

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 2001

N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le

à CRETEIL (PARIS XII)

Par BLAIS Philippe

Né le 12 07 67 à Paris XI

TITRE : FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DE CONFUSION

SOUS TRAMADOL.

ETUDE RETROSPECTIVE CAS-TEMOINS.

DIRECTEUR DE THESE :
Dr. NGO Minh Dung

LE CONSERVATEUR
DE LA BIBLIOTHEQUE

Signature du
Directeur de thèse

Cachet de la
Bibliothèque Universitaire

REMERCIEMENTS :

Je tiens à remercier ici toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de cette thèse :

Grand merci à Minh Dung, mon directeur de thèse, qui a su tirer le meilleur de moi-même et qui m'a aidé à réaliser une thèse précise et concise.

Merci au Pr LE PARCO, qui m'a permis de consulter les dossiers des patients hospitalisés dans son service, et à toute son équipe soignante, notamment les secrétaires Elizabeth et Nadine, qui m'a apporté son aide logistique.

Que soient remerciés les services de pharmacie et de biologie médicale de l'hôpital Albert CHENEVIER pour leur mise à disposition des données des patients.

Je remercie et j'embrasse Nathalie pour son aide dans la mise en forme et la correction finale de cette thèse.

Enfin, j'embrasse ma mère et lui dédie ce travail.

**FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DE CONFUSION SOUS TRAMADOL.
ETUDE RETROSPECTIVE CAS-TEMOINS.**

1. INTRODUCTION

2. TRAMADOL

2.1. PLACE DU TRAMADOL AU SEIN DES ANTALGIQUES

2.1.1. PRESENTATION DU TRAMADOL

**2.1.2. LE TRAMADOL AU SEIN DE LA CLASSIFICATION DE
L'O.M.S**

2.2. ORIGINALITE ET INTERET DU TRAMADOL

2.2.1. GENERALITES

2.2.2. ORIGINALITE DU TRAMADOL

**2.3. PHARMACOCINETIQUE ET EFFETS INDESIRABLES DU
TRAMADOL**

2.3.1. PROPRIETES DU TRAMADOL

2.3.2. EFFETS INDESIRABLES DU TRAMADOL

3. LA CONFUSION CHEZ LES PERSONNES AGEES

4. ETUDE CAS-TEMOINS

4.1. PATIENTS ET METHODES

4.1.1. DEFINITIONS

4.1.2. IDENTIFICATION DES CAS ET DES TEMOINS

4.1.3. RECUEIL DES DONNEES

4.1.4. ANALYSE STATISTIQUE

4.2. RESULTATS

3.2.1. ANALYSE UNIVARIEE

3.2.2. ANALYSE MULTIVARIEE

5. DISCUSSION

6. CONCLUSION

ANNEXE

Figure 1

Figure 2

Tableau A

BIBLIOGRAPHIE

1. INTRODUCTION

Le sujet de cette thèse a été déterminé à partir d'une constatation empirique. En effet, au cours de mon dernier stage de résidanat effectué dans le service de Médecine Interne de l'hôpital Albert Chenevier, l'incidence des épisodes de confusion secondaire au tramadol était remarquablement élevée. La littérature rapporte, en effet, une fréquence de cet effet indésirable de l'ordre de 0.1%¹⁰. Ce chiffre relativement faible en comparaison avec nos propres constatations nous laissait supposer qu'il existait certains critères constitutionnels, environnementaux, biologiques ou médicamenteux pouvant favoriser la survenue de confusion sous tramadol et augmenter, ainsi, sa fréquence au sein de notre population. Nous avons donc décidé d'effectuer une étude cas-témoins rétrospective sur les facteurs de risque de survenue de cet effet indésirable sous tramadol chez tous les patients hospitalisés dans le service sur une période de 15 mois.

Dans un premier temps, nous replacerons le tramadol dans sa famille thérapeutique. Nous préciserons, ensuite, les modes d'action, les propriétés pharmacodynamiques, les effets indésirables et les indications thérapeutiques du principe actif. Puis, nous étudierons la méthode utilisée pour la réalisation de l'étude rétrospective ainsi que les résultats qui en découlent.

Finalement, après avoir discuté ces différents résultats, nous conclurons en précisant les éventuelles conséquences pratiques sur l'utilisation du tramadol.

2. TRAMADOL

2.1. PLACE DU TRAMADOL AU SEIN DES ANTALGIQUES

2.1.1. PRESENTATION DU TRAMADOL

Le tramadol est un produit découvert et commercialisé initialement en Allemagne par les laboratoires Grünenthal.

La première mise sur le marché remonte au 1^{er} juillet 1977. La distribution de ce produit s'effectue dans plus de 75 pays depuis plus de 20 ans.

Le tramadol est délivré en France depuis 1997. Sa commercialisation s'effectue dans notre pays sous 5 noms de spécialité : TOPALGIC^r, CONTRAMAL^r, ZUMALGIC^r, PREDALGIC^r et BIODALGIC^r. Les formes galéniques disponibles permettent son administration par voie orale, intrarectale ou parentérale. La demi-vie d'élimination du médicament relativement courte (environ 7h) implique des prises quotidiennes répétées. Des formes à libération prolongée autorisent, cependant, 2 prises journalières³².

2.1.2. LE TRAMADOL AU SEIN DE LA CLASSIFICATION DE L'O.M.S

Afin de pouvoir comparer le pouvoir antalgique des médicaments disponibles, l'O.M.S les a classés en 3 grandes familles. Cette classification arbitraire a été réalisée dans le cadre du traitement des douleurs d'origine cancéreuse.

Niveau 1 : douleur légère à modérée (analgésiques non morphiniques)

Paracétamol

Aspirine

AINS

Niveau 2 : douleur modérée à intense ou douleur résistant à des doses maximales d'antalgiques de niveau 1 (dérivés opioïdes mineurs)

Codéine

Dextropropoxyphène

Tramadol

Niveau 3 : douleur sévère ou douleur résistant à des doses maximales d'antalgiques de niveau 2 (dérivés opioïdes majeurs)

Morphine Pentazocine

Dextromoramide Nalbuphine

Péthidine Naloxone

Fentanyl Buprénorphine

Le tramadol est donc considéré comme un antalgique de niveau 2. Son indication précise mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit issu du Vidal est "le traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte".

Depuis sa commercialisation, de nombreuses études ont été réalisées pour déterminer son pouvoir antalgique. L'efficacité du tramadol en comparaison avec un placebo n'est plus à démontrer^{29,30}. Une revue récente des études comparant le tramadol avec différents antalgiques de niveaux 2 et 3 semble indiquer que la place exacte du tramadol se situerait entre ces deux niveaux. En effet, le tramadol semble être plus efficace que les antalgiques de niveau 2^{6,15}. Dans certaines circonstances, son efficacité serait égale, voire supérieure à celle de certains antalgiques de niveau 3^{5,7}. Ainsi, la morphine, qui est l'antalgique de référence du niveau 3, présente dans quelques études une efficacité identique au tramadol : c'est, par exemple, le cas dans le traitement des douleurs modérées post chirurgie gynécologique¹⁷ ou des douleurs néoplasiques modérées¹⁶. En cas de douleurs sévères, les dérivés opioïdes majeurs restent cependant la panacée.

