lors de l'intoxication par tramadol.

Toutes les convulsions étaient brèves et uniques et repondaient au traitement standard (**tableau n°4**).

Il semble que l'intoxication par tramadol produise un « équivalent de syndrome sérotoninergique » malgré l'absence de myoclonies et d'hyperthermie sévère (**tableau n°3**)

Il n'y a pas de collapsus observé, mais ce dernier semble possible lorsque l'effet opoïde ou noradrenergique prédomine. Il n'y a pas de toxicité cardiaque documentée.

3.7.5. Les syndromes toxiques liés aux neuromédiateurs impliqués dans le mode d'action du tramadol

3.7.5.1. Le syndrome opiacé

Le syndrome opiacé est observé lors d'intoxications par des produits agonistes des récepteurs morphiniques du système nerveux central [05,45].

Le syndrome comprend :

- Une dépression du système nerveux central ;
- Une hypoventilation ou une apnée brutale ;
- Une hypotension artérielle ;
- Un oedème pulmonaire ;
- Un myosis ;
- Un syndrome de sevrage lors de l'utilisation de la naloxone (antagoniste).

Le traitement repose sur l'oxygénothérapie et l'utilisation de la naloxone.
La naloxone est un antagoniste morphinique de synthèse, efficace dans le syndrome opiacé, si elle est administrée à des doses importantes et prolongées[45,69]. Mais le risque d'induire des crises convulsives[79] n'est pas négligeable et doit être pris en considération dans la surveillance et la prise en charge.

Elle agit préférentiellement sur les sites μ, κ et σι, en déplaçant les opiacés de leurs récepteurs grâce à un phénomène de compétition. Son action est rapide mais courte.
Une surveillance est nécessaire, pour éviter les rechutes et remédier au syndrome de sevrage pour les toxicomanes très dépendants.

Des doses plus importantes et plus fréquentes sont nécessaires, pour antagoniser les surdoses à la codéine, au propoxyphène et à la méthadone.

3.7.5.2. Le syndrome sérotoninergique

Il s'agit d'une stimulation excessive et toxique de la transmission sérotoninergique par un excès de sérotonine au niveau des neurones cérébraux entraînant des modifications psychiques, motrices et végétatives. Le plus souvent, ce syndrome est observé secondairement à l'utilisation de médicaments augmentant la biosynthèse, limitant la recapture neuronale ou augmentant la libération de sérotonine[06,12,19,44,46,47,49,74].

La dénomination de ce syndrome est récente[75] bien qu'il soit observé dans les années 1960 lors de l'utilisation des IMAO et des antidépresseurs tricycliques.
Ce syndrome est d'actualité depuis le développement de la prescription de nouveaux médicaments, les antidépresseurs non tricycliques, augmentant la sérotonine dans la synapse, soit directement, soit par diverses interactions entre substances psycho actives sérotoninergiques (antidépresseurs tétracycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine...).

Les antidépresseurs non tricycliques comprennent essentiellement les inhibiteurs sélectifs de la monoamine-oxydase de type A (IMAO-A) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, pour lesquels il faut distinguer deux classes[12]:

- Les ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine : fluvoxamine (Floxyfral®), fluoxétide (Prozac®), paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®), citalopram (Seropram®) ;
- Les IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline : milnacipram (Ixel®), venlafaxine (Effexor®)

La toxicité aiguë intrinsèque des ISRS et IRSNA est généralement moins importante que celle des antidépresseurs tricycliques[22,50].

3.7.5.2.1. Circonstances d'apparition

Le syndrome sérotoninergique survient le plus souvent lors d'interactions médicamenteuses telles que l'association de molécules diminuant le catabolisme de la sérotonine (IMAO) et d'une molécule augmentant sa production (Ex : tryptophane) ou diminuant sa recapture (ISRS, antidépresseurs non tricycliques...)[22,50].

De tels syndromes ont été rapportés après des surdosages par sertraline, fluoxétine, IMAO non réversible, ou lors d'intoxications aiguës telles que l'association moclobémide et ISRS, moclobémide et antidépresseurs tricycliques ou tramadol et sertraline [47].

Il n'y a pas de relation entre les doses ingérées et la gravité du syndrome.

3.7.5.2.2. La sérotonine

La sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine) est un neuromédiateur dont le métabolisme et les effets sont modulés par plusieurs médicaments. C'est le neuromédiateur le plus impliqué dans l'existence des troubles de l'humeur (dépression). Il apparaît effectivement un déficit en sérotonine chez bon nombre de patients déprimés, et cette molécule serait impliquée également dans certains troubles paniques et autres troubles obsessionnels compulsifs, voire dans certains troubles de la conduite alimentaire.

3.7.5.2.2.1. Métabolisme

Biosynthèse :

La sérotonine est synthétisée à partir du L-tryptophane. La transformation du tryptophane en sérotonine comporte deux étapes :

1. Hydroxylation en 5-hydroxytryptophane sous l'influence de la tryptophane hydroxylase qui est l'étape limitante de la synthèse. Le fonctionnement de l'enzyme nécessite la présence de tétrahydrobioptérine, d'oxygène, du $NADPH_2$ et d'un métal, fer ou cuivre.
2. Décarboxylation du 5-hydroxytryptophane en sérotonine sous l'influence de la décarboxylase des acides aminés L-aromatiques, en présence de pyridoxal phosphate.

Dans le cerveau, la synthèse de sérotonine dépend de la quantité de tryptophane qui y pénètre à travers la barrière hémato-encéphalique. Seul le tryptophane plasmatique libre, c'est-à-dire non lié à l'albumine, pénètre dans le cerveau. La diminution du pourcentage de forme libre réduit donc sa pénétration. De plus, d'autres acides aminés sont en compétition avec le tryptophane libre et limitent son entrée dans le cerveau. Le cortisol plasmatique, qui est augmenté chez les déprimés, diminue les concentrations de L-tryptophane et de L-tyrosine libres dans le plasma, c'est-à-dire les formes susceptibles de pénétrer dans le cerveau. L'insuline, dont la sécrétion est augmentée par les glucides, a un effet inverse en abaissant la concentration des acides aminés autres que le tryptophane.

Distribution :

La sérotonine est présente :

- Au niveau du tube digestif qui en contient 95% du total de l'organisme, localisée dans les cellules entérochromaffines.
- Dans le système nerveux central de toutes les espèces : la teneur est plus élevée dans le tronc cérébral que dans le cortex. La sérotonine, libérée par les neurones sérotoninergiques au niveau des fentes synaptiques est, en grande partie, recaptée par eux.
- Dans les plaquettes sanguines : pratiquement toute la sérotonine du sang ; elles ne la synthétisent pas, mais la fixent à partir du plasma où elle est libérée par les cellules entérochromaffines. La capture de la sérotonine par les plaquettes est très rapide. La demi-vie de la sérotonine dans les plaquettes est du même ordre que celle des plaquettes, c'est-à-dire de cinq ou six jours. La sérotonine plaquettaire peut être libérée dans le plasma et avoir un effet relativement localisé au niveau des vaisseaux où elle a été libérée, par exemple dans le cas de la migraine.

La demi-vie de la sérotonine (temps au terme duquel 50% de la sérotonine a été renouvelée) est longue dans les plaquettes et l'intestin, et très courte, dans le cerveau (quelques minutes) mais la concentration d'une substance dans un organe, n'est pas nécessairement un reflet fidèle de l'activité métabolique.

Catabolisme :

La sérotonine est transformée en molécules inactives par biotransformations :

- Désamination oxydative de la chaîne aminée latérale sous l'influence de la monoamine oxydase, ce qui conduit au 5-hydroxy-indol-acétaldéhyde qui est ensuite oxydé en acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) que l'on trouve dans les urines à des quantités normalement inférieures à 10 mg/24 h.
- Conjugaison du groupe OH en 5 par l'acide glucuronique ou le sulfate.

3.7.5.2.2.2. Les récepteurs

La connaissance des récepteurs de la sérotonine est en pleine évolution et il n'est guère possible de systématiser les effets correspondant à la stimulation des divers types de récepteurs sérotoninergiques qui sont nombreux : 5-HT_1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}), 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6, 5-HT_7. Ces récepteurs sont localisés au niveau présynaptique et au niveau postsynaptique.

Comme les autres médiateurs, la sérotonine libérée dans la fente synaptique est en grande partie recaptée par les terminaisons présynaptiques grâce à un transporteur spécifique qui présente un assez grand polymorphisme génétique.

3.7.5.2.2.3. Les effets périphériques

Action cardiovasculaire :

Les effets cardiovasculaires de la sérotonine sont extrêmement complexes. Ils sont variables selon la dose injectée, selon les conditions expérimentales, selon les espèces et selon l'état vasculaire.