Finalement, la place du tramadol au sein de la classification de l'O.M.S n'est pas aussi bien définie que nous le pensions, son efficacité antalgique oscillant entre les niveaux 2 et 3.

2.2.ORIGINALITE ET INTERET DU TRAMADOL

2.2.1.GENERALITES

La douleur reste le symptôme le plus fréquemment rencontré en médecine. Les composantes subjectives, psychoaffectives et socioculturelles jouent un rôle important dans son développement et sa pérennisation. Elle correspond au motif de consultation le plus fréquent mais représente également la principale cause d'automédication.

Jusqu'à présent, lorsque la douleur devenait résistante aux antalgiques de niveau 1 ou lorsqu'elle était d'emblée très sévère, les recours thérapeutiques se restreignaient à l'utilisation des dérivés opioïdes mineurs ou majeurs. Malheureusement, ces produits possèdent des effets indésirables, qui rendent parfois leur utilisation difficile, voire impossible (insuffisants respiratoires sévères, patients sensibles au caractère émétisant de ces médicaments).

Il faut ajouter à ces effets secondaires des problèmes d'accoutumance et de dépendance, certes rares, mais réels, qui rendent le sevrage de ces produits toujours délicat et en favorisent une utilisation détournée.

2.2.2. ORIGINALITE DU TRAMADOL

Suite à toutes ces constatations, la recherche pharmaceutique a mis au point, en 1968, le tramadol. Il s'agit donc d'un composé synthétique, dont la formule chimique est proche de celle des opioïdes (Annexes, figure 1), mais qui n'en possède pas tous les effets indésirables.

Ainsi, dans plusieurs études où il est comparé à de nombreux antalgiques de niveau 3, le tramadol semble être beaucoup moins nocif^{17,31,34,45} sur le plan de la dépression respiratoire (Annexes, figure 2). Les rares cas de dépression respiratoire rapportés concernent des prises de tramadol à des doses supra-thérapeutiques⁴² ou des accumulations du principe actif à la suite d'une insuffisance d'élimination³.

Le tramadol présente, par ailleurs, un intérêt non seulement dans le traitement des douleurs aiguës mais aussi lors du traitement des douleurs chroniques grâce à son faible pouvoir de dépendance et d'accoutumance^{4,8,19,37,41}.

Au total, le tramadol est un antalgique dont l'efficacité est comparable, voire supérieure, aux antalgiques de niveau 2, et qui n'entraîne pas les inconvénients des opioïdes plus puissants.

Ce médicament présente, cependant, certains effets indésirables en rapport avec son mode d'action et sa composition.

2.3. PHARMACOCINETIQUE ET EFFETS INDESIRABLES DU TRAMADOL

La douleur a été très souvent étudiée ces dernières années. Il s'agit d'un phénomène sensitif nociceptif, mettant en jeu de nombreuses substances chimiques qui interviennent dans la modulation de la neurotransmission de l'influx nerveux nociceptif (substance P, endomorphines, noradrénaline, sérotonine...). L'un des mécanismes d'action du tramadol passe par la modulation de cette neurotransmission.

2.3.1. PROPRIETES DU TRAMADOL^{24,40}

Le tramadol est un antalgique synthétique analogue de la codéine. Il est métabolisé par le foie. Il s'effectue une déméthylation par l'isoenzyme CYP2D6 qui appartient au système du cytochrome P450³³. Cette déméthylation transforme le tramadol en plusieurs métabolites, dont le O-déméthyl-tramadol (composé M1)²⁶, seul composé pharmacologiquement actif. 90% du tramadol sont éliminés par le rein, dont 60% sous forme M1 et 30% sous forme inchangée²⁶. La demi-vie d'élimination du tramadol est de 7h environ (7.5 h pour le composé M1). Elle peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

La biodisponibilité du tramadol est de 68%²⁵ après une prise unique et de 100% après plusieurs administrations.

Le volume de distribution est important (environ 3 litres), conséquence d'une forte affinité tissulaire.

La faible liaison aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 20%, explique la rareté des interactions médicamenteuses.

Le pic plasmatique du composé M1 survient environ à la 3^{ème} heure, ce qui correspond à la période entre la prise médicamenteuse et le pic d'analgésie observé chez des patients⁹.

Le tramadol traverse le placenta¹⁸ et on en retrouve 0.1% dans le lait maternel.

L'efficacité du tramadol semble être dose dépendante^{1,15}.

La posologie couramment utilisée, qui propose le maximum d'efficacité avec un minimum d'effets secondaires, est de 50 à 100 mg par prise toutes les 4 à 6h avec une dose maximale de 400 mg/j, et de 300 mg/j chez les personnes âgées²⁴.

Bien que la demi-vie d'élimination du tramadol augmente avec l'âge, il n'est pas préconisé de modification de posologie.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il est préférable d'augmenter l'intervalle entre les prises^{15,24}.

2.3.2.MODE D'ACTION DU TRAMADOL

L'agent principalement responsable de l'effet antalgique du tramadol est le métabolite O-déméthyl-tramadol : ce composé présente une affinité de 4 à 200 fois supérieure au composé parent pour les récepteurs opioïdes μ ²⁴, directement impliqués dans l'analgésie ; d'autre part, il modifie les neurotransmissions intersynaptiques des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques destinées à contrôler la douleur³⁹.

Le composé M1 est un mélange racémique. L'énantiomère (-) inhibe la recapture pré-synaptique de l'adrénaline en stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques. L'énantiomère (+) stimule directement les récepteurs μ et induit une augmentation des quantités de sérotonine dans l'espace intersynaptique (en inhibant préférentiellement sa recapture tout en augmentant son relargage^{2,24}).

Cette triple action, synergique, explique la puissance de l'effet antalgique observé.

De part son mode d'action et sa composition chimique, le tramadol est cependant responsable de nombreux effets secondaires.

2.3.3.EFFETS INDESIRABLES DU TRAMADOL

Une revue de la littérature de 1997¹⁰ a permis de réunir 11 études de phase IV portant sur la tolérance du tramadol. Au total, 21 222 patients ont été traités par ce produit. Le tableau I (page 12) répertorie les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés (>0.1%).

En dépit de son analogie avec la codéine, il est intéressant de remarquer que seuls de rares cas de dépression respiratoire ont été décrits. Ceci est en accord avec les résultats déjà obtenus^{17,45} qui montraient un effet dépresseur respiratoire inférieur à celui des morphiniques plus puissants.

Les effets indésirables le plus communément répertoriés impliquent le système nerveux central et l'appareil gastro-intestinal. Les nausées et les vomissements, effets secondaires le plus fréquemment rencontrés, sont responsables de la majorité des arrêts prématurés de traitement. Cependant, et contrairement aux AINS¹, le tramadol ne provoque pas de lésion gastro-oesophagienne.

Sur le plan hémodynamique, le tramadol ne provoque aucune modification de la fréquence cardiaque ni de la pression artérielle^{31,34,40}.

Quelques rares cas de réaction anaphylactique sous tramadol ont été rapportés³⁸ (96 cas entre 1976 et 1996 en Allemagne)²⁴. Il existerait une réaction allergique croisée avec la codéine²⁴. La prévalence de cette réaction semble se situer autour de 0.1%¹⁰.