- Action sur les vaisseaux : La sérotonine provoque soit une vasoconstriction par effet 5-HT_2, en particulier des vaisseaux rénaux, soit une vasodilatation. La réponse dépendrait du tonus préalable des vaisseaux et de leur état normal ou pathologique : ainsi l'administration de sérotonine par voie intra coronaire provoque une vasodilatation quand les coronaires sont normales, et une vasoconstriction quand elles sont lésées. La sérotonine contracte les veines et semble favoriser les thromboses veineuses, d'autant qu'elle a également une action pro-agrégante plaquettaire. Elle augmente la perméabilité capillaire.
- Action sur le coeur : La sérotonine a une action chronotrope positive par effet 5-HT_4 et pourrait participer à la genèse de certains troubles du rythme cardiaque. Elle a également un effet inotrope positif.
- Action sur la tension artérielle : Elle est extrêmement complexe. Selon les conditions expérimentales, on observe soit une hypotension, soit une faible hypertension, soit aucune modification.

Action sur les muscles lisses :

La sérotonine entraîne des contractions de l'intestin, de l'utérus, des bronches et des uretères.

- Action sur le tube digestif :
    - La sérotonine augmente la motilité intestinale, probablement par stimulation des récepteurs 5-HT_4 : chez l'homme, injectée par voie intraveineuse, elle augmente la motilité du duodénum et de l'intestin grêle. Cette action explique la diarrhée observée dans le syndrome carcinoïdien.
    - La sérotonine a également un effet émétisant par stimulation des récepteurs 5-HT_3. Ces récepteurs sont présents, notamment, au niveau des terminaisons vagales du tube digestif et au niveau d'une zone cérébrale, l'Area postrema (chemoreceptor trigger zone), qui est accessible à la sérotonine circulante périphérique. Leur stimulation déclenche des nausées et des vomissements, et les antagonistes 5-HT_3 sont utilisés pour éviter les vomissements provoqués par certains traitements antinéoplasiques.
    - Elle a une action ulcérigène, son administration à l'animal à fortes doses entraîne des ulcérations gastriques.

- Action sur les bronches :
    - Elle a une action bronchoconstrictrice; un aérosol de sérotonine donne une dyspnée.
- Action sur l'utérus :
    - La sérotonine provoque des contractions de l'utérus.

Autres actions :

La sérotonine intervient dans des manifestations allergiques et inflammatoires. Elle joue un rôle important dans certaines maladies :

- Syndrome carcinoïdien : les tumeurs des cellules entérochromaffines du tube digestif sont métastasiantes et sécrètent diverses substances, notamment une grande quantité de sérotonine. Celle-ci entraîne une diarrhée, des flushs ou poussées de vasodilatation cutanée suivis d'une vasoconstriction, une dyspnée asthmatiforme et parfois une atteinte des valvules cardiaques : c'est le dumping syndrom. Le diagnostic biologique de ces tumeurs repose sur l'augmentation de la concentration de sérotonine dans le sang et de l'excrétion de l'acide 5-hydroxy-indolacétique (ou 5-HIAA) dans les urines.
- Migraine : la migraine est une maladie familiale caractérisée par des accès itératifs de céphalées où les phénomènes vasomoteurs et la sérotonine jouent un rôle déterminant. Dans la première phase prodromique, il y a une vasoconstriction, et dans la deuxième phase douloureuse, une vasodilatation. La douleur est donc réduite par des médicaments vasoconstricteurs.
- Ischémie myocardique : la sérotonine libérée à partir des plaquettes semble aggraver l'ischémie myocardique par vasoconstriction.

3.7.5.2.2.4. Effets centraux

Les effets de la sérotonine au niveau du système nerveux central sont nombreux et complexes, encore mal connus mais d'une importance considérable sur le plan pharmacologique car de nombreux médicaments agissent par son intermédiaire[75].

La sérotonine intervient dans la régulation du sommeil, de l'humeur (action antidépressive), de la température et de l'appétit (effet anorexigène).

Une hyperstimulation des récepteurs 5-HT_2 pourrait favoriser l'apparition de certains symptômes de type productif et négatif des états psychotiques. Le LSD ou lysergamide est un hallucinogène, agoniste des récepteurs 5-HT_2 ainsi que des récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2.

La sérotonine, grâce à ses divers types de récepteurs présynaptiques et postsynaptiques, module l'activité des autres médiateurs. Elle joue un rôle déterminant dans l'adaptation.

3.7.5.2.3. Physiopathologie

L'excès de sérotonine peut apparaître :

- Quelques heures à quelques jours après le début d'un traitement augmentant l'activité sérotoninergique ;
- Quand un IMAO-A (toloxatone, moclobémide) est administré avec un ISRS, ce qui est contre indiqué ;
- Lors d'une administration successive d'un IMAO-A et d'un ISRS, avec un intervalle libre trop court. L'intervalle libre recommandé est de 2 semaines sauf dans le sens fluoxétine IMAO-A, mais il existe une grande susceptibilité individuelle ;
- Lors d'une intoxication aiguë, quelques heures après l'ingestion simultanée d'un imipraminique ou d'un IMAO-A et d'un ISRS.

3.7.5.2.4. Clinique

Le syndrome sérotoninergique est un ensemble de modifications psychiques, motrices et végétatives, liées à l'augmentation de la transmission de la sérotonine dans le système nerveux central, le plus souvent suite à l'utilisation de médicaments.

- La **forme bénigne** se manifeste par des nausées, une agitation, un comportement agressif, des paresthésies. L'évolution est favorable en quelques heures après l'arrêt de l'ISRS. Cette forme peut passer inaperçue si le diagnostic n'est pas évoqué.
- La **forme grave** est un ensemble de manifestations psychiques, motrices et végétatives :
    - Agitation, confusion, hypomanie ;
    - Tremblements, myoclonies ;
    - Hypertonie diffuse avec hyperréflexie ostéotendineuse, puis rigidité musculaire avec ses conséquences (difficultés respiratoires, trismus gênant l'intubation, rhabdomyolyse...) ;
    - Mydriase (parfois aréactive), sueurs profuses, hyperthermie, frissons ;
    - Augmentation de la pression artérielle, tachycardie, tachypnée ;
    - Les examens biologiques peuvent montrer une hyperleucocytose, une augmentation du taux de créatine kinase, une acidose métabolique[22].

- Des **critères diagnostiques** ont été établis par Sternbach en 1991[74] :
    - Survenue de 3 symptômes parmi les suivants lors d'une mise en route ou de l'augmentation posologique d'un traitement sérotoninergique : troubles du comportement (confusion ou hypomanie), agitation, myoclonies, hyperréflexie ostéotendineuse, hypersudation, frissons, tremblements, diarrhée, incoordination, hyperthermie ;
    - Elimination d'une autre étiologie en particulier infectieuse ou métabolique ;
    - Pas de traitement neuroleptique mis en route ou majoré avant l'apparition des symptômes.
- **Diagnostic différentiel** avec un syndrome malin des neuroleptiques, une intoxication aiguë par les IMAO non sélectifs ou la strychnine

Symptômes	Produits
Modification de l'état mental (hypomanie ou confusion) Agitation Myoclonie Hyperréflexie Hypersudation Frissons Tremblements Diarrhée Incoordination Hyperthermie Hallucinations	Augmentation de la synthèse de sérotonine : L tryptophane Agoniste sérotoninergiques directs : LSD, mescaline, harnine, sumatriptan Augmentation de la libération de sérotonine : Cocaïne, amphétamine, ecstasy, « flattiners » (4 MTA) codéine, dextrométhorphane Inhibition catabolisme de la sérotonine : Amphétamine, « flattiners », moclobémide, toloxatone, sélégiline Inhibition de la recapture de la sérotonine : Amphétamines, « ecstasy », « flattiners », cocaïne, dextrométhorphane, tramadol, péthidine, antidépresseurs tricycliques, IRS…

Tableau n°5 : le syndrome sérotoninergique[44].

3.7.5.2.5. Traitement

La majorité des cas de gravité modérée évolue favorablement en 24 à 72 heures, après un traitement symptomatique :

- Il comprend un suivi des fonctions vitales et un monitorage.
- Administration de benzodiazépines en cas d'hypertonie musculaire, paracétamol voire refroidissement externe en cas d'hyperthermie.
- Dans les cas sévères, ventilation assistée après intubation avec sédation (midazolam) voire curarisation si les benzodiazépines sont inefficaces pour traiter l'hypertonie.
- Les crises convulsives répondent au traitement par différentes molécules : diazépam, lorazépam, phénobarbital, phénytoïne ou phospho phénytoïne.
- Une hypertension artérielle peut nécessiter l'utilisation d'antihypertenseur.

La décontamination digestive par charbon activé peut être proposée avant la première heure[02,34]. Le lavage gastrique n'est pas indiqué [02,34].
L'épuration rénale n'est pas indiquée[24].

3.7.5.3. Le syndrome adrénergique

Il s'agit de l'ensemble des manifestations dues à une hyperstimulation du système nerveux sympathique par un agoniste. Les effets dépendent du type de récepteur et de sa localisation.

Les symptômes sont secondaires à la stimulation directe (stimulation des catécholamines ou des agonistes tels que la noradrénaline) ou indirecte (stimulation de la libération des neurotransmetteurs, inhibition du recaptage ou inhibition des phosphodiestérases) des alpharécepteurs ou des bêtarécepteurs postsynaptiques.