Concernant les fréquences et les différents types d'effets secondaires du tramadol sur le système nerveux central, les études divergent. Des cas de somnolence, sédation, céphalées, vertiges, tremblements, confusion et hallucinations^{17,24,33,38} ont été décrits. Les hallucinations et la confusion ne représenteraient, cependant, que moins de 0.1% des effets indésirables¹⁰.

| Effets secondaires | Administration à dose unique ou sur une période maximale d'une journée | Administration à doses répétées | Total |
|---------------------------|--|---------------------------------|-------|
| Nausées | 7,3 % | 5,6 % | 6,1 % |
| Vertiges | 3,6 % | 5,1 % | 4,6 % |
| Somnolence | 1,7 % | 2,7 % | 2,4 % |
| Fatigue | 2,6 % | 2,1 % | 2,3 % |
| Hypersudation | 2 % | 1,8 % | 1,9 % |
| Vomissements | 2,4 % | 1,5 % | 1,7 % |
| Sécheresse buccale | 1,4 % | 1,5 % | 1,6 % |
| Sédation | 0,8 % | 0,6 % | 0,7 % |
| Hypotension orthostatique | 1,2 % | 0,3 % | 0,6 % |
| Bouffées de chaleur | 0,3 % | 0,6 % | 0,6 % |
| Céphalées | 0,7 % | 0,4 % | 0,6 % |
| Malaise digestif | 0,02 % | 0,6 % | 0,6 % |
| Constipation | 0,02 % | 0,4 % | 0,3 % |
| Nausées et vomissements | 0,9 % | | 0,3 % |
| Asthénie | 0,5 % | | 0,2 % |
| Troubles circulatoires | 0,02 % | 0,2 % | 0,2 % |
| Troubles du sommeil | | 0,2 % | 0,1 % |
| Prurit | 0,03 % | 0,2 % | 0,1 % |
| Douleurs abdominales | 0,1 % | 0,2 % | 0,1 % |
| Diarrhées | | 0,2 % | 0,1 % |
| Tachycardie | 0,2 % | 0,1 % | 0,1 % |
| Irritation locale | | 0,1 % | 0,1 % |

Tableau I. Effets indésirables du Tramadol.

De plus, des convulsions ont été rapportées aux différents centres de pharmacovigilance, nécessitant une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Cependant, en général, cette comitialité réactionnelle ne survient qu'en cas d'utilisation de posologies suprathérapeutiques de tramadol, ou bien chez des patients ayant des antécédents de convulsion² ou prenant un traitement pouvant abaisser le seuil épiléptogène^{1,11,15}.

En cas de surdosage, le tramadol se comporte comme un opioïde, avec le cortège de réactions secondaires - rarement fatales pour le patient - déjà souvent décrit^{11,44}:

- Myosis
- Vomissements
- Convulsions
- Dépression ou arrêt respiratoire
- Coma, léthargie
- Collapsus cardio-vasculaire
- Confusion, agitation
- Ataxie
- Diplopie
- Vertiges

Dans ces cas, un traitement symptomatique est évidemment indispensable. Par ailleurs, l'utilisation de la naloxone, antagoniste morphinique, semble nettement améliorer l'état des patients^{38,42,44}.

Finalement, le tramadol apparaît comme un antalgique central dont la rapidité d'action et l'efficacité ne sont plus à démontrer. Son double mode d'action (agoniste des récepteurs mu, modulateur des neurotransmetteurs sérotoninergiques et adrénergiques intervenant dans la régulation du message nociceptif) et sa relative bonne tolérance^{4,31,37,41,45} (faible dépresseur respiratoire, peu d'accoutumance et de dépendance) lui confèrent une large plage d'utilisation.

Parmi l'ensemble des effets indésirables rapportés pour ce produit, la confusion est l'un des plus rares. Pourtant, c'est ce point précis que nous nous sommes attachés à préciser, tant son incidence paraissait élevée dans notre pratique quotidienne.

3. LA CONFUSION CHEZ LES PERSONNES AGEES

La fréquence de la confusion augmente avec l'âge. Elle affecte environ 20%¹² des personnes hospitalisées de plus de 65 ans. Cette augmentation s'explique en partie par des modifications, liées à l'âge, du seuil de réactivité cérébrale bouleversant les réactions du psychisme aux agressions exogènes.

Le diagnostic de confusion n'est pas toujours très aisé. Il n'est basé que sur la clinique. Il s'agit de l'apparition d'un trouble aigu, global, passager et réversible de la conscience.

Il est parfois difficile de faire la différence entre un syndrome confusionnel et une démence débutante. De plus, ces deux syndromes peuvent être associés : l'existence d'une démence préalable à la période confuse est un facteur aggravant avec risque de pérennisation de cet état¹². Le diagnostic de confusion se complique d'autant plus que la symptomatologie classique (hallucination, illusion, phase hyperactive) peut se modifier chez les personnes âgées (dysphasie, tremblement, incoordination motrice, incontinence urinaire, signe neurologique focal et phase hypoactive) et ainsi passer aisément inaperçue. C'est pourquoi, afin de limiter au maximum le nombre des faux négatifs dans l'étude, nous avons utilisé, pour le recueil des données, non seulement les observations médicales consignées par les médecins qui avaient en charge les patients, mais aussi les transmissions écrites des infirmières et aides-soignantes. En effet, la détection, la prise en charge et le traitement du syndrome confusionnel s'effectuent principalement par le personnel ayant des contacts pluriquotidiens avec les patients²².

D'autres causes d'erreur diagnostique sont la faible connaissance, de la part des médecins, des formes hyporéactives de confusion, et leur réticence à effectuer une évaluation régulière des fonctions cognitives des personnes âgées²².

Le syndrome confusionnel chez les personnes âgées est d'origine plurifactorielle²². On a pu identifier des facteurs prédisposants et des facteurs précipitants^{12,14,23}.

Parmi les facteurs prédisposants, on peut retenir :

- Sénescence cérébrale
- ATCD de maladie neurologique :
 - Démence, maladie de Parkinson
 - Altération neurosensorielle visuelle ou auditive
 - Désordre métabolique, cardiaque ou respiratoire
 - Malnutrition, carence en folate, en B12, alcoolisme
 - Troubles du sommeil

Parmi les facteurs précipitants, on retrouve les étiologies classiquement attribuées au syndrome confusionnel :

- Médicaments
- Infections
- Désordres électrolytiques
- Désordres métaboliques
- Affections neurologiques (processus intracrânien...)
- Hypoperfusion cérébrale
- Dysthyroïdies
- Prise de stupéfiant et états de manque
- Perturbations sensorielles ou environnementales (syndrome de rupture d'ancrage)

La prise de médicament potentiellement confusiogène est le critère de loin le plus fréquemment impliqué parmi les facteurs précipitants. Ceci se vérifie d'autant plus que les patients sont polymédicamentés, éventualité fréquente chez les personnes âgées.

Il est très important de diagnostiquer précocement le syndrome confusionnel chez les personnes âgées car ses conséquences médicales, sociales et économiques peuvent être majeures. En effet, la confusion augmente le nombre d'hospitalisations, le temps de séjour hospitalier et donc son coût. Elle majore, chez ces sujets, les ressources humaines nécessaires à leur prise en charge (surveillance et nursing plus importants de la part du personnel hospitalier, mesures accrues de maintien à domicile avec implication des membres de la famille ou du voisinage, augmentation du taux d'institutionnalisation) et le risque de complication médicale (chute avec son cortège de fractures, infections à répétition par perte d'hygiène et finalement augmentation du taux de mortalité)^{14,22}.

Une prise en charge correcte des patients souffrant d'un syndrome confusionnel nécessite une bonne identification du tableau clinique et un diagnostic étiologique précis. Malheureusement, on observe trop souvent un traitement uniquement symptomatique d'une phase hyperactive (avec agressivité, trouble du sommeil, hallucinations...) par des médicaments psychotropes (parfois des benzodiazépines à demi-vie longue), qui souvent majorent ou pérennisent la confusion^{12,14}. En effet, la plupart des médicaments potentiellement confusiogènes²² est composée de substances psychoactives. Pour le reste, on retrouve une quantité importante de médicaments à visée cardiaque, digestive ou rhumatologique, largement utilisés pour le traitement d'affections courantes chez les personnes âgées.

Finalement, le syndrome confusionnel présente une fréquence qui augmente proportionnellement avec l'âge. Son diagnostic clinique est difficile et une recherche étiologique plurifactorielle poussée permet d'éviter les erreurs thérapeutiques. Enfin, la iatrogénie est la première étiologie à éliminer devant tout syndrome confusionnel compte tenu de sa prévalence chez des patients dont l'état clinique est déjà souvent débilité.

4. ETUDE CAS-TEMOINS

4.1. PATIENTS ET METHODES

4.1.1. DEFINITIONS

Les cas sont les patients ayant présenté un syndrome confusionnel sous tramadol. Les témoins sont les patients n'ayant pas présenté de syndrome confusionnel sous la même molécule.

4.1.2. IDENTIFICATION DES CAS ET DES TEMOINS

Cette étude rétrospective s'est déroulée sur une période de 15 mois, dans le service du professeur Le Parco, à l'hôpital Albert Chenevier de Créteil, dans le Val-de-Marne.

Il s'agit d'un service de médecine interne à orientation gériatrique. Le recrutement de ce service correspond à un tiers de médecine tout venant, un tiers de rééducation post-chirurgie orthopédique et un tiers de cancérologie (soins palliatifs et intercures de radiothérapie ou de chimiothérapie).

Tous les patients traités par tramadol pendant au moins 24 heures, dont la sortie est survenue entre le 1er janvier 1999 et le 30 mars 2000, ont été inclus dans l'étude. Nous avons choisi le 1er janvier 1999 car ce jour correspond à la date d'introduction du tramadol dans l'hôpital.

Afin de déterminer la population qui répondait précisément aux 2 critères d'inclusion, nous avons réétudié les traitements de tous les patients sortis du service durant cette période.

Ces données nous ont été fournies par la Pharmacie de l'hôpital qui note et conserve toutes les modifications thérapeutiques des patients hospitalisés. Une fois la

population de l'étude déterminée, une lecture détaillée de chaque dossier médical a permis de constituer 2 groupes :

- un groupe de patients traités par tramadol sans signe de confusion
- un groupe de patients ayant présenté une confusion sous tramadol.

Nous avons attribué la survenue du syndrome confusionnel au tramadol s'il existait une régression complète de la confusion à l'éviction de ce médicament, ou si, lorsque son arrêt était impossible, les autres causes de syndrome confusionnel étaient exclues.

Les critères d'exclusion de l'étude sont :

- un traitement par tramadol inférieur à 24 heures
- l'absence de donnée médicale permettant une analyse statistique (dossier médical incomplet, séjour trop court dans le service ne permettant pas un recueil suffisant de données biologiques).

Sur les 15 mois constituant la durée de l'étude, nous avons identifié 75 patients traités par tramadol. Neuf patients ont été exclus (1 dont la durée du traitement par tramadol fut inférieure à 24 heures, 8 dont les données médicales n'ont pas permis une analyse statistique comparative).

Sur les 66 patients restants, 15 ont présenté une confusion sous tramadol et 51 n'ont pas été confus malgré la prise du médicament.

4.1.3. RECUEIL DES DONNEES

Nous avons d'abord sélectionné, au vu de la littérature, un certain nombre de critères pouvant, soit provoquer une confusion, soit être un facteur de risque de confusion chez un patient sous tramadol.

L'ensemble de ces critères a été réuni afin d'établir une grille (Annexe, tableau A) que nous avons appliquée à chaque dossier médical retenu. Dans cette grille, un même item peut prendre deux valeurs selon que l'on se situe au temps 1 (période avant l'introduction du tramadol) ou 2 (période de confusion sous tramadol).

4.1.4. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse univariée des données quantitatives a été faite avec la méthode de Student-Fisher pour les petits effectifs. Les données qualitatives ont été analysées par le test du Chi2 corrigé à l'aide de la formule de Yates.

Toutes les variables statistiquement significatives en analyse univariée ($p < 0.05$) ont été incluses dans une analyse multivariée en utilisant la méthode de régression logistique.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel StatView (version 5).

4.2.RESULTATS

Sur les 66 patients, 15 d'entre eux ont présenté une confusion imputable à la prise de tramadol (22.73%).

Le délai d'apparition de cette confusion varie de 2 à 64 jours par rapport au début du traitement, avec une moyenne de 18.07 jours (intervalle de confiance -IC- à 95% [7.34 ; 28.80]). La confusion disparaît très rapidement après l'arrêt du tramadol, dans un délai moyen de 5.33 jours (IC à 95% [-14.85 ; 25.51]).

4.2.1.ANALYSE UNIVARIEE

L'analyse univariée de notre grille d'évaluation (Annexe, tableau A) permet d'identifier un certain nombre de différences statistiquement significatives entre les deux groupes. Une partie des résultats est répertoriée dans le tableau II avec en caractères gras les valeurs du $p < 0.05$.

| | Confus | Non Confus | p |
|--|---------------|-------------------|---------------|
| Sexe Féminin | 80% | 66% | 0,05 |
| Age | 86,1 | 77,4 | 0,0022 |
| IMC | 23,27 | 22,28 | 0,3500 |
| Hypoacousie | 50,0% | 13,8% | 0,0171 |
| Diabète | 7,0% | 14,0% | 0,7700 |
| Cancer | 33,0% | 35,0% | 0,8700 |
| ATCD cardiovasculaires | 73,3% | 76,5% | 0,9250 |
| ATCD de pathologie pulmonaire chronique | 33,33% | 9,80% | 0,0158 |
| ATCD de pathologie cérébrale | 27,00% | 10,00% | 0,2100 |
| Hallucinations | 26,67% | 0,00% | 0,0014 |
| Agitation | 20,00% | 0,00% | 0,0104 |
| Somnolence | 26,67% | 3,92% | 0,0291 |
| Fatigue | 46,67% | 11,67% | 0,0088 |
| Nausées | 33,33% | 15,70% | 0,2540 |
| Vomissements | 26,67% | 11,76% | 0,3150 |
| Clearance créatinine 1 | 40,1 | 57,5 | 0,0158 |
| Pal 2 | 80 | 245,43 | 0,0135 |
| Orosomucoïde 2 | 1,7367 | 1,14 | 0,0386 |
| Infection | 46,67% | 19,61% | 0,0770 |
| Antibiotiques | 53,33% | 17,65% | 0,0146 |

Tableau II. Analyse univariée.