En dehors de leurs effets sur le système sympathique, certains toxiques ont aussi des effets cholinergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques ou des effets toxiques spécifiques.
Un syndrome adrénergique peut être aussi observé dans le syndrome de sevrage des opiacés, de certains sédatifs (ex : benzodiazépines) ,ou de l'alcool.

Les effets des agonistes dépendent de l'affinité du médicament pour le récepteur, de la dose, de la spécificité de la stimulation du récepteur.

Ces agonistes peuvent avoir :

- Des effets sélectifs sur les récepteurs Alpha ou Bêta ;
- Des effets non sélectifs : Alpha et Bêta (1 et 2).

Les principaux effets périphériques de type α (α_1, α_2) et ß ($ß_1$, $ß_2$ et $ß_3$) des catécholamines sont résumés dans le **tableau n°6**.

- La stimulation des récepteurs α_1 postsynaptiques se traduit essentiellement par une vasoconstriction, des contractions utérines, un effet pro agrégant plaquettaire, une mydriase et une contraction du sphincter urétral.
- Les récepteurs α_2 sont le plus souvent présynaptiques et leur stimulation se traduit par une diminution de la libération de noradrénaline. Il existe cependant des récepteurs α_2 postsynaptiques qui favorisent l'agrégation plaquettaire.
- Les récepteurs $ß_1$ sont postsynaptiques et localisés essentiellement au niveau du coeur. Leur stimulation se traduit par un effet inotrope positif (augmentation de la force de contraction), chronotrope positif (accélération du rythme), dromotrope positif (accélération de la conduction) et bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité).
- Les récepteurs $ß_2$ sont essentiellement postsynaptiques. Leur stimulation entraîne une vasodilatation, une bronchodilatation, un relâchement de l'utérus et une stimulation cardiaque indiscutable mais moindre que celle de la stimulation $ß_1$. On estime qu'il y a environ 80% de récepteurs $ß_1$ et 20% de récepteurs $ß_2$ au niveau du coeur. La stimulation des récepteurs $ß_2$ augmente la captation de potassium par le muscle, ce qui peut entraîner une diminution de sa concentration plasmatique.
- Les récepteurs $ß_3$ postsynaptiques présents au niveau des adipocytes sont responsables, par activation de l'adénylcyclase et formation d'AMP cyclique, de la lipolyse et d'une stimulation de la respiration mitochondriale avec dissipation de chaleur. Il existerait chez certains obèses une déficience d'activité lipolytique $ß_3$ et l'utilisation d'agonistes $ß_3$ dans le traitement de l'obésité est envisagée. Les récepteurs $ß_3$ présynaptiques modulent la libération des catécholamines.

Ainsi, le syndrome adrénergique est séparé en trois composantes :

- Alpha adrénergique (alpha agonistes purs) : hypertension, vasoconstriction artériolaire, bradycardie réflexe, mydriase, diminution de la motilité intestinale, sudation, agitation, anxiété, comportement psychotique, hyperglycémie ;
- Bêta adrénergique (caféine, théophylline, Bêta 1 et Bêta 2 stimulation secondaire à la terbutaline ou le salbutamol) : vomissements, agitation, tremblements, convulsions, hyperventilation, tachycardie, arythmie cardiaque, hypotension, vasodilatation artériolaire, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique, hyperlactatémie ;
- Alpha et Bêta adrénergique (amphétamines, cocaïne) : agitation, tremblements, convulsions, mydriase, hyperventilation, sudation, hypertension artérielle, vasoconstriction artériolaire, tachycardie.

Le traitement est essentiellement symptomatique :

- Les agents alpha bloquants peuvent être utilisés dans les hypertensions artérielles sévères.
- Les dérivés nitrés ou le nitroprussiate de sodium sont utiles en cas vasoconstriction périphérique.
- Les bêta bloquants sont efficaces lors du syndrome bêta adrénergique.

Organes	Récepteurs	Effets
Cœur	Béta1>Béta2	Augmentation de la fréquence, de la contractilité, de la vélocité
Vaisseaux	Alpha1 Béta2>Béta1	Vasoconstriction Vasodilatation
Poumon	Béta2>Béta1	Bronchodilatation
Œil	Alpha1	Mydriase
Muscles squelettiques	Béta2>Béta1	Glycogénolyse Transport intra cellulaire du potassium Tremblements
Foie	Alpha	Glycogénolyse, libération de potassium
Pancréas	Alpha2 Béta2>Béta1	Diminution de l'insuline Augmentation de l'insuline
Tissus graisseux	Alpha2 Béta2>Béta1	Diminution de la lipolyse Augmentation de la lipolyse
Rein	Beta1>Béta2	Libération de rénine
Peau	Alpha	Sudation
Vessie	Alpha1 Béta2>Béta1	Contraction vésicale Relaxation vésicale
Système nerveux central	Bêta et Alpha	Stimulation du SNC

Tableau n°6 : Les organes cibles

Les effets des catécholamines au niveau du système nerveux central sont complexes et encore mal précisés :

- La noradrénaline intervient dans la régulation de l'humeur, ce qui explique que des médicaments qui augmentent sa concentration au niveau des synapses en inhibant sa recapture exercent un effet antidépresseur et favorisent le maintien de l'éveil et de la vigilance.
- Il existe au niveau du système nerveux central, en plus des récepteurs postsynaptiques, des récepteurs présynaptiques α_2 qui inhibent la libération de noradrénaline, ce qui réduit la stimulation sympathique (diminution de la fréquence des potentiels d'action au niveau de la fibre présynaptique sympathique) et la libération de noradrénaline par les terminaisons adrénergiques périphériques. Leur stimulation par l'α-méthyl-noradrénaline, métabolite de l'α-méthyldopa, entraîne des effets hypotenseurs et sédatifs. Les médicaments agissant comme l'α-méthyldopa sont habituellement appelés sympatholytiques ou hypotenseurs centraux.
- Il existe des récepteurs dits aux imidazolines qui pourraient avoir un agoniste endogène, l'endazoline, et dont la stimulation entraîne des effets similaires à ceux de la stimulation α_2. Leur activation par des médicaments comme la clonidine entraîne une inhibition du système sympathique et une diminution de la pression artérielle.

4. Observations

Nous rapportons quatre observations d'Intoxication Médicamenteuse Volontaire (IMV) par une forme à Libération Prolongée (LP) de tramadol, prises en charge au Service d'Accueil des Urgences (SAU) de Metz.

Ces cas couvrent une période de 16 mois (Févier 2000 à Août 2001), pendant laquelle ont été observés quatre cas d'intoxications symptomatiques.
Pour toutes ces observations, des dosages sériques (à intervalles de temps réguliers) du tramadol, ainsi qu'une recherche de toxiques associés, ont été effectués dès lors que nous avions la notion d'une prise de tramadol et que le patient présentait des signes cliniques évocateurs de l'intoxication (lors de l'admission au SAU, ou ultérieurement lors de l'hospitalisation).

Il ne s'agit donc pas de tous les cas d'intoxications médicamenteuses alléguées par tramadol, admis au SAU de Metz durant cette période.
Ces patients ont été hospitalisés initialement en Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD) du SAU de Metz.

4.1. Dosage du tramadol et screening toxicologique par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) avec détecteur à barrette de diodes

Le sang est le liquide biologique le plus important pour le toxicologue. Les résultats quantitatifs permettront une évaluation du niveau d'imprégnation d'un sujet pour un toxique. Les chiffre de concentration dites thérapeutiques ou toxiques ne sont disponible que pour le sang[29].

Des prélèvement de sang veineux ont été réalisés à intervalles réguliers sur tubes en verre étanches avec anticoagulant, étiqueté (identité, date et heure de prélèvement, numéro de prélèvement), stocké à un température entre 0 et 4° C et acheminé vers de laboratoire dans les 24 heures.

L'analyse toxicologique des prélèvements sanguins a été réalisée par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP), couplée avec un détecteur à barrettes de diodes. Il s'agit d'une méthode d'analyse toxicologique séparative, disponible au CHR Metz Thionville, sensible et spécifique, idéale pour le screening toxicologique.

Ces systèmes sont capables de détecter, dans 98 % des cas des produits à taux infra thérapeutiques. Les exceptions concernent la détection, uniquement à des taux supra thérapeutiques, de la buprénorphine, de la morphine, de l'halopéridol et de la buspirone, la mauvaise détection du LSD et la non-détection des cannabinoïdes.

La CLHP permet l'accès à des molécules thermiquement instables ou non volatiles, qui ne peuvent pas être analysées par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CPG-SM).
Une station informatique permet de comparer les analyses à des données stockées dans une librairie.

Dans le cadre d'une utilisation en toxicologie, elle permet l'identification de composés inconnus, en se basant sur le temps de rétention des dits composés et sur leurs caractéristiques spectrales UV. De plus, elle permet une approche semi-quantitative, le spectre permettant une estimation de la quantité de la substance présente dans l'échantillon analysé [17,29].

Conditions opératoires pour l'analyse des sérums des quatre patients sont les suivantes :

- Système analytique Waters ;
- Colonne HPLC Waters Symetry C 8 ;
- Programme informatique Waters Millénium ;
- Elution par mélange de solvants : tampon dihydrogénophosphate de sodium/acétonitrile ;
- Extraction du sérum et de l'urine à l'aide de Toxi Tube A (Toxilab, Amilabo) ;
- Réalisation des gammes d'étalonnage, à partir du produit pur obtenu auprès du laboratoire GRÜNENTHAL GMBH ;
- Exploitation des pics obtenus par utilisation du programme Alliance (Waters).

nodes [1]	Qualitatif ou quantitatif	Précision	Sensibilité	Spécificité	Détection simultané de plusieurs substances	Difficulté de réalisation	Difficulté d'interprétation	Durée moyenne nécessaire	Coût
t test	Qualitatif	faible	+	+	Non	Aisée	+	< 0,5 h	Faible
ctro V	Mixte	Bonne	+	+	Non	Moyenne	++	< 2 h	moyen
LC	Qualitatif	Bonne	+	++	Oui	Moyenne	+++	2-4 h	Faible
C	Mixte	Très bon	++	+++	Oui	Grande	++	< 4 h [2]	Moyen
-MS	Mixte	Très bon	+++	++++	Oui	Grande	+++	< 3 h	important
LC	Mixte	Très bon[3]	++	+++	Oui	Grande	++	< 2 h	Moyen[3]
IA	Quantitatif	Variable[4]	+++	++	Non	Moyenne	+	2-4 h	Important
/FPI A	Quantitatif	Variable[4]	++	++	Oui, mais Ne les différencie pas	Aisée	++	< 0,5 h	Important

[1] TLC : chromatographie en couche mince ; GS : chromatographie en phase gazeuse ; GC-MS : chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse ; HPLC : chromatographie liquide, à haute performance ; RIA : radio-immuno-essai ; RIA/FPIA : radio immuno-essai enzymatique / immuno essai fluorescence-polarisation.

[2] Sans extraction préalable pour les substances non volatiles

[3] dépend de la détection utilisée

[4] Selon la spécificité de l'anticorps utilisé.

Tableau n°7 : Comparaison des méthodes analytiques les plus fréquentes

4.2. Présentation des cas cliniques

4.2.1. Cas clinique n°1

Il s'agit d'un homme, âgé de 19 ans, sans antécédents.

Le patient dit avoir ingéré volontairement :

- 30 comprimés de TOPALGIC® LP 200 (tramadol), soit 6 grammes ;
- 20 comprimés de DIANTALVIC® et 20 comprimés de DIALGIREX® (paracétamol + dextropropoxyphène), soit 16 grammes de paracétamol et 1200 mg de dextropropoxyphène ;
- 7 comprimés de SUBUTEX® (buprénorphine), soit 14 mg.

Le patient présente des vomissements puis une crise convulsive généralisée dans l'ambulance qui le conduit au SAU, 5 heures après l'intoxication.

A l'arrivée au SAU, le patient est conscient, le score de Glasgow est côté à 15, les pupilles sont symétriques, réactives et en position intermédiaire. Le patient est agité.
L'ECG réalisé au SAU est normal.

Le patient est ensuite hospitalisé en UHCD ; reste agité.
A la $6^{ème}$ heure, il présente une nouvelle crise convulsive généralisée. Un traitement préventif des récidives est alors instauré : phénobarbital 600 mg intraveineux.
Par la suite, il n'y aura pas de récidive de crise convulsive et l'évolution clinique sera simple.

Le patient sort de l'hôpital à la $40^{ème}$ heure, après une évaluation psychiatrique.
La paracétamolémie, réalisée à 5 heures de la prise médicamenteuse, est à 29 mg/l, excluant une prise massive de paracétamol et de dextropropoxyphène.
Des prélèvements sanguins sont demandés toutes les quatre heures pour une analyse toxicologique. Les urines du patient n'ont pas été conservées.
L'analyse toxicologique a confirmé ultérieurement la présence de tramadol et de paracétamol, mais n'a pas détecté d'opiacés, ni d'autres toxiques.

L'évolution des taux sériques de tramadol montre qu'entre la 6ème heure (1er prélèvement) et la 10ème heure (2ème prélèvement), le tramadol est manifestement encore en phase d'absorption.

	Heure	Tramadol Sérique (µg/ml)	Fc	PA	Fr	Pupilles	T°	SpO2	Score de Glasgow
admission	H5		119	170/100	20	IR	36.5	99	15
1er prélèvement	H6	6	119	170/100	20	IR	36.5	99	15
2e prélèvement	H10	6,4	105	171/080	-	IR	36.5	94	-
3° prélèvement	H14	4,6	100	130/080	-	-	35.9	97	-
4° prélèvement	H18	2,9	80	110/050	-	-	35.9	95	-
5° prélèvement	H22	2 ,3	70	117/058	18	IR	36.7	96	-
6° prélèvement	H26	1,6	76	127/061	20	IR	36.8	96	-
7° prélèvement	H30	1,2	70	122/060	-	IR		97	-
8° prélèvement	H34	1	69	147/O70	-	IR	37.1	98	-
9° prélèvement	H36	0,7	87	158/087	-	IR	37.1	98	-
10° prélèvement	H40	0,5	78	142/070	-	IR	37.1	98	-

IR : intermédiaires et réactives ; H : délai depuis l'heure supposée de l'intoxication ; Fc : fréquence cardiaque ; fr : fréquence respiratoire ; T° : température centrale ; SpO2 : saturation percutanée en oxygène

Tableau n°8 : évolution des constantes vitales du patient n°1 lors des prélèvements sanguins toxicologiques

4.2.2. Cas clinique n°2

Il s'agit d'une femme de 39 ans, aux antécédents d'arthrose lombaire traitée par TOPALGIC® 200 LP et MYOLASTAN®,

La patiente qui dit avoir ingéré volontairement :

- 10 comprimés d'hydroxyzine (ATARAX®) soit 1 gramme ;
- une quantité indéterminée de tétrazépam (MYOLASTAN®) ;
- 10 comprimés de TOPALGIC® 200 LP (tramadol) soit 2 grammes.

La patiente est admise au SAU 7 heures après l'intoxication. L'examen clinique retrouve des nausées, des vomissements. Les pupilles sont en myosis, le score de Glasgow est côté à 15.

La patiente est hospitalisée en UHCD. L'évolution est marquée par une première crise convulsive généralisée, survenant 9h30 après l'intoxication, puis une seconde à la 11ème heure. Un traitement par lorazépam (TEMESTA®) per os est donné à la 10ème heure, en prévention des récidives. A la 14ème heure, la patiente présente une 3ème crise convulsive généralisée conduisant à la mise en place d'un traitement par midazolam (HYPNOVEL®), à la dose de 3 mg/h, jusqu'à la 35ème heure. Il n'y aura pas de nouvelle crise convulsive.
Il n'y a pas de tachycardie ni d'hypertension artérielle. La conscience est normale en dehors des épisodes convulsifs. Il n'y pas d'hyperthermie. Il existe un myosis jusqu'à la 17ème heure.

La patiente sort de l'hôpital à la 52ème heure, après une évaluation psychiatrique.

Le premier prélèvement sanguin est réalisé à la 13ème heure de l'intoxication (heure supposée), puis toutes les 4 heures. Les urines n'ont pas été conservées
L'analyse toxicologique confirmera ultérieurement la présence de tramadol, d'hydroxyzine et de tétrazépam dans le sérum de la patiente et ne retrouvera pas d'autres toxiques. Il faut noter que le tétrazépam fait partie du traitement de fond de la patiente.
Initialement, les taux sériques de tramadol sont très élevés et à la 24ème heure ce taux reste encore élevé.

	Heure	Tramadol Sérique (µg/ml)	Fc	PA	Fr	Pupilles	T°	SpO2	Score de Glasgow
Admission	H7	-	-	130/080	-	myosis	36.5	98	15
1er prélèvement	H13	14,2	100	100/050	-	myosis		98	15
2e prélèvement	H17	10,7	93	120/070	-	myosis		95	-
3° prélèvement	H21	6,1	83	110/070	-	-		90	-
4° prélèvement	H25	5,2	91	130/070	-	-		91	-

IR : intermédiaires et réactives ; H : délai depuis l'heure supposée de l'intoxication ; Fc : fréquence cardiaque ; fr : fréquence respiratoire ; T° : température centrale ; SpO2 : saturation percutanée en oxygène

Tableau n°9 : évolution des constantes vitales du patient n°2 lors des prélèvements sanguins toxicologiques

4.2.3. Cas clinique n°3

Il s'agit d'un homme de 32 ans, sans antécédents.

Le patient dit avoir ingéré volontairement :

- 40 comprimés de TOPALGIC® 200 LP (tramadol), soit 8 grammes ;
- 40 comprimés de prazépam 10 mg (LYSANXIA®), soit 400 mg ;
- 30 comprimés de d'Acéprométazine + Clorazépate dipotassique (NOCTRAN®), soit 225 mg d'acéprométazine et 300 mg de clorazépate dipotassique.