Les patients confus sont, en moyenne, plus âgés que les non-confus (86.1 ans contre 77.4 ans chez les non-confus; $p=0.002$).

Contrairement à certaines études¹⁰, nous n'avons pas observé de variation selon le sexe, dans l'apparition d'une confusion (80% de femmes chez les confus contre 66.7% de femmes chez les non-confus ; $p=0.5$).

L'hypoacousie, qui a tendance à isoler le patient du monde extérieur, semble être un facteur de risque de confusion sous tramadol (avec une incidence de 46.6% chez les confus et 13.73% chez les non-confus; $p=0.01$).

La présence d'une infection ne semble pas majorer le risque de confusion sous tramadol ($p=0.07$).

Un antécédent de pathologie pulmonaire chronique (asthme, BPCO) semble également être un critère significatif avec une fréquence de 33.3% chez les confus alors qu'elle n'est que de 9.8% chez les non-confus ($p=0.01$).

Les patients confus sous tramadol présentent une fonction rénale significativement plus altérée (clairance moyenne de 40.1 ml/min) que les patients non confus (57.4 ml/min) ($p=0.01$).

En ce qui concerne les autres paramètres biologiques, seuls deux d'entre eux sont significatifs. Il s'agit de l'orosomucoïde et des phosphatases alcalines au temps 2 (c'est à dire la période de confusion sous tramadol).

La majorité des médicaments associés au tramadol ne semble pas pouvoir être incriminée dans l'apparition d'une confusion sous tramadol. Même pour les substances habituellement confusiogènes, telles que psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs), anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non) ou médicaments à visée cardiaque (digitaliques, diurétiques, anti-arythmiques, inhibiteurs calciques et bêta-bloquants), il n'existe pas de différence significative entre nos deux groupes.

Par contre, la prise d'antibiotique associée à celle de tramadol, semble accroître le risque d'apparition d'une confusion (53.3% de patients sous antibiotiques chez les confus, contre 17.6% chez les non-confus ($p=0.01$)).

L'hallucination, l'agitation, la somnolence et la fatigue sont secondaires, comme la confusion, à une irritation du système nerveux central. Il s'agit d'un ensemble d'effets indésirables classiques des dérivés morphiniques. Il n'est donc pas surprenant de retrouver tous ces signes avec une incidence statistiquement plus importante dans le groupe des patients confus. Par contre, il est étonnant de ne pas mettre en évidence d'autres effets indésirables du tramadol, notamment les deux plus fréquents, qui sont les nausées et les vomissements. Ceci nous laisse supposer que le mécanisme physiopathologique conduisant à l'apparition de la confusion diffère de celui responsable des désordres digestifs³⁵.

L'analyse univariée des résultats obtenus ne peut pas constituer la finalité de cette étude. Ainsi, il est impossible de savoir si la clairance de la créatinine ou l'hypoacousie par exemple sont indépendantes de l'âge, ou si au contraire, comme c'est sans doute le cas, ces facteurs sont liés. C'est pourquoi nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique. Dans cette analyse, nous avons volontairement exclu les résultats des phosphatases alcalines et de l'orosomucoïde. Ces deux valeurs apparaissant significatives uniquement au temps 2, il est donc difficile de savoir si leur perturbation a un impact sur l'apparition de la confusion et dans ce cas, si elle est secondaire ou non à la prise du tramadol.

Notre but principal est d'identifier un ou plusieurs facteurs prédisposant à l'apparition de confusion sous tramadol. C'est pourquoi parmi les différents critères mis en exergue par l'analyse univariée, seuls l'âge, l'hypoacousie, les antécédents de pathologie pulmonaire chronique, la clairance de la créatinine avant la prise de tramadol et la prise d'antibiotique ont été retenus pour l'analyse suivante.

4.2.2. ANALYSE MULTIVARIEE

Les résultats de l'étude par régression logistique sont répertoriés dans le tableau III (page 24). Seuls les antécédents de pathologie pulmonaire chronique restent significativement associés à la survenue d'une confusion sous tramadol ($p=0.02$) (IC à 95% [1.6 ; 455.8]).

L'âge est à la limite de la significativité ($p=0.06$) (IC à 95% [0.74 ; 1.01]).

| | p | Odds ratio | IC 95% bas | IC 95% haut |
|---|---------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Age | 0,0636 | 0,863 | 0,739 | 1,008 |
| Clairance Créatinine | 0,1065 | 1,051 | 0,989 | 1,116 |
| Hypoacousie | 0,1858 | 3,267 | 0,565 | 18,88 |
| ATCD pathologie pulmonaire chronique | 0,0223 | 26,98 | 1,597 | 455,848 |
| Antibiotique | 0,1181 | 4,469 | 0,683 | 29,231 |

Tableau III. Analyse multivariée.

5. DISCUSSION

Le tramadol fut incriminé dans 15 cas de confusion sur les 66 étudiés (environ 23%).

Cette implication est vraisemblable puisque les épisodes de confusion surviennent quelques jours après le début du traitement et disparaissent rapidement à son arrêt. Cette observation peut être suffisante pour affirmer le rôle du médicament dans l'apparition de l'effet indésirable observé²¹.

Cette prévalence de 23%, beaucoup plus importante que celle décrite dans la littérature¹⁰, est probablement secondaire à un biais de sélection lié à l'âge élevé de notre population de patients. L'âge apparaît en effet dans l'étude, presque comme un facteur de risque significatif de confusion sous tramadol. Ceci rejoint l'observation d'un accroissement des effets secondaires du tramadol après 65 ans¹⁰.

En dépit de ce que pourrait laisser présager une élimination presque exclusivement rénale²⁶, une clairance de la créatinine élevée ne semble pas être un facteur de risque de confusion sous tramadol.

Les résultats de l'analyse par régression logistique montrent que seuls, en fait, les antécédents de pathologie pulmonaire chronique sont un facteur de risque indépendant de tous les autres, avec un odds ratio élevé, puisqu'il existe 27 fois plus de risques d'être confus sous tramadol si l'on présente de tels antécédents. Nous savons qu'un des intérêts du tramadol réside dans son faible potentiel de dépression respiratoire, mais qu'en est-il chez des patients dont la saturation en oxygène est à la limite inférieure avec un taux de dioxyde de carbone élevé ? Les recommandations indiquent de rester dans ce cas très prudents, allant jusqu'à déconseiller l'utilisation du tramadol sous peine de provoquer une décompensation respiratoire. L'apparition d'une confusion dans ce contexte ne pourrait-elle pas être secondaire justement à une hypoxie cérébrale plus importante ou à une hypercapnie dues au tramadol ? Malheureusement, en raison du caractère rétrospectif de l'étude, certaines données, en particulier gazométriques, manquent pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Les doses maximales du tramadol ont été, la plupart du temps, atteintes en un court laps de temps. Le caractère progressif ou rapide de l'augmentation des doses ne semble, a posteriori, pas influencer sur la survenue d'une confusion sous tramadol. Deux études suggèrent, cependant, qu'une augmentation de la posologie par paliers permet de diminuer l'incidence des effets secondaires. Certes, il n'était pas fait référence au problème de la confusion dans ces études, les auteurs s'étant attachés à des effets néfastes plus fréquents, tels que nausées, vomissements, vertiges ou étourdissements, souvent responsables d'arrêts de traitement^{35,43}. L'augmentation des doses de tramadol recommandée est de 50 mg tous les 3 jours, sur une période minimale de 10 jours, pour atteindre une dose minimale efficace entre 200 et 400 mg/j. Ces études montrent par ailleurs, que, même après l'apparition d'effets indésirables sous tramadol, un titrage progressif de ce produit permet d'éviter leur récurrence.