Le patient est admis au SAU une heure après l'intoxication et présente une somnolence importante sans syndrome opiacé. Il est alors hospitalisé en UHCD.

A la 20ème heure, il est très somnolent et présente un myosis peu serré avec une bradypnée à 8 cycles/minutes.

Une amélioration clinique est observée après l'administration de 0,4 mg de naloxone et un relais par une perfusion intraveineuse continue de naloxone (0,8 mg/heure seront nécessaires pendant 24 h).

Par la suite, le patient présentera une pneumopathie d'aspiration bronchique, d'évolution favorable sous antibiothérapie.

Ce patient ne présente pas de crise convulsive, de tachycardie, d'hyperthermie ou d'agitation.

Le premier prélèvement sanguin est réalisé à la 24ème heure de l'intoxication (heure supposée), puis toutes les 6 heures. Les urines n'ont pas été conservées.

L'analyse toxicologique confirmera ultérieurement la présence de tramadol, de prazépam, d'acéprométazine et de clorazépate dipotassique dans le sérum du patient et ne retrouvera pas d'autres toxiques.

A la 24ème heure, lors du premier dosage sérique de tramadol, les taux sont encore très élevés. A la 48ème heure, ceux-ci sont encore supérieurs à 2 µg/ml.

	Heure	Tramadol Sérique (µg/ml)	Fc	PA	Fr	Pupilles	T°	Sa O2	Score de Glasgow
Admission	H2	-	62	130/060	14	IR	35.6	91	12
1er prélèvement	H24	7,9	60	100/050	-	-	36	98	-
2e prélèvement	H30	6,6	70	100/050	10	-	38.4	98	-
3° prélèvement	H36	5,95	80	090/050	-	-	38.7	96	-
4° prélèvement	H42	5,25	80	110/060	-	-	37.7	97	-
5° prélèvement	H48	2,75	90	100/050	-	-	39	98	-

IR : intermédiaires et réactives ; H : délai depuis l'heure supposée de l'intoxication ; Fc : fréquence cardiaque ; fr : fréquence respiratoire ; T° : température centrale ; SpO2 : saturation percutanée en oxygène

Tableau n°10 : évolution des constantes vitales du patient n°3 lors des prélèvements sanguins toxicologiques

4.2.4. Cas clinique n°4

Il s'agit d'un patient âgé de 21 ans, toxicomane.

Le patient dit avoir ingéré 15 comprimés de TOPALGIC 150 LP (tramadol), soit 2,25 g.

A la 3ème heure, le patient présente un malaise évoquant une crise d'épilepsie généralisée (amnésie des faits, morsure latérale de langue).

Il est admis au SAU à la 4ème heure. Le score de Glasgow est côté à 15 et les pupilles sont réactives, en position intermédiaire. L'ECG est normal.

Le patient est hospitalisé en UHCD.

A la 6ème heure, il présente une nouvelle crise convulsive généralisée, motivant un traitement par midazolam (HYPNOVEL®), à la dose de 2 mg/h.

A la 7ème heure, devant une nouvelle crise convulsive généralisée, le traitement par midazolam est suspendu et relayé par du phénobarbital (GARDENAL®) à la dose de 400 mg en bolus intraveineux.

A la 8ème heure, il existe un coma vigile, persistant avec un score de Glasgow côté à 06 (Y : 1, V : 1, M : 4), responsable d'un encombrement bronchique et d'une hypoxémie (SpO2 à 75 % avec oxygénothérapie inhalée à 6 l/min). Le patient est alors placé sous ventilation assistée après intubation orotrachéale et admis en service de réanimation après sédation intraveineuse continue par midazolam (5 mg/h).

Lors de l'admission en réanimation, à la 10ème heure, 50 grammes de charbon activé (CARBOMIX®) sont administrés au patient.

Par la suite, il ne présente pas de nouvelle crise convulsive et sera placé en ventilation spontanée et extubé à la 24ème heure. Une somnolence est observée pendant encore 24 heures.

A la 48ème heure, le patient sort du service de réanimation pour être hospitalisé sous contrainte en milieu psychiatrique.

L'analyse toxicologique confirmera ultérieurement la présence de tramadol dans le sérum du patient et ne retrouvera pas d'autres toxiques. Le premier prélèvement sanguin est réalisé à la 6ème heure de l'intoxication (heure supposée), puis toutes les 6 heures. Les urines n'ont pas été conservées. Les taux sériques de tramadol sont rapportés dans le **tableau 11**.

Donc, il s'agit a priori d'un cas d'intoxication isolée au tramadol.

	H.	Tramadol sériques (µg/ml)	Fc	PA	Fr	Pupilles	T°	SpO2	Score de Glasgow
admission	4	-	80	120/080	12	IR	37.2	95	15
	5	-	95	140/076	16	-	-	95	?
1er prélèvement	6	6,30	125	129/056	10	-	-	88	?
	8	-	124	126/079	13	-	-	90	?
	9	-	100	110/080	-	-	-	98	sédation
2° prélèvement	12	3,73	-	-	-	-	-	-	-
3° prélèvement	18	2,00							
4° prélèvement	24	1,12							
5° prélèvement	30	0,30							
6° prélèvement	36	0,30							
7° prélèvement	42	0,14							
8° prélèvement	54	<0,05							

IR : intermédiaires et réactives ; H : délai depuis l'heure supposée de l'intoxication ; Fc : fréquence cardiaque ; fr : fréquence respiratoire ; T° : température centrale ; SpO2 : saturation percutanée en oxygène

Tableau n°11 : évolution des constantes vitales du patient n°4 lors des prélèvements sanguins toxicologiques

5. Discussion

5.1. Intérêt de ces quatre observations pour la pratique clinique

Le premier patient présente une tachycardie jusqu'à la 14ème heure avec une hypertension artérielle jusqu'à la 10ème heure. Initialement, il est agité et présente des vomissements.

Les crises convulsives sont tardives et débutent à la 5ème heure après l'intoxication. Le traitement par phénobarbital semble efficace et n'induit ni dépression neurologique ni respiratoire notoire.

Il n'y a pas d'hyperthermie, ni de myoclonie.

Il s'agit essentiellement d'une intoxication par tramadol, puisque la paracétamolémie indique une prise modérée d'un médicament contenant du paracétamol (DI-ALGIREX, DI-ANTALVIC) et que le screening toxicologique par CLHP ne retrouve pas d'opiacés (ceci excluant une prise massive). Les signes cliniques présentés par ce patient semblent donc directement imputables au tramadol.

Le quatrième patient présente au total trois crises convulsives généralisées, la première débutant à la 3ème heure. Il ne présente pas de signes digestifs, ni d'agitation, ni d'hypertension artérielle, ni de tachycardie (en dehors des crises convulsives), ni de myoclonie, ni d'hyperthermie. Initialement, il n'existe ni dépression neurologique ni respiratoire.

Les benzodiazépines n'ont pas évité la récidive des crises convulsives. Le phénobarbital, introduit secondairement, semble avoir évité cette récidive, au prix d'une dépression neurologique et respiratoire sévère ayant conduit à une ventilation assistée.
Le screening toxicologique réalisé par CLHP indique qu'il s'agit manifestement d'une intoxication isolée par tramadol. Les signes cliniques présentés par ce patient semblent, en conséquence, directement imputables au tramadol.

Pour **la deuxième patiente**, les épisodes convulsifs débutent tardivement (plus de 9 heures après l'intoxication) et sont précédés par des vomissements et une tachycardie. Les

pupilles sont en myosis. La patiente ne présente ni agitation, ni hypertension artérielle, ni myoclonie. Durant les phases inter critiques, il n'y a pas de dépression neurologique ni respiratoire.

Il n'y aura pas de récidive de crises convulsives après avoir débuté un traitement par midazolam en intraveineux continu.

Il y a une co-intoxication par tétrazépam et hydroxyzine, prouvée par le screening toxicologique par CLHP.
Le tétrazépam, benzodiazépine à demi-vie intermédiaire (20 heures), peut avoir retardé l'apparition des crises convulsives.

Les effets anticholinergique, antihistaminique et quinidine like de l'hydroxyzine peuvent avoir favorisé les crises convulsives.

Le troisième patient présente un syndrome opiacé, qui apparaît à la 20ème heure ou qui a peut-être été sous estimé durant les heures précédentes. Il ne présente pas de signe digestif, ni de tachycardie, ni d'hypertension artérielle, ni d'agitation, ni de myoclonie ni d'hyperthermie.

Le screening toxicologique par CLHP confirme la présence de prazépam et d'acéprométazine dans le sérum du patient.

Le prazépam est une benzodiazépine de demi-vie longue (66 heures).

L'acéprométazine, neuroleptique de la famille des phénothiazines, est un dépresseur du système nerveux central, antagoniste des récepteurs dopaminergiques, histaminiques, alpha adrénergiques, muscariniques et sérotoninergiques.

Ces deux molécules peuvent avoir participé, de façon importante, aux troubles de la conscience observés dès l'admission du patient. Elles peuvent également avoir évité l'apparition d'un syndrome monoaminergique (sérotoninergique et noradrénergique), et notamment de crises convulsives. Ainsi, l'effet opiacé du tramadol a pu être favorisé.

Ces quatre observations présentent l'avantage d'affirmer l'intoxication par tramadol et les co-intoxications éventuelles par une analyse toxicologique. Ceci nous permet de formuler plusieurs remarques en contradiction avec les données de la littérature.

Dans ce travail, il apparait que les crises convulsives sont au premier plan du tableau clinique, qu'elles sont multiples et nécessitent un traitement anti-épileptique. Hors selon une

étude des Centres Antipoison Américains de 1997[72], ces crises convulsives ne seraient présentes que dans 8% des cas et le plus souvent uniques

Selon ce même travail[72], la dépression neurologique, et notamment la somnolence, serait présente dans près de 30% des cas. Dans notre étude, une dépression neurologique et respiratoire est observée uniquement chez le quatrième patient, alors qu'il s'agit manifestement d'une co-intoxication par une benzodiazépine et un neuroleptique.

Il paraît difficile de qualifier exclusivement l'association des signes cliniques observés chez ces patients « d'équivalent de syndrome sérotoninergique ». En effet, d'une part, il n'existe pas de myoclonies ni d'hyperthermie, qui sont habituellement au premier plan lors de ce syndrome ; d'autre part, l'agitation, la confusion mentale, la tachycardie, l'hypertension artérielle sont ici inconstantes. Enfin, les crises convulsives sont rarement rapportées lors de ce syndrome.

Ainsi, l'inhibition de la recapture de la noradrénaline pourrait être responsable de certains signes cliniques (ex : tachycardie, hypertension artérielle, agitation), et notamment de l'apparition de crises convulsives, dans le cadre d'un syndrome hyper adrénergique.

L'intoxication aiguë par le tramadol provoque des signes cliniques qui résultent de l'inhibition de la recapture des monoamines (sérotonine et noradrénaline). Les crises convulsives sont des manifestations cliniques potentiellement graves.
L'existence d'un syndrome opiacé semble possible, lors d'une co-intoxication par un produit dépresseur du système nerveux central.

Dans ce travail, il s'agit de quatre intoxications par une forme galénique à libération prolongée. Ceci a des implications toxico dynamiques et toxico cinétiques.
Les crises convulsives débutent tardivement (à la $10^{ème}$ heure pour le $2^{ème}$ patient).
Le quatrième patient présente un syndrome opiacé à la $20^{ème}$ heure.
Les pics sériques sont tardifs (le premier patient est encore à la phase d'absorption à la $5^{ème}$ heure).

Les demi-vies sont longues :

- Les patients 2 et 4 ont des taux sériques encore très élevés à la 24ème heure, équivalents à ceux des patients 1 et 3 à la 6ème heure lors de leurs crises convulsives ;
- Le patient 4 a encore un taux sérique très supérieur au taux thérapeutique à la 48ème heure

5.2. Limites de l'interprétation clinique de ces observations

Durant la période de recueil des observations, nous avons uniquement étudié les cas d'intoxications alléguées par tramadol et dont les symptômes cliniques présentés par les patients étaient évocateurs de celles-ci. Les intoxications supposées par tramadol, mais non symptomatiques, ne sont pas prises en compte dans ce travail.

Dans trois cas, il s'agit de poly-intoxications, ce qui rend complexe l'interprétation clinique.

Il n'y a pas de dosage de l'éthanolémie, recherchant une intoxication éthylique associée pouvant modifier le tableau clinique.

Les dosages quantitatifs sériques des toxiques associés n'ont pas été réalisés alors que pour certains patients ceux-ci font partie de leur traitement de fond.

L'absence de recueil des urines limite l'étude toxico cinétique. La dose totale absorbée n'a donc pu être calculée. Les doses ingérées sont basées sur l'interrogatoire du patient, avec ses imprécisions éventuelles.

5.3. Quelle prise en charge pour l'intoxication aiguë par tramadol ?

L'analyse toxicologique de routine n'a pas d'incidence sur la prise en charge de ces d'intoxications. Il s'agit d'un toxique fonctionnel vis à vis duquel il n'existe pas de traitement spécifique. L'évaluation clinique (anamnèse et examen clinique) est suffisante pour la prise en charge de ces patients. L'analyse toxicologique grâce à des prélèvements toxicologiques conservés dans une sérothèque serait utile pour un diagnostic rétrospectif de certitude (implication médico légale, diagnostics différentiels) ou, comme dans ce travail dans le cadre d'un travail épidémiologique ou d'une étude clinique. Dans ces cas , il est nécessaire de disposer d'un laboratoire de toxicologie analytique performant puisque cette molécule échappe à la recherche qualitative par le screenig toxicologique des automates d'immuno-analyse.

5.3.1. Traitement toxicodynamique

5.3.1.1. Traitement symptomatique

Ces quatre observations démontrent le potentiel évolutif de ces intoxications, ce qui doit conduire à une surveillance des paramètres vitaux. Ceci nécessite un monitorage en hospitalisation et, lorsque cela est possible, en milieu de soins continus (service de réanimation, unité de soins intensifs, UHCD).

Lors d'une intoxication par une forme à libération prolongée, les signes cliniques peuvent apparaître tardivement et des taux sériques élevés peuvent persister plus de 24 heures après l'intoxication. Une hospitalisation d'au moins 48 heures parait donc souhaitable.

Dans trois de ces observations, l'évolution est marquée par des crises convulsives répétées qui, dans un cas, ont nécessité un traitement par une ventilation assistée invasive.
Le traitement de ces crises peut faire appel aux anti-épileptiques habituels. Cependant les benzodiazépines et les barbituriques peuvent aggraver la dépression neurologique et respiratoire par leurs effets synergiques avec l'effet agoniste morphinique du tramadol. Ainsi la phospho phénytoïne, malgré un délai d'action plus long, peut être une alternative intéressante, car elle ne provoque pas de dépression neurologique et respiratoire.

Lorsque le patient présente un état d'agitation nécessitant une sédation par une benzodiazépine ou un neuroleptique, celle-ci doit tenir compte du risque de dépression neurologique et respiratoire et de la nécessité d'une surveillance clinique et para clinique accrue.

5.3.1.2. Intérêt de la naloxone

Lorsque le tableau clinique comporte un syndrome opiacé, la naloxone est efficace mais nécessite l'administration de doses élevées et prolongées[69], notamment lors d'intoxications par des formes LP.

Ceci était le cas pour le 4ème patient qui a bénéficié d'un traitement pendant 24 heures, par perfusion intraveineuse continue de naloxone, soit une dose de 19 mg. Malgré ce traitement, le patient a présenté une pneumopathie d'aspiration. A l'instar des intoxications par méthadone, ceci semble plaider en faveur d'une indication large d'assistance ventilatoire lors d'un coma profond.

L'utilisation de la naloxone peut induire un syndrome adrénergique par sevrage brutal des morphiniques. Ainsi, la naloxone peut favoriser des crises convulsives lors d'une intoxication au tramadol et doit être utilisée avec précaution en tenant compte du rapport bénéfice risque

5.3.2. Traitement toxico cinétique

5.3.2.1. Place des méthodes de décontamination digestive

Le Lavage gastrique n'a aucun intérêt, puisque l'indication de ce geste n'est à envisager qu'en cas d'ingestion depuis moins d'une heure d'une quantité de substance toxique susceptible d'engager le pronostic vital [02,34].

Le Charbon activé (CA) peut absorber une grande variété de toxiques mais son efficacité pour diminuer la biodisponibilité n'est prouvée que pour quelques médicaments[78]. De plus, l'administration de charbon activé ne peut être envisagée qu'en cas d'ingestion depuis moins d'une heure d'une quantité toxique de substance [34,78].
Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de preuve de l'efficacité du CA dans l'intoxication au tramadol.

Dans le cadre de l'intoxication aiguë, l'utilisation serait d'autant plus envisageable qu'il s'agit d'une forme LP. Cependant, cette utilisation poserait le problème du risque d'inhalation bronchique du contenu gastrique au décours d'une crise convulsive, notamment lors d'une administration tardive du CA.

Le sirop d'ipéca n'a pas d'indication [02,34].

L'irrigation intestinale par des solutions de polyéthylène glycol et d'électrolytes est susceptible d'augmenter le transit intestinal et de limiter l'absorption du toxique en diminuant le temps de passage dans l'intestin[78]. Les résultats des études expérimentales indiquent que cette technique pourrait constituer une option thérapeutique en cas d'ingestion de substances à libération prolongée [78], d'autant plus que celles-ci ne sont pas carbo absorbables [02].

Cependant, cette technique n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée adéquate.
Dans le cadre de l'intoxication aiguë par tramadol de forme LP, cette technique ne semble pas apporter de bénéfice par rapport au CA et pose elle aussi le problème du risque d'inhalation bronchique du contenu gastrique.