La confusion attribuée au tramadol n'a été identifiée qu'après la mise sur le marché du produit. Nous n'avons à notre disposition que des rapports de cas sporadiques entrant, le plus souvent, dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique. Ce syndrome se définit par l'association d'une altération de l'état mental, d'une perturbation du système nerveux autonome et d'anomalies neuromusculaires. Le tableau clinique associe agitation, délire, coma, confusion, mydriase, hypothermie, tachycardie, tension artérielle labile, mutisme, trémulations, rigidité, myoclonies et convulsions²⁸. Ce syndrome serait favorisé par l'association à un antidépresseur sérotoninergique^{13,20}. Contrairement à ces auteurs, nous n'avons, cependant, pas trouvé de lien significatif entre la prise de médicaments augmentant la concentration de sérotonine et la survenue d'une confusion sous tramadol.

Le double mode d'action du tramadol peut expliquer la physiopathologie du syndrome confusionnel. D'une part, l'analogie structurelle du tramadol avec la morphine peut engendrer une analogie des effets indésirables, et notamment des confusions, nausées et vomissements. D'autre part, l'inhibition de la recapture des catécholamines (particularité du tramadol) peut, sous certaines conditions,

provoquer un surdosage régional de ces substances, et être ainsi à l'origine d'un syndrome sérotoninergique^{13,20}. Par conséquent, tout facteur susceptible d'entraîner une augmentation de la concentration de sérotonine (antidépresseur sérotoninergique, insuffisance rénale) risque, en théorie, de provoquer une confusion.

Afin de limiter les effets indésirables liés aux dérivés morphiniques, certains auteurs suggèrent de les alterner²⁷. Puisque la confusion du tramadol peut, au moins en partie, être liée à son activité opioïde, ne serait-il pas intéressant de limiter dans le temps sa prescription ?

Une des caractéristiques pharmacologiques du tramadol est sa métabolisation en composé actif (M1) par une isoenzyme (CYP2D6) du cytochrome P450. On a pu identifier dans la population deux groupes d'individus : les métaboliseurs rapides (93% de la population blanche) qui possèdent cette enzyme, et les métaboliseurs lents (7%) qui en sont dépourvus. Il semble que les métaboliseurs rapides bénéficient d'une analgésie supérieure à celle des métaboliseurs lents, mais également qu'ils subissent des effets indésirables plus importants³⁶. La recherche actuelle dans le domaine des isoenzymes de dégradation appartenant au groupe des cytochromes ne nous permet pas d'identifier facilement les deux types de métaboliseurs. Lorsque cela sera réalisable, nous aurons à notre disposition un outil supplémentaire pour évaluer le risque d'effets secondaires des médicaments, comme le tramadol, dont le métabolisme dépend de cette cascade enzymatique.

5.CONCLUSION

Dans le cadre du syndrome confusionnel, la prescription du tramadol doit s'effectuer en tenant compte de l'existence d'antécédents de pathologie pulmonaire chronique. La présence de tels antécédents multiplie, en effet, le risque de confusion par 27.

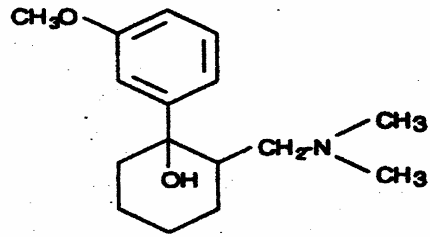
Un âge élevé devrait aussi inciter à la prudence.

Il est souhaitable de prendre également en compte l'ingestion concomitante d'autres médicaments, en particulier ceux qui abaissent le seuil épileptogène, ou ceux susceptibles d'induire un syndrome sérotoninergique ou une dépression respiratoire.

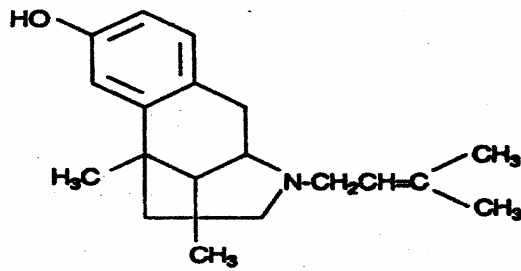
Certaines précautions telles que l'augmentation progressive des doses de tramadol et le respect des posologies maximales recommandées, notamment chez les personnes âgées, pourraient éventuellement diminuer l'incidence des syndromes confusionnels.

Malgré toute la rigueur dont nous avons fait preuve, il est évident que le nombre relativement faible de patients inclus, comparativement à la fréquence de la confusion sous tramadol, influe sur la puissance des résultats obtenus. Seule une étude multicentrique ou sur une durée plus longue permettrait de lever toute suspicion quant à la pertinence de nos résultats.

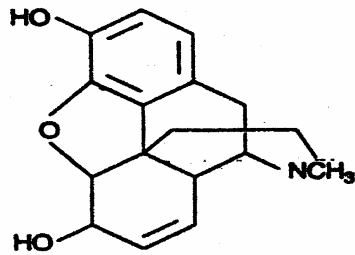
ANNEXES



Tramadol



Pentazocine (agoniste/antagooniste)



Morphine (agoniste)

Fig 1. Structures chimiques du tramadol, de la morphine et de la pentozocine.

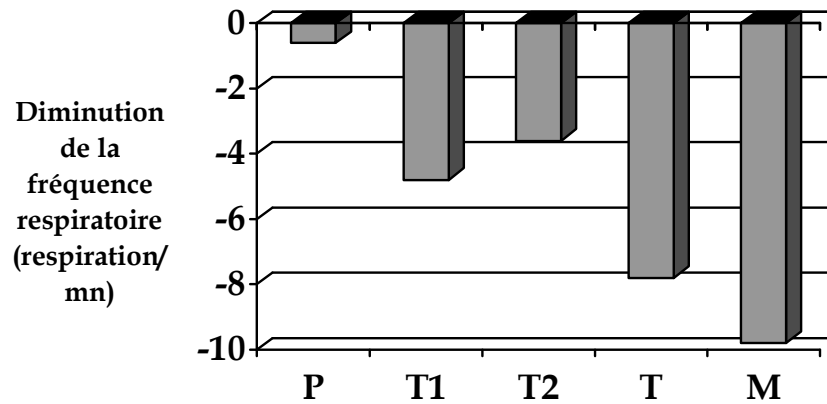


Figure 2. Diminution moyenne de la fréquence respiratoire (respiration/mn) chez des patients en post opératoire ayant reçu une dose unique IV de placebo (P), de tramadol 0.5 mg/kg (T1), 1 mg/kg (T2), 2 mg/kg (T3) ou de morphine 0.143 mg/kg (M). Toutes les différences sont significatives versus placebo ($p < 0.05$) ; $p < 0.05$ vs morphine. (donnée de Vickers et al. 1992).

Grille d'évaluation des dossiers médicaux des patients sous tramadol

Identification

Nom
Prénom
Date de naissance (jj/mm/aa)
Age (années)
Numéro de dossier
Sexe (M/F)
Taille (cm)
Poids (kg) (date 1)
Index masse corporelle 1 (kg/m2)
Poids (kg) (date 2)
Index masse corporelle 2 (kg/m2)
Type (Caucasien, Asiatique, Africain, Indien)

Lieu d'habitation :

- domicile
- foyer logement
- maison de retraite
- long séjour

Hospitalisation :

Motif hospitalisation
Post chirurgie ou anesthésie (O/N)
Date :

Antécédents :

Privation sensorielle (O/N) :

- cécité (O/N)
- diminution acuité visuelle (O/N)
- surdité (O/N)
- hypoacousie (O/N)

Intoxication alcoolique (O/N)
Consommation alcoolique journalière (gr d'alcool/jr)
Intoxication tabagique (O/N)
Consommation tabagique (PA)
Pathologies cardiovasculaires (O/N) :

- insuffisance cardiaque (O/N)
- arythmie cardiaque (O/N)
- type d'arythmie cardiaque
- IDM (O/N)
- HTA (O/N)

Pathologies pulmonaires chroniques (O/N)

:

- asthme (O/N)

- BPCO (O/N)
- autres :

Pathologies cérébrales (O/N) :

- AVC (O/N)
- HSD (O/N)
- syndrome post traumatique (O/N)
- méningite (O/N)
- empyème sous dural (O/N)
- abcès cérébral (O/N)
- métastases cérébrales (O/N)
- tumeur cérébrale primitive (O/N)
- syndrome démentiel (O/N) :
- type syndrome démentiel :

Diabète (O/N)

- DID (O/N)
- DNID (O/N)
- DNID insulino-réquerant (O/N)
- complications diabète (O/N) :
- type complications diabète :

Cancer (O/N) :

- localisation cancer primitif
- localisation métastases éventuelles
- métastases cérébrales (O/N)

Cirrhose (O/N)

- étiologie cirrhose
- Child Pugh (A/B/C)

Insuffisance rénale (O/N)

- étiologie insuffisance rénale
- fonction rénale de base :
- urée (mM) (date)
- urée (mM)
- créatininémie (uM) (date)
- créatininémie (uM)
- clairance créatinine (ml/mn) (date)
- clairance créatinine (ml/mn)

Autres :

Tramadol :

Siège douleur
Dose journalière initiale Tramadol (cp, mg)
Dose journalière maximale Tramadol (cp, mg)

Voie d'abord (PO, SC, IM, IV)
Date hospitalisation (jj/mm/aa)
Date début Tramadol (jj/mm/aa)
Date début symptômes (jj/mm/aa)
Date de survenue symptômes par rapport à la prise (jrs)
Date arrêt Tramadol (jj/mm/aa)
Date fin symptômes (jj/mm/aa)
Date fin hospitalisation (jj/mm/aa)
Date dernier suivi (jj/mm/aa)
Cause dernier suivi (DC, PDV, fin hospitalisation...)
Délai avant dose maximale (jrs)
Instauration progressive (O/N)
Instauration rapide (O/N)

Symptômes :

Confusion (O/N)
Hallucinations (O/N)
Agitation (O/N)
Convulsions (O/N)
Autres :

Autres effets indésirables :

Nausées (O/N)
Vomissements (O/N)
Troubles gastriques (O/N)
Somnolence (O/N)
Fatigue (O/N)
Vertiges (O/N)
Céphalées (O/N)
Hypersudation (O/N)
Bouffées de chaleur (O/N)
Sécheresse buccale (O/N)
Rétention urinaire (O/N)
Hypotension orthostatique (O/N)
Tachycardie (O/N)
Autres :

Examen clinique :

MMS
Signe de localisation (O/N)

Examens complémentaires :

NFS :

| | | |
|------------------------------------|--|---|
| Date 1 : | - urée (mM) | Protéinurie (O/N) |
| GB | - créatininémie (uM) | EEG (O/N) : |
| Hb (g/dl) | - clairance créatinine (ml/mn) | - date |
| Plaquettes | Insuffisance rénale 3 (O/N) | - résultats |
| Date 2 : | Bilan hépatique | TDM cérébrale (O/N) : |
| GB | Date 1: | - date |
| Hb (g/dl) | ASAT (UI/l) | - résultats |
| Plaquettes | ALAT (UI/l) | - atrophie corticale (O/N) |
| Inflammation : | PAL (UI/l) | - atrophie sous corticale (O/N) |
| Date 1: | GGT (UI/l) | - leucoaraïose (O/N) |
| VS (mm à la 1 ère heure) | BIL (uM) | IRM cérébrale (O/N) : |
| Date 2: | Date 2: | - date |
| VS (mm à la 1 ère heure) | ASAT (UI/l) | - résultats |
| Date 1: | ALAT (UI/l) | Ponction lombaire (O/N) : |
| CRP (mg/l) | PAL (UI/l) | - date |
| Date 2: | GGT (UI/l) | - liquide |
| CRP (mg/l) | BIL (uM) | - protéinorrhachie |
| Chimie : | Insuffisance hépatocellulaire 1 (O/N) : | - glycorrachie |
| Date 1: | Date 1: | - chlorurachie |
| Na (mM) | - TP (%) | - éléments : |
| K (mM) | - V (%) | - PN |
| Glycémie (mM) | - bil (uM) | - Hématies |
| Date 2: | - alb (g/l) | - autres cellules |
| Na (mM) | - Child Pugh (A/B/C) | - cytologie : |
| K (mM) | Insuffisance hépatocellulaire (O/N) : | Autres : |
| Glycémie (mM) | Date 2: | Autres causes associées de confusion : |
| Date 1: | - TP (%) | Désordres métaboliques (O/N/NSP) : |
| Ca (mM) | - V (%) | - hyponatrémie (Na < 130 mM) |
| Ph (mM) | - bil (uM) | - déshydratation (clinique - biologique) |
| Date 2: | - alb (g/l) | - hypoglycémie (glycémie < 3mM) |
| Ca (mM) | - Child Pugh (A/B/C) | - hyperthyroïdie |
| Ph (mM) | Insuffisance hépatocellulaire (O/N) : | - Cushing |
| Date 1: | Etat nutritionnel : | Infection (O/N) |
| Mg (mM) | Date 1: | - localisation infection |
| Date 2: | - Protidémie (g/l) | - fièvre (température) |
| Mg (mM) | - Albumine sanguin (g/l) | - hypothermie (O/N) |
| Insuffisance rénale 1 (O/N) | - Préalbumine | Pathologies cardiovasculaires (O/N) : |
| Date 1: | - Orosomucoïde | - insuffisance cardiaque (O/N) |
| - urée (mM) | Date 2: | - arythmies (O/N) |
| - créatininémie (uM) | - Protidémie (g/l) | - IDM aigu (O/N) |
| - clairance créatinine (ml/mn) | - Albumine sanguin (g/l) | Pathologies cérébrales (O/N) : |
| Insuffisance rénale 2 (O/N) | - Préalbumine | - AVC (O/N) |
| Date 2: | - Orosomucoïde | - HSD (O/N) |