5.3.2.2. Place des méthodes d'épuration

L'épuration rénale [78], même si elle était efficace du point de vue toxico cinétique et toxicodynamique, n'apporterait pas de bénéfice par rapport aux autres thérapeutiques. Le tramadol étant un toxique fonctionnel

Le Charbon Active Répété (CAR) est indiqué pour les toxiques qui subissent un cycle entérohépatique ou entéroentérique susceptible d'augmenter leur demi-vie d'élimination[78]. Cependant, le CAR pourrait avoir un effet pharmacocinétique important lorsqu'il est administré pendant la phase de distribution du toxique, qui est plus longue, lorsqu'il s'agit d'une forme à libération prolongée [78].

En pratique clinique, l'efficacité n'a été prouvée que pour les intoxications par carbamazépine, dapsone, digoxine, digitoxine, phénobarbital, quinine et théophylline [24]. Les doses de charbon activé recommandées chez l'adulte sont de 50 à 100 g initialement, puis 25 g toutes les deux heures, jusqu'à obtention d'une amélioration clinique ou de concentrations sériques se situant dans les zones thérapeutiques. L'utilisation du CAR chez un patient pouvant présenter des crises convulsives à répétition est susceptible d'augmenter le risque d'inhalation bronchique du contenu gastrique.

Dans le cas du tramadol LP, il n'y a pas de preuve de l'efficacité et de la supériorité de cette technique par rapport au traitement symptomatique. Nous ne pouvons donc pas préconiser l'utilisation de cette technique devant une suspicion d'intoxication par tramadol LP ou lorsque le patient a déjà présenté des crises convulsives.

6. Conclusion

La fréquence des intoxications par le tramadol est susceptible d'augmenter, car il s'agit d'un antalgique dont la prescription est actuellement courante.

Il s'agit d'un toxique fonctionnel. Les signes d'intoxication sont la résultante de ses actions sérotoninergique, noradrénergique et opiacée.

L'effet sérotoninergique et noradrénergique semble prédominer, mais une dépression neurologique et respiratoire est possible lors d'une co-intoxication par un toxique dépresseur du système nerveux central

Les crises convulsives répétées sont au premier plan du tableau clinique et nécessitent une surveillance rapprochée des patients intoxiqués.

Ces patients doivent être hospitalisés en milieu de soins continus.

Lors d'une intoxication par une forme galénique à libération prolongée les signes cliniques sont retardés, la durée d'élimination étant alors plus longue. Une durée d'hospitalisation d'au moins 48 heures semble raisonnable.

Le traitement est symptomatique.

L'utilisation de naloxone ou d'antiépileptique peut être nécessaire selon les signe clinique et en tenant compte des complications potentielles de leur utilisation.
La décontamination digestive par charbon activé est d'autant plus indiquée qu'il s'agit d'une forme galénique à libération prolongée. Cependant, il existe un risque d'inhalation bronchique du contenu gastrique lors de crises convulsives éventuelles.

Jusqu'alors, en France le tramadol n'était pas associé à d'autre molécule ; dans les mois à venir, des médicaments associant le tramadol au paracétamol vont être commercialisés. Cette association permet un effet synergique antalgique et la réduction des doses de tramadol dans le but de réduire les effets adverses.

Ce type d'association devra être connue du clinicien du fait de l'adjonction du paracetamol, toxique lésionnel hépatique, rendant ces intoxications potentiellement gravissimes si un traitement antidotique n'est pas proposé rapidement.

BIBLIOGRAPHIE

1. AKNINE X, VARESCON-POUSSON I, BOISSONNAS A. Dépendance au tramadol (Topalgic®). A propos d'un cas chez un ancien héroïnomane. Annales de Médecine Interne. 2000 ; 151(B): B34-B35.
2. Amérícan Academy of Clinical Toxicology / European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, Position Statements : Gut decontamination. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 7: 695-762.
3. BAUD F, BARRIOT P, RIOU B. Les antidotes. Paris : Masson, 1992.
4. BAUD F, LAPOSTOLLE F. Mécanisme d'action, indication et modalités d'administration des antidotes. Jaeger A, Vale A, eds. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier. 1999: 179-194.
5. BAUD F. CASTAUT A. GUEYZ P. Intoxication par les morphiniques. Chantal Bismuth. Toxicologie clinique. 5° édition. Flammarion 2000: 81-92.
6. BAUDET T, PERONNE E. Le syndrome sérotoninergique : revue critique de la littérature. Rev Méd. Interne. 1997; 18: 380-387.
7. BIANCHETTI MG, BEUTLER A, FERRIER PE. Intoxication sévère avec un opiacé (tramadol) chez un nourrisson de cinq semaines. Helv. Paediat. Acta. 1988; 43: 241-244.
8. CAMI J, LAMAS X, FARRE M. Acute effects of tramadol in methadone-maintained volunteers.Drugs. 1994; 47:39-43.
9. CICERO T. J, ADAMS E. H., GELLER A, INCIARDI J. A,MUÑOZ A, SCHNOLL S. H, SENAY E. C, WOODY G. E. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram® (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. Drug and Alcohol Dependence. 1999; 57(1):7-22.
10. COLLART L, LUTHY C, DAYER P. Partial inhibition of tramadol antinociceptive effect by naloxone in man [abstract]. Br. J. Clin. Pharmacol. 1993; 3 : 73p.
11. COSSMANN M, KOHNEN C, LANGFORD R et McCARTNEY C. Tolérance et sécurité d'emploi du tramadol. Résultats des études internationales et données de la pharmacovigilance [in french]. Drugs. 1997; 53(2):50-62.
12. DANEL V. Intoxication par les antidépresseurs non tricycliques.Intoxication aiguës en réanimation. Arnette. 1999: 471-481

13. DAYER P, DESMEULES J, COLLART L. Pharmacologie du tramadol. Drugs. 1997; 53(2):18-24.
14. DE WITTE JL, SCHOENMAKERS B, SESSLER DI, DELOOF T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. Anesth. Analg. 2001; 92(5):1319-1321.
15. Dictionnaire VIDAL 2002, 78éme édition, OVP Editions du Vidal, Paris 2002.
16. FREYE E, LEVY J. Acute abstinence syndrome following abrupt cessation of longterm use of tramadol (Ultram®) : a case study.Eur. J. Pain. 2000; 4(3):307-311.
17. GAILLARD Y. Méthodes analytiques.Kintz P., eds.Toxicologie et pharmacologie médicolégales. Paris : Elsevier. 1998: 67-126
18. GIBSON TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus of tramadol HCL. Am.J.Med. 1996; 101(1A):47S-53S.
19. GILLMAN PK. Serotonin syndrome : history and risk. Fundam. Clin. Pharmacol.1998; 12:482-491.
20. GINIES P. Atlas de la douleur.LEN Médical.1999; 1-34.
21. GOBBI M, MENNINI T. Release studies with rat brain cortical synaptosomes indicate that tramadol is a 5-hydroxytryptamine uptake blocker and not a 5-hydroxytryptamine releaser. Eur. J. pharmacol. 1999; 370:23-26.
22. HARRY P. Intoxications aiguës par les nouveaux psychotropes. Rev Prat. 1997; 47:731-735.
23. HENRY A. SPILLER, SUSAN E. GORMAN, DANNY VILLALOBOS,BLAINE E. BENSON, DAWN R. RUSKOSKY, MARGARET M. STANCAVAGE, DEBORAH L. ANDERSON. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. Clinical Toxicology. 1997; 35(4):361-364.
24. JAEGER A. Epuration des toxiques au cours des intoxications aiguës : méthodes et indications. Jeager A, Vale JA. Intoxications aiguës. Elsevier. 1999:162-176.
25. JAEGER A. Mécanisme d'action, indication et modalités d'administration des antidotes.Jaeger A, Vale A, eds. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier. 1999:179-194.
26. JICK H, DERBY LE, VASILAKIS C, FIFE D. The risk of seizure associated with tramadol. Pharmacotherapy. 1998;18(3):607-611.
27. KAHN LH, ALDERFER RJ, GRAHAM DJ. Seizures reported with tramadol [letter]. J. Amer. Med. Assc. 1997;278(20):1661p.
28. KEYS N, WAHL M, TALLMAN A. Tramadol overdose associated with rabdomyolysis.J. Toxicol. Clin. Toxicol.; 34:562-563.
29. KINTZ P. DUMESTRE-TOULET V. L'analyse toxicologiques hospitalière. Danel V., Barriot P., eds, Intoxication aiguës en réanimation. Paris : Arnette. 1999:97-110.