- syndrome post traumatique (O/N)
- méningite (O/N)
- empyème sous dural (O/N)
- abcès cérébral (O/N)
- métastases cérébrales (O/N)
- tumeur cérébrale primitive (O/N)

Pneumopathie aiguë avec hypoxie/hypercapnie (O/N)

Intoxication métallique (O/N) :

- métaux lourds (O/N)
- monoxyde de carbone (O/N)
- autres :

Association avec :

Quinine (date)

Quinine (O/N)

Carbamazepine (date)

Carbamazepine (O/N)

Cimetidine (date)

Cimetidine (O/N)

Interleukine (date)

Interleukine (O/N)

Médicaments confusiogènes :

Benzodiazépines :

Antidépresseurs :

Neuroleptiques :

Lithium

Digitaliques

Diurétiques :

Anti-arythmiques :

Inhibiteurs calciques

Béta-bloquants

Alpha méthyl dopa

Anti-H2

Métoclopramide

Analgésiques :

Anti-inflammatoires :

- corticoïdes
- AINS

Autres médicaments :

Tableau A

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Aronson MD. Non steroidal anti-inflammatory drugs, traditional opioids, and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain. *Clin Ther* 1997; 19(3): 420-32.
- ² Bamigbade TA; Langford RM. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. *Hosp Med* 1998 May; 59(5): 373-6.
- ³ Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997; 71(1): 111-2.
- ⁴ Barth H, Durra S, Giertz H, Goroll D, Flohe L. Long-term administration of the centrally acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance. *Pain* 1997; 4(2); S 231.
- ⁵ Bono AV, Cuffari S. Efficacité et tolérance du tramadol dans les douleurs néoplasiques. *Drugs* 1997; 53(2):40-49.
- ⁶ Bredow V. Use of tramadol versus denaverine suppositories in labor – a contribution to non-invasive therapy of labor pain. *Zentralbl Gynakol* 1992; 114(11): 551-4. Abstract.
- ⁷ Brema F, Pastorino G, Martini MC, Gottlieb A, Luzzani M, Libretti A et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicenter trial. *Int J Clin Pharmacol Res* 1996; 16(4-5): 109-16.
- ⁸ Cami J, Lamas X, Farre M. Acute effects of tramadol in methadone-maintained volunteers. *Drugs* 1994; 47(1): 39-43.
- ⁹ Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P. Duality of the analgesic effect of tramadol in humans. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123(47): 2241-3.

¹⁰ Cossmann M, Kohnen C, Langford R, McCartney C. Tolerance and safety of tramadol use. Results of international studies and data from drug surveillance. *Drugs* 1997;53 (2): 50-62.

¹¹ Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53(2): 18-24.

¹² Dubos G, Gonthier R, Simeone I, Camus V, Schwed P, Cadec B et al. Les syndromes confusionnels du sujet âgé hospitalisé: polymorphisme sémiologique et évolutif. *Rev Méd Interne* 1996; 17: 979-986.

¹³ Egberts AC, Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(3): 181-2

¹⁴ Francis J, Martin D, Kapoor Wn. A prospective study of delirium in hospitalised elderly. *JAMA* 1990; 263(8): 1097-1101.

¹⁵ Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996; 101(1a): 47-53.

¹⁶ Ground S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18(3): 174-9.

¹⁷ Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992 Apr; 74(4): 510-4.

¹⁸ Husslein P, Kubista E, Egarter C. Obstetrical analgesia with tramadol. Results of prospective randomized comparative study with pethidine. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1987; 191(6): 234-7.

¹⁹ Krueger H, Muller-Limmroth W. Algo-pupillometric investigation of the analgesic effect of tramadol. *Arzneimittelforschung* 1978; 28(1a): 176-8.

²⁰ Lantz MS, Buchalter EN, Giambanco V. Serotonin syndrome following the administration of tramadol with paroxetine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(5): 343-5.

²¹ Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987; 107(2): 169-73.

²² Levkoff SE, Besdine RW, Wetle T. Acute confusionnal states (delirium) in the hospitalized elderly. *Annu Rev Gerontol Geriatr.* 1986; 6: 1-26.

²³ Levkoff S E, Safran C, Cleary PD, Gallop J, Phillips RS. Identification of factors associated with the diagnosis of delirium in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36(12): 1099-1104.

²⁴ Lewis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharma* 1997; 54: 643-652.

²⁵ Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Bothelt E. Bio availability of enteral tramadol formulations. 1st communication: capsules. *Arzneimittelforschung* 1986 Aug; 36(8): 1278-83.

²⁶ Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. Bio transformation of tramadol in man and animal. *Arzneimittelforschung* 1981; 31(1): 1932-43.

- ²⁷ MacDonald N, Der L, Allan S, Champion P. Opioid hyper excitability: the application of alternate opioid therapy. *Pain* 1993; 53(3): 353-5.
- ²⁸ Martin TG. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med*. 1996 Nov; 28(5): 520-6.
- ²⁹ Moore PA, Crout RJ, Jackson DL, Schneider LG, Graves RW, Bakos L. Tramadol hydrochlorid: analgesic efficacy compared with codeine, aspirin with codeine, and placebo after dental extraction. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(6): 554-60.
- ³⁰ Moore RA, Mc Quay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients : oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997; 69(3): 287-94.
- ³¹ Muller H, Stoyanov M, Braehler A, Hempelmann G. Hemodynamic and respiratory effects of tramadol during nitrous oxide-oxygen-artificial respiration and in the postoperative period. *Anaesthesist* 1982 Nov; 31(11): 604-10.
- ³² Nossol S, Schwarzbald M, Stadler Th. Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg results of a post-marketing surveillance study. *Int J Clin Prat* 1998; 52(2): 115-21.
- ³³ Paar WD, Frankus P, Dengler HJ. The metabolism of tramadol by human liver microsomes. *Clin Investig* 1992; 70(8): 708-10.
- ³⁴ Paravicini D, Zander J, Hansen J. Effects of tramadol on haemodynamics and blood gases in the early postoperative period. *Anaesthesist* 1982 Nov; 31(11): 611-4.
- ³⁵ 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 randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24(2): 115-23.

- ³⁶ Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brossen K, Sindrop SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(6): 636-644.
- ³⁷ Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparisons of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991 Jan; 27(1): 7-17.
- ³⁸ Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug safety* 1996; 15(1): 8-29.
- ³⁹ Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE; Vaught JL
Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275-85.
- ⁴⁰ Rhoda Lee C, McTavish 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.
- ⁴¹ Richter W, Barth H, Flohe L, Giertz H. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittelforschung* 1985; 35(11): 1742-4. Abstract.
- ⁴² Riedel F, Von Stockhauseb HB. Severe cerebral depression after intoxication with tramadol in a 6-month-old infant. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26(5): 631-2.
- ⁴³ Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999 Jan; 19(1): 88-93.
- ⁴⁴ Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *Clin Toxicol* 1997; 35(4): 361-4.

⁴⁵ Vickers MD, O' Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47(4): 291-6.