30. KIRK C MILLS. Serotonin Syndrome. Department of Emergency Medicine & Medical Toxicology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan
31. Laboratoires HOECHST HOUDE.TOPALGIC®
32. LE BARS M., GLOWINSKI J, BANNWARTH B. Tolérance et dépendance aux antalgiques opioïdes : aspects expérimentaux et cliniques. Thérapie. 2000; 55:343-347.
33. LEE CR, MC TAVISH D, SORKIN EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs. 1993; 46(2):313-340.
34. LEJONC JL., ELKHARRAT D, LAPANDRY C, LEBLANC JP, ROBERT R, SAINT MARTIN J et al. Epuration digestive lors de intoxications aiguës. Réanim. Urg. 1993; 2:169-75.
35. LEO R. J, NARENDRAN R, DE GUISEPPE B. Methadone detoxification of tramadol dependence. J. Subst. Abuse Treat.2000; 19:297-299.
36. LEVINE B, RAMCHARITAR V, SMIALEK JE. Tramadol distibution in four postmortem cases. Forensic science international. 1997; 86:43-48.
37. LEWIS KS, HAN NH. Tramadol : a new centrally acting analgesic. Am. J. Health Syst. Pharm. 1997; 54(6):643-652.
38. Lheureux P., Maes V. Indications et interprétation des analyses toxicologiques.Jaeger A, Vale A, eds. Intoxications aiguës. Paris : Elsevier. 1999: 61-76.
39. LIAO S, HILL S, STUBBS RJ. Et al. The effect of food on the bioavailability of tramadol.[abstract] Pharm. Res. 1992; 9(1):308.
40. LINTZ W, ERLACIN S, FRANKUS E, URAGG H, Biotransformation of tramadol in man and animal. Arzneimittelforschung. 1981; 31:1932-1943.
41. LINTZ W, URRAG H. Quatitative determination of tramadol in human serum by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr. 1985; 341:65-79.
42. LINTZ W. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolite M1 in patients with impaired renal function and in those undergoing hemodialysis or other artificial blood purification processes. Data on file. Report No.FO-PK 218. Grunenthal GmbH (Aachen, FRG), 1990.
43. MAIO RF, GAUKEL B, FREEMAN B et al. Intralingual naloxone injection for narcotic induced respiratory depression. Ann. Emerg. Med. 1987; 16:572-573.
44. MALLARET M ; BARJHOUX CE ; VILLER C ; DERMATTEIS M. Le syndrome serotoninergique.Danel V, Barriot P. Intoxication aiguës en réanimation. Arnette. 1999: 344-345.

45. MALLARET M, BARJHOUX CE, VILLER C, DERMATTEIS M. Le syndrome opiacé. Danel V, Barriot P. Intoxication aiguës en réanimation. Arnette. 1999: 342- 343.
46. MARTIN TG. Serotonin syndrome. Ann Emerg Med; 28:520.
47. MASSON BJ ; BLACKBURN KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration . Ann Pharmacother. 1997; 31:175-177.
48. MEYER FP, RIMASCH H, BLAHA B, BANDITT P. Tramadol whithdrawal in a neonate. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 53:159-160.
49. MILLS KC. Serotonin syndrome : a clinical update. Med Toxicol. 1997; 13:763-783.
50. MONTGOMERY S.A. Suicide and antidepressants. Ann N Y Acad Sci. 1997; 836: 329-338.
51. MUSHOFF F, MADEA B. Fatality due to ingestion tramadol alone. Forensic science international. 2001; 116:197-199.
52. NIGHTINGALE SL. From the Food and Drug administration. Important new safety information for tramadol hydrochloride. JAMA. 1996; 275(16):1224.
53. NOSSOL S, SCHWARZBOLD M, STADLER T. Treatement of pain with substained-release tramadol 100, 150, 200mg : results of a post- marketing surveillance study. Int. J. Clin. Pract. 1998; 52(2):115-121.
54. Ordre National des Médecins. Code de déontologie médicale. Art.37.
55. PARFITT K. Tramadol hydrochloride.Martindale The Complete Drug Reference. 32nd ed./ed. by. London : The Pharmaceutical Press.1999 :90p.
56. PETRONE D, KAMIN M, OLSON W. Slowing the titration rate of tramadol HCL reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double blind randomised trial. J. Clin. Pharm. Ther. 1999; 24(2):115-123.
57. PRESTON KL, JASINSKI DR, TESTA M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. Drug. Alcohol. Depend. 1991;27:7-17.
58. Product Information : Ultram®, tramadol HCl tablets. Ortho Pharmaceutical, Raritan, NJ. 1995.
59. RADBRUCH L, GROND S, LEHMANN KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. Drug Saf. 1996; 15(1):8-29.
60. RAFFA RB, FRIDERICHS E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. Pain Reviews. 1996; 3:249-271.
61. RAFFA RB, FRIEDERICHS E, REIMANN W et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 260(1):275-285.
62. RAFFA RB, FRIEDERICHS E, REIMANN W. et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 267(1):331-340.

63. RAFFA RB, NAYAK RK, LIAO S. and MINN FL. The mechanism(s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. Rev. Contemp. Pharmacother. 1995; 6:485-497.
64. RAFFA RB. A novel approach to the pharmacology of analgesics. Am.J. Med. 1996; 101(1 A):40s.-46s.
65. REIDEL F, VON STOCKHAUSEN HB. Severe cerebral depression after intoxication with tramadol in 6-month-old infant. Eur. J. clin. Pharmacol. 1984; 26:631-632.
66. RODRIGUES N, RODRIGUES PEREIRA E. Tramadol in cancer pain. Curr. Ther. Res. 1989; 46:1142-1148.
67. RODRIGUEZ VILLAMANAN JC, ALBALADEJO BLANCO C, SANCHEZ A, CARVAJAL A, MARTIN ARIAS L, GARCIA DEL POZO J. Withdrawal syndrome after long-term treatment with tramadol [letter]. Br. J. Gen. Pract. 2000; 50(454):406.
68. RUOFF GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. Pharmacotherapy. 1999; 19(1):88-93.
69. SACHDEVA DK, JOLLY BT. Tramadol overdose requiring prolonged opoid antagonism [letter]. Amer. J. Emergency Med. 1997; 15:217-218.
70. SCOTT LJ, PERRY CM. Tramadol. A review of its use in perioperative pain. Drugs. 2000; 60(1):139-176.
71. SPILLER HA, GORMAN SE, VILLALOBOS D et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure [abstract]. J. Toxicol. Clin. Toxicol. Toxicol. 1996; 34: 578p.
72. SPILLER HA, GORMAN SE, VILLALOBOS D et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. Clin. Toxicol. 1997; 35:361-364.
73. SPOKER KA. The serotonin syndrome. Drug Saf. 1995; 13:94-104.
74. STERNBACH H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991; 148:705-713
75. THIEBOT MH, HAMON M. Un agent multiple : la sérotonine.Pour la science. 1996; 221:82-89.
76. THOMAS AN, SURESH M. Opiate whithdrawal after tramadol and patient-controlled analgesia. Anesthesia. 2000; 55(8):826-827.
77. TOBIAS JD. Seizure after overdose of tramadol South. Med. J. 1997; 90:826-827.
78. VALE JA. La décontamination : méthodes et indications. Jeager A, Vale JA. Intoxication aiguë. Elsevier. 1999: 146-161.
79. VANDERBURGH K, HANTSCH C, MEREDITH T et al. Is naloxone contraindicated in tramadol overdose, [abstract]. J. Tox-Clin. Tox. 1998; 36:435.

VU

NANCY, le **26 mai 2003**
Le Président de Thèse

Professeur **H. LAMBERT**

NANCY, le **27 mai 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
par délégation,

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **10 juin 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE :

Le chlorhydrate de tramadol est une molécule antalgique de palier 2 (classification de l'OMS), dont le mode d'action original regroupe un effet opioïde et un effet monoaminergique.

Après un rappel sur la douleur, l'auteur évoque les propriétés pharmacologiques du tramadol puis décrit les données de toxicologie clinique acquises sur ce xénobiotique en s'appuyant sur une revue de la littérature internationale.

Au delà de 500 mg, en une prise (pour un adulte), le tramadol est un toxique fonctionnel dont la gravité de l'intoxication repose sur la majoration de l'intensité de ses effets opiacés, sérotoninergiques et noradrénergiques dont les plus graves sont la dépression neurologique et respiratoire ainsi que l'apparition de crises convulsives.

Après la présentation de quatre cas d'intoxication aiguë par chlorhydrate de tramadol, admis au service d'accueil des urgences de l'hôpital Bonsecours de Metz, l'auteur entame une discussion sur la présentation clinique de ces intoxications et sur leur prise en charge en passant en revue les différents traitements proposés habituellement en toxicologie clinique.

Le diagnostic d'intoxication au tramadol a été argumenté par une méthode de toxicologie analytique performante (chromatographie liquide haute performance) permettant par ailleurs de faire le diagnostic de poly-intoxication.

Le traitement d'une intoxication par tramadol est symptomatique ; il nécessite une hospitalisation avec une surveillance en milieu de soins continus.

La naloxone est un antagoniste opiacé pouvant être utilisé dans certains cas. Cependant, il semble que les complications cliniques potentiellement graves de l'intoxication soient dominées par des crises convulsives généralisées. Celles-ci, peuvent être multiples et nécessiter un traitement anti-épileptique voire une sédation avec ventilation mécanique.

L'intoxication par tramadol est potentiellement grave et sa fréquence risque d'augmenter du fait de la diffusion croissante du médicament et de l'apparition sur le marché de nouvelles molécules incluant du tramadol.

TITRE EN ANGLAIS : Tramadol intoxication : a four cases report.

THESE : médecine générale – année 2003

MOTS CLEFS : intoxication aiguë / tramadol / syndrome opiacé / syndrome sérotoninergique crise convulsive.

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE