



HAL
open science

Étude rétrospective des intoxications aiguës au tramadol (2007-2013) à partir des données du centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux : impact du retrait du dextropropoxyphène

Vincent Cassier

► To cite this version:

Vincent Cassier. Étude rétrospective des intoxications aiguës au tramadol (2007-2013) à partir des données du centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux : impact du retrait du dextropropoxyphène. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01016615

HAL Id: dumas-01016615

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01016615>

Submitted on 30 Jun 2014

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

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

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

Thèse N° 37

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 mai 2014

Par **Vincent CASSIER**

Né le 27 mai 1988 à Libourne (Gironde)

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AIGÜES
AU TRAMADOL (2007 - 2013) À PARTIR DES DONNÉES DU
CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE DE
BORDEAUX ; IMPACT DU RETRAIT DU
DEXTROPROPOXYPHÈNE**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Magali LABADIE

Jury

Monsieur Yves MARLIAC	Maître de conférences	Président
Monsieur Arnaud COURTOIS	Maître de conférences	Assesseur
Madame Magali LABADIE	Docteur en médecine	Assesseur
Madame Françoise PENOUIL	Docteur en pharmacie	Assesseur

Remerciements

Je remercie tout d'abord Madame Magali Labadie, directrice du Centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux de m'avoir permis de réaliser cette thèse d'exercice. J'ai apprécié votre rigueur scientifique et la qualité de votre enseignement au cours de ce travail mais également durant mon stage hospitalo-universitaire. Un grand merci pour votre sympathie !

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance à l'ensemble des membres du jury pour le temps consacré à l'évaluation de ce manuscrit.

Monsieur Yves Marliac, je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en présidant cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements et de mon respect.

Madame Françoise Penouil, c'est un grand plaisir de vous voir siéger dans ce jury. Soyez assurée de mon grand respect.

Monsieur Arnaud Courtois, je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver dans ce manuscrit, le témoignage de ma gratitude et de ma profonde considération.

Je tiens également à remercier Monsieur Christophe Bulot, pour ses conseils avisés en statistique.

Je remercie Madame Mireille Canal-Raffin pour son aide sur l'analyse toxicologique.

Je remercie Madame Ingrid Blanc, responsable de la mission nationale du Centre antipoison de Paris pour m'avoir aidé à extraire les données de la base nationale des cas d'intoxication.

J'étends ces remerciements à l'ensemble des membres du Centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux, pour leur aide à l'exploitation des données.

A ma famille,

Je remercie mes parents pour leur soutien, l'éducation et les valeurs qu'ils m'ont inculquées.

A Benoît mon frère, nous avons pris des chemins similaires. J'espère que nous serons amenés à travailler ensemble.

A Marie-Anne, avec qui je partage mon quotidien. Merci pour tout.

A mon papi Jean, papi Raymond.

A ma mamie Lucie, mamie Huguette.

A mes amis de pharmacie : Nicolas, Béber, Hélène, Colombe, Marc, Jean Guillaume, Julie, Anaïs, Laura, Miss weii, Vanessa, Emilie, Chloé, Jean Philippe, Marlène, Aurélie...

Ainsi qu'à la Del, le Man, le Ju, Mathieu, Pauline, Johann...

A toute l'équipe de la pharmacie de Branne et la pharmacie Pasteur à Pessac.

A Maïté qui aurait tellement aimé être présente ce jour-là.

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX	3
LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES ANNEXES	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION	9
PARTIE I : LE TRAMADOL.....	11
1. Généralités	12
1.1 Historique	12
1.2 Exposition	12
1.3 Etat naturel	13
2. Structure chimique	14
3. Propriétés pharmacocinétiques	15
3.1 Population générale	15
3.2 Populations particulières	19
4. Propriétés pharmacodynamiques	21
5. Indications	25
6. Voies d'administration et formes galéniques	26
7. Pouvoir analgésique et posologie	27
7.1 Equianalgésie des opioïdes	27
7.2 Posologie.....	29
8. Effets indésirables	30
8.1 Incidence des effets indésirables selon la durée du traitement	30
8.2 Bilan de la pharmacovigilance française des effets indésirables graves du tramadol (9).....	31
8.3 Pharmacodépendance.....	33
9. Contre-indications	34
10. Interactions médicamenteuses	34
10.1 Associations contre-indiquées	34
10.2 Associations déconseillées	34
10.3 Associations à prendre en compte	35

PARTIE II : LES INTOXICATIONS AU TRAMADOL	36
1. Doses toxiques.....	37
2. Toxicodynamie	37
2.1 Données toxicologiques chez l'animal.....	37
2.2 Données toxicologiques chez l'homme	38
2.3 Données toxicologiques sur l'environnement	38
3. Toxicocinétique	39
4. Polymorphisme génétique	39
5. Les intoxications aiguës au tramadol.....	41
5.1 Les toxidromes	42
5.2 Les toxicités d'organes.....	48
6. Prise en charge thérapeutique.....	54
6.1 Monitoring.....	54
6.2 Prévention de l'absorption	54
6.3 Prise en charge des détresses d'organes	55
6.4 Traitements spécifiques.....	57
7. Analyses toxicologiques	58
PARTIE III : ETUDE RETROSPECTIVE DES INTOXICATIONS AU TRAMADOL....	59
1. Contexte	60
2. Objectif	60
3. Méthode.....	60
3.1 Critères d'inclusion.....	61
3.2 Critères d'exclusion.....	64
4. Résultats.....	66
4.1 Caractéristiques de la population étudiée	68
4.2 Etude des poly-intoxications	73
4.3 Etude des mono-intoxications.....	80
4.4 Etude comparative des cas graves avant et après retrait du DXP	89
4.5 Etude comparative entre le groupe mono-intoxication et poly-intoxication	92
5. Discussions et limites.....	92
6. Biais.....	99
CONCLUSION	102
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104
ANNEXES.....	115
SERMENT DE GALIEN	160

Liste des tableaux

Tableau I: Propriétés pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite M1 selon la voie et le mode d'administration (14)	16
Tableau II: Propriétés pharmacocinétiques du tramadol chez des adultes sains comparées à des personnes âgées, des enfants, des insuffisants rénaux et hépatiques (14)	19
Tableau III: Inhibition de la liaison des opioïdes et monoamines par le tramadol (\pm), ses énantiomères (+/-) et M1 à partir de préparations de cerveau de rat (22).....	22
Tableau IV : Equianalgésie des principaux opioïdes de palier II et III (37).....	27
Tableau V : Incidence cumulée des effets indésirables du tramadol dans les douleurs chroniques non cancéreuses (n=427) en fonction du nombre de jours de traitement	30
Tableau VI : Diagnostic différentiel du syndrome sérotoninergique (87).....	45
Tableau VII : Exposition au tramadol selon le sexe	68
Tableau VIII : Age moyen des expositions au tramadol	68
Tableau IX : Circonstances d'exposition au tramadol	69
Tableau X : Dossiers supérieurs à la dose thérapeutique	73
Tableau XI : Dossiers supérieurs à la dose thérapeutique et symptomatiques	73
Tableau XII: Doses supposées ingérées moyennes de tramadol dans le groupe poly-intoxication	74
Tableau XIII : Médicaments associés au groupe poly-intoxication.....	75
Tableau XIV : Décès chez les poly-intoxications rapportés aux nombres d'exposition	79
Tableau XV : Répartition des sexes dans le groupe mono-intoxication	80
Tableau XVI : Age moyen des mono-intoxications au tramadol	80
Tableau XVII: Doses supposées ingérées moyennes de tramadol dans le groupe mono-intoxication.....	82
Tableau XVIII : Signes cliniques présentés par le groupe mono-intoxication.....	86
Tableau XIX : Répartition des surdosages en tramadol avant et après retrait du DXP	90
Tableau XX : Fréquence des cas graves avant et après retrait du DXP rapportée aux mono-intoxications	91
Tableau XXI: Fréquence des cas graves avant et après retrait du DXP rapportée aux expositions	91
Tableau XXII: Liste des toxiques non médicamenteux dans le groupe mono-intoxication.....	100

Liste des figures

Figure 1 : Consommation mondiale de tramadol en dose journalière (8)	12
Figure 2 : <i>Nauclea latifolia</i> , fruit et fleur (11)	13
Figure 3: Structure chimique du tramadol (12)	14
Figure 4 : Voie métabolique du tramadol (20)	18
Figure 5 : Physiopathologie de la douleur (27)	23
Figure 6 : Structure chimique de la sérotonine (5-HT)	42
Figure 7 : Patient avec un syndrome sérotoninergique (88)	46
Figure 8 : Patient avec un syndrome opioïdérique (70)	48
Figure 9 : Concentration en tramadol et M1 en fonction du temps et de l'arrêt cardiaque (107)	52
Figure 10 : Population d'étude	67
Figure 11 : Répartition des âges	69
Figure 12 : Répartition des circonstances volontaires des expositions au tramadol ..	70
Figure 13 : Répartition des circonstances accidentelles des expositions au tramadol	70
Figure 14 : Répartition des spécialités de tramadol dans la population étudiée	71
Figure 15 : Répartition des formulations galéniques en tramadol	72
Figure 16 : Signes cliniques les plus graves présentés par le groupe poly-intoxication	77
Figure 17 : Score d'intoxication du groupe poly-intoxication en fonction des années	78
Figure 18 : Evolutions des suivis des poly-intoxications de score PSS 3	79
Figure 19 : Répartition des mono-intoxications selon les âges.....	81
Figure 20 : Répartition des spécialités de tramadol dans le groupe mono-intoxication	81
Figure 21 : Répartition des formulations galéniques en tramadol dans le groupe mono-intoxication.....	82
Figure 22 : Répartition des DSI de tramadol dans le groupe mono-intoxication.....	83
Figure 23 : Répartition des DSI de tramadol à partir de spécialités T+P, dans le groupe mono-intoxication.....	84
Figure 24 : Signes cliniques les plus graves présentés par le groupe mono-intoxication.....	87
Figure 25 : Score d'intoxication du groupe mono-intoxication en fonction des années	88
Figure 26 : Evolution des suivis du groupe mono-intoxication	89

Liste des annexes

Annexe 1 : Liste des spécialités de tramadol extraite de la BNCI.....	115
Annexe 2 : Posologie du tramadol à partir des données RCP.....	117
Annexe 3 : Critère PSS.....	118
Annexe 4 : Révision du score de gravité PSS	122
Annexe 5 : Dossiers exclus de l'étude	151
Annexe 6 : Répartition des sexes dans le groupe poly-intoxication.....	151
Annexe 7 : Répartition des poly-expositions selon les âges	151
Annexe 8 : Répartition des spécialités de tramadol dans le groupe poly-intoxication	152
Annexe 9 : Répartition des formulations galéniques de tramadol dans le groupe poly- intoxication.....	152
Annexe 10 : Répartition des DSI de tramadol dans le groupe poly-intoxication	153
Annexe 11 : Répartition des DSI de tramadol des spécialités T+P dans le groupe poly-intoxication	153
Annexe 12 : Médicaments co-administrés dans le groupe poly-intoxication	154
Annexe 13 : Signes cliniques présentés par le groupe poly-intoxication	155
Annexe 14 : Prise en charge thérapeutique du groupe poly-intoxication.....	157
Annexe 15 : Prise en charge thérapeutique du groupe mono-intoxication	158
Annexe 16 : Comparaison des scores de gravité selon le type d'intoxication.....	159
Annexe 17 : Comparaison des prises en charge selon le type d'intoxication.....	159

Liste des abréviations

μ : Mu (récepteur)
κ : Kappa (récepteur)
δ : Delta (récepteur)
5-HT : 5-hydrotryptamine (sérotonine)
AB : antibiotique
ADT : antidépresseur tricyclique
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : alanine aminotransférase
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ASAT : aspartate aminotransférase
ASC : aire sous la courbe
BNCI : Base nationale des cas d'intoxication
BNPC : Banque nationale des produits et composition
C_{max} : concentration maximale
CA : charbon activé
CAP(TV) : Centre antipoison (et de toxicovigilance)
CLHP : chromatographie en phase liquide haute performance
CL_T : clairance de la créatinine
CPG : chromatographie en phase gazeuse
CPK : créatinine phospho-kinase
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CYP : cytochrome
DCI : dénomination commune internationale
DL₅₀ : dose létale 50%
DHC : dihydrocodéine
DSI : dose supposée ingérée
DXP : dextropropoxyphène
EAPCCT : Association européenne des centres antipoison et des toxicologues cliniciens
ECG : électrocardiogramme
ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle
EIG : effets indésirables graves
ELI : émulsion lipidique intraveineuse
EMA : Agence européenne du médicament
g : gramme
G : Glasgow (score)
GABA : acide gamma-amino-butérique
HTA : hypertension artérielle
IM : intramusculaire

IMAO : inhibiteur des monoamines oxydases
INR : International normalized ratio
ISRS / ISRSNA : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine / inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine et de noradrénaline
IV : intraveineuse
Ki : constante de dissociation (d'inhibition)
LI : libération immédiate
LP : libération prolongée
M1 : O-desmethyltramadol (ODT)
M2 : N-desmethyltramadol (NDT)
MR1 : Metabolic ratio 1 = tramadol / M1
MR2 : Metabolic ratio 2 = tramadol / M2
NA : noradrénaline
NAC : N-acétylcystéine
NB : nombre
ng/ml : nano gramme/millilitre
NMDA : acide n-méthyl-d-aspartique
NR : non rapporté
OAP : œdème aigu du poumon
OMS : Organisation mondiale de la Santé
p : p-value (probabilité en statistique)
PA : pression artérielle
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PSS : Poison severity score
QSI : quantité supposée ingérée (de comprimés)
RCP : résumé caractéristique du produit
RCPG : récepteur couplé aux protéines G
ROT : réflexe ostéotendineux
RTU : réponse téléphonique à l'urgence toxicologique
SC : sous-cutanée
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
SICAP : système d'informatisation des centres antipoison
SL : sublinguale
SRLF : Société de réanimation de langue française
SS : syndrome sérotoninergique
SO : syndrome opioïdergique
T : tramadol
T+P : tramadol + paracétamol
 T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}
 $t_{1/2}$: demi-vie
TS : tentative de suicide
TA : tension artérielle
UV : ultraviolet
Vd : volume de distribution

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES INTOXICATIONS
AIGUËS AU TRAMADOL (2007 - 2013) À PARTIR DES
DONNÉES DU CENTRE ANTIPOISON ET DE
TOXICOVIGILANCE DE BORDEAUX ; IMPACT DU
RETRAIT DU DEXTROPROPOXYPHÈNE**

Introduction

L'intoxication médicamenteuse est définie comme la survenue d'un syndrome d'origine toxique par surdosage, qu'il soit iatrogène (interaction médicamenteuse, soumission chimique), physiopathologique (diminution des capacités d'élimination) ou le plus souvent volontaire. Typiquement, deux schémas d'intoxication sont rencontrés ; l'intoxication accidentelle touchant le sujet jeune et l'intoxication volontaire, rencontrée chez l'adolescent et l'adulte (1). Chaque année, plus de 10 400 personnes décèdent par suicide, soit environ 16 personnes sur 100 000, ce qui fait de la France l'un des pays européens avec le plus fort taux de mortalité (2). L'absorption médicamenteuse est le mode opératoire le plus fréquent, avec 79% d'hospitalisation pour une mortalité d'environ 1 hospitalisation sur 300 (3). Les psychotropes sont incriminés dans environ trois quarts des cas, contrairement au Royaume-Uni où les antalgiques occupent le premier rang (4).

Synthétisé aux États-Unis il y a plus d'un demi-siècle, le dextropropoxyphène (DXP), par le biais de spécialités l'associant au paracétamol, s'imposa rapidement comme l'un des antalgiques les plus prescrits dans le monde. Mais son autorisation de mise sur le marché (AMM) lui fut retirée en Suisse (2003), en Suède (2005), puis au Royaume-Uni (2007) en raison d'une mortalité accrue par toxicité cardiaque et respiratoire dans un contexte d'intoxication volontaire (5). Bien qu'en France les données provenant d'enquêtes menées par le réseau des Centres antipoison et de toxicovigilance et par des laboratoires de toxicologie médico-légale mettent en évidence un nombre de décès bien inférieur à celui observé en Suède ou au Royaume-Uni, il fut retiré le 1^{er} mars 2011 après une réévaluation européenne.

D'une utilisation plus récente, le tramadol possède un profil particulier associant un effet opioïdergique et monoaminergique. Cette dualité se retrouve au niveau de son métabolisme où il est biotransformé par deux voies enzymatiques différentes, influençant l'efficacité de la réponse clinique, les effets indésirables et les éventuelles intoxications.

Les intoxications au tramadol sont peu documentées dans la littérature scientifique, il n'existe pas de consensus de prise en charge ni d'antidote contrairement au paracétamol ou aux dérivés morphiniques.

Dans ce contexte de report de prescription vers d'autres antalgiques de palier II, il est intéressant d'analyser le cas du tramadol. Cette thèse d'exercice a pour but de proposer un état des lieux des intoxications aiguës au tramadol et d'exposer les résultats de notre étude.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel sur la pharmacologie du tramadol, puis nous traiterons de sa toxicité. Enfin, nous exposerons les résultats de notre étude menée au Centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Bordeaux sur les intoxications aiguës au tramadol durant la période allant de novembre 2007 à mars 2013. Une interrogation sera portée sur l'éventuelle augmentation des cas graves depuis le retrait du DXP.

Partie I : Le tramadol

1. GENERALITES

1.1 HISTORIQUE

Le chlorhydrate de tramadol a été synthétisé en 1962 dans les laboratoires de Grünenthal, en Allemagne. Son autorisation de mise sur le marché (AMM) sous le nom Tramal® date de 1977 (6). En France, l'AMM a été délivrée le 11 avril 1997. Actuellement, le tramadol est commercialisé dans cent pays à travers le monde.

1.2 EXPOSITION

1.2.1 Mondiale

L'exposition mondiale des patients est estimée selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (7). Elle correspond à une dose journalière de 300 mg sur une durée de traitement de 28 jours. La dose journalière mondiale de tramadol a augmenté de 46% entre 2001 et 2004 (656 millions à 823 millions) (figure 1).

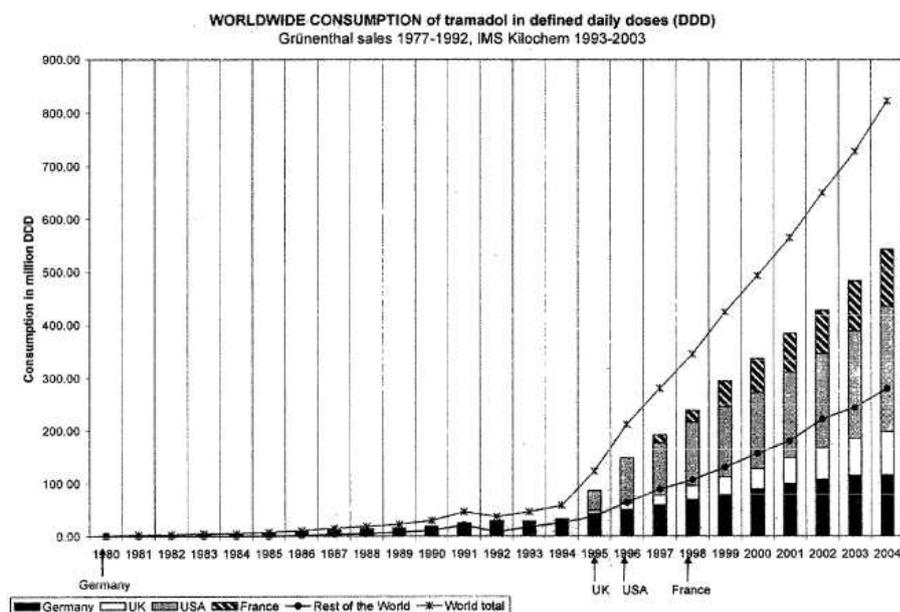


Figure 1 : Consommation mondiale de tramadol en dose journalière (8)

1.2.2 Française

En France, les ventes de tramadol ont augmenté de presque 30% en un an entre la période 2009 – 2010 et 2010 - 2011 (9). Entre le 1^{er} juillet 2010 et le 30 juin 2011, il y a eu 404 910 606 jours de traitement pour l'ensemble des spécialités à base de

tramadol commercialisées en France. Entre 2009 et 2010, ce chiffre était de 317 639 103 jours de traitement.

Avec le retrait du DXP, le 1^{er} mars 2011, on peut s'attendre à une augmentation du nombre d'exposition.

1.3 ETAT NATUREL

En 2013, une équipe française a identifié le tramadol à l'état naturel dans les racines d'un pêcher africain (*Nauclea latifolia*, figure 2), à la concentration de 0,4% (10). Pour la première fois, un médicament de synthèse est découvert dans une source végétale à des concentrations cliniquement significatives. Les auteurs considèrent que 20 g de plante contiennent l'équivalent d'une pilule de tramadol, sans en préciser le dosage.



Figure 2 : Nauclea latifolia, fruit et fleur (11)

2. STRUCTURE CHIMIQUE

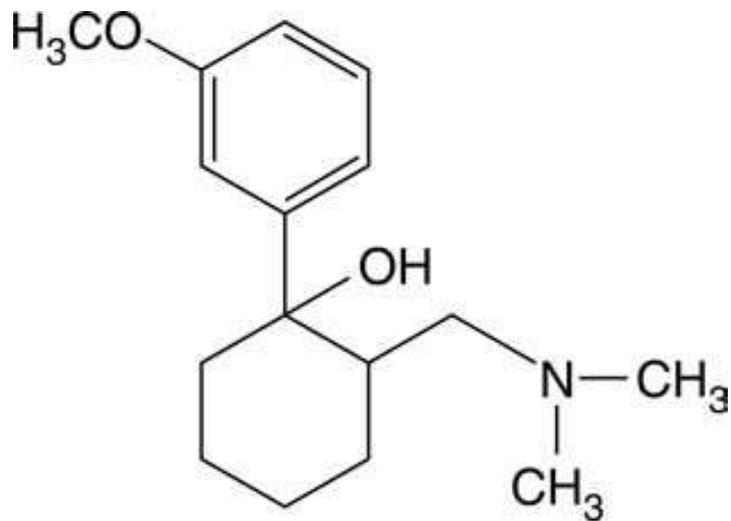


Figure 3: Structure chimique du tramadol (12)

Le tramadol, de formule brute $C_{16}H_{25}NO_2$ a une structure proche de la codéine et de la morphine (figure 3). Sa formule chimique est (1RS, 2RS)-2-[(diméthylamino)-méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)-cyclohexanol (13). Il est commercialisé sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères.

Le tramadol a l'aspect d'une poudre cristalline blanche. Il est pratiquement inodore et a un goût amer. C'est une base faible avec un pKa de 9,41.

3. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

3.1 POPULATION GENERALE

3.1.1 Absorption

Après administration orale d'un comprimé de tramadol, l'absorption est supérieure à 90%, avec une biodisponibilité d'environ 70% (indépendamment de la prise concomitante d'aliments).

Pour les formes à libération immédiate (LI) :

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) après administration orale de 100 mg de tramadol est d'environ 300 ng/ml et est atteinte après environ 1,6 heures (T_{max} : temps nécessaire pour que la quantité de tramadol présente dans le sang soit maximale) (14). Concernant les administrations répétées toutes les 6 heures d'une dose à LI de 50 à 100 mg :

- la biodisponibilité est comprise entre 70 et 90%,
- l'état d'équilibre est rapidement atteint en 36 heures, avec une biodisponibilité de 90%. L'augmentation de la biodisponibilité avec l'administration de doses répétées, suggère une saturation de l'effet de premier passage hépatique,
- les valeurs de C_{max} et T_{max} du métabolite M1 augmentent similairement.

Pour les formes à libération prolongée (LP) :

La T_{max} est d'environ 5 heures pour les formes biquotidiennes (15). Pour les formes à une prise journalière, la T_{max} est atteinte entre 6 et 9,6 heures selon les spécialités (16,17). La T_{max} est donc jusqu'à cinq fois supérieure à celle de la forme à LI. Concernant les C_{max} , les valeurs sont sensiblement les mêmes qu'elle que soit la forme.

Pour la voie intramusculaire (IM), la T_{max} est de 0,75 heure après administration de 50 mg.

L'ensemble des données pharmacocinétiques du tramadol sont référencées dans le tableau I.

Paramètres	Oral				Intraveineuse (a)	Intramusculaire
	Dose unique 100 mg		Doses multiples de 100 mg (b)		Dose unique 50 mg	Dose unique 50 mg
	Tramadol	M1	Tramadol	M1	Tramadol	
C_{max} (ng/ml)	308	55	592	110	347,4	193
T_{max} (h)	1,6	2,97	2,25	2,43	NR	0,75
ASC (ug/l.h)	2649	722	3679	835	1556	1582
t_{1/2} (h)	5,64	6,69	6,71	6,98	5,5	5,5
CL_T (l/h)	NR	NR	NR	NR	34,8	35,7
CL_R (l/h)	6,6	11,3	4,38	8,04	NR	NR
Vd (l)	NR	NR	NR	NR	262	261

Tableau I : Propriétés pharmacocinétiques du tramadol et de son métabolite M1 selon la voie et le mode d'administration (14)

(a) Administré en perfusion intraveineuse pendant 30 min

(b) Tramadol 100 mg 4 fois par jour pendant une semaine

ASC : Aire sous la courbe ; CL_T : Clairance totale ; CL_R : Clairance rénale ; NR : Non rapporté ; t_{1/2} : demi-vie d'élimination, Vd : Volume de distribution

3.1.2 Distribution

Le tramadol a une forte affinité pour les tissus, avec un volume de distribution de 260 litres environ (3 à 4 l/kg) (18). Sa fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%. Il traverse la barrière hémato encéphalique et le placenta. On le retrouve, avec son métabolite principal (M1), en faible quantité dans le lait maternel 16 heures après administration.

3.1.3 Métabolisme

60 à 70% de la dose ingérée de tramadol est métabolisée, le reste est éliminé sous forme inchangée. Il est métabolisé par le foie via deux voies enzymatiques principales impliquant le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Ce dernier est essentiel dans le métabolisme. Le niveau de CYP2D6 détermine la voie métabolique du tramadol.

En présence de concentrations élevées de cette enzyme, le tramadol est déméthylé sur le site de l'oxygène phénolique pour donner le métabolite actif M1 (O-desmethyltramadol). Avec des concentrations enzymatiques basses, la déméthylation se produit au niveau de l'azote du groupe amino pour donner un métabolite inactif M2 (N-desmethyltramadol) via le CYP3A4 et 2B6.

Chez l'homme, 5 produits de réaction de phase I sont détectés et 6 produits de phase II. Les métabolites identifiés, sont (19) :

- M1: O-desmethyltramadol (ODT),
- M2 : N-desmethyltramadol (Nortramadol ou NDT),
- M3: di-N-desmethyltramadol,
- M4: tri-N,O-desmethyltramadol,
- M5: di-N,O-desmethyltramadol,
- M1-conjugués : conjugués glucuronides et sulphonides de M1,
- M4-conjugués : conjugués glucuronides et sulphonides de M4,
- M5-conjugués : conjugués glucuronides et sulphonides de M5.

Les principaux métabolites sont M1, M1-conjugués, M2, M5 et M5 conjugués (figure 4).

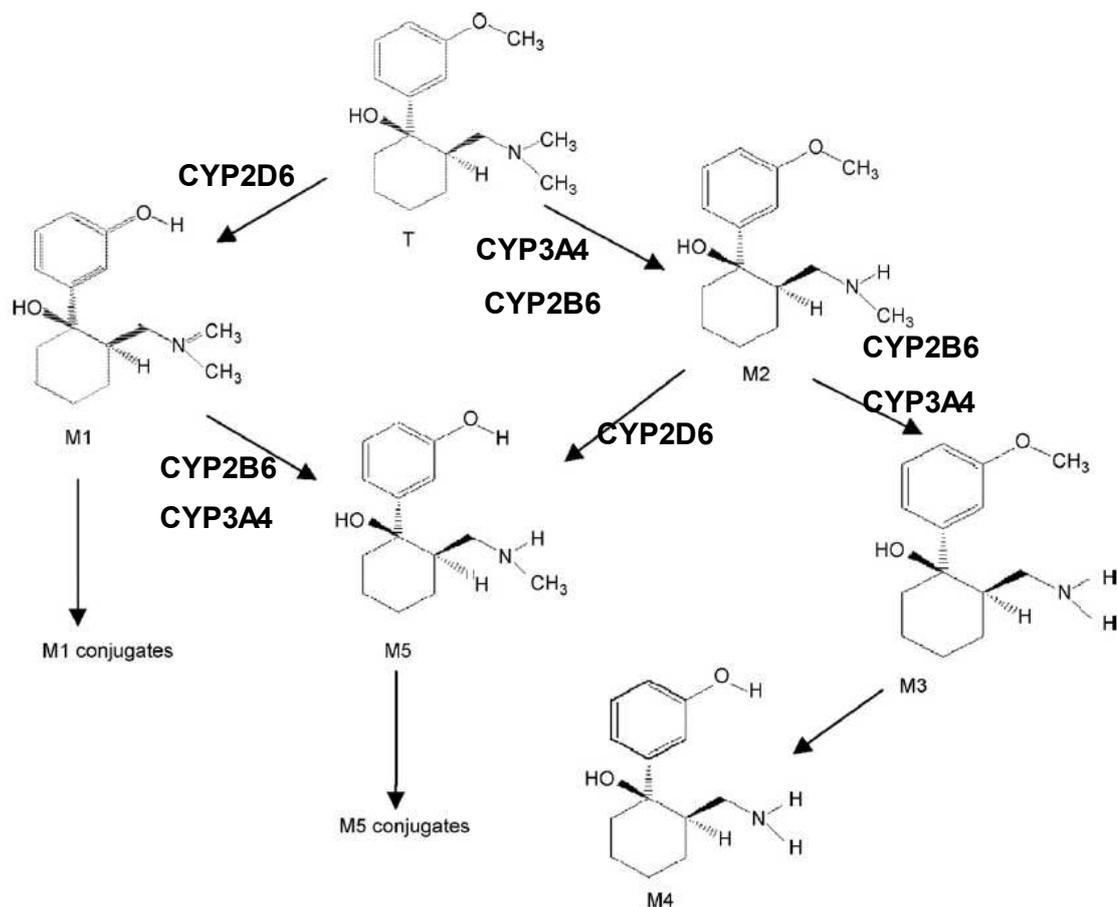


Figure 4 : Voie métabolique du tramadol (20)

3.1.4 Elimination

Le tramadol et ses métabolites sont éliminés par le rein à 90% et 10% par les fèces. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du tramadol, après administration unique chez le volontaire sain, est d'environ 6 heures indépendamment de la voie d'administration (16). La $t_{1/2}$ de M1 est comprise entre 5,4 et 9,6 heures.

3.2 POPULATIONS PARTICULIERES

Les propriétés pharmacocinétiques du tramadol selon la population étudiée sont regroupées dans le tableau II.

	Adultes sains < 65 ans (n=18)	65 à 75 ans (n=12)	> 75 ans (n=8)	Enfants 1 à 12 ans (b) (n=14)	Insuffisants rénaux (a) (n=10)	Insuffisants hépatiques (c) (n=12)
Voie	orale	orale	orale	IV (d)	IV	Orale
C_{max} (ng/mL)	308	324	415	1079	894	433
T_{max} (h)	1,6	2	2,1	0,19	NR	1,9
ASC (µg/L.h)	2649	2508	3854	5738	7832	7848
t_½ (h)	5,64	6,1	7	6,4	10,8	13,3
CL_T (l/h)	NR	47,6	29,5	0,37 (e)	16,8	16,3
Vd (l)	NR	NR	NR	3,1 (f)	NR	NR

Tableau II : Propriétés pharmacocinétiques du tramadol chez des adultes sains comparées à des personnes âgées, des enfants, des insuffisants rénaux et hépatiques (14)

(a) clairance créatinine entre 0,3 et 4,8 l/h

(b) après chirurgie thoracique

(c) gravité de l'insuffisance hépatique non rapportée

(d) 2 mg/kg administré

(e) unité rapporté en l/kg/h

(f) unité rapporté en l/kg

IV : intraveineuse

NR : non rapporté

3.2.1 Chez l'enfant

Les propriétés pharmacocinétiques chez 14 enfants recevant du tramadol en IV à la dose de 2 mg/kg sont similaires à celles des adultes (21).

3.2.2 Chez le sujet âgé

Il n'y a pas de différence significative des paramètres pharmacocinétiques entre les adultes de moins de 65 ans et les sujets âgés entre 65 et 75 ans. Cependant, pour les sujets de plus de 75 ans, on observe une augmentation de la $t_{1/2}$ du tramadol (7 heures) par rapport au sujet plus jeune (5,64 et 6,1 heures), ainsi qu'une augmentation de la biodisponibilité et de la C_{max} . Par conséquent, à partir de 75 ans, il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises (toutes les 9 heures), et de ne pas utiliser de forme à LP (15).

3.2.3 Chez l'insuffisant rénal

La vitesse d'élimination du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine. Chez les patients insuffisants rénaux, il est conseillé d'augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures pour une clairance de la créatinine < 30 ml/min). Néanmoins, le tramadol est à éviter si la clairance de la créatinine est < 10 ml/min (16).

3.2.4 Chez l'insuffisant hépatique

On observe une augmentation de la C_{max} et de la biodisponibilité, ainsi qu'un allongement de la $t_{1/2}$ (13 heures). Il est recommandé de réduire la dose unitaire de moitié ou d'augmenter de 2 fois l'intervalle entre les prises (toutes les 12 heures). Néanmoins chez les insuffisants hépatiques sévères, le tramadol n'est pas recommandé (15).

4. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Le tramadol est un antalgique de palier II selon la classification de l'OMS. Il a une action centrale analgésique avec deux mécanismes d'action distincts mais complémentaires, opioïde et non opioïde.

Il agit comme un agoniste pur et non sélectif des récepteurs opioïdes μ (μ), κ (κ), δ (δ). Sa structure est proche la codéine avec un groupement méthyle sur la partie phénolique ce qui lui confère une faible affinité pour les récepteurs. L'affinité du tramadol pour le récepteurs μ est 6 000 fois plus faible que la morphine et 10 fois moins importante que la codéine (22) alors que son métabolite M1, dépourvu de groupement méthyle, a une affinité 200 fois plus forte pour les récepteurs opioïdes que le médicament original (23).

Par ailleurs, des résultats d'études menées sur les hommes et les animaux indiquent que les effets analgésiques du tramadol ne sont que partiellement neutralisés ($\approx 30\%$) par la naloxone, antagoniste des récepteurs opioïdes (23). Ces résultats suggèrent l'implication d'un mécanisme d'action non opioïde. En effet, le tramadol inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT).

Ce mode d'action particulier est dû aux propriétés complémentaires des deux énantiomères (24) (tableau III) :

- l'énantiomère (+) a une plus forte affinité pour le récepteur opioïde μ . Il s'agit d'un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la 5-HT et il entraîne une libération accrue de 5-HT,
- l'énantiomère (-) a une affinité moindre pour le récepteur μ . Il s'agit d'un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la NA.

Le mélange racémique des deux énantiomères (\pm) possède une activité antalgique supérieure à l'effet additif des deux composants, en raison de la synergie entre l'effet opioïde et l'effet monoaminergique central. Ce double mécanisme explique l'effet analgésique du tramadol par action sur les composantes nociceptives et neuropathiques de la douleur.

Composés	Ki (µM)				
	Mu	Delta	Kappa	Noradrénaline	Sérotonine
(±)- Tramadol	8,3	100	81	1,8	1,9
(+)- Tramadol	4,4	54	83	6,9	0,87
(-)- Tramadol	130	490	81	0,59	4,8
M1	0,017	0,69	1,8	42	7,5
Morphine	0,0021	0,08	0,17	> 100	> 100
Fluoxetine	NR	NR	NR	0,53	0,026

Tableau III : Inhibition de la liaison des opioïdes et monoamines par le tramadol (±), ses énantiomères (+/-) et M1 à partir de préparations de cerveau de rat (22)

Ki : Constante de dissociation obtenue par inhibition de la fixation d'un ligand

NR : Non rapporté

L'implication des neurotransmetteurs sérotoninergiques et noradrénergiques dans le mécanisme d'action du tramadol est confirmée par une étude *in vivo* sur le rat. Le tramadol augmente les niveaux extracellulaires de 5-HT et de NA dans l'hippocampe ventral du rat. Bien que les effets du tramadol soient moindres, le profil monoaminergique du tramadol se rapproche plus de celui des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et noradrénaline (ISRSNA) et des antidépresseurs tricycliques (ADT) que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) (25).

Les noyaux du raphé et la substance grise périaqueducule sont à l'origine des voies descendantes inhibitrices adrénérgiques et sérotoninergiques (figure 5).

L'importance de la sérotonine dans la voie descendante qui module la douleur est bien établie (26). Un site clé de la voie sérotoninergique est le noyau du raphé magnus qui relie la moelle épinière. A ce niveau, la sérotonine inhibe les neurones de la moelle épinière qui participent à l'intégration des stimuli nociceptifs.

Le système inhibiteur descendant comprend une voie noradrénergique qui a comme origine le locus coeruleus. Il inhibe la réponse nociceptive au niveau de la corne dorsale par l'intermédiaire d'activation des récepteurs alpha 2 (α_2) adrénergiques. Le tramadol renforce les voies inhibitrices descendantes de la douleur diminuant ainsi l'intensité des stimuli ascendants nociceptifs (24).

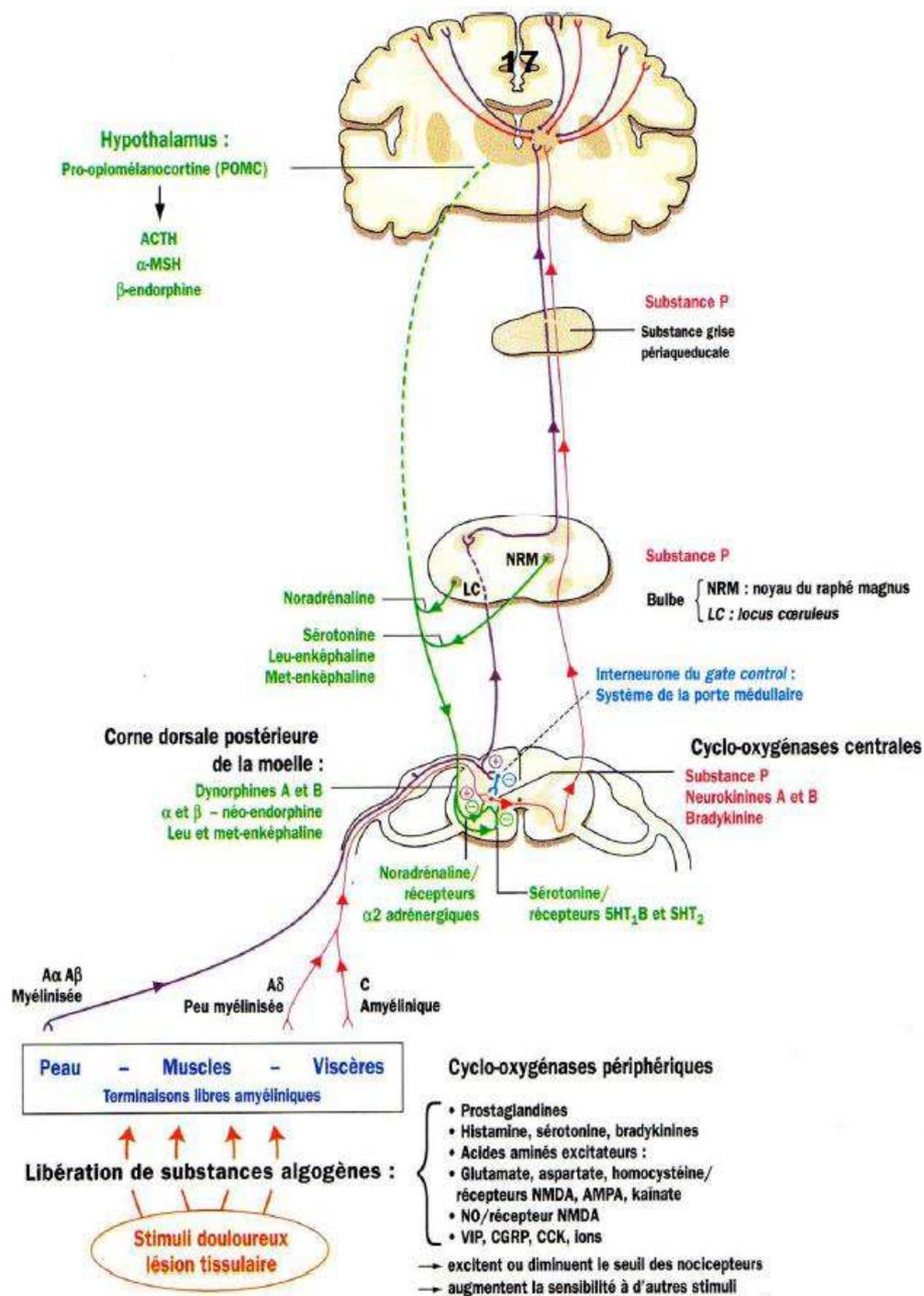


Figure 5 : Physiopathologie de la douleur (27)

L'action propre du tramadol sur chacune des voies monoaminergiques a pu être appréciée par l'utilisation de molécules ayant des propriétés agonistes ou antagonistes sérotoninergiques et noradrénergiques :

Concernant la voie sérotoninergique :

La ketanserin, antagoniste du récepteur à la sérotonine (5-HT₂), réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Cette expérience confirme l'implication de la 5-HT via les récepteurs 5-HT₂. Il a été démontré que le tramadol inhibe non seulement la recapture de 5-HT, mais induit également la libération de 5-HT dans le noyau du raphé magnus (28).

Concernant la voie noradrénergique :

Des études indiquent que la yohimbine (antagoniste α 2-adrénergique) bloque l'effet antinociceptif du tramadol chez le rat (29) et l'homme (15). Cependant, des études chez la souris montrent des résultats contradictoires. Suite au prétraitement de souris par de la yohimbine, on constate une augmentation, un blocage ou l'absence d'effet sur l'action antinociceptive du tramadol (30). De même Shridhar *et al.* (30), ont montré que l'idazoxan (antagoniste des récepteurs α 2-imidazoline et α 2-adrénergique) n'affecte pas l'action antinociceptive du tramadol.

Il est difficile de mettre en évidence une action agoniste α 2-adrénergique du tramadol. Il ne semble pas se lier directement aux récepteurs α 2-adrénergiques mais exercerait une stimulation indirecte des récepteurs post-synaptiques α 2-adrénergiques. Des études ont montré que les récepteurs α 2-adrénergiques et μ -opioïdiques existent à proximité les uns aux autres dans les neurones hippocampiques et activent des voies de signalisation communes via les protéines G, Gi ou Go, après hétérodimérisation (31). L'activation des récepteurs μ -opioïdes entraîne un changement de conformation chez les récepteurs α 2-adrénergiques (et inversement) ce qui provoque une augmentation de l'activation de la protéine G. Ces données expliqueraient la potentialisation des effets antinociceptifs du tramadol lors d'association à la clonidine (agoniste α 2-adrénergique) (30).

5. INDICATIONS

Le tramadol, antalgique de palier II, est indiqué dans le traitement des douleurs dites modérées à intenses de l'adulte. Il est inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses. Il est utilisé dans le cadre de douleur :

- aiguë,
- chronique,
- néoplasique,
- arthrosique,
- post-opératoire,
- neuropathique.

Hors autorisation de mise sur le marché (AMM), le tramadol est utilisé dans d'autres indications. Il aurait un effet antidépresseur chez des modèles de souris via l'implication des voies noradrénergiques et des récepteurs dopaminergiques et aux imidazolines (16). Le tramadol entraînerait une down régulation des récepteurs α 2-adrénergiques, ce qui expliquerait son effet antidépresseur. En effet, il y a une corrélation entre dépression et augmentation des récepteurs α 2-adrénergiques. On a retrouvé chez des dépressifs après suicide, une augmentation localisée du nombre de récepteurs α 2-adrénergiques (33). Contrairement à son effet antalgique, l'effet antidépresseur du tramadol serait dû majoritairement à son implication dans la voie noradrénergique. Il serait également efficace contre l'éjaculation précoce (34). Le tramadol, en combinaison avec de l'adrénaline, a été utilisé comme anesthésique local en chirurgie buccale et maxillo-faciale (35). Enfin, on rapporte une utilisation comme traitement de substitution aux opiacés (36).

6. VOIES D'ADMINISTRATION ET FORMES GALENIQUES

Le tramadol peut être administré par voie orale, rectale, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, péridurale et intra-articulaire (28). Il est donc commercialisé sous forme de comprimés, comprimés effervescents, gélules, solutions injectables, solutions buvables et suppositoires. Des formes orales existent en libération prolongée ou immédiate. A noter que la forme injectable est réservée aux hôpitaux et que la forme suppositoire n'est pas disponible en France.

Sur le répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et le Vidal, on dénombre 92 spécialités à base de tramadol commercialisées en France en 2014.

7. POUVOIR ANALGESIQUE ET POSOLOGIE

7.1 EQUIANALGESIE DES OPIOÏDES

La différence de pouvoir analgésique entre le tramadol et les opioïdes est regroupée dans le tableau IV.

Molécule	Coefficient de conversion	Equivalence dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de dextropropoxyphène = 10 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg de péthidine = 10 mg de morphine
Tramadol	1/5 à 1/6	50 à 60 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine (DHC)	1/3	60 mg de DHC = 20 mg de morphine
Oxycodone	2	5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine
Morphine sous-cutanée	2	1 mg de morphine SC = 2 mg de morphine per os
Morphine intraveineuse	3	1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine per os
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine
Buprénorphine sublinguale (SL)	30	0,2 mg de buprénorphine SL = 6 mg de morphine
Fentanyl transdermique	100	25 µg/h de durogesic (= 600 µg/j) = 60 mg de morphine

Tableau IV : Equianalgésie des principaux opioïdes de palier II et III (37)

Le tramadol a une activité similaire à la péthidine, proche de la codéine et du DXP.

7.1.1 Comparaison avec les autres opioïdes

Contrairement aux douleurs sévères, 50 à 150 mg de tramadol ont une efficacité analgésique équivalente à 5 à 15 mg de morphine pour des douleurs modérées (23). Dans la douleur post opératoire après cancer du sein, 20 mg d'oxycodone ont la même efficacité clinique que 200 mg de tramadol (38). Une étude taiwanaise a montré qu'une dose unique d'Ixprim[®] (37,5 mg tramadol et 325 mg paracétamol) donne une efficacité analgésique légèrement supérieure à l'initiation et sur la durée du traitement que l'association fixe de 65 mg DXP et 650 mg paracétamol chez des patients atteints de douleurs modérées postopératoires (39).

7.1.2 Comparaison avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'administration IV de 50 mg de tramadol en préopératoire dans la chirurgie de l'extraction de la troisième molaire fournit une meilleure efficacité que 75 mg de diclofénac IV (40). Une autre étude montre une efficacité similaire dans le traitement antalgique de l'arthrose du genou ou de la hanche (41). Le tramadol provoque moins d'effets secondaires graves que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

7.1.3 Comparaison selon la voie d'administration

Aucune différence d'efficacité analgésique du tramadol n'est constatée entre la voie parentérale et orale (42,43). De même, l'analgésie est équivalente entre une perfusion continue de tramadol et des injections intermittentes par bolus. La dose administrée plus importante en perfusion continue ne semble pas avoir de conséquence sur la tolérance (44,45).

7.2 POSOLOGIE

Le tramadol en solution buvable est indiqué à partir de 3 ans, à la posologie de 1 à 2 mg/kg par prise et 8 mg/kg par 24 heures, sans dépasser 100 mg par prise et 400 mg par 24 heures même si le poids est supérieur à 50 kg.

Le tramadol sous forme LP est indiqué à partir de 12 ans, sans dépasser 400 mg répartis en 2 prises journalières. Il existe des formes à une seule prise quotidienne.

Le tramadol sous forme LI est indiqué à partir de 15 ans, sans dépasser 100 mg en une prise et 400 mg par 24 heures. Les associations fixes tramadol + paracétamol (T+P) sont indiquées à partir de 12 ans à la posologie de 2 comprimés par prise, sans dépasser 8 comprimés par jour.

Le tramadol injectable est indiqué chez l'adulte. La dose d'attaque est 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 250 mg (en tenant compte de la dose d'attaque) au cours de la première heure. Ultérieurement il est possible d'administrer 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser une dose cumulée journalière de 600 mg.

8. EFFETS INDESIRABLES

8.1 INCIDENCE DES EFFETS INDESIRABLES SELON LA DUREE DU TRAITEMENT

Le tramadol a été administré à 550 patients dans des essais en double aveugle ou ouverts pour des douleurs non cancéreuses. Les résultats de l'étude américaine sont présentés dans le tableau V (46) :

	Jusqu'à 7 jours	Jusqu'à 30 jours	Jusqu'à 90 jours
Vertige	26%	31%	33%
Nausée	24%	34%	40%
Constipation	24%	38%	46%
Céphalées	18%	26%	32%
Somnolence	16%	23%	25%
Vomissement	9%	13%	17%
Prurit	8%	10%	11%
Stimulation SNC (a)	7%	11%	14%
Asthénie	6%	11%	12%
Transpiration	6%	7%	9%
Dyspepsie	5%	9%	13%
Sècheresse buccale	5%	9%	10%
Diarrhée	5%	6%	10%

Tableau V : Incidence cumulée des effets indésirables du tramadol dans les douleurs chroniques non cancéreuses (n=427) en fonction du nombre de jours de traitement

(a) Stimulation du Système nerveux central (SNC) : nervosité, anxiété, tremor, spasticité, euphorie, instabilité émotionnelle et hallucination

Les événements les plus fréquemment rapportés sont bénins et touchent le SNC et le système gastro-intestinal. Plus la durée du traitement est importante plus la

tolérance diminue. Les taux d'incidence globale des effets indésirables dans ces essais sont similaires avec le groupe témoin traité par 30 mg de codéine. Cependant le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables est plus élevé avec le tramadol. Les formes LP contribuent à une meilleure tolérance (47).

8.2 BILAN DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES DU TRAMADOL (9)

Depuis le retrait du DXP, une surveillance renforcée du tramadol a été mise en place à la demande de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (aujourd'hui ANSM). Nous allons nous intéresser aux résultats de l'étude du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse menée sur la période allant d'août 2010 à juillet 2011.

D'après les résultats de l'étude, il y a une augmentation de 14,7% en 1 an d'effets indésirables graves (EIG), qui s'explique par une augmentation de 30% des ventes durant la même période. 72% des observations concernent des hospitalisations ou des prolongations d'hospitalisation. 22 mises en jeu du pronostic vital (6%) et 14 décès sont rapportés (4%). Les patients sont âgés en moyenne de 61,8 ans (+/- 22,5 ans) avec une majorité de femmes (59%).

8.2.1 Affections du SNC

Outre les effets indésirables classiques (sommolence, céphalée), les auteurs rapportent des chutes ou perte de connaissance chez les personnes âgées, des cas de syndrome sérotoninergique et des convulsions. Le syndrome sérotoninergique est plus fréquent s'il est associé à des médicaments sérotoninergiques (ISRS, ISRSNA, ADT, lithium). Concernant les convulsions, le délai moyen de survenue est de 5,7 (\pm 9,01) jours. Dans la moitié des cas, le tramadol est le seul médicament suspecté.

8.2.2 Affections psychiatriques

On retrouve les affections psychiatriques habituellement décrites (confusion mentale, hallucination).

8.2.3 Affection de la peau

Il est rapporté plusieurs affections cutanées allant de l'éruption maculeuse, papuleuse, de l'urticaire à des œdèmes de Quincke.

8.2.4 Affections hépatiques

37 atteintes hépatiques avec le tramadol (dont 16 cytolytiques, 11 cholestatiques et 8 mixtes) sont déclarées. Dans plus d'un tiers des cas, le tramadol est associé à du paracétamol.

8.2.5 Affections gastro-intestinales

5 cas « inattendus » de pancréatites, chez des patients âgés de 44,4 (\pm 18,9) ans en moyenne sont rapportés. De nouvelles observations sont nécessaires devant le peu de cas déclarés.

8.2.6 Affections métaboliques

Cette étude confirme la survenue d'effets indésirables récemment décrits dans la littérature : l'hypoglycémie (48,49) et l'hyponatrémie (50,51,52,53). Devant ces nouveaux effets indésirables, la commission nationale de pharmacovigilance à la date du 22 septembre 2012 a décidé de modifier le RCP (résumé caractéristique des produits) pour y ajouter les effets indésirables « hypoglycémie » et « hyponatrémie ».

8.2.7 Affections vasculaires

Le tramadol peut engendrer une hypotension artérielle, plus fréquente chez les personnes âgées. Il a été découvert un cas « inattendu » d'œdèmes des membres inférieurs chez une patiente de 70 ans. Les œdèmes ayant régressés à l'arrêt du tramadol sont réapparus à sa réintroduction. Le tramadol induirait une vasodilatation périphérique.

8.2.8 Affections respiratoires

3 cas de détresse respiratoire sont rapportés. De nombreuses études ont démontré chez des volontaires sains ou des patients après chirurgie que le tramadol est peu susceptible d'entraîner une dépression respiratoire à une posologie usuelle (42). Cependant, la dépression respiratoire peut survenir en cas de surdosage (54).

8.2.9 Interactions médicamenteuses

Des interactions existent notamment avec les anti-vitamines K. Il est décrit une augmentation de l'INR (International normalized ratio) associée à des manifestations hémorragiques.

Il a donc été décidé par la commission nationale de pharmacovigilance du 22 septembre 2012 d'harmoniser les RCP et de reformuler les mentions concernant l'interaction avec les AVK et les médicaments sérotoninergiques en accord avec les mentions (« à prendre en compte ») proposées dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses.

8.3 PHARMACODEPENDANCE

Autrefois en accès libre en Égypte, en Lybie ou à Gaza, le tramadol est utilisé massivement dans un contexte toxicomaniaque (55).

En France, d'après les conclusions de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 22 octobre 2010, « l'augmentation importante des ventes de tramadol n'a pas donné lieu à une augmentation des cas rapportés d'abus et ou de dépendance. La dépendance fait suite à une prescription initiale à des doses thérapeutiques à but antalgique. L'augmentation progressive des doses est parfois motivée par la recherche d'un bien-être, d'un effet plaisant, euphorisant ou stimulant. Les durées de consommation sont longues avec un sevrage difficile, même à dose thérapeutique » (56).

La forte affinité du métabolite M1 pour le récepteur μ et l'importante variabilité génétique du CYP2D6 pourraient expliquer une susceptibilité génétique quant au risque de dépendance.

9. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications du tramadol sont nombreuses (issues du RCP) :

- hypersensibilité connue au tramadol ou à l'un des excipients,
- intoxications aiguës ou surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (alcool, hypnotiques, autres analgésiques opioïdes...),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère (pour certaines formes LP),
- insuffisance respiratoire sévère,
- épilepsie non contrôlée par un traitement,
- allaitement si un traitement au long cours (plus de deux ou 3 jours) est nécessaire,
- association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide), IMAO sélectifs A, IMAO sélectifs B, au linézolide,
- enfant de moins de 15 ans en France pour la forme LI (moins de 12 ans pour la forme LP).

10. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les informations suivantes sont tirées du Thésaurus des interactions médicamenteuses et des données du RCP.

10.1 ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUEES

Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) sont contre-indiqués avec le tramadol. Devant le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, il faut respecter un délai de 2 semaines avant l'instauration d'un traitement par tramadol.

10.2 ASSOCIATIONS DECONSEILLEES

L'alcool majore l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

Les inducteurs enzymatiques, comme la carbamazépine, diminuent l'efficacité et la durée d'action du tramadol par diminution des concentrations plasmatiques.

Les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine) diminuent l'effet antalgique lorsqu'ils sont administrés avec du tramadol par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

10.3 ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSS) et les triptans augmentent le risque de syndrome sérotoninergique.

Les dérivés morphiniques, benzodiazépines et barbituriques majorent le risque de dépression respiratoire.

Les autres déprimeurs du système nerveux central (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, antihistaminiques, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène) majorent l'altération de la vigilance.

Le tramadol peut augmenter l'effet des anti-vitamines K et donc le risque hémorragique.

Les médicaments connus comme inhibiteur du CYP3A4, tels que le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol.

Les médicaments diminuant le seuil épiléptogène (bupropion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques) peuvent accroître le risque de convulsions avec le tramadol.

L'administration concomitante d'ondansétron et de tramadol diminue l'effet antalgique du tramadol et de l'effet antiémétique de l'ondansétron.

Dans la littérature, on retrouve une interaction avec la ticlopidine non décrite dans le Thésaurus (57). La ticlopidine (Ticlid[®]) double l'exposition au tramadol en réduisant sa clairance rénale et en inhibant la formation de M1, probablement par inhibition du CYP2D6. Les interactions médicamenteuses peuvent majorer l'exposition au tramadol. Il est décrit une interaction entre le tramadol et le kétoconazole ovule (58). Le kétoconazole est un antifongique et inhibiteur puissant du CYP3A4. Il a été détecté dans le sang à une concentration inhibitrice de 200 ng/ml, chez une patiente hospitalisée pour une tentative de suicide par tramadol.

Partie II : Les intoxications au tramadol

1. DOSES TOXIQUES

Chez l'adulte, 500 mg est la plus faible dose rapportée pouvant associer des convulsions, une dépression respiratoire, un état d'agitation, une tachycardie ainsi qu'une hypertension (59). Toutefois, une crise convulsive à la dose thérapeutique de 200 mg est possible (60). La dose la plus faible rapportée entraînant un coma associé à une dépression respiratoire est de 800 mg (59).

Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, le seuil de toxicité défini par Spiller *et al.* (54) est supérieur à 10 mg/kg. Toutefois, une intoxication accidentelle a été rapportée après l'administration de 4 mg/kg chez un enfant de 2 ans, qui a développé des convulsions généralisées (61).

La concentration sérique thérapeutique se situe entre 100 et 300 ng/ml (62). D'après The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT), la concentration thérapeutique se situe entre 100 et 800 ng/ml. La concentration toxique se situerait entre 1 000 et 2 000 ng/ml, alors que la dose létale serait de l'ordre 2 000 ng/ml (63). La plus importante concentration sérique (*post mortem*) rapportée est de 134 000 ng/ml (64).

Les seuils de toxicité fixés par les auteurs restent arbitraires ce qui rend compte de la variabilité interindividuelle de la dose toxique de tramadol.

2. TOXYCODYNAMIE

2.1 DONNEES TOXICOLOGIQUES CHEZ L'ANIMAL

D'après les données toxicologiques expérimentales du laboratoire (65), la DL₅₀ (dose pour laquelle la mortalité est de 50%) se situe entre 300 et 350 mg/kg, après une administration orale unique chez le rat et la souris. Une dose de 450 mg/kg chez le chien n'entraîne pas de mortalité. En ce qui concerne la toxicité aiguë par voie intraveineuse, la DL₅₀ se situe entre 40 et 100 mg/kg chez le lapin, le chien, la souris et le rat. Pour la voie intramusculaire et sous-cutanée, la DL₅₀ est d'environ 100 à 300 mg/kg. Les principaux symptômes de l'intoxication sont similaires à toutes les espèces indépendamment du mode d'administration. Les animaux sont décédés à la suite d'un arrêt respiratoire associé à de sévères convulsions. Les animaux survivants ont rapidement récupéré et se comportaient normalement. Aucun

changement histopathologique n'a été détecté. Par conséquent le tramadol n'a pas de toxicité lésionnelle mais une toxicité fonctionnelle.

En ce qui concerne la toxicité subaiguë et chronique, les principaux symptômes retrouvés sont des convulsions et vomissements.

Les études ne montrent pas de risque carcinogène, mutagène ni de risque pour la reproduction.

2.2 DONNEES TOXICOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

Le tramadol est un toxique fonctionnel. Sa toxicité se faisant au niveau du fonctionnement des organes et non sur l'intégrité des cellules. Cette notion est importante pour la prise en charge thérapeutique des intoxications car c'est un dérèglement transitoire et réversible de l'organisme. S'il est possible de traiter les symptômes liés à un surdosage pendant l'élimination du tramadol, alors il est possible d'envisager un retour à l'état physiologique initial. Contrairement aux toxiques de type lésionnel comme le paracétamol associé au tramadol dans certaines spécialités, il n'y a pas d'altérations des tissus. Ce n'est donc pas un phénomène irréversible. Cependant, deux défaillances hépatiques mortelles par hépatite fulminante sont rapportées (66,67) sous tramadol. Bien qu'une complication secondaire à l'hypoxémie ne puisse être rejetée, seuls ces deux mécanismes lésionnels sont actuellement décrits dans la littérature.

2.3 DONNEES TOXICOLOGIQUES SUR L'ENVIRONNEMENT

Les premières traces de médicaments ont été découvertes dans les milieux aquatiques à la fin des années 1970 et sont devenues depuis une préoccupation croissante pour l'environnement (68). La plupart des médicaments retrouvés dans les eaux proviennent des urines ou du rejet des médicaments inutilisés ou périmés. Dans les usines de traitement des eaux usées, les produits pharmaceutiques subissent une élimination partielle ou totale par une dégradation biotique (dégradation par des organismes vivants), ou abiotique (par des procédés non vivants). Une dégradation incomplète modifie la structure chimique engendrant des dérivés aux propriétés inconnues.

D'après une étude allemande (69), moins de 10% du tramadol rejeté dans l'environnement aquatique est biodégradable. Le tramadol est une molécule stable à fort potentiel de persistance dans l'environnement aquatique. Il est donc susceptible

d'être retrouvé dans des réservoirs d'eau potable. D'après des études de toxicité sur *Pseudomonas putida*, bactérie naturellement présente dans l'environnement, le tramadol ne serait pas toxique contrairement à ces produits de photodégradation. A terme, on ne connaît pas les conséquences sur la faune et la flore.

3. TOXICOCINETIQUE

La plupart des données disponibles sont de nature pharmacocinétique. La pharmacocinétique de certains agents analgésiques opioïdes (absorption, début d'action, clairance et demi-vie d'élimination) sont souvent sans intérêt en cas de surdosage. Par exemple, les bézoards formés par une ingestion massive de comprimés modifient l'absorption du médicament. Un retard de vidange gastrique et une motilité gastro-intestinale réduite causés par les opioïdes peuvent prolonger l'absorption du médicament (70). Pour information, Ahmed Elkalioubie *et al.* (58) rapportent une demi-vie d'élimination triplée (16 heures) après ingestion de 4,5 g de tramadol chez une femme de 22 ans ayant développé une insuffisance rénale et hépatique.

Quelques études *post mortem* s'intéressent au devenir du tramadol après intoxication. Bien que le tramadol s'accumule de manière significative dans les urines et la bile, il n'est pas plus retrouvé dans le foie et les reins que dans le sang (62). Il a été proposé par Moore *et al.* (71) que le rapport M1/M2 pourrait être un indicateur utile de l'intervalle de temps entre l'ingestion de tramadol et la mort. Ces auteurs suggèrent que la formation préférentielle de M1 sur M2 (rapport M1/M2 > 1) est un indicatif de mort récente, alors que la formation préférentielle de M2 sur M1 (rapport M1/M2 <1) suggère un laps de temps plus long. Cependant, il est rapporté un décès précoce avec M2 > M1, compte tenu des interactions médicamenteuses et de la variabilité génétique du CYP2D6 (72).

4. POLYMORPHISME GENETIQUE

Le tramadol est métabolisé par les cytochromes P450 dont le CYP2D6 responsable de la formation de l'O-desmethytramadol (M1). Le gène du CYP2D6 est localisé sur le chromosome 22 (73). Les nombreuses variations génétiques de ce cytochrome permettent de déterminer au moins 4 phénotypes différents (74,75) :

- les « métaboliseurs lents » : le gène est absent ou défectueux, le CYP2D6 n'exerce peu ou pas son activité,
- les « métaboliseurs intermédiaires » : les individus métabolisent les médicaments à un rythme entre les métaboliseurs lents et rapides,
- les « métaboliseurs rapides » : le gène est normalement exprimé, c'est le phénotype normal du CYP2D6,
- les « métaboliseurs ultrarapides » : plusieurs copies du gène sont exprimées permettant un fonctionnement supérieur à la normale.

La distribution des différents phénotypes dépend des régions géographiques et l'appartenance ethnique (75). On estime entre 5 et 10% de la population européenne « métaboliseur lent » du CYP2D6 (76). 1 à 10% de la population caucasienne et jusqu'à 30% de certaines populations africaines seraient des « métaboliseurs ultrarapides » du CYP2D6 (58).

Des anomalies au niveau des gènes codant pour ces enzymes de biotransformations peuvent conduire à des échecs thérapeutiques, à la survenue d'effets indésirables ou encore à des intoxications. Dans la littérature scientifique, il est rapporté le cas d'une femme de 22 ans retrouvée en arrêt cardiaque après une ingestion volontaire de 4,5 g de tramadol (58). Les concentrations plasmatiques de tramadol (3,22 mg/l) sont au-delà des seuils thérapeutiques mais sont relativement faibles par rapport à la dose absorbée. En analysant le génotype du CYP2D6, on retrouve un phénotype « métaboliseur ultrarapide » en accord avec le rapport MR1 (tramadol/M1) diminué. Après analyse sanguine *post mortem*, il a été démontré (77) que plus le nombre d'allèles est fonctionnel, plus le rapport MR1 (Metabolic ratio 1 = tramadol/O-desmethyltramadol) diminue et inversement pour le rapport MR2 (Metabolic ratio 2 = tramadol/N-desmethyltramadol). Ainsi, plus les sujets ont un phénotype « métaboliseur ultrarapide », plus la concentration sanguine en tramadol et N-desmethyltramadol diminue au profit du O-desmethyltramadol (M1). Les auteurs ne proposent pas de valeurs seuils (MR1 et MR2) pour lesquelles on peut considérer que l'individu est « métaboliseur ultrarapide ».

Le transporteur de cation organique (OCT1) contribue également à la pharmacocinétique de l'O-desmethyltramadol. OCT1, transporteur le plus exprimé

dans le foie, est le médiateur de la recapture cellulaire du métabolite actif du tramadol. L'absorption d'O-desmethyltramadol *in vitro* est 2,4 fois plus élevée dans les cellules surexprimant OCT1 que dans les cellules témoins. Il existe donc un polymorphisme génétique de ce transporteur. Une étude a montré qu'une activité réduite ou absente de l'OCT1 est corrélée avec des concentrations plasmatiques plus élevées d'O-desmethyltramadol et un myosis prolongé (75).

De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre les interactions possibles entre les différents phénotypes du CYP2D6 et l'influence d'OCT1 et d'autres gènes candidats. En effet, le polymorphisme conditionne le devenir de l'intoxication.

5. LES INTOXICATIONS AIGUES AU TRAMADOL

Peu de publications scientifiques traitent des mono-intoxications au tramadol. Dans la majorité des cas, le tramadol est associé à un autre toxique (72,78). Une étude (59) prospective de 7 Centres antipoison aux États-Unis indiquent que les symptômes les plus couramment associés à une mono-intoxication au tramadol sont :

- léthargie (30% des patients),
- nausée (14%),
- tachycardie (13%),
- agitation (10%),
- convulsion (8%),
- coma (5%),
- hypertension (5%),
- dépression respiratoire (2%).

Tous les cas symptomatiques présentent les signes énumérés ci-dessus dans les 4 heures suivant l'ingestion. La dose la plus faible associée à une convulsion est de 500 mg, alors que 800 mg est la dose la plus faible associée à un coma et une dépression respiratoire. A noter qu'aucune toxicité cardiaque grave n'est rapportée dans cette étude.

L'ensemble de ces symptômes s'expliquent par les deux toxidromes du tramadol : le syndrome sérotoninergique (SS) et opioïdérique (SO) (79).

5.1 LES TOXIDROMES

5.1.1 Syndrome sérotoninergique (SS)

5.1.1.1 Physiologie de la sérotonine

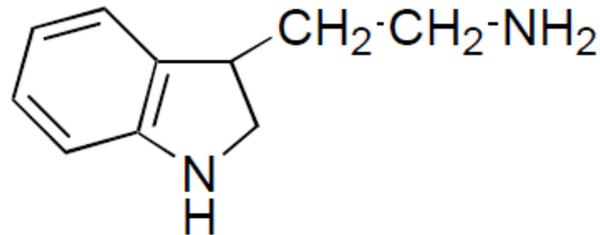


Figure 6 : Structure chimique de la sérotonine (5-HT)

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) (figure 6) est une monoamine synthétisée à partir du tryptophane via deux enzymes : une hydroxylase et une décarboxylase. Elle est produite par les cellules du raphé du tronc cérébral. Au niveau périphérique, sa production se fait principalement par les cellules entérochromaffines de la paroi intestinale pour être par la suite stockée au niveau des plaquettes sanguines. Enfin, la sérotonine est rapidement métabolisée et dégradée par les monoamines oxydases (80).

La 5-HT est principalement connue pour être un neurotransmetteur du SNC. Elle intervient dans le contrôle de l'appétit, la régulation du sommeil, la mémoire et l'apprentissage, la thermorégulation, les comportements et les régulations endocrines.

Il existe une incroyable diversité de récepteur à la 5-HT. Ils ont été classés en 7 types (5-HT₁ à 5-HT₇) et chaque type de récepteur étant divisé en plusieurs sous-groupes (ex: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B},...). A l'exception des récepteurs 5-HT₃ qui sont des récepteurs canaux, tous les récepteurs de la sérotonine appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (81).

Les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1A} semblent être plus impliqués dans le développement d'un SS, même si d'autres récepteurs et l'hyperréactivité

noradrénergique peuvent jouer un rôle (82). La physiopathologie exacte du syndrome sérotoninergique est à ce jour mal connue.

5.1.1.2 Diagnostic

De survenue rapide, le SS apparaît dans un délai de 4 à 24 heures après une intoxication, un changement de médicament (ou une modification de la posologie) ou encore après co-administration d'un médicament potentialisateur. Le SS ne cèdera qu'à l'arrêt du ou des substances responsables (83). Le risque de survenue et la sévérité du SS sont dose-dépendants et liés au degré d'élévation du taux de sérotonine dans le SNC plutôt qu'une réaction idiosyncrasique à un médicament (syndrome malin des neuroleptiques) (84).

La triade clinique du SS associe (85) :

- des modifications des capacités cognitives (confusion, délire, agitation),
- une hyperactivité neurovégétative (tremblement, sueur, mydriase, hyperthermie, hypertension ou hypotension, tachycardie),
- des troubles neuromusculaires (rigidité, myoclonie, hyperréflexie, convulsion, coma).

Pour détecter un SS, les praticiens peuvent s'aider de deux critères diagnostiques.

5.1.1.2.1 Critères de Sternbach

En 1991, à partir de l'étude de 38 cas d'intoxication, Sternbach décrit pour la première fois les critères diagnostiques du SS (86) :

- ajout récent ou augmentation d'un agent sérotoninergique connu,
- absence d'autres étiologies possibles (infection, toxicomanie, sevrage),
- absence d'ajout ou d'augmentation d'un agent neuroleptique,
- au moins trois des symptômes suivants :
 - trouble des fonctions cognitives (confusion, hypomanie),
 - agitation,
 - myoclonie,
 - hyperréflexie,
 - hypersudation,
 - frisson,

- tremblement,
- diarrhée,
- trouble de la coordination (ataxie),
- fièvre.

Les critères de Sternbach ne font pas l'unanimité et sont remis en question par Dunkley *et al.* (85). Du fait de leur plus grande sensibilité et spécificité, les critères de Hunter sont préférés à ceux de Sternbach.

5.1.1.2.2 Critères de Hunter

Dunkley *et al.* ont défini une règle de diagnostic à partir de l'étude de 2 222 patients ayant présenté une intoxication sérotoninergique. Le diagnostic de SS est posé en présence d'un agent sérotoninergique avec au moins une des conditions suivantes :

- clonus spontané,
- myoclonie provoquée et, agitation ou hypersudation,
- nystagmus et, agitation ou hypersudation,
- tremblement et hyperréflexie,
- hypertonie et hyperthermie $> 38^{\circ}$ et, nystagmus ou myoclonie provoquée.

Devant le peu de spécificité des signes cliniques, il convient au clinicien d'éliminer d'autres causes possibles (tableau VI).

5.1.1.3 Diagnostic différentiel

Diagnostic différentiel	Éléments permettant d'éliminer un syndrome sérotoninergique
Syndrome anticholinergique	Réflexes normaux Pas de clonus Muqueuses et peau sèches Absence de bruits hydro-aériques
Syndrome malin des neuroleptiques	Évolution lente sur plusieurs jours, Bradykinésie Signes extrapyramidaux
Méningite, encéphalite	Pas d'excitation neuromusculaire
Syndrome de sevrage alcoolique	Alcoolisme chronique Hallucinations
Hyperthermie maligne	Inhalation d'agents anesthésiques Absence d'hyperréflexie et de clonus
Syndrome de sevrage au baclofène	Présence d'une pompe intrathécale de baclofène Réponse à la réintroduction du baclofène

Tableau VI : Diagnostic différentiel du syndrome sérotoninergique (87)

5.1.1.4 Signes biologiques

Il est inutile de doser la sérotonine sanguine dans le cadre d'un syndrome sérotoninergique car les taux sanguins ne sont pas corrélés à la concentration au niveau cérébral. En effet, la sérotonine localisée au niveau du système nerveux

central ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Bien qu'il est possible de retrouver des anomalies biologiques (acidose métabolique, rhabdomyolyse avec élévation des CPK, augmentation des transaminases et de la créatinine, insuffisance rénale, coagulation intravasculaire disséminée), il n'existe pas de marqueur spécifique du SS (87).

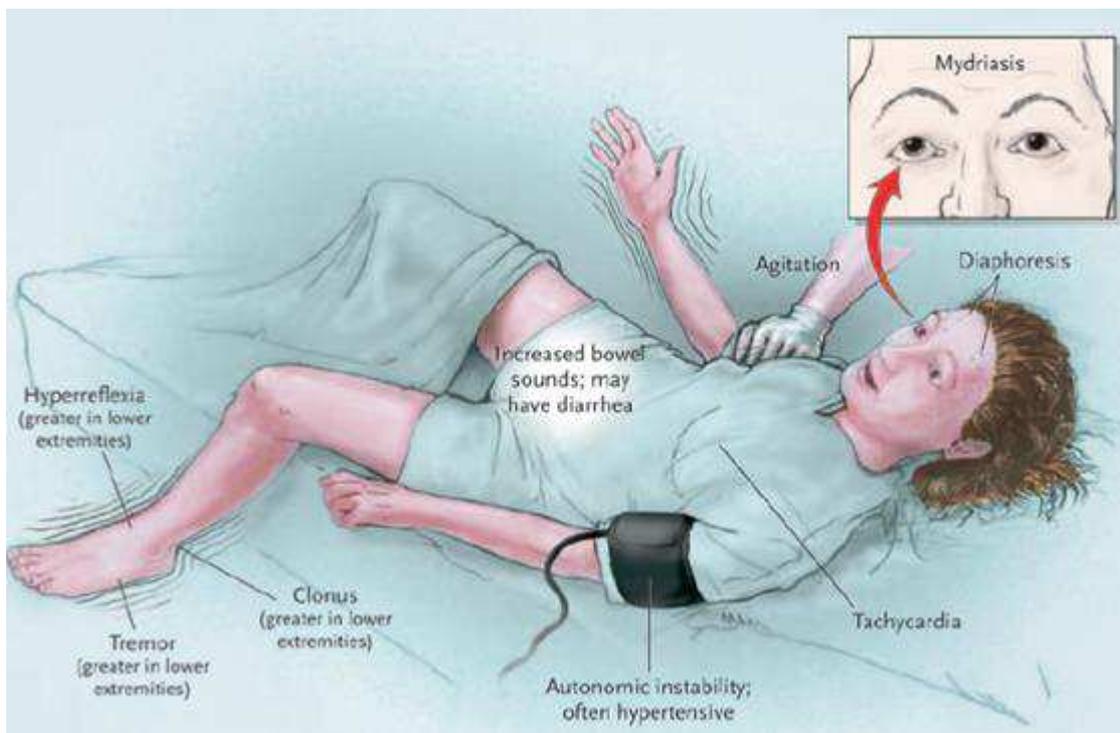


Figure 7 : Patient avec un syndrome sérotoninergique (88)

La toxicité particulière du tramadol se manifeste par des crises convulsives, le plus souvent généralisées de type tonico-cloniques, brèves et spontanément résolutes dans les 24 premières heures. Elles sont plus fréquentes chez les sujets consommant de façon concomitante de l'alcool, des drogues, des antipsychotiques ou des antidépresseurs (89). L'incidence des crises lors de mono-intoxication varie selon les études : 7% (54), 13,7% (60), 35,1% (90), 46,1% (91), et 54,4% (92). Elles ne seraient pas dose dépendante (93).

Le mécanisme d'induction des crises convulsives par le tramadol est mal connu. En plus de la sérotonine, il impliquerait le système GABAergique (94) et opioïdérique (95,96).

5.1.2 Syndrome opioïdérique (SO)

5.1.2.1 *Physiologie des opioïdes*

Les opioïdes forment une famille regroupant les peptides opioïdes endogènes (comme la β -endorphine, les dynorphines et les enképhalines), les opiacés (dérivés des alcaloïdes de l'opium, essentiellement héroïne et morphine), ainsi que des composés synthétiques (méthadone, buprénorphine, tramadol).

Ils agissent sur 3 récepteurs opioïdes : mu (μ), delta (δ), kappa (κ). Les récepteurs opioïdes appartiennent à la super famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), dont leur activation induit une hyperpolarisation de la cellule.

5.1.2.2 *Clinique*

Le syndrome opioïde (SO) est composé d'une triade associant des troubles de la conscience, une bradypnée (voir apnée) et un myosis (97).

La dépression du système nerveux central se caractérise par une légère sédation jusqu'au coma hypotonique et hyporéflexique (98). L'insuffisance respiratoire résulte d'une dépression des centres respiratoires bulbaires. La dépression respiratoire proviendrait de M1. Elle est retrouvée chez la souris avec de faibles doses de M1 (5 mg/kg), des doses plus importantes pour l'énantiomère (+) (20 mg/kg). Cependant, aucune dépression respiratoire n'est retrouvée avec le mélange racémique et l'énantiomère (-) (95). Dans une étude rétrospective de 525 cas d'intoxication au tramadol (91), l'apnée s'est produite dans 3,6% des cas avec une dose moyenne de 2 125 mg +/- 1 360 mg (200 à 4 600 mg). L'absence de myosis dans le cas d'intoxication au tramadol ne suffit pas à éliminer un SO. Il est possible de trouver une pupille réactive ou une mydriase, dans la mesure où il existe un SS associé (99). Un retentissement cardiovasculaire associant une bradycardie sinusale et une hypotension artérielle est possible. Il peut y avoir des complications non-spécifiques du coma avec une hypothermie, un encombrement bronchique, une pneumopathie d'inhalation, un œdème pulmonaire lésionnel ou des complications du décubitus (rhabdomyolyse, syndrome des loges) (70).

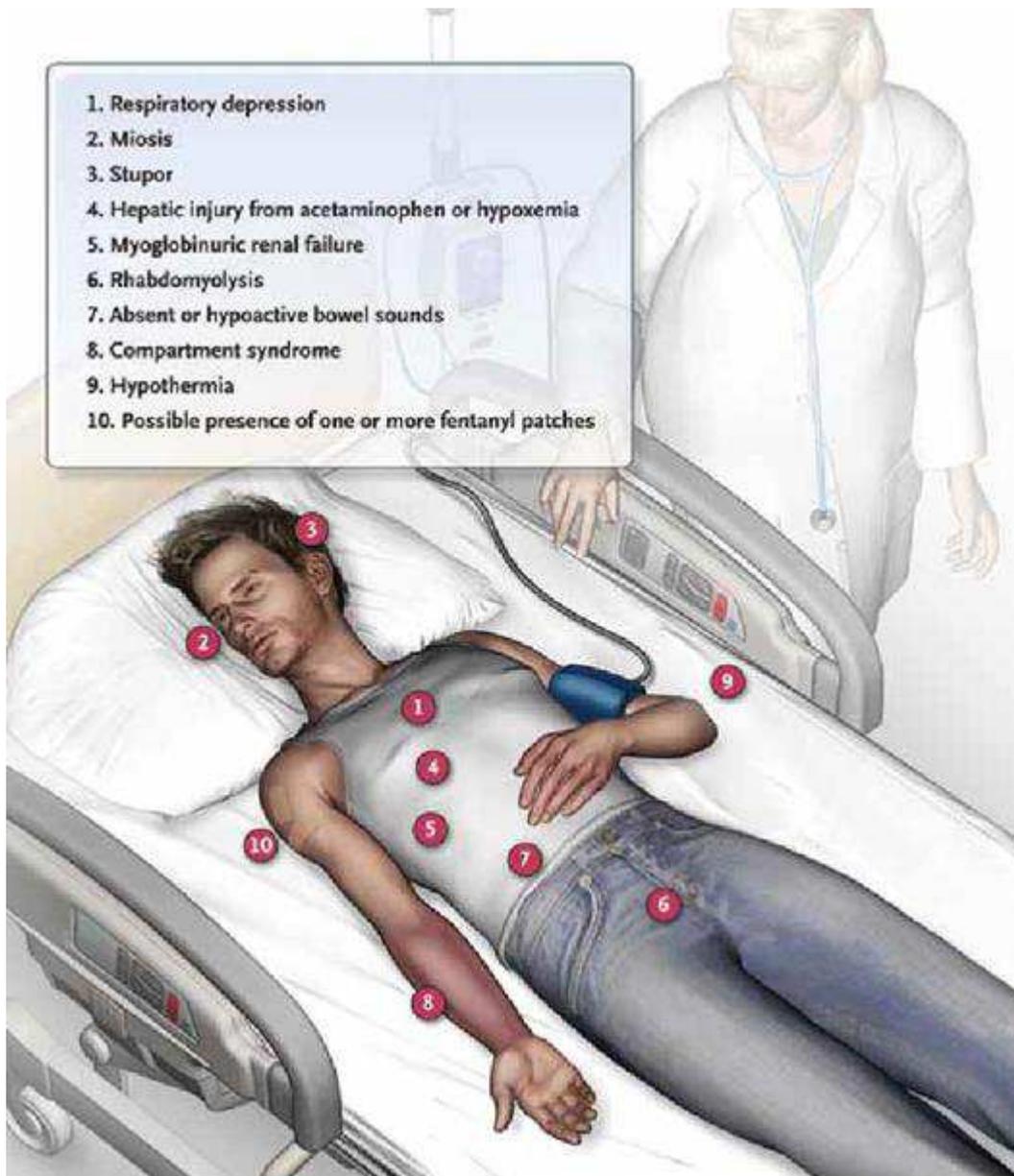


Figure 8 : Patient avec un syndrome opioïdérique (70)

5.2 LES TOXICITES D'ORGANES

De récentes publications scientifiques laissent penser que la toxicité du tramadol ne se limite pas aux deux toxidromes décrits. En effet, une toxicité cardiaque, pulmonaire et hépatique sont décrites.

5.2.1 Cardiovasculaires

En plus de modifier les paramètres hémodynamiques, l'hypothèse d'une cardiotoxicité directe du tramadol est émise.

5.2.1.1 *Troubles du rythme*

Une étude iranienne s'est intéressée aux perturbations de l'électrocardiogramme (ECG) lors d'intoxication. On retrouve par ordre de décroissance (100) :

- une tachycardie,
- un allongement du segment QRS,
- un allongement de l'intervalle QT corrigé,
- un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré,
- une repolarisation précoce,
- un syndrome de Brugada,
- une contraction ventriculaire prématurée,
- une contraction atriale prématurée.

Jon B. Cole *et al.* (101) rapportent le premier ECG de Brugada lors d'une mono-intoxication au tramadol. Ces cas confirment les données *in vitro* ; le tramadol bloquerait à forte dose les canaux sodiques voltages dépendants (102). De ce fait, la toxicité cardiaque du DXP (103), par effet stabilisant de membrane, pourrait également se rencontrer avec le tramadol. D'autres investigations sont nécessaires devant le peu de cas rapportés.

5.2.1.2 *Souffrance myocardique*

Après revascularisation chirurgicale des coronaires, le tramadol, à la dose thérapeutique de 400 mg à LP par jour, augmente le taux de troponine I, marqueur de souffrance myocardique (104). Les auteurs émettent l'hypothèse que cette exacerbation peut provenir des effets sérotoninergiques du tramadol. Le syndrome sérotoninergique peut être à l'origine d'une ischémie coronarienne. Plusieurs rapports d'infarctus du myocarde sont associés avec les antidépresseurs ISRS (105). En l'état actuel, aucun rapport ne fait état d'infarctus du myocarde sous tramadol. En revanche, plusieurs cas d'asystolie sont rapportés.

5.2.1.3 *Asystolie*

Dans une étude rétrospective de 114 intoxications au tramadol (90), 8 patients ont développé une dépression du SNC. Parmi ces patients, une femme de 24 ans et un homme de 29 ans sont décédés d'un arrêt cardiopulmonaire après ingestion de 5 000 mg et 8 200 mg de tramadol respectivement. Aucune co-ingestion n'a été trouvée.

Guilio *et al.* (106), rapportent le décès d'un professionnel de santé par arrêt cardiorespiratoire après auto administration de propofol et de tramadol. Les résultats toxicologiques retrouvent des concentrations thérapeutiques pour le propofol mais toxiques pour le tramadol et M1.

Par ailleurs, deux arrêts cardiaques non mortels sont rapportés (58,107). Le premier cas est celui d'un homme de 33 ans, retrouvé inconscient et présentant des convulsions, une hypotension et une hypoglycémie après ingestion de tramadol (10 g), d'hydroxyzine (6 g), de gabapentine (1 g) et de clonazepam (800 mg). A l'admission, l'ECG montre un bloc de branche droit et un allongement de l'intervalle QT corrigé. Environ 12 heures plus tard, une tachycardie ventriculaire survient brutalement nécessitant une défibrillation, suivie d'une asystolie résolue par adrénaline. L'échocardiogramme montre une hypokinésie du ventricule gauche avec fraction d'éjection ventriculaire réduite à 25%. Aucune toxicité cardiaque suite à l'ingestion massive d'hydroxyzine, de gabapentine et de clonazepam n'est rapportée dans la littérature. Le deuxième cas est une femme de 22 ans retrouvée inconsciente, avec des épisodes d'arrêts cardiaques répétés et un choc cardio-circulatoire nécessitant une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) après ingestion intentionnelle de 4,5 g de tramadol. Elle a également développé une insuffisance cardiaque sévère, une hypoglycémie, une acidose lactique, une insuffisance rénale et hépatique. Après analyse génétique, la patiente a un phénotype « métaboliseur ultrarapide » du CYP2D6.

Ceci pourrait avoir son importance pour l'explication de la toxicité cardiaque du tramadol.

5.2.1.3.1 **Toxicodynamie cardiovasculaire**

Bien qu'aucun rapport ne fasse état d'un syndrome adrénérique, le tramadol inhibe la recapture de noradrénaline dans le SNC. En l'état actuel, nous savons que le

tramadol augmente les concentrations de noradrénaline dans le cerveau du rat (25), alors qu'aucune donnée *in vivo* n'existe chez l'homme.

Chez l'homme, trois études montrent une augmentation de la concentration plasmatique d'adrénaline, contrairement à la noradrénaline, après injection ou absorption orale de tramadol à dose thérapeutique (108,109,110). La demi-vie des catécholamines est très courte, environ deux minutes. Une mesure des taux de catécholamine une heure après l'injection de tramadol, dans l'étude de James *et al.* (110), est probablement trop tardive. Deux de ces études (108,109) ont montré une relation entre les effets indésirables bénins (nausée, vertige, étourdissement) du tramadol et les concentration plasmatique d'adrénaline.

D'après Emilio Garcia-Quetglas *et al.* (109) l'administration de tramadol chez les « métaboliseurs ultrarapides » augmente les concentrations plasmatiques d'adrénaline, sans qu'il n'y ait de changement chez les « métaboliseurs lents ». Il existe une corrélation étroite entre le début et la durée des effets indésirables et l'augmentation des taux d'adrénaline. Les concentrations plasmatiques maximales de M1 sont observées entre 1,5 et 3 heures après administration orale chez les « métaboliseurs ultrarapides », ce qui correspond à la période de temps pendant laquelle les concentrations plasmatiques d'adrénaline sont les plus hautes. En revanche, les concentrations plasmatiques maximales de l'énantiomère (+) et (-) du tramadol sont enregistrées 2 heures avant chez ces mêmes sujets. Les résultats suggèrent que l'augmentation des taux d'adrénaline plasmatique et le développement d'effets indésirables après administration d'une dose orale unique de tramadol racémique seraient attribués exclusivement à l'action de M1.

Concernant les intoxications, des études expérimentales chez le rat et le lapin ont montré qu'à forte dose, le tramadol induit une diminution de la contractilité cardiaque et une hypotension (111,112).

Comme nous l'avons vu précédemment chez l'homme, une toxicité cardiaque existe (58,107). Chez ces deux cas rapportés, l'un est « métaboliseur ultrarapide » du CYP2D6 (58), l'autre a un rapport MR1 compatible avec un phénotype « métaboliseur ultrarapide » (107). Chez ce dernier, l'arrêt cardiaque s'est produit au pic des concentrations plasmatiques de M1 (figure 9). Puisque la concentration d'adrénaline circulante est hautement corrélée avec la concentration de M1, Elkalioubie *et al.* (58) émettent l'hypothèse qu'une augmentation des concentrations adrénérgiques pourrait expliquer la forte sidération myocardique. (La sidération

myocardique est une dysfonction myocardique caractérisée par une hypocontractilité secondaire à une détérioration de l'équilibre entre perfusion, métabolisme et fonction contractile du muscle cardiaque (113)).

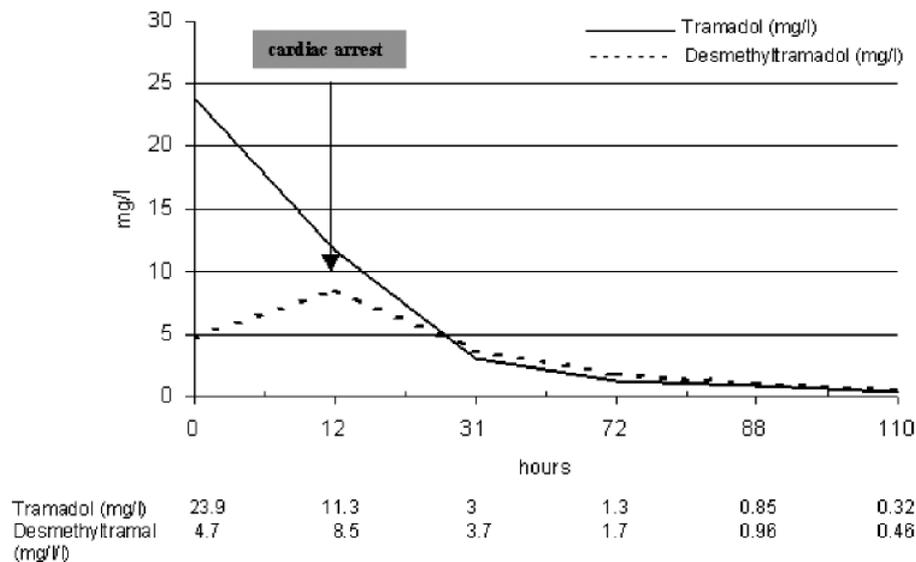


Figure 9 : Concentration en tramadol et M1 en fonction du temps et de l'arrêt cardiaque (107)

Il est impossible d'affirmer que le tramadol soit à l'origine d'un syndrome adrénérgique. De par son mécanisme, il est susceptible d'augmenter les concentrations des catécholamines du SNC. Il est certain qu'il augmente les concentrations plasmatiques d'adrénaline. On peut donc se poser la question si l'augmentation est assez significative pour induire un arrêt cardiaque. Il existe dans la littérature des cardiopathies provoquées par des décharges de catécholamines lors de stress psychologique intense : syndrome de ballonnisation apicale, syndrome de Tako-tsubo ou encore syndrome du cœur brisé (114).

L'asystolie se manifestant chez des « métaboliseurs ultrarapides », M1 présenterait un rôle important. D'autres observations sont nécessaires pour comprendre cette toxicité.

5.2.1.4 Insuffisance cardiaque

Il est rapporté (115) chez une femme de 37 ans, le premier cas d'insuffisance cardiaque droite aiguë, après mono-ingestion de 2 g de tramadol à LP. Elle a

présenté les symptômes suivants : cyanose, hypertension pulmonaire, cavité cardiaque droite dilatée, régurgitation tricuspide, veines jugulaires pulsatiles et distendues.

Après analyse des cas publiés, le tramadol aurait une toxicité cardiaque fonctionnelle en raison de l'absence de séquelles rapportées. Le mécanisme d'action est encore inconnu mais des pistes de réflexion existent. Certains auteurs envisagent un effet stabilisant de membrane ; d'autres une sidération myocardique via une élévation des catécholamines circulantes.

5.2.2 Toxicité pulmonaire

Sheng-Qi Wang *et al.* (116) rapportent pour la première fois un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec défaillance multiviscérale après mono-ingestion de 6 g de tramadol chez un homme de 19 ans. Le SDRA a été diagnostiqué par la présence d'une sévère hypoxie et d'opacités alvéolaires bilatérales diffuses à la radiographie pulmonaire.

Les symptômes de SDRA indiquent qu'il y a encore des mécanismes toxiques inconnus, concernant le tramadol. Ces mécanismes peuvent conduire à des lésions pulmonaires irréversibles.

5.2.3 Toxicité hépatique

Sur les trois cas rapportés de toxicité hépatique au tramadol (66,67,116), deux sont décédés par nécrose hépatique objectivée à l'autopsie. Le tramadol était le seul toxique ingéré. Récemment, une étude irlandaise a enregistré 3 décès par insuffisance hépatique confirmée histologiquement par autopsie (78).

Devant une intoxication aiguë au tramadol, il ne faut pas négliger la toxicité hépatique du paracétamol avec la commercialisation de spécialités associant ces deux molécules.

6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la prise en charge des intoxications au tramadol. Les patients doivent être adressés dans une unité de soins pour observation pendant au moins 4 heures (au pic des concentrations plasmatiques le temps que les symptômes se déclarent). En cas d'ingestion de formes à LP, les patients restent sous surveillance pendant 24 heures. Après décontamination gastro-intestinale, les patients asymptomatiques après 8 heures d'observation sont adressés en psychiatrie, pour évaluation (60).

6.1 MONITORING

Une surveillance des signes vitaux, des gaz du sang, de l'état mental et respiratoire du sujet et une radiographie pulmonaire sont nécessaires en fonction de la gravité de l'intoxication. Une surveillance de la glycémie chez les patients symptomatiques s'impose puisque des hypoglycémies ont été rapportées (117). Un ECG doit être réalisé. Chez les patients présentant des arythmies, une surveillance cardiaque continue est conduite. Le taux plasmatique de paracétamol est recherché devant la possible ingestion de formes combinées T+P.

6.2 PREVENTION DE L'ABSORPTION

Plusieurs moyens de décontamination existent sans que l'efficacité ne soit connue.

6.2.1 Charbon activé (CA)

Les résultats d'études d'adsorption *in vitro* et *in vivo* de tramadol par charbon activé (CA) montrent que le rapport entre la quantité de tramadol complètement adsorbé et le CA est de 0,05 mg/mg (118). L'utilisation de charbon activé en suspension aqueuse est plus efficace s'il est administré dans l'heure suivant l'ingestion. Ce délai peut être plus long pour les formes à LP ou les médicaments retardant la vidange gastrique comme les opioïdes (119). La posologie du CA est de 0,5 à 1 g/kg chez l'enfant de moins de 1 an, 25 g à 50 g de 1 à 12 ans, 25 g à 100 g chez l'adolescent et l'adulte (120). Il faut respecter les contre-indications de ce traitement à savoir : les vomissements, la non protection des voies aériennes supérieures, l'occlusion digestive, l'ingestion d'alcool, de produits corrosifs ou d'hydrocarbure aliphatique.

6.2.2 Lavage gastrique

Le lavage gastrique doit être mis en place rapidement s'il est indiqué. Il est nécessaire de contrôler les voies aériennes supérieures.

Concernant les méthodes d'épuration extrarénale, le tramadol n'est éliminé que très lentement du sérum par hémodialyse ou hémofiltration (7% éliminé après 4 heures d'hémodialyse (46)). Aucune étude ne mentionne l'utilité de son utilisation.

6.3 PRISE EN CHARGE DES DETRESSES D'ORGANES

6.3.1 Détresse respiratoire

La priorité doit être d'assurer la respiration et l'oxygénation ; par oxygénothérapie ou ventilation au masque.

La naloxone, antagoniste compétitif des récepteurs μ , est l'antidote des surdosages aux opiacés. Elle est active par voie parentérale, intranasale et pulmonaire mais présente une faible biodisponibilité après administration orale, en raison d'un important effet de premier passage hépatique. On l'utilise donc essentiellement par voie parentérale. Son action est brève. La dose initiale doit être recherchée par « tâtonnement » : une injection intraveineuse lente de 0,1 par 0,1 mg (titration), répétée toutes les 2-3 minutes jusqu'à obtention d'une fréquence respiratoire supérieure à 15 par minute. Il n'est pas recommandé de réaliser une antagonisation complète dès le bolus initial, du fait d'un risque de sevrage aux opiacés. Après le bolus initial, il est recommandé de faire une perfusion continue en cas d'intoxication avec un morphinique de durée d'action prolongée (121). La naloxone ne renverse pas tous les effets du tramadol, mais revêt d'un intérêt pour le diagnostic d'intoxication. Elle doit être utilisée sous surveillance car elle potentialise le risque de convulsions (46).

Une alternative à la naloxone est l'intubation oro-trachéale assurant en toute sécurité oxygénation et ventilation.

Le SDRA apparaît dans les cas les plus graves 24 à 72 heures après l'exposition. Il est alors nécessaire de contrôler les voies aériennes supérieures, par intubation en séquence rapide.

6.3.2 Détresse neurologique

Le contrôle de l'agitation et des convulsions par des benzodiazépines est indispensable dans la gestion du syndrome sérotoninergique.

Le traitement de référence est le diazépam à la dose pédiatrique de 0,2 mg/kg à 0,5 mg/kg en intraveineuse sans dépasser 5 mg à répéter toutes les 5 à 10 minutes en monitorant la fréquence respiratoire. Pour les adultes on utilise un bolus de 5 à 10 mg, répété toutes les 5 à 10 minutes si nécessaire. Il faudra utiliser un deuxième anticonvulsivant si les convulsions persistent ou après 30 mg de diazepam. Lorsque la voie intraveineuse n'est pas accessible, il est possible d'utiliser la voie intrarectale à la dose de 0,2 mg/kg chez l'adulte et 0,5 mg/kg chez l'enfant (122).

6.3.3 Détresse cardiovasculaire

Le contrôle de l'instabilité hémodynamique implique la stabilisation du pouls et de la pression artérielle.

En cas d'hypotension sévère, il est nécessaire de réaliser un remplissage vasculaire avec des solutés cristalloïdes. En cas d'inefficacité, il est recommandé d'administrer de faibles doses d'amines sympathomimétiques d'action directe (noradrénaline, adrénaline).

En cas d'hypertension artérielle, on utilise des agents de courte durée d'action tels que le nitroprussiate de sodium et l'esmolol.

En cas de choc réfractaire, deux articles mentionnent l'utilisation de la circulation extracorporelle (58,123). La technique consiste à assister le cœur et les poumons le temps de l'élimination du médicament. La pompe cardiaque et l'échangeur gazeux pulmonaire sont remplacés temporairement par un système mécanique relié au système vasculaire du patient. Lors d'intoxications aiguës par des substances cardiotoxiques à effet stabilisant de membrane, la technique de circulation extracorporelle artérielle a déjà été utilisée et avec des résultats probants (124).

6.3.4 Insuffisance hépatique

Devant une hépatite fulminante, le traitement repose essentiellement sur la transplantation hépatique. En cas de co-intoxication avec le paracetamol, l'antidote sera la N-acétylcystéine (NAC).

6.4 TRAITEMENTS SPECIFIQUES

6.4.1 Du syndrome sérotoninergique

6.4.1.1 *Prise en charge de l'hyperthermie*

Le contrôle de l'hyperthermie implique l'élimination de l'activité musculaire excessive. Les benzodiazépines ont un effet bénéfique en cas d'hyperthermie. Lors d'hyperthermie supérieure à 41,1°C, la paralysie immédiate est induite par des curares non dépolarisants comme le vécuronium (Norcuron[®]), suivie d'une intubation oro-trachéale et ventilation (88). La succinylcholine doit être évitée en raison du risque d'arythmie par hyperkaliémie associée à une rhabdomyolyse. Le dantrolène, utilisé dans le traitement de l'hyperthermie maligne, n'a pas encore montré de preuve d'efficacité dans le SS (125).

Il n'y a pas de place pour les agents antipyrétiques dans la gestion du SS puisque l'augmentation de la température corporelle est due à l'activité musculaire, et non une modification du point de consigne de température hypothalamique.

6.4.1.2 *Cyproheptadine*

La cyproheptadine (Periactine[®]) est un antagoniste non spécifique du récepteur 5-HT_{2a}, avec des propriétés antihistaminiques. Elle est mentionnée dans la prise en charge du SS, bien que son efficacité ne soit pas établie (88).

6.4.2 L'émulsion lipidique intraveineuse

Dans la gestion des intoxications au tramadol, l'émulsion lipidique intraveineuse (ELI) pourrait être une perspective thérapeutique (126). L'ELI agit par séquestration du médicament lipophile dans une phase lipidique intravasculaire étendue. La toxicité est réduite en abaissant la concentration du médicament. Maryam Vahabzadeh *et al.* retrouvent une baisse significative du taux de mortalité chez des lapins empoisonnés au tramadol recevant l'ELI par rapport à ceux recevant une solution saline. L'ELI réduit la tachycardie lorsqu'elle est administrée dans les 30 minutes de l'intoxication ($p < 0,01$) et normalise de la pression artérielle diastolique ($p < 0,05$). Cependant, l'ELI n'a pas eu d'effet sur la pression artérielle systolique. L'ELI prévient également les crises convulsives liées au tramadol ($p < 0,001$).

En l'état actuel, l'ELI est un traitement recommandé chez l'homme pour le collapsus cardiovasculaire induit par les anesthésiques locaux. Cette technique a été utilisée

pour d'autres substances lipophiles (127). Or le tramadol est un agent très stable dans l'eau avec une polarité modérée (69). Il se peut que le tramadol soit trop hydrophile pour l'utilisation de cette technique. Aucune étude ne mentionne l'utilisation de l'ELI lors d'intoxication au tramadol chez l'homme.

7. ANALYSES TOXICOLOGIQUES

Actuellement, il existe 2 types d'analyses : le dépistage (résultats qualitatifs ou semi-quantitatifs) et le dosage (résultats quantitatifs). Le « screening » toxicologique associe généralement plusieurs méthodes de dépistage et de dosage. Les analyses sont effectuées de préférence sur le sang car la concentration du toxique y est souvent mieux corrélée à la toxicité (128).

Le tramadol et ses métabolites sont déterminés dans les liquides biologiques par les méthodes suivantes (72,118,129) :

- chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur UV (CLHP-UV), un détecteur à fluorescence (CLHP-FLUO), un détecteur électrochimique, un détecteur à barrette d'iode (CLHP-DAD), un spectromètre de masse en tandem (CLHP-MS/MS),
- chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplée à un spectromètre de masse (CPG-MS), un détecteur azote phosphore (CPG-NPD).

Il faut compter entre 4 et 24 heures pour la réalisation de l'examen toxicologique selon la technique utilisée (130). Au Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, le dosage se fait par CLHP couplée à un spectromètre de masse en tandem. Les résultats sont obtenus entre 4 et 6 heures. Compte tenu du délai de réalisation, l'analyse toxicologique n'influencera pas la prise en charge immédiate.

Partie III : Etude rétrospective des intoxications aiguës au tramadol

1. CONTEXTE

L'Agence européenne du médicament (EMA) a recommandé le 25 juin 2009 l'arrêt de la commercialisation de l'association paracétamol + DXP dans les pays membres, principalement en raison du risque de décès en cas de surdosage. En France, l'AMM des médicaments contenant du DXP a été retirée le 1^{er} mars 2011. D'après une enquête menée auprès de 350 médecins généralistes de Midi-Pyrénées en septembre 2009, ces derniers envisageaient dans les douleurs aiguës, de remplacer l'association paracétamol + DXP par l'association paracétamol + codéine ou paracétamol + tramadol (T+P), et dans les douleurs chroniques, de prescrire le paracétamol seul à forte dose, puis le tramadol en cas d'inefficacité (131). Le 22 janvier 2009, le comité de coordination de toxicovigilance concluait que « la France étant l'un des plus gros pays consommateurs de DXP, l'éventuel retrait de ce dernier doit se faire poser la question du risque de report vers le tramadol, alors que les données issues des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) le concernant ne sont pas des plus rassurantes » (132).

Dans ce contexte de report de prescription du DXP vers d'autres antalgiques, il semble pertinent d'analyser les surdosages de tramadol en partenariat avec le CAPTV de Bordeaux.

2. OBJECTIF

L'objectif de l'étude est de s'intéresser aux expositions, cas graves et décès après un surdosage en tramadol sur la période allant de novembre 2007 à février 2013, en Aquitaine, à partir des données du CAPTV de Bordeaux.

Hypothèse 1 : suite au retrait du DXP, nous nous attendons à une augmentation du nombre d'exposition et de dossiers supérieurs à la dose thérapeutique en tramadol.

Hypothèse 2 : il existe des intoxications graves au tramadol.

3. METHODE

Une étude rétrospective monocentrique a été conduite du 1^{er} novembre 2007 au 29 février 2013. L'analyse débute à partir de la mise en place du système d'informatisation du CAPTV de Bordeaux (SICAP) et s'achève 2 ans après le retrait du DXP.

Dans un premier temps, nous avons déterminé le nombre d'exposition au tramadol. Pour les dossiers supérieurs à la dose thérapeutique, nous avons codé la gravité globale du dossier. Ensuite, nous avons sélectionné la sous-population des intoxications mono-médicamenteuses au tramadol où nous avons comparé la fréquence des dossiers graves avant et après le retrait du DXP ; la gravité des intoxications poly-médicamenteuses induit un biais car elle peut être liée à un autre toxique que le tramadol.

L'interrogation de la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du SICAP de Bordeaux a été réalisée à partir des spécialités contenant du tramadol (annexe 1). Ces spécialités sont enregistrées dans la banque nationale des produits et composition (BNPC). Les données ont été recueillies et transcrites à partir du logiciel Microsoft Excel, afin d'étudier :

- le nombre de dossiers avec exposition humaine,
- le nombre de dossiers supérieurs à la dose thérapeutique (symptomatiques ou non) c'est-à-dire en surdosage,
- le nombre de dossiers supérieurs à la dose thérapeutique et symptomatiques,
- le nombre de dossiers supérieurs à la dose thérapeutique et symptomatiques et graves,
- le nombre de dossiers avec décès.

Un dossier d'exposition comprend une et une seule personne exposée (= cas).

A noter que l'extraction des données de la BNCI a été réalisée le 8 octobre 2013, délai nécessaire à l'enregistrement de l'intégralité des données sur le logiciel SICAP. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel XL STAT de l'éditeur Addinsoft et du site internet biostaTGV. Quand les effectifs (cas) sont supérieurs ou égaux à 5, nous réalisons le test du Chi². Dans le cas contraire, nous réalisons le test exact de Fisher. Un risque alpha inférieur à 5% est considéré comme significatif ($p < 0,05$).

3.1 CRITERES D'INCLUSION

3.1.1 Critère posologique

Un « **dossier avec exposition humaine** » est défini comme étant une ingestion orale ou dose supposée ingérée (DSI) en moins de 24 heures, d'une ou plusieurs

spécialités contenant du tramadol (annexe 1). Ces spécialités peuvent être une association fixe de T+P.

Un « **dossier supérieur à la dose thérapeutique** » ou « **surdosage** » doit répondre à au moins un des critères suivants :

- une DSI de tramadol chez un enfant de moins de 3 ans,
- une DSI de tramadol chez un enfant entre 3 et 15 ans, supérieure à 2 mg/kg par prise et ou de 8 mg/kg par 24 heures pour la forme goutte, et par extrapolation aux formes comprimés à LI et aux associations T+P,
- une DSI chez un enfant de moins de 12 ans de tramadol à LP,
- une DSI supérieure aux posologies indiquées sur les mentions figurants dans le RCP (annexe 2),
- une concentration plasmatique de tramadol supérieure à 300 ng/ml,
- pour les dossiers où le dosage du comprimé n'est pas renseigné, mais la quantité supposée ingérée (QSI) de comprimés de tramadol est connue. Nous avons estimé la dose ingérée avec le dosage le plus faible existant pour la spécialité incriminée. Nous avons préféré sous-estimer les DSI plutôt que de ne pas exploiter ces dossiers.

Les dossiers avec des posologies inconnues ou inférieures et égales à la dose thérapeutique sont exclus de l'étude des « surdosages ». Pour les autres, la gravité a été estimée.

3.1.2 Critère de gravité

L'évaluation de la sévérité d'une IMV est complexe car elle fait appel à différentes composantes tant épidémiologique, clinique que toxicologique.

La société de réanimation de langue française (SRLF) a établi des recommandations pour définir les intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation (121). Ainsi, « La gravité d'une intoxication peut être liée directement aux effets du toxique ou aux complications non spécifiques de l'intoxication. L'évaluation du pronostic d'une intoxication doit tenir compte des caractéristiques du toxique, de la dose supposée ingérée, de la formulation (libération prolongée), du patient intoxiqué (âge et comorbidités), du délai entre l'ingestion et la prise en charge, de l'apparition retardée des symptômes (métabolisme activateur) ainsi que

de la survenue de complications. L'évaluation de la gravité doit tenir compte de l'association de toxiques en raison de l'existence d'effets additifs ou synergiques. »

Des scores de gravité spécifiques, propres à la toxicologie, ont donc été créés (toxscore, PSS). Le score PSS (Poison Severity Score) a été établi à partir de jugements d'experts selon des éléments cliniques et paracliniques, puis testés et adaptés. Il a été validé par un groupe d'experts de la Communauté européenne, l'OMS (International programme on chemical safety) et l'Association européenne des centres antipoison et des toxicologues cliniciens (EAPCCT) (133). Ce score de gravité est calculé au décours de la prise en charge immédiate de l'intoxiqué et peut être réévalué à l'issue de l'évolution. Il envisage la gravité nulle (0), faible (1), modérée (2), sévère (3) et le décès (4). Il est joint en annexe 3. Une révision du score PSS, non validée au moment de la réalisation de ce travail, m'a été confiée par mon directeur de thèse madame le Docteur Magali Labadie (annexe 4).

L'AFSSAPS (aujourd'hui ANSM) a défini les critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse à partir du score PSS (134) :

« L'intoxication grave, est la survenue d'un syndrome d'origine toxique (signes cliniques, biologiques, paracliniques compatibles avec une pathologie toxique) :

- susceptible d'engager le pronostic vital du patient ; en pratique peuvent être proposés les signes inclus dans le niveau 3 du PSS ;
- entraînant une invalidité ou une incapacité permanente quelle qu'en soit l'intensité ; les séquelles d'intoxication grave sont celles liées directement à l'action du toxique ou à des complications de l'hospitalisation ;
- entraînant le décès. Il faut qu'une relation entre le toxique et le décès ait été mise en évidence ou ne puisse être exclue. Le toxique doit être la cause directe du décès ou doit avoir pu contribuer à la survenue de ce décès ;
- se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- nécessitant une hospitalisation :
 - s'agissant d'une intoxication aiguë, cette condition est assortie de la présence de l'un des signes correspondant au niveau 3 du PSS
 - s'agissant d'une intoxication chronique, ce critère d'hospitalisation n'est assorti d'aucune condition. »

Nous avons codé la gravité de chaque dossier selon la révision des critères PSS.

Un « **dossier symptomatique** » est un dossier rentrant dans les critères de PSS de niveau 1, 2, 3 ou 4, alors qu'un « **dossier asymptomatique** » est un dossier avec un PSS de niveau 0.

Notre étude s'intéressant aux intoxications aiguës, les niveaux 3 (symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital) et 4 (décès) de ce score remplissent les critères des « **dossiers graves** ».

Enfin, pour l'étude comparative des cas graves avant et après retrait du DXP, seuls les dossiers « mono-intoxiqués » ont été pris en compte.

Un dossier « **mono-intoxication** » correspond à un dossier « supérieur à la dose thérapeutique » en T et ou T+P, sans aucune autre exposition médicamenteuse.

Alors qu'un dossier « **poly-intoxication** » est quant à lui exposé à un ou plusieurs autres toxiques médicamenteux que le tramadol.

3.2 CRITERES D'EXCLUSION

3.2.1 Critère de localisation

Les « **dossiers hors Aquitaine** » sont exclus de l'étude. Ces dossiers correspondent à un code postal du demandeur en dehors des départements de la Dordogne, Gironde, des Landes, du Lot-et-Garonne et des Pyrénées-Atlantiques. Le demandeur pouvait être, pour les dossiers RTU (réponse téléphonique à l'urgence toxicologique), la personne exposée au tramadol, l'entourage de l'intoxiqué (famille, amis) ou encore un professionnel de santé. Pour les dossiers de toxicovigilance (hors RTU), le demandeur pouvait être un professionnel de santé (médecins ou pharmaciens toxicologues, médecins légistes, biologistes, externes et internes en médecine ou pharmacie, secrétaires médicales).

Si le dossier hors RTU existe déjà en tant que dossier RTU, le dossier hors RTU est exclu, afin d'éviter des « doublons ».

3.2.2 Critère de délai et suivi des dossiers

Certains dossiers n'ont pu être suivi jusqu'à leur terme. Nous nous sommes interrogés sur la nécessité d'exclure ces dossiers. Finalement, nous avons conservé les dossiers quel que soit le suivi s'ils sont symptomatiques au moment de la prise

en charge par un professionnel de santé. Il est possible que nous ayons sous-estimé l'intoxication en raison de possibles complications ultérieures.

Pour les dossiers asymptomatiques, nous avons analysé la capacité de suivi. Premièrement, le suivi est possible. Ces dossiers font alors parties intégrantes de l'étude et sont classés PSS 0. Deuxièmement, le suivi est impossible. Nous avons étudié un second critère : le délai entre l'exposition au tramadol et la prise en charge par un professionnel de santé. Si le délai est supérieur à la T_{max} (temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale en médicament) alors le dossier est inclus dans l'étude et correspond à un PSS 0. Si le délai est inférieur à la T_{max} , le dossier est supprimé de l'étude pour ne pas sous-estimer le devenir de l'intoxication. Un seul dossier est concerné.

Le tramadol a une T_{max} d'1,6 heure pour les formes à LI et de 5 à 10 heures suivant les formes à LP. Pour les dossiers où la formulation galénique n'est pas renseignée, un délai de 5 heures a été choisi arbitrairement. Ces données pharmacocinétiques étant valable seulement chez les adultes, les enfants ne sont pas concernés par ce critère.

3.2.3 Critère symptomatologique

Lorsque les antécédents médicaux des patients sont mentionnés, les symptômes se rattachant à la maladie sont exclus de l'étude. Pour exemple, bien que la rétention urinaire soit un effet indésirable du tramadol, il n'a pas été pris en compte dans un dossier car le patient souffrait de problème mictionnel depuis un accident de la route. De même pour une patiente ayant fait plusieurs tentatives d'autolyse, des antécédents d'anémie et de fibromyalgie ; l'anémie et l'algie neuromusculaire n'ont pas été imputées au tramadol.

3.2.4 Critère d'exposition à d'autres toxiques

Les « **dossiers poly-expositions médicamenteuses** » sont exclus de l'étude comparative des dossiers graves avant et après le retrait du DXP. Un « dossier poly-exposition médicamenteuse » concerne un cas ayant ingéré une spécialité contenant du tramadol associée à une autre molécule qu'elle soit à dose thérapeutique ou toxique. Par conséquent, une spécialité contenant une association fixe de T+P est considérée comme une « mono-exposition médicamenteuse » contrairement à l'ingestion de deux spécialités différentes de paracétamol et de tramadol. Cette

différentiation permet de mieux comparer la fréquence des cas graves avant et après retrait du DXP, puisque ce dernier était uniquement commercialisé en association avec le paracétamol.

En revanche, les dossiers exposés conjointement à des **toxiques non médicamenteux** sont comptabilisés dans l'étude.

Enfin, 2 dossiers exposés au tramadol à des concentrations toxiques sont exclus des « dossiers graves » car les décès sont survenus des suites d'un suicide (le premier par arme à feu et le second par arme blanche).

4. RESULTATS

Les résultats sont présentés dans la figure 10.

Après interrogation de la BNCI, 519 dossiers sont extraits.

3 dossiers sont exclus de l'étude, après analyse, les victimes ne sont pas exposées au tramadol (annexe 5). 17 dossiers sont des « doublons » et 70 dossiers sont « hors Aquitaine ».

Au final, notre étude comprend **429 dossiers avec exposition humaine** en Aquitaine, sur la période allant de novembre 2007 à mars 2013.

165 dossiers sont « inférieurs ou égaux à la dose thérapeutique » ou de « doses inconnues ». Parmi ces dossiers, les mono-expositions en tramadol ont pour symptômes les effets indésirables classiques du tramadol (nausée, vomissement, vertige).

Parmi les **261 dossiers supérieurs à la dose thérapeutique**, 82 sont des mono-intoxications et 179 sont des poly-intoxications.

30 décès sont enregistrés ; 5 concernent le groupe des mono-intoxications.

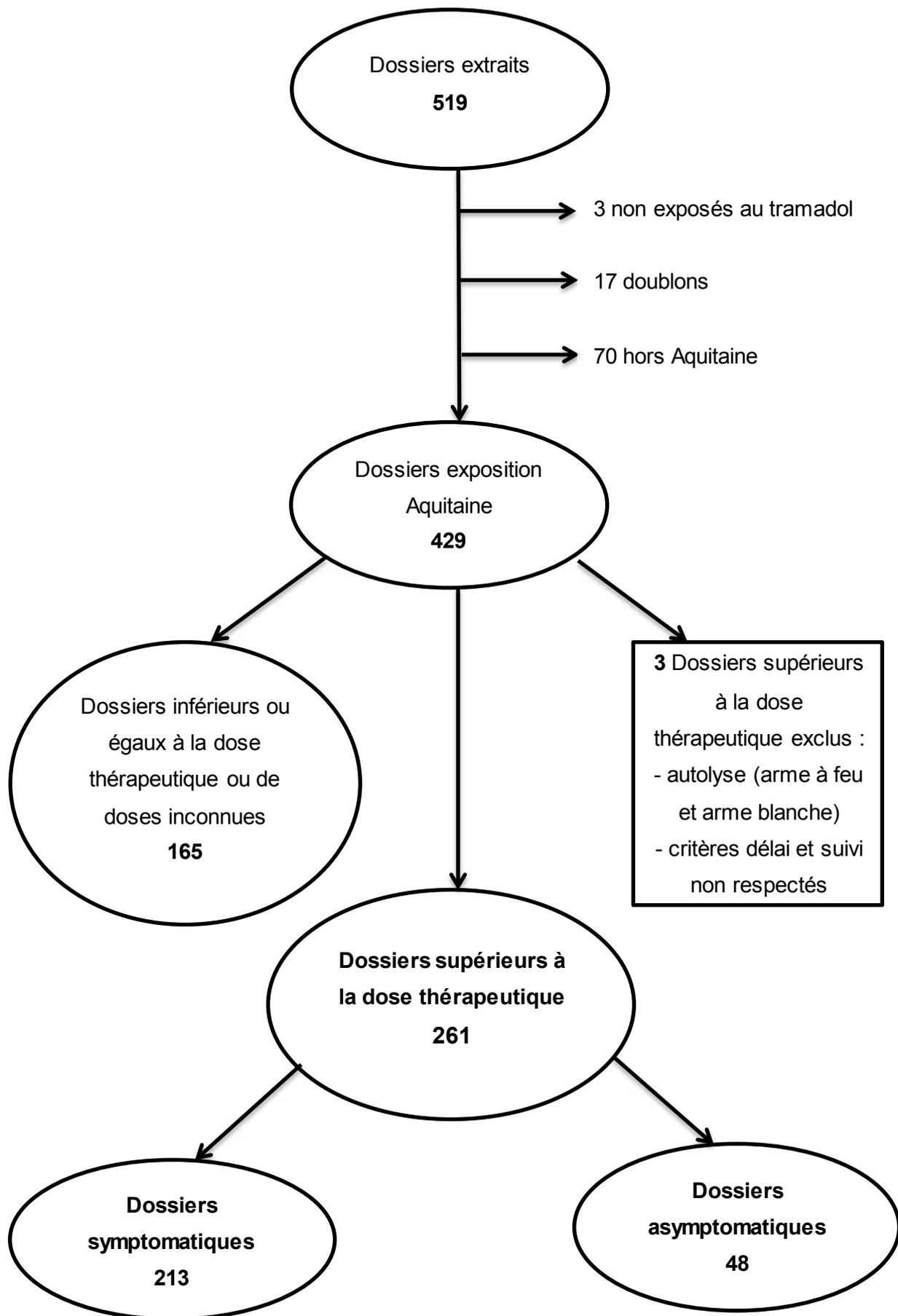


Figure 10 : Population d'étude

4.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

La population étudiée est composée de 429 expositions au tramadol.

4.1.1 Sexe

La répartition des sexes au sein de la population est présentée dans le tableau VII.

	Total	Homme	Femme	Inconnu
Nombre (%)	429	155 (36,3%)	273 (63,5%)	1 (0,2%)

Tableau VII : Exposition au tramadol selon le sexe

La population est constituée majoritairement de femmes (63,5%) avec un sex-ratio de 1,76 femme pour 1 homme.

4.1.2 Age

La répartition des âges est présentée dans le tableau VIII.

Sexe	Total	Homme	Femme
Age moyen	36,8	35,1	37,7

Tableau VIII : Age moyen des expositions au tramadol

On dénombre 14 dossiers dont l'âge n'est pas renseigné.

L'âge moyen est de 37 ans avec un écart-type de 20 ans et une médiane de 36 ans.

La population étudiée est majoritairement constituée de femmes aux environs de 38 ans.

L'histogramme des âges est représenté par la figure 11.

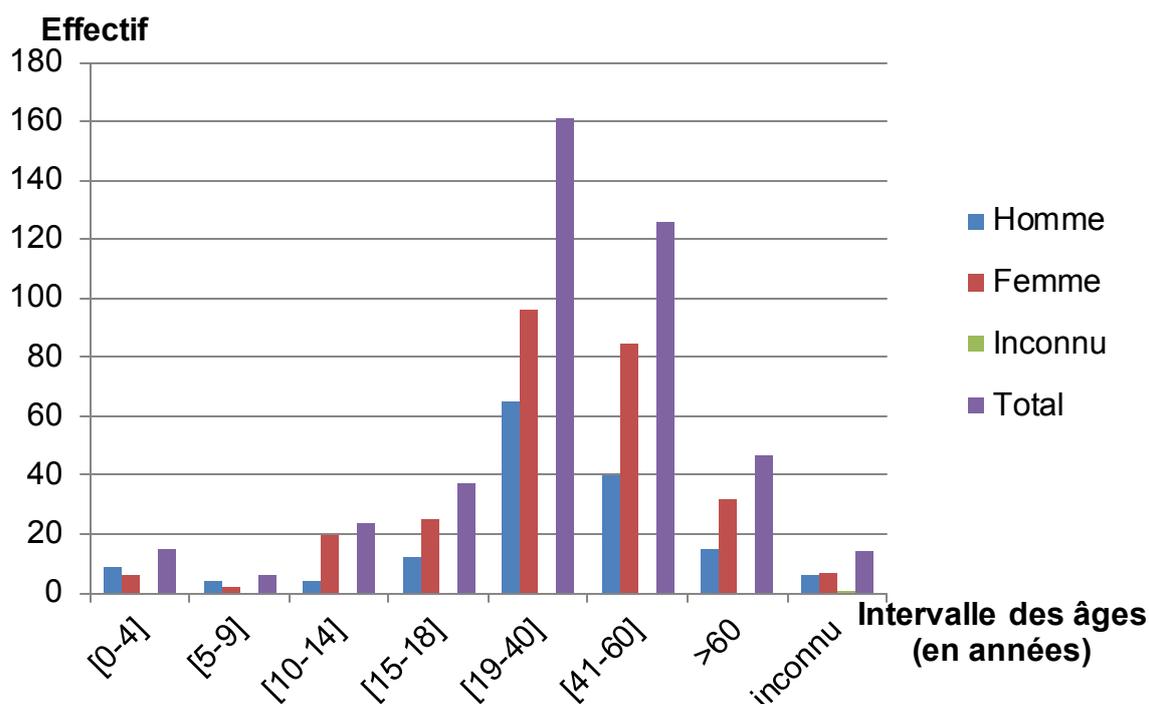


Figure 11 : Répartition des âges

La population exposée au tramadol est majoritairement représentée par les 19 - 60 ans, avec une surreprésentation de la classe des 19 - 40 ans.

4.1.3 Circonstances d'exposition

Les circonstances d'exposition au tramadol sont présentées dans le tableau IX.

accidentelle	96
volontaire	306
indéterminée	26
non renseigné	1

Tableau IX : Circonstances d'exposition au tramadol

71,3% des expositions sont volontaires ; 22,4% sont accidentelles. Les causes d'exposition volontaire sont référencées dans la figure 12 et les causes d'intoxication involontaire dans la figure 13.

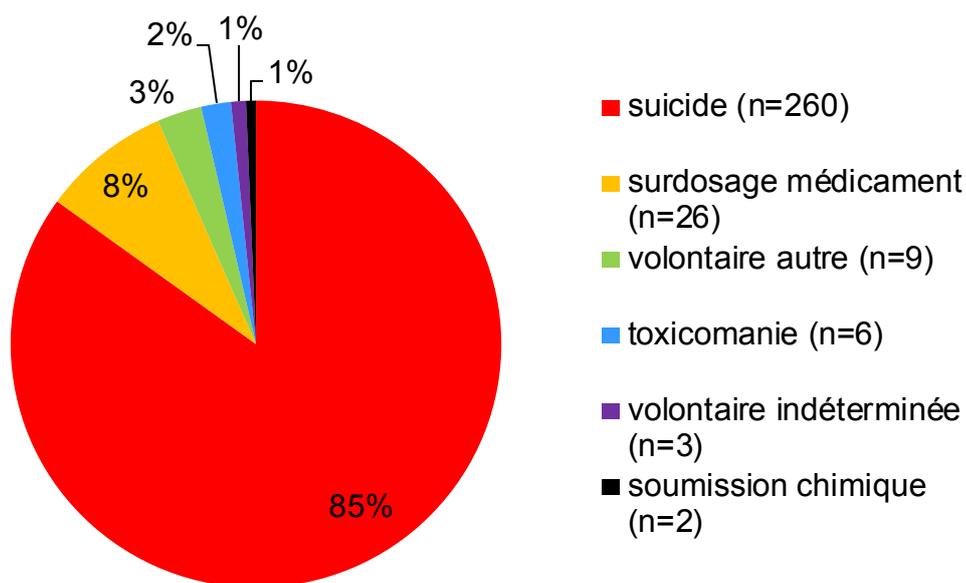


Figure 12 : Répartition des circonstances volontaires des expositions au tramadol

Le suicide est la principale cause (85%) des circonstances volontaires d'exposition.

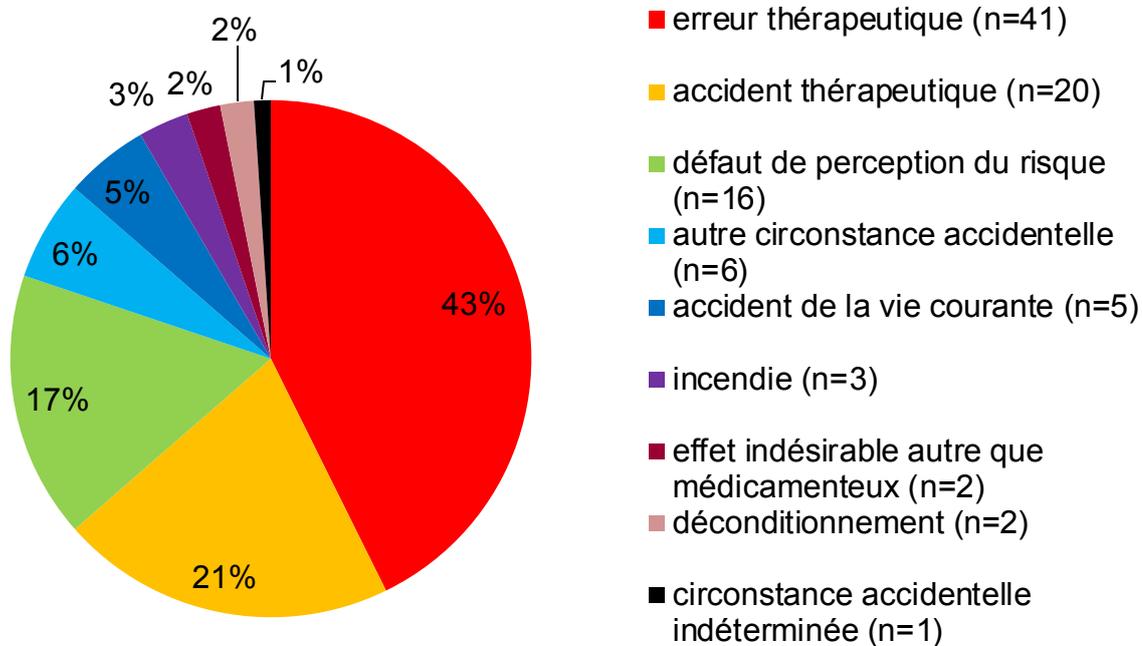


Figure 13 : Répartition des circonstances accidentelles des expositions au tramadol

Il est difficile d'interpréter ces résultats car les items du SICAP sont mal définis et non systématiquement codés par le médecin régulateur. Il semblerait que la cause principale des circonstances accidentelles soit une erreur ou un accident thérapeutique.

4.1.4 Médicaments

Parmi les 429 dossiers exposés au tramadol, nous avons retrouvé 449 spécialités contenant du tramadol. Il y a donc eu des expositions associant plusieurs spécialités pour un même dossier (figure14).

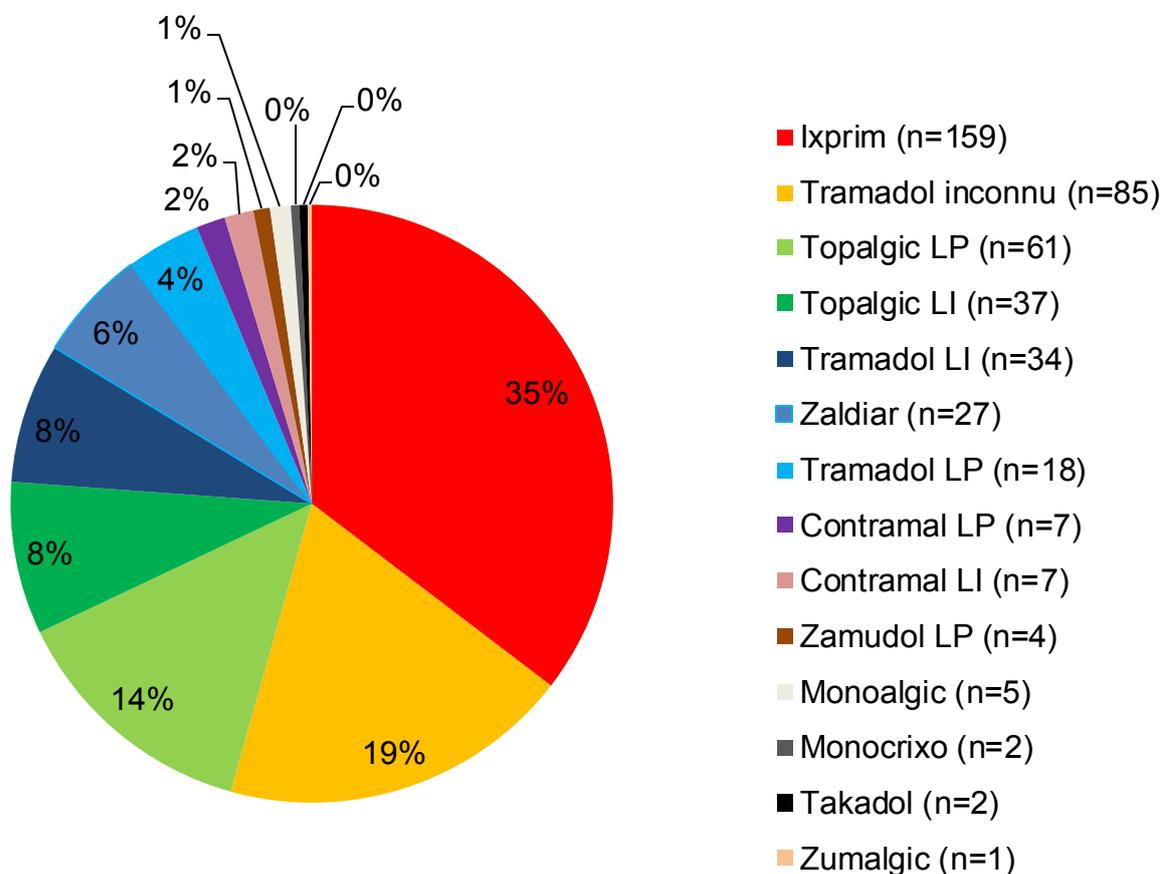


Figure 14 : Répartition des spécialités de tramadol dans la population étudiée

L'ixprim® est présent dans un tiers des expositions. En excluant les associations T+P, le Topalgic® est le plus représenté.

La répartition des formulations galéniques est présentée par la figure 15.

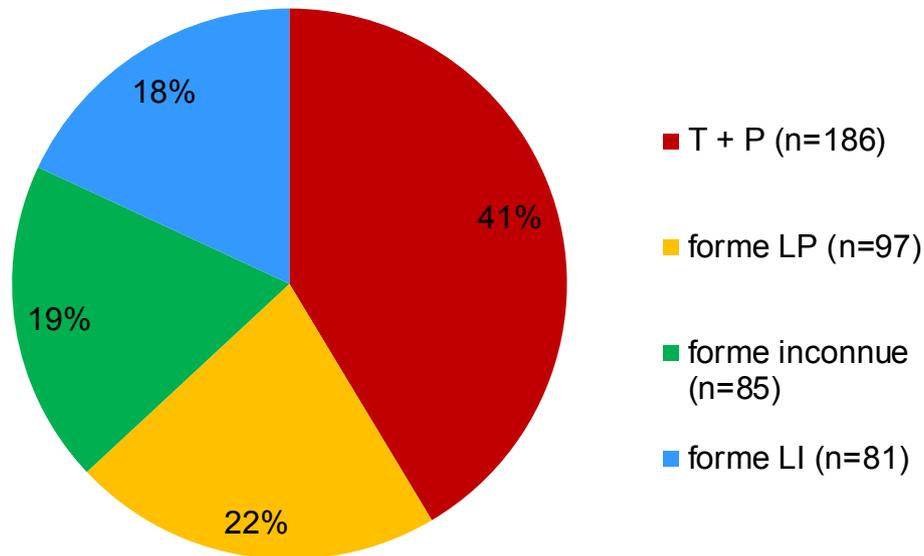


Figure 15 : Répartition des formulations galéniques en tramadol

Presque 50% des expositions au tramadol concernent une spécialité associant le T+P (Zaldiar[®], Ixprim[®]).

4.1.5 Les expositions

30% (n=127) des expositions sont des mono-expositions au tramadol. Au contraire, dans 70% (n=302) des cas, le tramadol est associé à un autre médicament.

Parmi les poly-expositions, il y a 21 expositions au DXP :

- 6 avec des génériques du DXP, dont un associé en plus à du Dialgirex[®],
- 12 avec le Diantalvic[®],
- 3 avec le Propofan[®].

Sur les 21 expositions, 7 dossiers sont postérieurs au retrait du DXP (1 mars 2011) ; dont 4 proviennent de la même personne physique. Il s'agit d'une femme de 49 ans, atteinte de fibromyalgie, avec pour antécédent de nombreuses tentatives d'autolyse. Nous pouvons donc considérer que seulement 4 cas sont exposés au DXP après son retrait (3 en 2011 et 1 en 2012). Le DXP est très peu retrouvé dans la population étudiée.

4.1.6 Dossiers supérieurs à la dose thérapeutique

Au sein de la population étudiée, 60,8% (n=261) des dossiers sont supérieurs à la dose thérapeutique (tableau X).

	Poly-exposition	Mono-exposition
Total	179	82

Tableau X : Dossiers supérieurs à la dose thérapeutique

Les surdosages concernent plus souvent des poly-expositions (68,8%) que des mono-expositions (31,2%). Ces résultats confirment les données publiées, les mono-intoxications au tramadol sont moins fréquentes que les poly-intoxications (71,78).

4.1.7 Dossiers supérieurs à la dose thérapeutique et symptomatiques

81,6% (n=213) des dossiers supérieurs à la dose thérapeutique sont symptomatiques (tableau XI).

	Poly-exposition	Mono-exposition
Total	150	63

Tableau XI : Dossiers supérieurs à la dose thérapeutique et symptomatiques

Parmi les dossiers poly-expositions, 83,8% des dossiers supérieurs à la dose thérapeutique sont symptomatiques. Concernant les mono-expositions, 76,8% des dossiers supérieurs à la dose thérapeutique sont symptomatiques. Lors d'un surdosage en tramadol, les cas asymptomatiques sont peu fréquents.

4.2 ETUDE DES POLY-INTOXICATIONS

La population étudiée est constituée de 179 dossiers supérieurs à la dose thérapeutique en tramadol. L'ensemble des résultats de l'étude des poly-intoxications est disponible (annexe 6 à 14). Nous avons choisi de ne pas tout détailler, puisque

l'objectif de ce travail repose sur les intoxications au tramadol. L'exposition à d'autres toxiques induit un biais car la gravité n'est plus exclusivement liée au tramadol.

Le sex-ratio des intoxications poly-médicamenteuses est de 2,1 femmes pour un homme (annexe 6). Il est légèrement supérieur à celui de la population étudiée (1,76). La majorité des poly-intoxications concerne la classe des 19 - 60 ans, la classe des 41 – 60 ans étant la plus représentée (annexe 7). L'âge moyen est de 37 ans sexe confondu ; avec 35 ans pour les hommes et 38 ans pour les femmes. Parallèlement à l'ensemble de la population étudiée, la majorité des spécialités incriminées sont des associations T+P (annexe 8 et 9).

4.2.1 Doses

La DSI en tramadol est inconnue dans 24 dossiers. Dans 23 dossiers, la dose est estimée (QSI) et 3 dossiers ont une dose pédiatrique. 4 dossiers sont exposés à la fois au T et T+P. En excluant les doses pédiatriques et les doses estimées, les doses moyennes ingérées sont regroupées dans le tableau XII.

Molécules	T (n=51)	T + P (n=82)
Dose moyenne par prise (mg)	1 883	632
Ecart-type (mg)	2 565	507
Médiane (mg)	1 000	600

Tableau XII : Doses supposées ingérées moyennes de tramadol dans le groupe poly-intoxication

Concernant le tramadol, l'écart type important (2 565 mg) indique une population très hétérogène. En excluant la valeur extrême (18 g de tramadol) car la symptomatologie (PSS 1) ne concorde pas avec la DSI, nous trouvons une moyenne de 1 561 mg avec un écart type de 1 144 mg. A l'inverse, en tenant compte des doses estimées, la moyenne est de 1 562 mg avec un écart type de 2 208 mg et une médiane de 1 000 mg. L'abaissement de la moyenne est cohérent, puisque nous avons estimé les doses avec le dosage le plus faible de la spécialité incriminée.

En tenant compte des posologies estimées et en enlevant la valeur extrême, la moyenne s'abaisse à 1 336 mg avec un écart type de 1 060 mg et une médiane de 1 000 mg.

La plupart des expositions concernent des posologies se situant dans l'intervalle allant de 1 000 à 2 000 mg (annexe 10).

Les posologies moyennes pédiatriques sont de 4,80 mg/kg par prise (la dose thérapeutique est de 2 mg/kg par prise).

Lors de surdosage en T+P, la DSI moyenne est de 632 mg, avec une répartition majoritaire dans l'intervalle 225 à 750 mg de tramadol (6 à 20 comprimés) (annexe 11).

Seul un enfant de 2 ans a été exposé à une spécialité associant le T+P. La DSI est de 23 mg/kg, sans symptôme constaté. Il est probable que la dose réellement absorbée soit plus faible.

4.2.2 Médicaments coadministrés

La liste complète des classes médicamenteuses associées au tramadol lors des intoxications est référencée en annexe 12. Alors que le tableau XIII présente les principales classes médicamenteuses associées.

Médicaments coadministrés :	Effectif (% de dossiers)
Anxiolytique	88 (49,2%)
Antalgique	61 (34,1%)
AINS	41 (22,9%)
Myorelaxant	30 (16,8%)
Antidépresseur	28 (15,6%)
Hypnotique	21 (11,7%)
Antibiotique	20 (11,2%)
Antiépileptique	19 (10,6%)
Neuroleptique	14 (7,8%)

Tableau XIII : Médicaments associés au groupe poly-intoxication

Au total, 397 médicaments sont associés au tramadol dans les 179 dossiers supérieurs à la dose thérapeutique. Les médicaments les plus souvent coadministrés sont les anxiolytiques (un dossier sur deux), avec notamment le bromazépam (Lexomil®), suivi des antalgiques et des AINS. C'est la répartition habituelle que l'on retrouve, avec une forte présence de médicaments à visée psychiatrique et neurologique (anxiolytique, antidépresseur, myorelaxant, hypnotique, neuroleptique, antiépileptique, thymorégulateur) et des médicaments à visée analgésique antipyrétique (antalgique, AINS).

4.2.3 Signes cliniques

La liste des signes cliniques est référencée en annexe 13. Les signes cliniques les plus fréquents se rapportent à l'appareil neurologique (31,9% de tous les signes) puis digestif (18,1%). Les signes cliniques les plus fréquents sont le coma (24,6% des dossiers poly-intoxications), la somnolence (24%), les vomissements (16,2%) et les douleurs digestives (12,3%).

4.2.4 Signes cliniques les plus graves

Les signes cliniques les plus graves correspondent aux signes donnant le score PSS le plus haut. Pour chaque dossier, nous avons isolé le ou les signes se rattachant au score PSS le plus élevé. La répartition par appareil des signes cliniques les plus graves est présentée dans la figure 16.

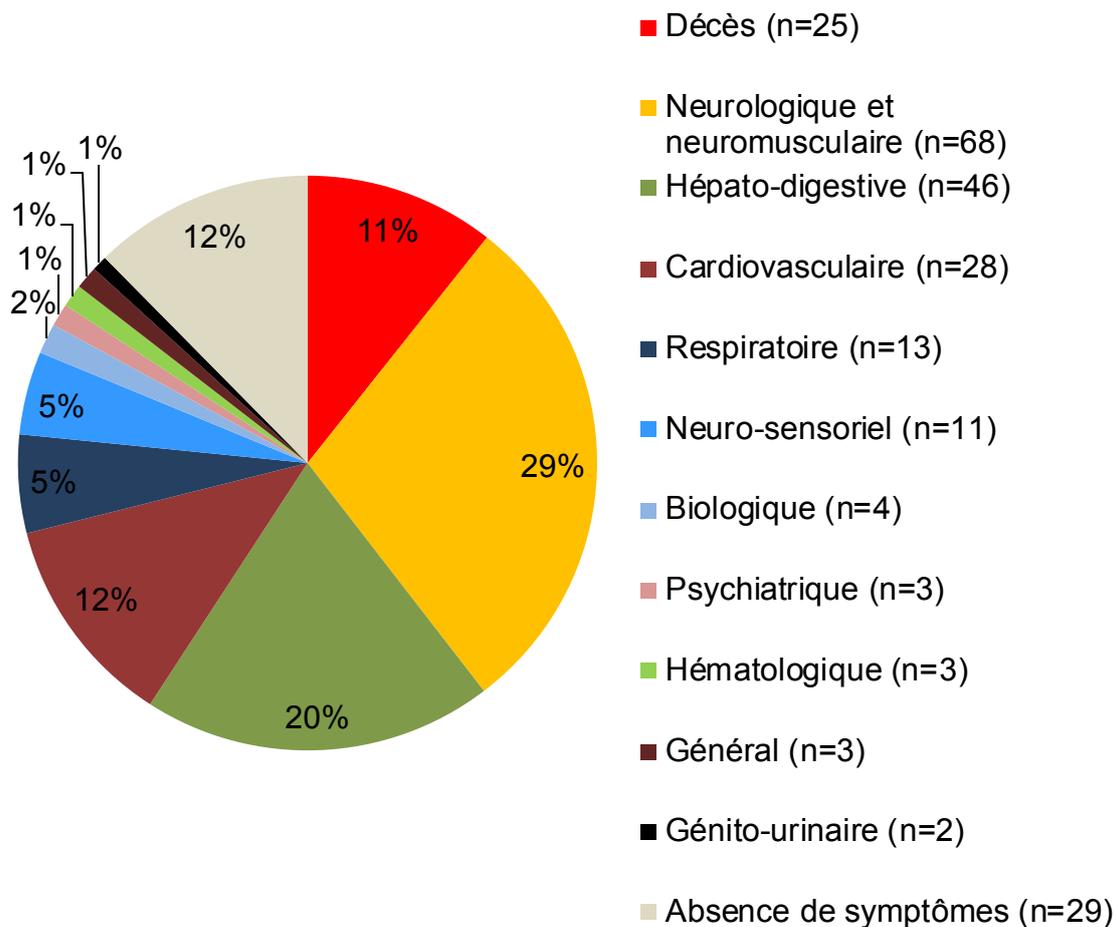


Figure 16 : Signes cliniques les plus graves présentés par le groupe poly-intoxication

25 décès sont enregistrés. Les signes cliniques les plus graves les plus fréquemment rencontrés sont d'origine neurologique, hépatodigestif et cardiovasculaire.

4.2.5 Score de gravité PSS

La répartition des scores de gravité d'intoxication (PSS) en fonction des années est représentée par la figure 17.

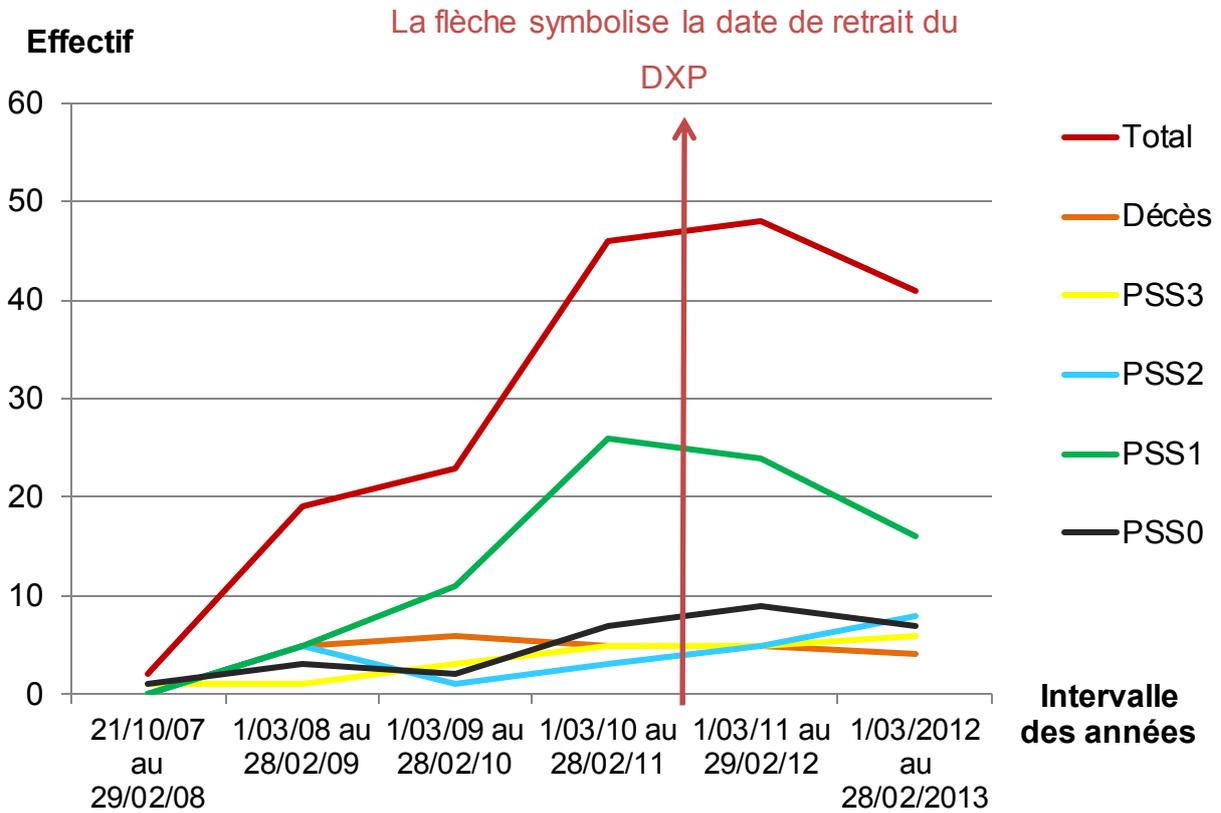


Figure 17 : Score d'intoxication du groupe poly-intoxication en fonction des années

On ne constate aucune augmentation du nombre de poly-intoxication depuis le retrait du DXP, le 1^{er} mars 2011.

La répartition des décès par date est rapportée dans le tableau XIV.

Années	21/10/07 au 29/02/08	1/03/08 au 28/02/09	1/03/09 au 27/02/10	1/03/10 au 24/02/11	1/03/11 au 29/02/12	1/03/2012 au 28/02/13	TOTAL
Expositions	10	43	69	94	109	104	429
Décès	0	5	6	5	5	4	25
Taux	0%	12%	9%	5%	5%	4%	6%

Tableau XIV : Décès chez les poly-intoxications rapportés aux nombres d'exposition

Depuis le retrait du DXP (le 1^{er} mars 2011) le taux de mortalité n'a pas augmenté. Concernant la prise en charge thérapeutique, les traitements effectués sont référencés en annexe 14.

4.2.6 Evolution

Nous nous sommes intéressés à l'évolution des dossiers graves. Les dossiers PSS 4 étant des décès, l'évolution des dossiers PSS 3 est résumée dans la figure 18.

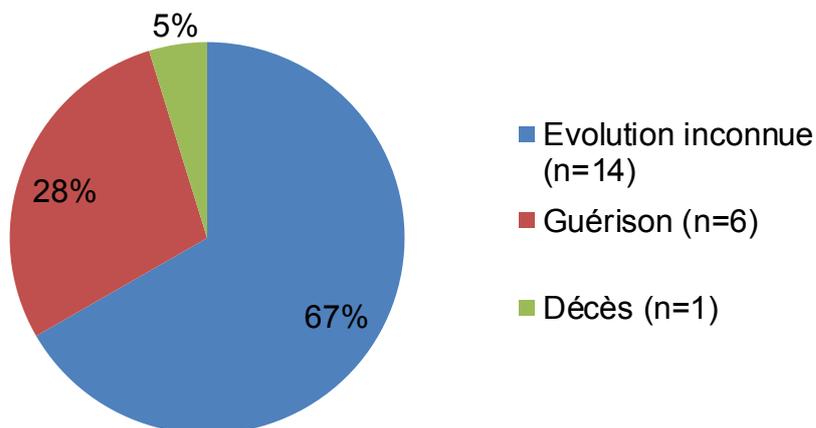


Figure 18 : Evolutions des suivis des poly-intoxications de score PSS 3

La majorité des dossiers ont une évolution inconnue. Une évolution a été fatale. Le décès rapporté par défaillance cardiaque concerne une femme de 53 ans après ingestion entre autre de tramadol (1,5 g), DXP (1,8 g) et paracétamol (40 g).

4.3 ETUDE DES MONO-INTOXICATIONS

La population étudiée est constituée de 82 dossiers supérieurs à la dose thérapeutique. La répartition des sexes dans le groupe mono-intoxication est présentée dans le tableau XV.

4.3.1 Sexe

	Total	Femme	Homme	Inconnu
21/10/07 au 29/02/08	4	2	2	0
1/03/08 au 28/02/09	7	3	4	0
1/03/09 au 28/02/10	18	13	5	0
1/03/10 au 28/02/11	8	4	4	0
1/03/11 au 29/02/12	26	11	14	1
1/03/12 au 28/02/13	19	13	6	0
Total	82	46	35	1

Tableau XV : Répartition des sexes dans le groupe mono-intoxication

Les surdosages concernent principalement les femmes (56% des cas d'intoxication). On trouve un sex-ratio de 1,3 femme pour un homme. Par comparaison avec le groupe des poly-intoxications, les femmes ont recours à un nombre plus important de médicaments que les hommes lors d'intoxication (2,1 femmes pour un homme).

4.3.2 Age

	Total	Homme	Femme
Age moyen (année)	29,9	26,4	32,6

Tableau XVI : Age moyen des mono-intoxications au tramadol

Nous retrouvons une moyenne d'âge de 30 ans, avec une médiane à 25 ans et un écart type de 19 ans. La moyenne d'âge est plus faible que dans le groupe des poly-intoxications (37 ans). L'histogramme des âges est représenté par la figure 19.

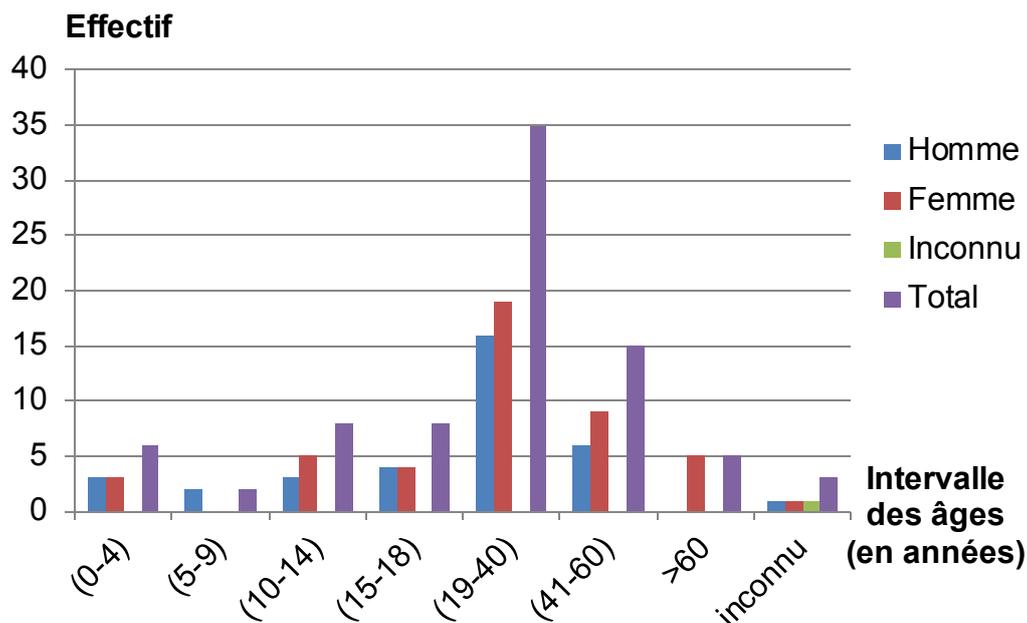


Figure 19 : Répartition des mono-intoxications selon les âges

La classe des 19 - 40 ans est la plus représentée. La classe des 41 - 60 ans est moins représentée que dans le groupe des poly-intoxications.

4.3.3 Médicaments

La répartition des spécialités contenant du tramadol dans le groupe mono-intoxication est présentée par la figure 20.

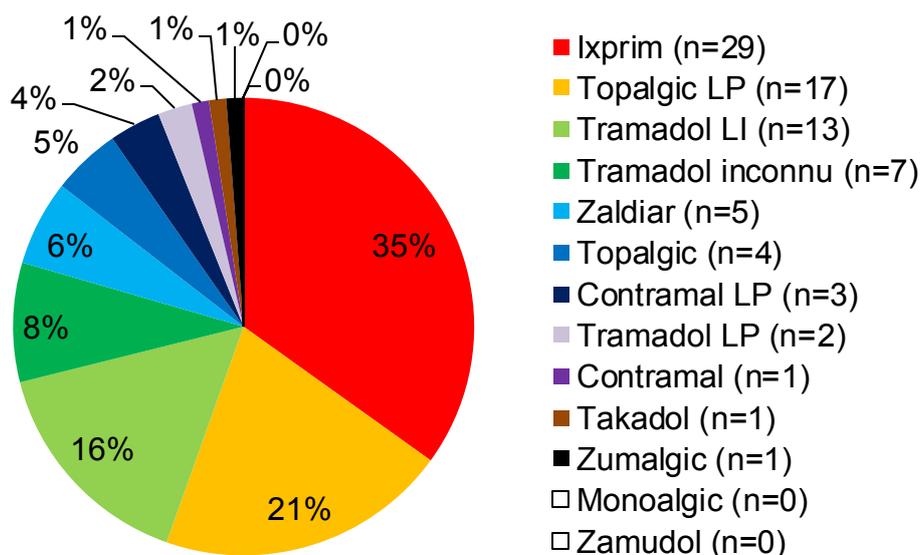


Figure 20 : Répartition des spécialités de tramadol dans le groupe mono-intoxication

La répartition des formulations galéniques dans le groupe mono-intoxication est représentée par la figure 21.

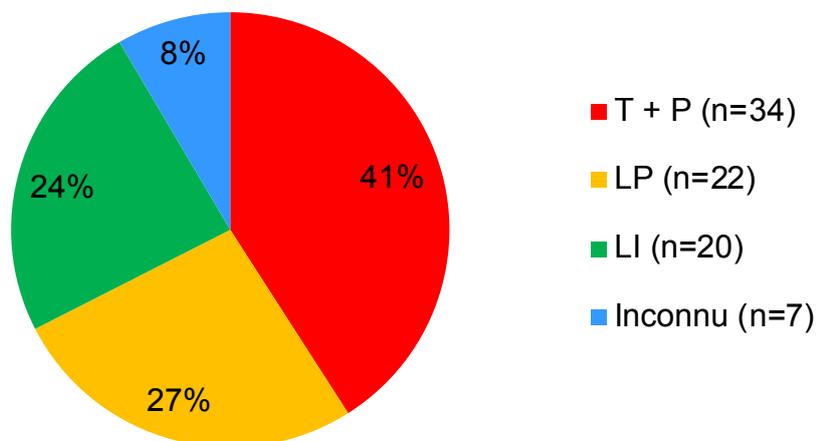


Figure 21 : Répartition des formulations galéniques en tramadol dans le groupe mono-intoxication

Presque la moitié des mono-expositions se font avec des formes T+P. Les formes à LP sont plus représentées dans le groupe mono-intoxication que poly-intoxication (27% contre 15%).

4.3.4 Doses

Concernant le tramadol, 4 dossiers ont une dose ingérée inconnue, 10 ont des doses estimées et 3 concernent des doses pédiatriques. Enfin 2 dossiers sont exposés à la fois au T et T+P. Pour les associations T+P, il y a 5 doses pédiatriques, dont une inconnue. En excluant les doses estimées et pédiatriques, les doses moyennes ingérées sont regroupées dans le tableau XVII.

	T (n=33)	T + P (n=29)
Dose moyenne par prise (mg)	1 562	738
Ecart-type (mg)	2 037	448
Médiane (mg)	1 000	750

Tableau XVII : Doses supposées ingérées moyennes de tramadol dans le groupe mono-intoxication

Pour le tramadol, la dose moyenne ingérée est de 1 562 mg, avec une médiane de 1 000 mg et un écart-type de 2 037 mg. L'écart-type très important montre une forte disparité au sein de la population étudiée. En enlevant la valeur extrême (12 000 mg) car la symptomatologie (PSS 1) ne concorde pas avec la DSI, l'écart-type est alors de 811 mg pour une dose moyenne de 1 236 mg et une médiane de 975 mg. En tenant compte des doses estimées, la moyenne s'abaisse à 1 430 mg de tramadol, avec un écart-type de 1 842 mg et une médiane de 950 (n=43). En excluant la valeur extrême des doses estimées, la moyenne est de 1 179 mg avec un écart-type de 828 mg et une médiane de 875.

La dose moyenne des doses pédiatriques est de 5,4 mg/kg pour le tramadol (n=3).

Pour le T+P, la dose moyenne ingérée est de 738 mg, avec une médiane à 750 mg et un écart-type de 462 mg.

La dose moyenne pédiatrique est de 6,2 mg/kg pour le T+P (n=4).

L'histogramme des doses de tramadol dans le groupe mono-intoxication est représenté par la figure 22. Il ne tient pas compte des posologies estimées et pédiatriques.

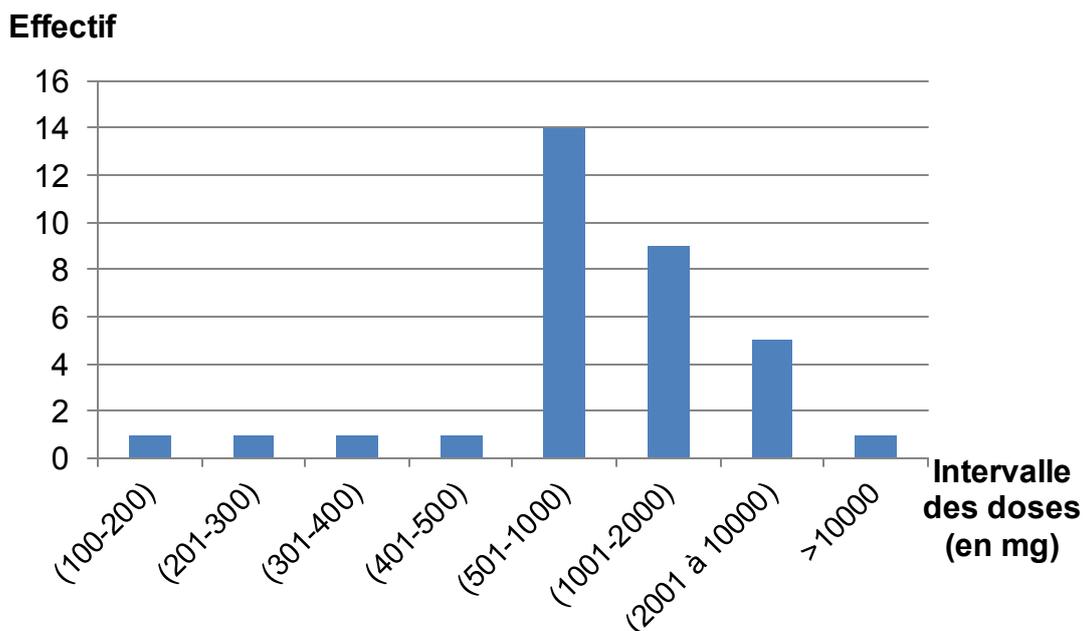


Figure 22 : Répartition des DSI de tramadol dans le groupe mono-intoxication

L'intervalle des DSI le plus représenté est entre 501 et 1000 mg de tramadol alors que dans le groupe des poly-intoxications, l'intervalle des doses 1 001 à 2 000 mg prédomine.

L'histogramme des doses de tramadol à partir des spécialités T+P du groupe mono-intoxication est représenté par la figure 23. Il ne tient pas compte des posologies pédiatriques.

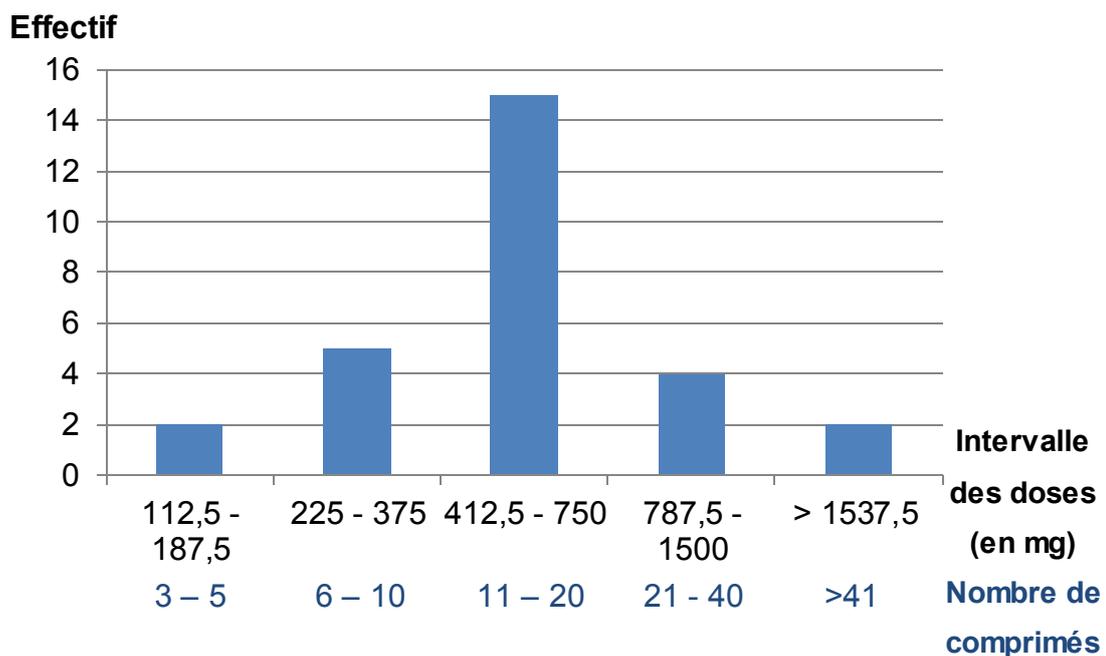


Figure 23 : Répartition des DSI de tramadol à partir de spécialités T+P, dans le groupe mono-intoxication

La médiane est de 750 mg, le groupe mono-intoxication consomme majoritairement une boîte de tramadol (20 comprimés). Dans le groupe poly-intoxication, la médiane est de 600 mg (16 comprimés).

4.3.5 Signes cliniques

La liste des signes cliniques présentés par le groupe mono-intoxication est référencée dans le tableau 18. Les décès et les dossiers asymptomatiques sont regroupés dans ce tableau.

Signes cliniques par appareil	Prévalence (n=82) (%)
Décès	5 (4,1% de tous les signes cliniques) 5 (6,1% de tous les dossiers)
Absence de symptômes	19 (15,5%) 19 (23,2%)
Hépto-Digestif :	34 (27,6%)
Vomissement	15 (18,3%)
Douleur digestive	10 (12,2%)
Nausée	8 (9,8%)
Pancréatite biologique	1 (1,2%)
Neurologique et neuromusculaire :	33 (25,2%)
Somnolence	16 (19,5%)
Convulsion	4 (4,9%)
< G 15	3 (3,7%)
Fasciculation	2 (2,4%)
Céphalée	2 (2,4%)
Agitation	1 (1,4%)
Syndrome pyramidal	1 (1,2%)
Syndrome extrapyramidal	1 (1,2%)
Ataxie, vertige	1 (1,2%)
Paresthésie	1 (1,2%)
Myalgie	1 (1,2%)
Cardiovasculaire :	17 (13,8%)
HTA	7 (8,5%)
Arythmie	3 (3,7%)
Tachycardie	2 (2,4%)
Infarctus	1 (1,2%)
Insuffisance cardiaque	1 (1,2%)
Souffle cardiaque	1 (1,2%)
Bradycardie	1 (1,2%)
Choc	1 (1,2%)

Respiratoire :	6 (4,9%)
Détresse respiratoire	3 (3,7%)
Pneumopathie d'inhalation	1 (1,2%)
OAP	1 (1,2%)
Bradypnée	1 (1,2%)
Neuro-sensoriel :	5 (4,1%)
Myosis	3 (3,7%)
Mydriase	2 (2,4%)
Général :	3 (2,4%)
Perte de connaissance brève, malaise	2 (2,4%)
Asthénie	1 (1,2%)
Psychique :	2 (1,6%)
Agressivité	1 (1,2%)
Désorientation temporospatiale	1 (1,2%)
Génito-urinaire :	1 (0,8%)
Dysurie	1 (1,2%)

Tableau XVIII : Signes cliniques présentés par le groupe mono-intoxication

< G 15 : score de Glasgow inférieur à 15. C'est un score allant de 3 à 15 qui évalue la gravité d'un coma allant de 3 (coma profond) à 15 (personne parfaitement consciente).

Les signes cliniques les plus fréquents se rapportent à l'appareil hépato-digestif (27,6% de tous les signes) puis neurologique et neuromusculaire (25,2%). Les signes cliniques les plus fréquents sont la somnolence (19,5% des dossiers), les vomissements (18,3%) et les douleurs digestives (12,2%). Les signes cliniques se rapprochent d'avantage d'une origine sérotoninergique qu'opioïdergique.

4.3.6 Signes cliniques les plus graves

Les signes cliniques les plus graves regroupés par appareil sont représentés par la figure 24.

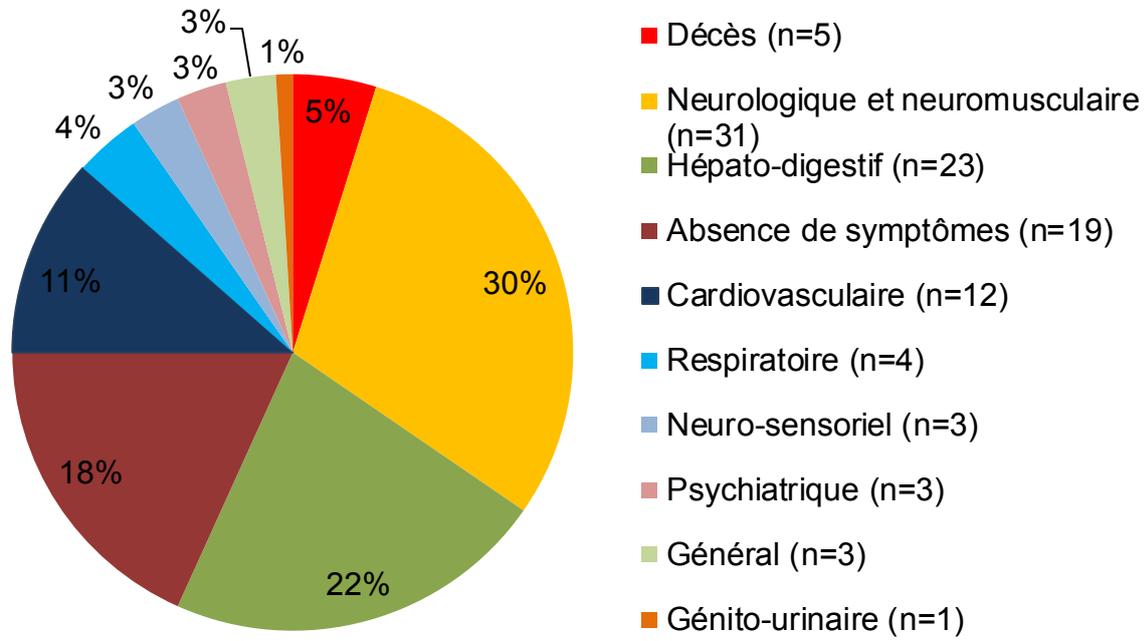


Figure 24 : Signes cliniques les plus graves présentés par le groupe mono-intoxication

Les signes cliniques les plus graves les plus fréquents sont neurologiques et neuromusculaires.

En recoupant les données « signes cliniques les plus graves » et « score PSS 3 », on remarque que la gravité du tramadol est essentiellement liée à son action cardiovasculaire et respiratoire. En effet, tous les dossiers (n=3) ont des symptômes de détresse respiratoire, œdème aigu du poumon, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique ou infarctus du myocarde. A noter que l'infarctus du myocarde n'a pas été imputé au tramadol mais au monoxyde de carbone.

4.3.7 Score de gravité PSS

La répartition des scores de gravité d'intoxication (PSS) en fonction des années est représentée par la figure 25.

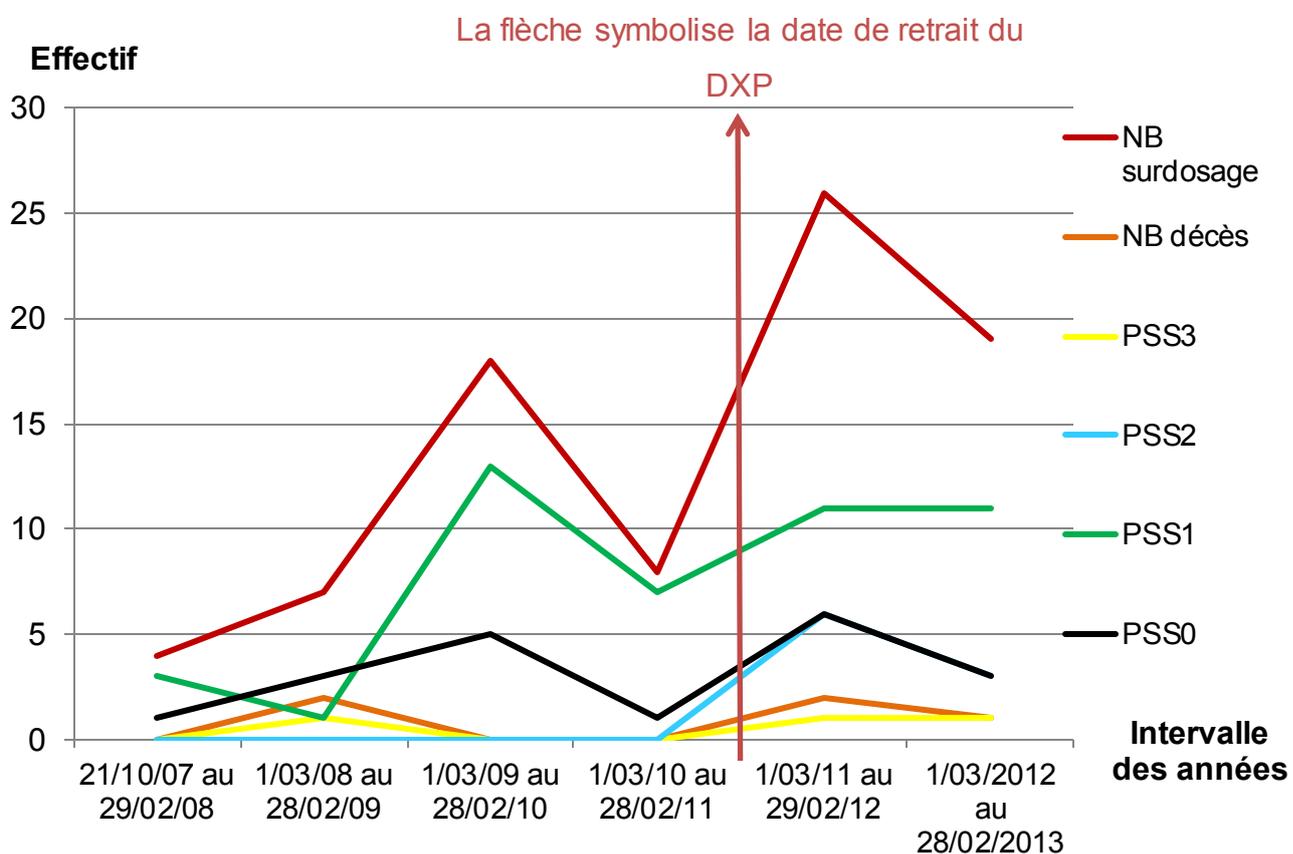


Figure 25 : Score d'intoxication du groupe mono-intoxication en fonction des années

A partir de la date du retrait du DXP (le 1^{er} mars 2011), on observe une augmentation du nombre de surdosage en tramadol ne se traduisant pas par une augmentation de cas graves (PSS 3, décès).

4.3.8 Traitements

Concernant la prise en charge thérapeutique, la liste des traitements effectués est disponible en annexe 15. Les antidotes du syndrome opioïdérique (naloxone) et du syndrome sérotoninergique (cyproheptadine) n'ont pas été administrés. Alors que, l'antidote des intoxications au paracétamol (N-acétylcystéine) est utilisé 10 fois

(12,2% des cas). L'usage d'anticonvulsivants est mentionné à 2 reprises (2,4% des cas). Concernant les moyens de décontamination, l'usage du charbon activé est mentionné 5 fois (6,1% des cas), le vomissement provoqué initial et lavage gastrique 1 fois chacun (1,2% des cas).

4.3.9 Evolution

L'évolution clinique des mono-intoxications de score de gravité PSS 1, 2 et 3 est représentée par la figure 26. Les 5 décès du groupe mono-intoxication sont antérieurs à la prise en charge par un professionnel de santé.

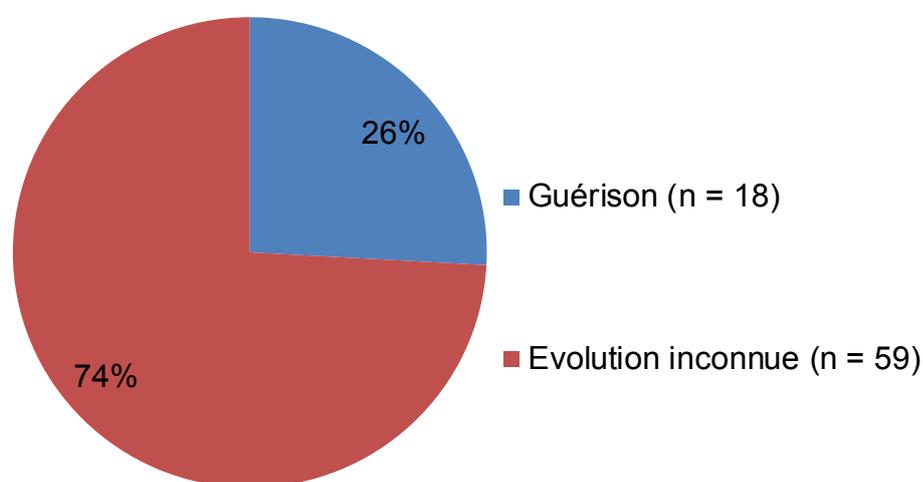


Figure 26 : Evolution des suivis du groupe mono-intoxication

Aucune évolution fatale n'est rapportée. 74% des dossiers ont une évolution inconnue. Cela s'explique par des difficultés de codage avec le logiciel SICAP. C'est un logiciel avec une ergonomie complexe, d'exécution lente et non compatible avec la rapidité nécessaire en RTU.

4.4 ETUDE COMPARATIVE DES CAS GRAVES AVANT ET APRES RETRAIT DU DXP

Dans cette partie nous vérifions les deux hypothèses de l'étude. Suite au retrait du DXP, nous nous attendons à une augmentation du nombre d'exposition et de dossiers supérieurs à la dose thérapeutique en tramadol. Enfin, il existe des intoxications graves au tramadol.

Les résultats de l'étude statistique des surdosages (tableaux XIX) et des cas graves (tableau XX et XXI) des mono-intoxications au tramadol sont présentés ci-dessous.

	Surdosages	Décès	PSS 3	PSS 2	PSS 1	PSS 0
Effectif avant retrait (41 mois)	37 (17,1%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	0 (0%)	24 (11,1%)	10 (4,6%)
Effectif après retrait (24 mois)	45 (21,2%)	3 (1,4%)	2 (0,9%)	9 (4,2%)	22 (10,3%)	9 (4,2%)
Total (65 mois)	82	5	3	9	46	19
p	0,352	0,684	0,622	0,002	0,916	0,975

Tableau XIX : Répartition des surdosages en tramadol avant et après retrait du DXP

Date avant retrait : octobre 2007 à février 2011

Effectif avant retrait = 216 expositions au tramadol

Date après retrait : mars 2011 à février 2013

Effectif après retrait = 213 expositions au tramadol

% rapporté en nombre d'expositions

p : p-value

Nous avons enregistré 216 expositions au tramadol avant le retrait du DXP et 213 expositions après le retrait. Les durées sont différentes pour les deux périodes étudiées. La période étudiée avant retrait est plus importante (41 mois) que celle après retrait (24 mois). Pour comparer ces chiffres, nous avons rapporté le nombre d'exposition par mois étudié. Nous retrouvons 5,3 expositions par mois avant retrait et 8,9 expositions par mois après retrait. Depuis le retrait du DXP, nous remarquons une augmentation de l'exposition au tramadol. Ces données sont confirmées par les chiffres de ventes en France (9). Cependant, nous n'avons pas pu rapporter le nombre d'exposition aux chiffres de vente avant et après retrait du DXP. Nous allons vérifier si parallèlement à l'augmentation des expositions en tramadol, les cas de surdosage (dossiers supérieurs à la dose thérapeutique) ont augmenté.

Nous comptons 1,9 surdosage par mois après retrait contre 0,9 surdosage par mois avant retrait. Il semble y avoir plus de surdosage en tramadol depuis le retrait du

DXP. Nous allons vérifier si cette augmentation est statistiquement significative ou biaisée par l'amélioration « de la prise en main » du logiciel SICAP, du nombre de dossiers rentrés hors RTU ou véritablement due à une augmentation de prescription et donc d'intoxication. Il n'y a pas de différence statistiquement significative avant et après le retrait du DXP en termes de nombre de dossiers supérieurs à la dose thérapeutique, de décès et de score de gravité PSS 0, 1 et 3 ($p > 0,05$). Nous trouvons une différence significative en faveur d'intoxication après le retrait du DXP pour les scores de gravité PSS 2, c'est-à-dire de gravité modérée ($p=0,002$) (tableau XIX).

	Avant retrait	Après retrait
Nb de cas graves	3	5
Nb de mono-intoxication	37	45
Fréquence	8,1%	11,1%

Tableau XX : Fréquence des cas graves avant et après retrait du DXP rapportée aux mono-intoxications

Un dossier grave correspond à un score PSS de niveau 3 ou 4. Nous remarquons une augmentation de la fréquence des cas graves des mono-intoxications depuis le retrait du DXP. Mais, selon le test exact de Fisher, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les cas graves avant et après retrait du DXP ($p=0,724$).

	Avant retrait	Après retrait
Nb de cas graves	3	5
Nb d'exposition	216	213
Taux	1,39%	2,35%

Tableau XXI : Fréquence des cas graves avant et après retrait du DXP rapportée aux expositions

De la même façon, nous avons rapporté les cas graves aux nombres d'exposition au tramadol. Selon le test exact de Fisher, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les cas graves avant et après retrait du DXP ($p=0,501$).

En conclusion, depuis le retrait du DXP, nos résultats montrent une augmentation non significative du nombre d'exposition et de dossiers supérieurs à la dose thérapeutique. Il existe des intoxications graves au tramadol mais leurs fréquences n'ont pas augmenté de manière significative.

4.5 ETUDE COMPARATIVE ENTRE LE GROUPE MONO-INTOXICATION ET POLY-INTOXICATION

Nous avons comparé les mono-intoxications au tramadol avec les poly-intoxications. Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les symptômes des mono et poly-intoxications.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les symptômes les plus graves entre les mono et poly-intoxications.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les scores de gravité PSS 0, 1, 2 et 4 des mono et poly-intoxications.

Nous avons noté une différence statistiquement significative pour les niveaux de gravité PSS 3 (sévère) en faveur des poly-intoxications ($p=0,039$) (annexe 16).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés concernant la prise en charge thérapeutique, sauf pour la surveillance médicale ($p=0,003$) (annexe 17). La naloxone est très peu utilisée, seulement dans le groupe des poly-intoxications (2,8%). Il est difficile de savoir si elle est utilisée comme test de valeur diagnostic ou comme traitement antidotique. Aucun rapport ne mentionne l'utilisation de la cyproheptadine pour le traitement du SS.

5. DISCUSSIONS ET LIMITES

Peu d'études traitent des mono-intoxications au tramadol car très souvent ce dernier est associé à d'autres toxiques (72). Notre étude comparative est la première à s'intéresser aux mono-intoxications en prenant en compte l'impact du retrait du DXP. Le DXP était commercialisé avec des associations fixes de paracétamol, nous avons inclus les associations de T+P. D'après les résultats de notre étude, le retrait du DXP n'a pas donné lieu à une augmentation du nombre d'intoxication grave au tramadol

($p=0,724$ et $0,501$). Néanmoins, il y a eu une augmentation statistiquement significative du nombre de cas de gravité modérée (PSS 2) ($p=0,002$).

Pendant notre étude, les critères PSS datant de 1998 ont évolué. En effet, une équipe française de toxicovigilance a réévalué les critères (annexe 4). Avec la révision des critères, des dossiers anciennement codés PSS 3 sont devenus PSS 2. Il faut donc prendre en compte les résultats avec prudence. Par exemple, les crises convulsives isolées ou rares sont codées PSS 1, les crises fréquentes non contrôlées sont codées PSS 2. Avec les anciens critères, les dossiers étaient codés respectivement PSS 2 et 3. Or, l'évaluation de certains symptômes comme les crises convulsives a parfois été difficile ; il n'est généralement pas précisé si la crise est unique, répétée, généralisée, spontanément résolutive ou répondant à des doses importantes d'anticonvulsivants. Nous avons donc codé toutes les crises convulsives PSS 2. 3 mono-intoxications et 2 poly-intoxications sont concernés (certains dossiers avec des crises convulsives sont imputés PSS 3 car un ou plusieurs symptômes plus graves que la crise convulsive sont présents dans le dossier). Ces données peuvent expliquer la différence significative concernant les PSS 2. Il est possible que nous ayons sous-estimé un PSS 3 ou surévalué un PSS 2.

Un dossier grave correspondant à un score PSS de niveau 3 ou 4. Les dossiers avec des convulsions ne sont pas inclus dans l'étude comparative des cas graves. Or, nous savons que l'une des manifestations de la toxicité du tramadol est la crise convulsive.

5.1 MEDICAMENTS

Pour obtenir notre liste de médicaments d'intérêts nous avons utilisé la banque nationale des produits et composition. Cette base n'a pas vocation d'exhaustivité, mais crée un agent à chaque fois que ce dernier est mis en cause dans une intoxication. Après analyse de la liste, toutes les spécialités à base de tramadol sont référencées sauf certaines marques de génériques. Les médicaments les plus impliqués sont les associations fixes de T+P (41% des mono-intoxications). Pour ces raisons, le traitement est souvent la NAC, l'antidote des intoxications au paracétamol. Cependant, aucun dossier grave n'est retrouvé avec les associations T+P. Le conditionnement réduit (20 comprimés) et le faible dosage en tramadol (37,5 mg par comprimé) limitent la gravité des intoxications. Lorsque la forme galénique

est renseignée, la gravité des mono-intoxications (PSS 3 et 4) est attribuée exclusivement aux formes à LP. Il est possible que la forme à LP soit un facteur de gravité.

5.2 SEXE

On retrouve majoritairement des femmes (63,5% des cas d'exposition), ce qui est conforme aux données publiées (65% des tentatives de suicides hospitalisées concernent des femmes (3)).

5.3 AGE

L'âge moyen de la population étudiée est de 37 ans avec une médiane de 36 ans. L'âge moyen des mono-intoxications est de 30 ans, avec une médiane à 25 ans. La classe des 19 – 40 ans est la plus représentée ce qui contraste avec les données nationales du CAPTV où la classe des 0 – 25 ans prédomine (135).

5.4 DOSES SUPPOSEES INGEREES

Les DSI sont en réalité très souvent déterminées en se référant aux doses manquantes dans les boîtes. Pour ces raisons, les DSI sont difficiles à connaître, et parfois impossible à renseigner dans les dossiers. Il est difficile d'affirmer dans ces conditions si une ingestion est certaine. De ce fait, des dossiers avec des DSI très importantes ont une clinique peu révélatrice de l'intoxication. Par exemple, deux femmes de 40 ans et 53 ans avec une DSI de 18 g et 12 g ont respectivement un myosis associé à une somnolence et une HTA discrète. La dose moyenne en tramadol a donc été calculée avec et sans ces deux valeurs extrêmes, ce qui a diminué l'écart type de notre population. De plus, lorsque la dose n'est pas renseignée nous avons estimé la quantité supposée ingérée (QSI) en tenant compte du dosage le plus faible existant pour la spécialité incriminée. Nous avons donc sous-estimé les DSI.

La dose la plus faible de tramadol donnant une crise convulsive est de 150 mg chez un enfant de 7 ans (7,5 mg/kg) et 750 mg chez un adulte. La dose la plus faible entraînant une bradypnée est de 600 mg chez un enfant de 12 ans. Toutefois, devant la difficulté d'avoir des DSI certaines, il est impossible d'établir des relations doses-effets. Ces relations peuvent être obtenues avec les concentrations sanguines, qui

sont des marqueurs fiables d'intoxication pour peu qu'elles soient faites au bon moment. Une collaboration avec les analystes serait appréciable dans ce contexte.

5.5 DOSAGES TOXICOLOGIQUES

Seulement 32 dosages toxicologiques sont renseignés, dont 8 concernant le groupe des mono-intoxications. Dans 90% des cas (n=29), les dosages sont *post mortem*. Il est donc impossible d'établir une relation concentration effet. La concentration mortelle de tramadol la plus faible retrouvée, est de 1190 ng/ml (concentration thérapeutique entre 100 à 300 ng/ml). Or une concentration de 1150 ng/ml chez une personne consommant habituellement du tramadol a été tolérée, avec seulement un état d'agitation de retrouvée.

Dans tous les cas, toute victime d'intoxication doit bénéficier de prélèvements (sang et urine) à titre conservatoire. Ces prélèvements ne seront pas systématiquement analysés. L'analyse dépendra de l'évolution du tableau clinique. Les prélèvements conservatoires doivent être conservés une semaine à 4°C. Ce type de prélèvement relève d'un contexte médico-légal (130).

Il serait intéressant d'établir une banque de données à partir de ces prélèvements. Elle pourrait être mise à disposition des praticiens pour estimer le devenir de l'intoxication en fonction des concentrations sanguines des toxiques. Bien évidemment, cela a un coût financier. Parallèlement aux dosages toxicologiques, la recherche d'un éventuel polymorphisme génétique du CYP2D6 revêt d'un intérêt important pour le tramadol. En effet, selon le phénotype présent, les taux de M1 varient de façon importante et conditionnent le devenir de l'intoxication.

5.6 POLYMORPHISME GENETIQUE

Bien qu'il n'y ait eu de recherche de polymorphisme génétique, un dossier a attiré notre attention. C'est le cas d'un enfant de 7 ans qui, après ingestion d'un comprimé de Contramal® LP 150, a développé des convulsions et une insuffisance cardiaque majeure avec une fraction d'éjection du ventricule gauche réduite à 20%. Par la suite il a présenté une détresse respiratoire laryngée et a été intubé. La radiographie pulmonaire a retrouvé un œdème aigu du poumon. Les dosages toxicologiques ont montré une concentration plasmatique de 1000 ng/ml pour le tramadol et 1500 ng/ml

pour le métabolite actif M1 et donc un rapport MR1 (tramadol/M1) de 0,67 compatible avec un phénotype « ultrarapide » du CYP2D6 (77).

La recherche de M1 est mentionnée dans seulement 16% des dosages toxicologiques (n=5) contrairement au métabolite inactif NDT, présents dans 69% des cas (n=22). NDT n'a que peu d'intérêt hormis de confirmer ou d'infirmer une intoxication au tramadol. En effet, la toxicité cardiaque du tramadol serait maximale au moment de la T_{max} de M1 (107).

5.7 SIGNES CLINIQUES

Concernant les mono-expositions, 76,8% des dossiers supérieurs à la dose thérapeutique sont symptomatiques. Par conséquent, lors d'un surdosage en tramadol les symptômes sont fréquents. Les signes cliniques les plus fréquents sont en rapport avec le système nerveux central, hépato digestif et cardiovasculaire. Ils sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature scientifique (59). Aucun cas ne présentait un tableau clinique complet de syndrome sérotoninergique.

Enfin une pancréatite biologique (lipasémie 10 fois supérieure à la normale) est retrouvée chez une femme avec une DSI de 38 comprimés T+P (1 425 mg de tramadol) et 12 comprimés de tramadol LP (1 200 mg). Les dérivés morphiniques peuvent entraîner un spasme du sphincter d'Oddi à l'origine d'une pancréatite médicamenteuse. Concernant le tramadol la pharmacovigilance française a récemment décrit 5 cas de pancréatite (9). Un article rapporte une hyperlipasémie secondaire à une hypoxémie et une acidose lactique par surdosage en tramadol (136). Ces données sont importantes car le tramadol est utilisé dans le traitement de la pancréatite.

5.8 SIGNES CLINIQUE LES PLUS GRAVES

Contrairement à une publication américaine (59), notre étude a montré que le tramadol semble avoir une toxicité cardiaque. En effet, 11% (n=12) des mono-intoxications au tramadol ont un signe clinique le plus grave d'origine cardiovasculaire.

Nous avons trouvé des troubles à l'ECG :

- une **hypertrophie ventriculaire gauche** avec **sus décalage ST** en V2-V4 après une prise de 30 comprimés d'Ixprim[®] chez un homme de 32 ans,

- un **infarctus du myocarde avec un décalage du segment ST sans miroir** après ingestion de 8 comprimés de tramadol de dosage inconnu chez un homme de 46 ans. Cependant, nous retrouvons une carboxyhémoglobine (HbCO) à 23,9% témoin d'une exposition importante au monoxyde de carbone. Aucun rapport dans la littérature scientifique ne fait état d'infarctus par tramadol, contrairement au monoxyde de carbone (137,138),
- un **sus décalage du segment ST** 2 mm en V1, 2, 3 avec miroir en V5, 6. Ce qui correspond à un **bloc de branche gauche**, après ingestion de 50 comprimés de tramadol de dosage inconnu chez une femme de 74 ans,
- un **bloc de branche droit incomplet** avec une prise de 50 comprimés de tramadol dosage inconnu, chez un garçon de 14 ans,
- une **bradycardie** à 50 battements par minute après ingestion de 150 mg de tramadol en une seule prise chez un homme de 38 ans.

Nous avons découvert un **angor de repos** déclenché par une prise de 20 comprimés d'Ixprim[®] chez un homme de 56 ans sous défibrillateur automatique implantable avec 2 antécédents d'infarctus du myocarde. L'angor de repos n'est pas rentré en compte dans l'étude des cas graves compte tenu des antécédents du patient. Néanmoins, le SS peut être associé à une ischémie coronarienne, comme l'ont démontré plusieurs rapports d'infarctus du myocarde (105).

Les troubles, retrouvés à l'ECG sont non spécifiques (bloc de branches, décalage du segment ST, bradycardie). Il n'y a pas d'ECG comparatif après intoxication, ni de dosage toxicologique. Il est donc difficile d'affirmer à partir de ces données que le tramadol a une toxicologie cardiaque, mais des doutes persistent.

Ils ont été confirmés avec le cas d'un enfant de 7 ans qui a développé une **insuffisance cardiaque majeure** par choc cardiogénique avec œdème aigu du poumon (OAP) et convulsions de 10 minutes cédant sous diazepam, après la prise d'un comprimé de Contramal[®] 150 LP. Les dosages toxicologiques confirment l'intoxication au tramadol. L'échographie cardiaque montre une normalisation de la fonction cardiaque en 48 heures. Une échographie de contrôle 6 mois plus tard confirme l'absence de séquelles. Ces données confirmeraient une toxicité cardiaque fonctionnelle du tramadol. De récentes publications scientifiques font état de troubles

à l'ECG, de sidérations du muscle myocardique, d'insuffisances cardiaques et même d'asystolies. Nous ne savons pas si des signes précurseurs à l'ECG existent. Il semble important de réaliser un ECG à l'admission hospitalière.

En plus de la toxicité cardiaque, les signes cliniques les plus graves du groupe mono-intoxication se rattachent à l'appareil pulmonaire (dépression respiratoire, œdème aigu du poumon). Concernant les troubles neurologiques, les comas se rencontrent plus lors de poly-intoxication (24,6% des dossiers) que lors de mono-intoxication (3,7% des dossiers). Les comas profonds (Glasgow 3) sont rapportés exclusivement dans le groupe des poly-intoxications.

5.9 SCORE DE GRAVITE PSS

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les scores PSS de niveau 0, 1 et 2 entre les groupes mono-intoxications et poly-expositions (annexe 16). Cependant, nous avons relevé une différence statistiquement significative pour les scores PSS de niveau 3 en faveur du groupe poly-intoxication ($p=0,039$) (annexe 16). Il est possible que le tramadol soit un facteur de risque de gravité ; d'autres observations étant nécessaires.

La gravité est évaluée lors du suivi du dossier, c'est-à-dire à postériori. Les dossiers sont évalués selon la révision des critères PSS. Ces critères sont utilisés aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Ils nécessitent un bilan médical initial qu'il est difficile d'obtenir en régulation téléphonique d'urgence. Ce score est obtenu de manière rétrospective et demande donc la réalisation du suivi du patient.

5.10 SUIVI DES DOSSIERS

Le suivi des dossiers est difficile à réaliser. Les comptes rendus d'hospitalisation ne sont pas toujours disponibles et peuvent être archivés et non accessibles. Lorsque les patients restent à leur domicile, il n'ait pas toujours possible d'avoir un suivi téléphonique. De plus, le logiciel SICAP n'est pas compatible avec la rapidité que nécessite l'urgence toxicologique. Pour toutes ces raisons, 67% et 74% des dossiers de poly-intoxication et de mono-intoxication ont une évolution inconnue de codifiée. Cependant, le suivi est plus important dans les faits. En effet le CAPTV propose une stratégie thérapeutique qui est codifié dans le logiciel SICAP. Lors du suivi, le

traitement réellement réalisé est codifié séparément. Il s'avère que 59% des dossiers ont un traitement réalisé de codifié. Le taux de suivi est minoré, puisque la connaissance d'une prise en charge thérapeutique est plus importante que le taux de suivi.

5.11 PRISE EN CHARGE

Les informations sur les traitements administrés ne sont pas pertinentes pour être analysées. En effet, le moment de la prise en charge par rapport à l'intoxication n'est pas toujours renseigné. Les conseils préconisés par le CAP ne sont pas toujours suivis. Les items de codage du logiciel SICAP ne sont pas adaptés à la médecine d'urgence car il s'agit à la base d'un logiciel de vigilance sanitaire.

Néanmoins, il est intéressant de souligner que la naloxone n'est pas utilisée lors d'une mono-intoxication au tramadol. Les risques de potentialisation de crises convulsives et de syndrome de sevrage donnent raison de son utilisation clinique. De plus, son emploi exclusif dans le groupe des poly-intoxications ne permet pas d'écarter l'hypothèse qu'elle soit utilisée comme test de valeur diagnostic. Au contraire, l'utilisation répandue du NAC témoigne d'une co-intoxication fréquente au paracétamol avec les associations T+P.

6. BIAIS

6.1 BIAIS DE RECRUTEMENT

Notre étude présente principalement un biais de recrutement (ou de sélection).

Premièrement, il n'y a pas obligation de déclaration des intoxications au CAPTV contrairement aux effets indésirables via le système de pharmacovigilance. Le CAPTV n'est pas exhaustif des intoxications au tramadol en Aquitaine. Les intoxications recensées par le CAPTV ne sont donc pas représentatives des intoxications nationales. La gravité des dossiers issus du CAPTV est surestimée par rapport à la population nationale. En effet, beaucoup de dossiers du CAPTV viennent des hôpitaux avec une gravité avérée. La majorité des dossiers PSS 4 proviennent des laboratoires toxicologiques et médico-légaux.

Deuxièmement, nous n'avons pas tenu compte des autres toxiques administrés, sauf si l'examen clinique est en rapport direct avec le toxique incriminé. Par exemple, les

ulcérations œsophagiennes lors d'ingestion d'eau de javel n'ont pas été imputées au tramadol. Nous avons 16 dossiers (19,5%) mentionnant une exposition à un autre toxique non médicamenteux parmi les dossiers mono-intoxications. Parfois, au sein d'un même dossier plusieurs toxiques non médicamenteux sont présents (tableau XXII).

Toxiques	Nombres de dossiers :
Alcool	15
Cannabis	1
Monoxyde de carbone	2
Cocaïne	1
Javel	1
Nicotine	1
Total	21

Tableau XXII : Liste des toxiques non médicamenteux dans le groupe mono-intoxication

Bien que l'alcool puisse potentialiser le risque de toxicité du tramadol, nous avons inclus ces dossiers dans l'étude des cas graves. En effet, il est probable que toutes imprégnations alcooliques ne soient pas mentionnées dans le dossier clinique. Il en est de même pour les autres toxiques.

En écartant les dossiers exposés à des toxiques non médicamenteux, nous remarquons que les dossiers graves (n=5) du groupe mono-intoxication concernent essentiellement les formes à LP, lorsque la forme est renseignée. Les enfants en bas âges (n=2) et les adolescents (n=2) seraient la population vulnérable. En effet, nous rapportons le décès d'un bébé de 15 mois et d'un enfant de 16 ans après ingestion de tramadol.

6.2 BIAIS DE CONFUSION

Depuis juin 2009, les prescripteurs français ne pouvaient uniquement poursuivre les traitements en cours à base de DXP, sans pouvoir en initier de nouveaux (139). Par anticipation, les prescripteurs ont pu reporter leur prescription avant la date du retrait

du DXP. Il est possible que les intoxications au tramadol aient augmenté bien avant la date de retrait du DXP. A l'inverse, le DXP a pu être stocké dans l'armoire à pharmacie retardant l'instauration du traitement par le tramadol et donc de possibles intoxications. Il aurait fallu suivre en parallèle le nombre d'intoxication au DXP pour analyser à partir de quand la décroissance du nombre d'intoxication s'est opérée. D'après les données de remboursement de l'assurance maladie, la diminution de la consommation du DXP a commencé en 2009 (56).

6.3 BIAIS DE CLASSEMENT

Il a été difficile de coder la gravité de chaque dossier. Premièrement le contenu des dossiers n'est pas exhaustif. Deuxièmement les critères PSS ont évolué et il n'est pas exclu dans l'avenir une révision de ces critères. Un groupe de travail existe au niveau du comité de coordination de toxicovigilance français qui propose une révision de ce PSS. Cette révision n'est pas encore validée au moment de la réalisation de ce travail de thèse. Néanmoins, dans le but de pouvoir établir précisément un score de gravité plus pertinent, nous avons utilisé ce PSS révisé. En effet, les anciens critères PSS sont peu descriptifs ; par conséquent le codage manque d'objectivité. Tous les signes cliniques n'étaient pas répertoriés, de ce fait des dossiers symptomatiques étaient codés à tort PSS 0 (asymptomatique).

Avec les nouveaux critères, les scores de gravité des dossiers ont évolué. Par exemple, l'apnée brève (sans être définie) était codée PSS 2 sous ancien critère ; c'est un PSS 3 avec les nouveaux critères. De même l'hypertension artérielle était codée PSS 1 ou 2 sans chiffre à l'appui ; maintenant le score de gravité va de 1 à 3. Il est possible que nous ayons mal interprété des critères PSS, avec pour conséquence des dossiers de gravité sur ou sous-évaluée.

Conclusion

La consommation du tramadol a augmenté ces dernières années avec la description de nouveaux effets indésirables tels que l'hypoglycémie, l'hyponatrémie et dernièrement la pancréatite (9).

Le tramadol est un toxique fonctionnel via son action sérotoninergique, noradrénergique et opioïdérique. Les effets monoaminergiques sont prédominants, mais des dépressions neurologiques et respiratoires restent possibles en raison de la composante opioïdérique. Les crises convulsives sont bien décrites ce qui limite l'utilisation de la naloxone. Au contraire, avec la commercialisation de spécialités associant le tramadol et le paracétamol, l'utilisation de la N-acétylcystéine s'est répandue.

Les résultats de notre étude semblent rassurants. Depuis le retrait du DXP, l'augmentation du nombre de surdosage en tramadol ne s'est pas traduite par une élévation significative du nombre d'intoxication grave. Nous avons montré que la gravité des intoxications est statistiquement plus importante lorsque le tramadol est associé à un autre toxique. Il n'en demeure pas moins que 76,8% des surdosages en tramadol sont symptomatiques. Des dossiers graves existent notamment chez les enfants exposés accidentellement avec des formes libération prolongée.

La toxicité cardiovasculaire retrouvée dans notre étude vient confirmer les résultats des dernières publications scientifiques. Devant le risque de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance cardiaque ou d'asystolie, l'ECG d'admission s'impose. Le métabolite principal M1, 200 fois plus actif que la molécule mère, pourrait jouer un rôle dans cette toxicité. Son taux de formation est en étroite relation avec le polymorphisme génétique très répandu du CYP2D6. Le dosage toxicologique du tramadol doit être associé à celui de M1.

Dans l'avenir, en plus de contribuer à l'individualisation du traitement médicamenteux, des tests pharmacogénétiques pourraient prévenir le risque

d'intoxication médicamenteuse volontaire. Les prescriptions de tramadol pourraient ainsi être limitées chez les « métaboliseurs ultrarapides » du CYP2D6.

Références bibliographiques

1. Chevret L. Intoxications graves : prise en charge en réanimation pédiatrique. Arch Pédiatrie. 2004 Jun;11(6):680–2.
2. Aouba A, Péquinot F, Camelin L, Laurent F, Jouglà E. La mortalité par suicide en France en 2006. 2009;(702):1-8.
3. Chan-Chee C, Jezewski-Serra D. Hospitalisations pour tentatives de suicide entre 2004 et 2007 en France métropolitaine. Analyse du PMSI-MCO [Internet]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-47-48-2011>
4. Hawton K, Townsend E, Deeks J, Appleby L, Gunnell D, Bennewith O, et al. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. BMJ. 2001 May 19;322(7296):1203.
5. Bannwarth B, Richez C. Controverse sur le dextropropoxyphène. Rev Rhum. 2009 juillet;76(7):599–601.
6. Osterloh G, Friderichs E, Felgenhauer F, Günzler WA, Henmi Z, Kitano T, et al. [General pharmacological studies on tramadol, a potent analgetic agent (author's transl)]. Arzneimittelforschung. 1978;28(1a):135–51.
7. WHO. Thirty-fourth meeting of the Expert Committee on Drug Dependence [Internet]. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/34thecddmeet/en/
8. PriCara, Ortho-McNei. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05n-0479-c000005-vol1.pdf>
9. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc J-L, le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France. Thérapie. 2013 Jun 18;68(2):77–84.
10. Boumendjel A, Sotoing Taiwe G, Ngo Bum E, Chabrol T, Beney C, Sinniger V, et al. Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant. Angew Chem Int Ed. 2013 Nov 4;52(45):11780–4.
11. Schmidt M. *Sarcocephalus latifolius* [Internet]. 2004. Available from: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c2/Sarcocephalus_latifolius_MS_0970.jpg
12. Küçük A, Kadioğlu Y. Determination of tramadol hydrochloride in ampoule dosage forms by using UV spectrophotometric and HPLC-DAD methods in methanol and water media. Il Farm. 2005 Feb;60(2):163–9.

13. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Jan;260(1):275–85.
14. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs.* 2000 Jul;60(1):139–76.
15. ANSM. RCP Contramal LP [Internet]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65657321&typedoc=R&ref=R0228726.htm>
16. ANSM. RCP Monotramal [Internet]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66406208&typedoc=R&ref=R0231258.htm>
17. ANSM. RCP Monocrixo [Internet]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67000580&typedoc=R&ref=R0201684.htm>
18. ANSM. RCP tramadol 50 mg [Internet]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69521824&typedoc=R&ref=R0236173.htm>
19. Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2000 Jul 18;362(2):116–21.
20. Ardakani YH, Mehvar R, Foroumadi A, Rouini M-R. Enantioselective determination of tramadol and its main phase I metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B.* 2008 Mar 15;864(1-2):109–15.
21. B V Murthy KSP. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *Br J Anaesth.* 2000;84(3):346–9.
22. Frink MC, Hennies HH, Englberger W, Haurand M, Wilffert B. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung.* 1996 Nov;46(11):1029–36.
23. Lee CR, 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 Aug;46(2):313–40.
24. Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E, et al. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol.* 2002;445(3):179–85.
25. Bloms-Funke P, Dremencov E, Cremers TIFH, Tzschentke TM. Tramadol increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline as measured by in vivo microdialysis in the ventral hippocampus of freely-moving rats. *Neurosci Lett.* 2011 Mar;490(3):191–5.

26. Fields HL, Basbaum AI, Clanton CH, Anderson SD. Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Res.* 1977 May 13;126(3):441–53.
27. Ginies P. Atlas de la douleur imagée à la prescription commentée. *Len Médical.* Paris; 1999.
28. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth.* 1997 Sep;79(3):352–6.
29. Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. *Eur J Pharmacol.* 1992 Nov 24;224(1):83–8.
30. Andurkar SV, Gendler L, Gulati A. Tramadol antinociception is potentiated by clonidine through α_2 -adrenergic and I_2 -imidazoline but not by endothelin ET(A) receptors in mice. *Eur J Pharmacol.* 2012 May 15;683(1-3):109–15.
31. Vilardaga J-P, Nikolaev VO, Lorenz K, Ferrandon S, Zhuang Z, Lohse MJ. Conformational cross-talk between α_2 -adrenergic and mu-opioid receptors controls cell signaling. *Nat Chem Biol.* 2008 Feb;4(2):126–31.
32. Jesse CR, Wilhelm EA, Bortolatto CF, Nogueira CW. Evidence for the involvement of the noradrenergic system, dopaminergic and imidazoline receptors in the antidepressant-like effect of tramadol in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010 May;95(3):344–50.
33. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Inan SY, Siwanowicz J, Dziejzicka-Wasylewska M. Effects of tramadol on α_2 -adrenergic receptors in the rat brain. *Brain Res.* 2004 Aug;1016(2):263–7.
34. Eassa BI, El-Shazly MA. Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl.* 2013 Jan;15(1):138–42.
35. Al-Haideri YAA. Comparison of local anesthetic efficacy of tramadol hydrochloride (with adrenaline) versus plain tramadol hydrochloride in the extraction of upper molar teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;71(12):2035–8.
36. Zarghami M, Masoum B, Shiran M-R. Tramadol versus methadone for treatment of opiate withdrawal: a double-blind, randomized, clinical trial. *J Addict Dis.* 2012;31(2):112–7.
37. Comité central de lutte contre la douleur. Livret douleur [Internet]. 2011. Available from: <http://www.institut-upsa-douleur.org/Protected/UserFiles/IgwsIudV5/Resources/Document/Guides/institut-upsa-douleur-livret-douleur-interne-janvier-2011.pdf>

38. Kampe S, Wolter K, Warm M, Dagtekin O, Shaheen S, Landwehr S. Clinical equivalence of controlled-release oxycodone 20 mg and controlled-release tramadol 200 mg after surgery for breast cancer. *Pharmacology*. 2009;84(5):276–81.
39. Lin F-S, Lin W-Y, Lai C-H, Chen C-Y, Lin C-P, Lin T-F, et al. Analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and propoxyphene/acetaminophen for relief of postoperative wound pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012 Jun;50(2):49–53.
40. Pandit MK, Godhi S, Lall AB. Preoperative Intravenous Tramadol Versus Diclofenac for Preventing Postoperative Pain After Third Molar Surgery: A Comparative Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011 Jun 21;10(4):306–9.
41. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, Wade J, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag J Can Pain Soc J Société Can Pour Trait Douleur*. 2008 Apr;13(2):103–10.
42. Houmes R-JM, 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;74(4):510–4.
43. Gritti G, Verri M, Launo C, Palermo S, Novelli GP, Casali R, et al. Multicenter trial comparing tramadol and morphine for pain after abdominal surgery. *Drugs Exp Clin Res*. 1998;24(1):9–16.
44. Rüd U, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. [Postoperative analgesia with tramadol. Continuous infusion versus repetitive bolus administration]. *Anaesthesist*. 1994 May;43(5):316–21.
45. Hartjen K, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. [Preventive pain therapy. Preventive tramadol infusion versus bolus application in the early postoperative phase]. *Anaesthesist*. 1996 Jun;45(6):538–44.
46. Product Information: ULTRAM oral tablet. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc, Raritan, NJ, 2008. [Internet]. Available from: <http://www.janssenpharmaceuticalsinc.com/assets/ultram.pdf>
47. Malonne H, Coffiner M, Fontaine D, Sonet B, Sereno A, Peretz A, et al. Long-term tolerability of tramadol LP, a new once-daily formulation, in patients with osteoarthritis or low back pain. *J Clin Pharm Ther*. 2005 Apr;30(2):113–20.
48. Jonville-Bera A-P, Marie A, Magba D, Gedon E, Autret-Leca E. [Tramadol-induced hypoglycemia in a diabetic patient]. *Thérapie*. 2010 Oct;65(5):499–500.
49. Taugourdeau S, Chiche L, Rouby F, Default A, Boyer M, Castellan D, et al. [Severe hypoglycemia induced by tramadol: two new cases of an unlisted side effect]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2011 Nov;32(11):703–5.

50. Le Berre J-P, Desramé J, Lecoules S, Coutant G, Béchade D, Algayres J-P. [Hyponatremia due to tramadol]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*. 2007 Dec;28(12):888–9.
51. Lota AS, Dubrey SW, Wills P. Profound hyponatraemia following a tramadol overdose. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2012 Apr;105(4):397–8.
52. Sarret D, Le Berre J-P, Zemraoui N. Tramadol-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008 Nov;52(5):1026; author reply 1027.
53. Udy A, Deacy N, Barnes D, Sigston P. Tramadol-induced hyponatraemia following unicompartmental knee replacement surgery. *Anaesthesia*. 2005 Aug;60(8):814–6.
54. Ha S, Se G, D V, Be B, Dr R, Mm S, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996 Dec;35(4):361–4.
55. Tramadol, l'antidouleur dans la ligne de mire de l'Afssaps [Internet]. Futura-Sciences. Available from: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-tramadol-antidouleur-ligne-mire-afssaps-36269/>
56. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes - tramadol [Internet]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/846ae6e6ff242dba4d856b106265ba09.pdf
57. Hagelberg NM, Saarikoski T, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Turpeinen M, et al. Ticlopidine inhibits both O-demethylation and renal clearance of tramadol, increasing the exposure to it, but itraconazole has no marked effect on the ticlopidine-tramadol interaction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;69(4):867–75.
58. Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart J-F, Garat A, Broly F, et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Jun 21;67(8):855–8.
59. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM, et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(4):361–4.
60. Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1039–44.
61. Tobias JD. Seizure after overdose of tramadol. *South Med J*. 1997 Aug;90(8):826–7.
62. Musshoff F, Madea B. Fatality due to ingestion of tramadol alone. *Forensic Sci Int*. 2001;116(2):197–9.
63. Uges D. The International Association of Forensic Toxicologists therapeutic and toxic drug concentrations list [Internet]. Available from: www.tiaft.org

64. Clarot F, Goullé J., Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int.* 2003 Jun;134(1):57–61.
65. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett.* 1998;95(1):63–71.
66. Loughrey MB, Loughrey CM, Johnston S, O'Rourke D. Fatal hepatic failure following accidental tramadol overdose. *Forensic Sci Int.* 2003 Jul;134(2-3):232–3.
67. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG. Fatal intoxication due to tramadol alone. *Forensic Sci Int.* 2008 Feb;175(1):79–82.
68. Hignite C, Azarnoff DL. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci.* 1977 Jan 15;20(2):337–41.
69. Bergheim M, Gieré R, Kümmerer K. Biodegradability and ecotoxicity of tramadol, ranitidine, and their photoderivatives in the aquatic environment. *Environ Sci Pollut Res.* 2011 Jun 17;19(1):72–85.
70. Boyer EW. Management of Opioid Analgesic Overdose. *N Engl J Med.* 2012 Jul 12;367(2):146–55.
71. Moore KA, Cina SJ, Jones R, Selby DM, Levine B, Smith ML. Tissue distribution of tramadol and metabolites in an overdose fatality. *Am J Forensic Med Pathol.* 1999 Mar;20(1):98–100.
72. De Backer B, Renardy F, Denooz R, Charlier C. Quantification in postmortem blood and identification in urine of tramadol and its two main metabolites in two cases of lethal tramadol intoxication. *J Anal Toxicol.* 2010;34(9):599–604.
73. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet.* 1989 Dec;45(6):889–904.
74. Bertilsson L, Dahl M-L, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(2):111–22.
75. Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012 Aug;73.
76. Daly AK, Brockmüller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez FJ, et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics.* 1996 Jun;6(3):193–201.
77. Levo A, Koski A, Ojanperä I, Vuori E, Sajantila A. Post-mortem SNP analysis of CYP2D6 gene reveals correlation between genotype and opioid drug (tramadol) metabolite ratios in blood. *Forensic Sci Int.* 2003 Jul;135(1):9–15.

78. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: A review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med.* 2014 Mar;23:32–6.
79. Hachelaf M, Capellier G, Danel V. Les toxidromes. *Réanimation.* 2006 Oct;15(5):364–9.
80. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M. and Moore, P. K. (2003a). Other peripheral mediators : 5-hydroxytryptamine and purines. In *Pharmacology, Fifth Edition* 2003.
81. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Apr;71(4):533–54.
82. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-HT)(2A) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res.* 2001 Jan 26;890(1):23–31.
83. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jul;79(4):201–9.
84. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry.* 2006 Jun 1;59(11):1046–51.
85. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003 Aug 18;96(9):635–42.
86. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991 Jun;148(6):705–13.
87. Bédry R, Sudre E. Le syndrome sérotoninergique. *Prat En Anesth Réanimation.* 2009 Sep;13(4):278–82.
88. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1112–20.
89. Boostani R, Derakhshan S. Tramadol induced seizure: A 3-year study. *Casp J Intern Med.* 2012;3(3):484.
90. Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M. Tramadol intoxication: a review of 114 cases. *Hum Exp Toxicol.* 2008 Mar;27(3):201–5.
91. Hassanian-Moghaddam H, Farajidana H, Sarjami S, Owliaey H. Tramadol-induced apnea. *Am J Emerg Med.* 2013 Jan;31(1):26–31.
92. Jovanović-Čupić V, Martinović Ž, Nešić N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol [Internet]. 2008. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/1556365050014418?journalCode=ctx>

93. Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri MR, Asadi Z, Abdollahi M. Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *J Med Toxicol.* 2009;5(2):63–7.
94. Rehni AK, Singh I, Kumar M. Tramadol-induced seizurogenic effect: a possible role of opioid-dependent gamma-aminobutyric acid inhibitory pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Sep;103(3):262–6.
95. Potschka H, Friderichs E, Löscher W. Anticonvulsant and proconvulsant effects of tramadol, its enantiomers and its M1 metabolite in the rat kindling model of epilepsy. *Br J Pharmacol.* 2000 Sep;131(2):203–12.
96. Rehni AK, Singh TG, Singh N, Arora S. Tramadol-induced seizurogenic effect: a possible role of opioid-dependent histamine H1 receptor activation-linked mechanism. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010 Jan;381(1):11–9.
97. Baud F-J. [Mechanisms of opioid-induced overdose: experimental approach to clinical concerns]. *Ann Pharm Fr.* 2009 Sep;67(5):353–9.
98. Mégarbane B. Opioides : toxicité et implications cliniques [Internet]. Available from: http://www.chu-rouen.fr/page/doc/DOC_202741
99. Zacny JP. Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Nov 1;80(2):273–8.
100. Emamhadi M, Sanaei-Zadeh H, Nikniya M, Zamani N, Dart RC. Electrocardiographic manifestations of tramadol toxicity with special reference to their ability for prediction of seizures. *Am J Emerg Med.* 2012 Oct;30(8):1481–5.
101. Cole JB, Sattiraju S, Bilden EF, Asinger RW, Bertog SC. Isolated tramadol overdose associated with brugada ECG pattern: tramadol overdose and brugada ECG pattern. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012 Aug;35(8):e219–e221.
102. Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain.* 2006 Dec;126(1-3):234–44.
103. Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. *Crit Care Clin.* 1997;13(4):829–48.
104. Wagner R, Piler P, Bedanova H, Adamek P, Grodecka L, Freiburger T. Myocardial injury is decreased by late remote ischaemic preconditioning and aggravated by tramadol in patients undergoing cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Sep 16;11(6):758–62.
105. Schlienger RG, Fischer LM, Jick H, Meier CR. Current use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute myocardial infarction. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2004;27(14):1157–65.
106. Mannocchi G, Napoleoni F, Napoletano S, Pantano F, Santoni M, Tittarelli R, et al. Fatal self administration of tramadol and propofol: A case report. *J Forensic Leg Med.* 2013 Aug;20(6):715–9.

107. Daubin C, Quentin C, Goullé J-P, Guillotin D, Lehoux P, Lepage O, et al. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clin Toxicol.* 2007 Jan;45(8):961–4.
108. Högger P. Adverse effects of opioid analgesic treatment are correlated with a significant elevation in plasma epinephrine in healthy humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Sep;56(6-7):463–8.
109. Garciaquetglas E, Azanza J, Sadaba B, Munoz M, Gil I, Campanero M. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. *Pharmacol Res.* 2007 Feb;55(2):122–30.
110. Mildh LH, Leino KA, Kirvelä OA. Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. *J Clin Anesth.* 1999 Jun;11(4):310–6.
111. Raimundo JM, Pontes LB, Antunes F, Sudo RT, Trachez MM, Zapata-Sudo G. Comparative effects of tramadol on vascular reactivity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Oct;35(10):1197–203.
112. Müller B, Wilsmann K. Cardiac and hemodynamic effects of the centrally acting analgesics tramadol and pentazocine in anaesthetized rabbits and isolated guinea-pig atria and papillary muscles. *Arzneimittelforschung.* 1984;34(4):430–3.
113. Lancellotti P, Moonen ML. La sidération myocardique vue par le réanimateur. *Réanimation.* 2009 Apr;18(3):191–6.
114. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008 Mar;155(3):408–17.
115. Garrett PM. Tramadol overdose and serotonin syndrome manifesting as acute right heart dysfunction. *Anaesth Intensive Care.* 2004 Aug;32(4):575–7.
116. Wang S-Q, Li C-S, Song Y-G. Multiply organ dysfunction syndrome due to tramadol intoxication alone. *Am J Emerg Med.* 2009;27(7):903–e5.
117. Mugunthan N, Davoren P. Danger of hypoglycemia due to acute tramadol poisoning. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2012 Dec;18(6):e151–152.
118. Raffa RB, Wu C, Stone DJ, Borenstein MR, Codd EE, Coogan TP. Determination of the adsorption of tramadol hydrochloride by activated charcoal in vitro and in vivo. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2000 Jun;43(3):205–10.
119. Khosrojerdi H, Afshari R, Mehrpour O. Should activated charcoal be given after tramadol overdose? *DARU J Pharm Sci.* 2013;21(1):46.
120. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists.

- Position paper: single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2005;43(2):61–87.
121. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation.* 2006 Oct;15(5):332–42.
 122. Poisindex. Micromedex® Healthcare series [Internet]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
 123. Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, Tasle M, Bousta M, Lepage O, et al. Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Crit Care.* 2009;13(4):R138.
 124. Masson R, Colas V, Parienti J-J, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation.* 2012 Nov;83(11):1413–7.
 125. Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* 2012 May;24(2):155–62.
 126. Vahabzadeh M, Moshiri M, Mohammadpour AH, Hosseinzadeh H. Promising effects of intravenous lipid emulsion as an antidote in acute tramadol poisoning. *Reg Anesth Pain Med.* 2013 Oct;38(5):425–30.
 127. Bartos M, Knudsen K. Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2013 Jul;51(6):501–4.
 128. Nisse P. Le screening toxicologique aux urgences. *Congrès Urgences.* 2010;133–45.
 129. Curticapean A, Muntean D, Curticapean M, Dogaru M, Vari C. Optimized HPLC method for tramadol and O-desmethyl tramadol determination in human plasma. *J Biochem Biophys Methods.* 2008 Apr;70(6):1304–12.
 130. Bartoli M, Berny C, Capolaghi B, Danel V, Delahaye A, Desch G, et al. Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2013 août;28(4):251–73.
 131. Bismuth S, Leng EL, Oustric S, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. [Which analgesic after dextropropoxyphene withdrawal? A survey in a sample of general practitioners in southwest of France]. *Thérapie.* 2011 Feb;66(1):25–8.
 132. Saviuc P. Exposition aux antalgiques de palier 2 : mise à jour du recueil de cas à partir des centres antipoison et de toxicovigilance. Données 2006-2008 [Internet]. Available from: http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_DXP_2006_2008.pdf

133. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(3):205–13.
134. Cabot C, Saviuc P, Villa A. Définition des critères de gravité d'une intoxication médicamenteuse [Internet]. 2008. Available from: http://www.centres-antipoison.net/cctv/definition_criteres_gravite_2008.pdf
135. Saviuc P. Expositions par les antalgiques de palier 2 dextropropoxyphène, tramadol et codéine dans les centres antipoison français 2000 - 2005 [Internet]. Available from: http://www.centres-antipoison.net/cctv/Rapport_CCTV_DXP_2000_2005.pdf
136. El-Hussuna A, Arnesen RB, Rosenberg J. Tramadol poisoning with hyperamylasemia. *BMJ Case Rep*. 2010 Aug 10;2010.
137. Dziewierz A, Ciszowski K, Gawlikowski T, Rakowski T, Kleczyński P, Surdacki A, et al. Primary angioplasty in patient with ST-segment elevation myocardial infarction in the setting of intentional carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med*. 2013 Dec;45(6):831–4.
138. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem*. 2012 Nov;45(16-17):1278–85.
139. Saviuc P, Garnier R. A-t-on raison de retirer du marché les spécialités à base de dextropropoxyphène ? *Réanimation*. 2010 Oct;19(6):466–70.

Annexes

Annexe 1 : Liste des spécialités de tramadol extraite de la BNCI

TRAMADOL EN ASSOCIATION
TRAMADOL
CONTRAMAL LP 200 MG COMPRIMES
MONOALGIC LP 100MG COMPRIME
TRAMADOL SANDOZ LP 200 MG COMPRIME PELLICULE
MONOCRIXO LP 100 MG GELULE
ZUMALGIC 100 MG CP EFFERVESCENT
TRAMADOL MYLAN 50 MG COMPRIME EFFERVESCENT
TRAMADOL MYLAN 50 MG GELULE
TRAMADOL QUALIMED 50 MG COMPRIME
ZALDIAR 37.5MG/325 MG COMPRIME EFFERVESCENT
TRAMADOL WINTHROP LP 100 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE
CONTRAMAL 100 MG/ML SOLUTION BUVABLE
TOPALGIC 100 MG/ML SOLUTION BUVABLE
MONOCRIXO LP GELULE
ZAMUDOL LP 150 MG GELULE
TOPALGIC LP 150 MG COMPRIMES
TOPALGIC 100 MG/ML SOLUTION BUVABLE
ZAMUDOL LP 200 MG GELULE
TRAMADOL G GAM 50 MG GELULE
MONOCRIXO LP 200 MG GELULE
TRAMADOL ZYDUS LP 150 MG COMPRIME PELLICULE
IXPRIM 37,5MG/325MG COMPRIME EFFERVESCENT
TRAMADOL BAYER 50MG GELULE
TRAMADOL HYDROCHLORIDE
TOPALGIC LP 200 MG COMPRIMES
CONTRAMAL LP 100 MG COMPRIMES
ZAMUDOL LP 50 MG GELULE
MONOCRIXO LP GELULE
MONOCRIXO LP GELULE
TRAMADOL WINTHROP 50 MG COMPRIME EFFERVESCENT
TRAMADOL ZYDUS LP 100 MG COMPRIME PELLICULE
TRAMADOL ARROW 50 MG COMPRIME
TRAMADOL EG 50 MG COMPRIME
TRAMADOL TEVA 50 MG GELULE
MONOTRAMAL LP 300 MG COMPRIME
TOPALGIC 50 MG GELULES
ZALDIAR 37,5 MG/325 MG COMPRIME PELLICULE
IXPRIM 37,5MG/325MG COMPRIME
TOPALGIC LP 150 MG COMPRIMES
TOPALGIC 50 MG GELULES
BIODALGIC
MONOTRAMAL LP 200 MG COMPRIME
TOPALGIC

TRAMADOL IREX 50 MG COMPRIME EFFERVESCENT
TRAMADOL BAYER 50MG GELULE
TRAMADOL RATIOPHARM 50 MG COMPRIME
TRAMADOL BIOGARAN LP 100 MG COMPRIME
TRAMADOL ARROW 50 MG COMPRIME
MONOALGIC LP 300 MG COMPRIME
TRAMAL
ZUMALGIC 50 MG COMPRIME EFFERSCENT
TOPALGIC LP 100 MG COMPRIMES
TRAMADOL BIOGARAN 50 MG GELULE
TRAMADOL ZYDUS LP 200 MG COMPRIME PELLICULE
TRAMADOL WINTHROP LP 200 MG COMPRIME A LIBERATION PROLONGEE
TRAMADOL TEVA LP 100 MG COMPRIME PELLICULE A LIBERATION
PROLONGEE
CONTRAMAL LP 200 MG COMPRIMES
CONTRAMAL LP 100 MG COMPRIMES
TRAMADOL BAYER 50 MG COMPRIME EFFERVESCENT
ZAMUDOL LP 150 MG GELULE
ZAMUDOL LP 100 MG GELULE
CONTRAMAL LP 150 MG COMPRIMES
ZALDIAR 37,5 MG/325 MG COMPRIME PELLICULE
TRAMADOL SANDOZ 50 MG COMPRIME
TRAMADOL IVAX 50 MG GELULE
MONOCRIXO LP 150 MG GELULE
MONOALGIC LP 200 MG COMPRIME
TRAMADOL SANDOZ LP 100 MG COMPRIME PELLICULE
TRAMADOL MYLAN 50 MG GELULE
TRAMADOL BIOGARAN 50 MG GELULE
CONTRAMAL LP 150 MG COMPRIMES
TAKADOL 100 MG COMPRIME EFFERVESCENT
TRAMADOL BAYER 50 MG COMPRIME EFFERVESCENT
TOPALGIC LP 200 MG COMPRIMES
TAKADOL 100 MG COMPRIME EFFERVESCENT
IXPRIM 37,5MG/325MG COMPRIME
CONTRAMAL 100 MG/ML SOLUTION BUvable
TRAMADOL GNR 50 MG COMPRIME
TOPALGIC 50 MG GELULES
TRAMADOL SANDOZ LP 150 MG COMPRIME PELLICULE
ZAMUDOL LP 200 MG GELULE
MONOALGIC LP 100MG COMPRIME
TRAMADOL - ATC N02AX02
CONTRAMAL 50 MG GELULE
ZAMUDOL LP 50 MG GELULE
CONTRAMAL 50 MG GELULE
TRAMADOL GOUTTE

Annexe 2 : Posologie du tramadol à partir des données RCP

Le **tramadol solution buvable** est indiqué à partir de 3 ans, à la posologie de 1 à 2 mg/kg par prise et 8 mg/kg par 24 heures, sans dépasser 100 mg par prise et 400 mg par 24 heures même si le poids est supérieur à 50 kg.

Le **tramadol LP** est indiqué à partir de 12 ans, sans dépasser 400 mg en une prise ou 400 mg par 24 heures. Le **tramadol LI** est indiqué à partir de 15 ans, sans dépasser 100 mg en une prise et 400 mg par 24 heures. Les **associations T+P** sont indiquées à partir de 12 ans à la posologie de 2 comprimés par prise, sans dépasser 8 comprimés par 24 heures. Puisque la posologie maximale du tramadol LI est de 100 mg par prise et 400 mg par jour, on considèrera que la posologie maximale de l'association T+P est de 2 comprimés par prise ($37,5 \times 2 = 75$ mg de tramadol, pour 650 mg de paracétamol) ou 10 comprimés par 24 heures ($37,5 \times 10 = 375$ mg de tramadol, pour 3 250 mg de paracétamol).

Annexe 3 : Critère PSS

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles Régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital

C A R D I O V A S C U L A I R E		Extrasystoles isolées hypoTA: discrète (PAS>80mmHg), transitoire HTA : discrète, transitoire	Bradycardie sinusale (Adulte : 40-50 ; Enfant : 60-80 ; nouveau-né : 80-90) Tachycardie sinusale (Adulte: 140-180 ; Enfant : 160-190 ; nouveau-né : 160-200) Extrasystoles fréquentes Fibrillation auriculaire/flutter BAV 1 ^{er} et 2 nd degré Allongement QRS et QTc Troubles de la repolarisation Ischémie myocardique Hypotension ; HTA	Bradycardie sinusale sévère (Adulte<40 ; Enfant<60 ; nouveau-né < 80) Tachycardie sinusale sévère (Adulte>180 ; Enfant>190 ; nouveau-né > 200) Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital BAV III – asystolie Infarctus du myocarde Choc Crise hypertensive maligne
R E S P I R A T O I R E		Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible Bronchospasme mineur RP : anormale avec ou sans symptômes mineurs	Toux prolongée, stridor Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène RP : anormale avec symptômes modérés	Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA, œdème pulmonaire, œdème de glotte, broncho-pneumopathie, pneumonie, pneumothorax. RP : anormale avec symptômes sévères

D I G E S T I F		<p>Vomissements, diarrhée, douleurs Irritation digestive</p> <p>Brûlure du 1^{er} degré, ulcération minime buccale</p> <p>Endoscopie : érythème, œdème, stade I</p>	<p>Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iléus intestinal</p> <p>Brûlures du 1^{er} degré d'une zone critique ou 2^{ème} et 3^{ème} degré de zone limitée</p> <p>Dysphagie</p> <p>Endoscopie : lésions ulcérantes transmucosales, stade IIa</p>	<p>Hémorragie digestive massive</p> <p>Perforation digestive</p> <p>Brûlures du 2nd et 3^{ème} degré étendues</p> <p>Dysphagie sévère</p> <p>Endoscopie : lésions ulcérantes transmursales, lésions circonférentielles, perforations, stades IIb, III et IV</p>
--------------------------------------	--	--	--	---

S Y S T E M E N E R V E U X		<p>Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes</p> <p>Glasgow 12-14</p> <p>Faible agitation</p> <p>Symptômes extrapyramidaux mineurs</p> <p>Symptômes cholinergiques/antich olinergiques mineurs</p> <p>Paresthésies</p> <p>Troubles visuels et auditifs mineurs</p>	<p>Inconscience avec réponse appropriée à la douleur</p> <p>Glasgow 8 – 11</p> <p>Apnée brève, bradypnée</p> <p>Confusion, agitation, hallucination, délire</p> <p>Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves</p> <p>Symptômes extrapyramidaux prononcés</p> <p>Symptômes cholinergiques/antichol inergiques prononcés</p> <p>Paralysie localisée sans atteinte des fonctions vitales</p> <p>Troubles visuels et auditifs</p>	<p>Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur</p> <p>Glasgow 3 à 7</p> <p>Dépression ou insuffisance respiratoire</p> <p>Agitation extrême</p> <p>Convulsions généralisées répétées</p> <p>Etat de mal convulsif, opisthotonos</p> <p>Paralysie généralisée ou paralysie affectant les fonctions vitales</p> <p>Cécité, surdité</p>
--	--	--	---	---

O C U L A I R E		Irritation, rougeur (hyperhémie conjonctivale), larmoiement Atteinte conjonctivale Œdème palpébral mineur	Irritation intense, Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée)	Ulcération cornéenne importante Perforation cornéenne Séquelle permanente
C U T A N E		Irritation, brûlure du 1 ^{er} degré Brûlure du 2 nd degré si < 10% SC	Brûlure du 2 nd degré sur 10 à 50% SC (surface corporelle) chez adulte, 10 à 30 % SC chez enfant Brûlure du 3 ^{ème} degré < 2% SC	Brûlure du 2 nd degré > 50% SC adulte, > 30% SC chez enfant Brûlure du 3 ^{ème} degré > 2% Surf Corps
M O R S U R E		Œdème, prurit localisé Douleur discrète	Œdème régional touchant la totalité du membre Nécrose localisée Douleur modérée	Œdème extensif touchant le membre et les parties adjacentes Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures Nécrose étendue Douleur extrême

M U S C L E S		Douleur mineure à modérée Sensibilité à la palpation CPK : 250 – 1500 UI/L	Douleur, rigidité, crampes Fasciculations Rhabdomyolyse CPK : 1500 – 10 000 UI/L	Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues Fasciculations étendues, diffuses Rhabdomyolyse avec complications CPK > 10 000 UI/L Syndrome des loges
R E I N S		Protéinurie et/ou hématurie minimes	Protéinurie et/ou hématurie massives Oligurie, polyurie Créatinine sérique : 200–500 µmol/L	Insuffisance rénale, anurie Créatinine sérique > 500 µmol/L

H E M A T O		Hémolyse mineure Méthémoglobinémie : 10% < metHb < 30%	Hémolyse Méthémoglobinémie : 30% < metHb < 50% troubles de la coagulation sans hémorragie anémie, leucopénie, thrombocytopénie	Hémolyse massive Méthémoglobinémie : metHb > 50% troubles de la coagulation avec hémorragie anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
F O I E		ASAT, ALAT : 2 à 5x la normale	ASAT, ALAT : 5 à 50x la normale Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique	ASAT, ALAT > 50x Nle Atteinte facteurs de la coagulation Signe clinique d'insuffisance hépatique
M E T A B O L I S M E		Acide-base : HCO ₃ : 15-20 ou 30- 40 mmol/L pH : 7.25 – 7.32 ou 7.50-7.59 électrolytes : K : 3.0 – 3.4 ou 5.2 – 5.9 mmol/L Hypoglycémie modérée : 50 à 70 mg/dl ou 2.8 à 3.9 mmol/L Hyperthermie de courte durée	Acide-base : HCO ₃ : 10-14 ou > 40 mmol/L pH : 7.15 – 7.24 ou 7.60-7.69 électrolytes : K : 2.5 – 2.9 ou 6.0 – 6.9 mmol/L Hypoglycémie modérée : 30 à 50 mg/dl ou 1.7 à 2.8 mmol/L Hyperthermie prolongée	Acide-base : HCO ₃ < 10 mmol/L pH < 7.15 ou > 7.7 électrolytes : K < 2.5 ou > 7.0 mmol/L Hypoglycémie modérée < 30 mg/dl ou < 1.7 mmol/L Hyperthermie maligne Hypothermie dangereuse

Annexe 4 : Révision du score de gravité PSS

Le score de gravité PSS a été établi en 1998. En 2013 un groupe de travail au niveau du comité de coordination de toxicovigilance français propose une révision de ce PSS. Cette révision n'est pas encore validée au moment de la réalisation de ce travail de thèse. Néanmoins dans le but de pouvoir établir précisément un score de gravité plus pertinent nous avons utilisé ce PSS révisé.

Classe du symptôme	Symptôme	Codage initial (score PSS)				Révision - Score de gravité en TV (SGT)				Reprise de l'historique	Commentaires
		PS S 0	PS S 1	PS S 2	PS S 3	SG T 0	SG T 1	SG T 2	SG T 3		
Syndromes Toxicologiques	Absence de syndrome toxicologique										Cet item existe dans les recommandations mais pas de le thésaurus Sicap actuel
Syndromes Toxicologiques	Champignons										Attention : thésaurus modifié depuis 2013 pour le codage des syndromes mycotoxiques
Syndromes Toxicologiques	Conséquence accidentelle ou délictueuse									fmF	Non codable
Syndromes Toxicologiques	Diabète insipide									fmF	
Syndromes Toxicologiques	Ergotisme / spasme artériel									fmF	
Syndromes Toxicologiques	Fièvre des fondeurs / des polymères									fmF	
Syndromes Toxicologiques	Histaminolibération / choc histaminique									fmF	
Syndromes Toxicologiques	Hyperréactivité bronchique non spécifique / syndrome de Brooks		f		m					F	
Syndromes Toxicologiques	Intoxication alimentaire / TIAC										Non codable
Syndromes Toxicologiques	Psychosyndrome aux solvants		f		m					F	S'agit-il d'un item identique à « syndrome d'intolérance aux odeurs / intolérance chimique multiple » ?
Syndromes Toxicologiques	Syndrome allergique									fmF	
Syndromes Toxicologiques	Syndrome antabuse		f		m					F	
Syndromes Toxicologiques	Syndrome anticholinergique / atropinique		f		m					F	

Syndromes Toxicologiques	Syndrome cholinergique / muscarinique		f	m	F						
Syndromes Toxicologiques	Syndrome de dépendance					fm	F				
Syndromes Toxicologiques	Syndrome de sécrétion inappropriée d'A.D.H.		f	m	F						
Syndromes Toxicologiques	Syndrome de sevrage					fm	F				
Syndromes Toxicologiques	Syndrome de soumission chimique					fm	F				
Syndromes Toxicologiques	Syndrome d'hyperthermie maligne		f	m	F						
Syndromes Toxicologiques	Syndrome d'hystérie collective / syndrome réactionnel collectif					fm	F				Dans les recommandations, les items « syndrome d'hystérie collective et syndrome réactionnel collectif » ont été associés
Syndromes Toxicologiques	Syndrome d'intolérance aux odeurs / Intolérance chimique multiple					fm	F				
Syndromes Toxicologiques	Syndrome dyskinétique					fm	F				
Syndromes Toxicologiques	Syndrome malin des neuroleptiques		f	m	F						
Syndromes Toxicologiques	Syndrome mycotoxique					fm	F				Attention : thésaurus modifié depuis 2013 pour le codage des syndromes mycotoxiques
Syndromes Toxicologiques	Syndrome nicotinique		f	m	F						
Syndromes Toxicologiques	Syndrome réactionnel collectif					fm	F				Dans les recommandations (v8.5), cet item est associé avec Syndrome d'hystérie collective (voir plus haut)
Syndromes Toxicologiques	Syndrome psycho-organique										Non codable
Syndromes Toxicologiques	Syndrome sérotoninergique		f	m	F						
Syndromes Toxicologiques	Syndrome sympatholytique					fm	F				
Syndromes Toxicologiques	Syndrome sympathomimétique		f	m	F						
Syndromes Toxicologiques	Thésaurismose					fm	F				
	Effet stabilisant de membrane (ESM)										Non codable
Signes Biologiques	~Méthémoglobiniéme (Sang) [X]		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT1 : metHb < 30% SGT 2 : 30 % ≤ metHb ≤ 50% SGT 3 : metHb > 50%
Signes Biologiques	~Sulfhémoglobine (Sang) [X]		f	m	F		f	m	F	SGT1	SGT 1 : < 10% SGT 2 : ≥ 10%
Signes Biologiques	Acidose métabolique (milieu intérieur)		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT 1 : pH : 7,25 – 7,32 et/ou HCO3- : 15 – 20

											mmol/L SGT 2 : pH : 7,15 – 7,24 et/ou HCO ₃ ⁻ : 10 – 14 mmol/L SGT 3 : pH : < 7,15 et/ou HCO ₃ ⁻ : < 10 mmol/L	
Signes Biologiques	Acidose gazeuse (milieu intérieur)	f	m	F		f	m	F		SGT1	SGT 1 : avec bonne tolérance clinique SGT 2 : avec retentissement clinique (encéphalopathie, astérisis)	
Signes Biologiques	Agranulocytose / Neutropénie (Sang)				fm	F			fm	F	SGT 2 : neutropénie SGT 3 : agranulocytose	
Signes Biologiques	Alcalose gazeuse (milieu intérieur)	f	m	F		f	m	F		SGT1	SGT 1 : avec bonne tolérance clinique SGT 2 : avec retentissement clinique	
Signes Biologiques	Alcalose métabolique (milieu intérieur)	f	m	F		f	m	F		SGT2	SGT 1 : pH : 7,50 – 7,59 et/ou HCO ₃ ⁻ : 30-40 mmol/L SGT 2 : pH : 7,60 – 7,69 et/ou HCO ₃ ⁻ : > 40 mmol/L SGT 3 : pH : >7,70	
Signes Biologiques	Anémie (Sang)	f	m	F		f	m	F		SGT2	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : présence de signes fonctionnels SGT 3 : nécessitant une transfusion	
Signes Biologiques	Biologique : autre signe	f	m	F		f	m	F		SGT1		
Signes Biologiques	Coagulopathie de consommation / C.I.V.D. (Sang)				fm	F			f	m	F ?	SGT 1 : coagulopathie de consommation exclusivement biologique SGT 3 : CIVD avec retentissement clinique
Signes Biologiques	Désordre immunologique (Sang)	f	m	F		f	m	F		SGT2	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : avec répercussion clinique SGT 3 : mettant en jeu le pronostic vital	
Signes Biologiques	Foie - Induction enzymatique		fm	F					fm	F	SGT1	
Signes Biologiques	Foie - Inhibition enzymatique		fm	F					fm	F	SGT1	
Signes Biologiques	Hématies à granulations basophiles (Sang)				fm	F			fm	F	SGT1	
Signes Biologiques	Hémoconcentration (milieu intérieur)		fm	F			f		m	F	SGT1	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : avec répercussion clinique
Signes Biologiques	Hémodilution (milieu intérieur)		fm	F			f		m	F	SGT1	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : avec répercussion clinique
Signes Biologiques	Hémolyse (Sang)				fm	F		f	m	F	SGT2	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : présence de signes fonctionnels SGT 3 : nécessitant une transfusion
Signes Biologiques	Hyperéosinophilie		fm	F					fm	F	SGT1	

	(Sang)												
Signes Biologiques	Hyperleucocytose (Sang)		fm	F			fm	F			SGT1		
Signes Biologiques	Insuffisance rénale fonctionnelle		fm	F			fm	F			SGT1	Pas de SGT2 ?	
Signes Biologiques	Insuffisance rénale non précisée		fm	F			f	m	F		SGT1	SGT 1 : rapidement régressive après traitement de la cause SGT 2 : nécessitant une prise en charge spécifique	
Signes Biologiques	Insuffisance rénale organique					fm	F	f	m	F	SGT2	SGT 1 : clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min SGT 2 : clairance de la créatinine ≥ 30 et < 60 ml/min SGT 3 : < 30 ml/min	
Signes Biologiques	Leucopénie (Sang)		f	m	F		f	m	F		SGT2	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : avec répercussion clinique SGT 3 : mettant en jeu le pronostic vital	
Signes Biologiques	Macrocytose (Sang)					fm	F			fm	F	SGT1	
Signes Biologiques	Polyglobulie (Sang)					fm	F		f	m	F	SGT1	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : avec répercussion clinique SGT 3 : mettant en jeu le pronostic vital
Signes Biologiques	Rhabdomyolyse		f	m	F		f	m	F		SGT2	SGT 1 : CPK : 250 – 1500 UI/L sans répercussion clinique SGT 2 : CPK : 1500 – 10 000 UI/L avec signes cliniques modérés SGT 3 : CPK : > 10 000 UI/L et/ou retentissement clinique important <i>NB: l'item Rhabdomyolyse correspond à un syndrome et non à un signe biologique. Il faudra prévoir un libellé « augmentation des CPK », et déplacer l'item Rhabdomyolyse dans la classe des syndromes.</i>	
Signes Biologiques	Thrombocytose (Sang)					fm	F		f	m	F	SGT2	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : avec répercussion clinique SGT 3 : mettant en jeu le pronostic vital
Signes Biologiques	Thrombopénie (Sang)		f	m	F		f	m	F		SGT2	SGT 1 : sans répercussion clinique SGT 2 : avec signes cliniques (pétéchies, ecchymoses...) SGT 3 : responsable d'un accident hémorragique menaçant le pronostic vital	
Signes Biologiques	Trou anionique (milieu intérieur)					fm	F			fm	F	SGT1	

Signes Biologiques	Trou osmolaire (milieu intérieur)			fm	F			fm	F			SGT1		
Respiratoires	Affection chronique respiratoire			fm	F							-	Ultérieurement, la suppression de cet item est à prévoir	
Respiratoires	Apnée					fm	F					fm	SGT3	
Respiratoires	Atélectasie					fm	F	f	m	F			SGT2	SGT1 : signes radiologiques, sans signe de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT3 : menace du pronostic vital
Respiratoires	Bradypnée / Pause respiratoire			f	m	F		f	m	F			SGT2	Ultérieurement, séparation à prévoir en « bradypnée » et « Pause respiratoire » SGT1 : pas de signe de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire ou FR < 10 c/min chez l'adulte (chez l'enfant, voir tableau Fréquence respiratoire) SGT3 : pause respiratoire
Respiratoires	Broncho-pneumopathie chimique					fm	F	f	m	F			SGT2	Ultérieurement, séparation à prévoir en « Broncho-pneumopathie », « Bronchite chronique » et « Brooks (syndrome d'hyperréactivité bronchique) » SGT1 : sans signe de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT3 : menace du pronostic vital
Respiratoires	Broncho-pneumopathie chronique obstructive					fm	F			fm	F		SGT2	SGT2 : nécessité d'O ₂ non invasive, en intermittence SGT3 : nécessité d'O ₂ non invasive en permanence OU ventilation mécanique
Respiratoires	Bronchospasme / crise d'asthme			f	m	F		f	m	F			SGT2	Ultérieurement, séparation à prévoir en « Bronchospasme mineur », « Crise d'asthme avec recours O ₂ » et « Etat de mal asthmatique » SGT1 = bronchospasme mineur SGT2 = crise d'asthme avec nécessité d'O ₂ SGT3 = état de mal asthmatique

Respiratoires	Corps étranger laryngo-trachéo-bronchique				fmF				fmF	SGT3	Toujours SGT3		
Respiratoires	Détresse respiratoire				fmF				fmF	SGT3	Ultérieurement, l'intitulé de cet item sera à remplacer par « Insuffisance respiratoire aiguë non lésionnelle à bas régime » (« à bas régime » : voir ce que cela signifie exactement) Toujours SGT3		
Respiratoires	Douleur respiratoire / oppression thoracique		fm	F				fmF		SGT1	Toujours SGT1 (signe subjectif)		
Respiratoires	Dyspnée		fm	F				fmF		SGT1	Toujours SGT1 (signe subjectif), en dehors d'une FR établie		
Respiratoires	Embolie pulmonaire					X			fmF	SGT3	Ultérieurement, l'intitulé de cet item sera à remplacer par « Embolie pulmonaire (de toute nature) Toujours SGT3		
Respiratoires	Emphysème		fm	F				fmF		SGT2	Toujours SGT2		
Respiratoires	Encombrement / hypersécrétion		fm	F				fmF		SGT1	Toujours SGT1		
Respiratoires	Expectorations		fm	F				fmF		SGT1	Toujours SGT1		
Respiratoires	Fibrose pulmonaire							fmF	f	m	F	SGT2	SGT1 = signes radiologiques, sans signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 = signes de mauvaise tolérance SGT3 = menace du pronostic vital
Respiratoires	Gêne respiratoire non précisée		f	m	F			fmF			SGT1	Toujours SGT1 (signe subjectif)	
Respiratoires	Hémoptysie							fmF		fm	F	SGT2	SGT2 = Hémoptysie sans menace du pronostic vital SGT3 = Hémoptysie foudroyante, avec menace du pronostic vital
Respiratoires	Hypertension artérielle pulmonaire							fmF			fmF	SGT3	Toujours SGT3
Respiratoires	Insuffisance respiratoire chronique							fmF		fm	F	SGT2	SGT2 : insuffisance respiratoire d'effort SGT3 : insuffisance respiratoire de repos
Respiratoires	Malformation pulmonaire							fmF		fm	f	SGT2	Ultérieurement, la suppression de cet item est à prévoir
Respiratoires	Odeur particulière de l'haleine		fm	F				fmF				SGT0	Toujours SGT0 (marqueur d'exposition et non symptôme)
Respiratoires	Œdème / spasme glottiques / laryngospasme							fmF			fmF	SGT3	Toujours SGT3
Respiratoires	Œdème aigu du poumon							fmF			fmF	SGT3	Ultérieurement, regroupement de OAP et œdème lésionnel à prévoir (« Œdème aigu du poumon / Œdème pulmonaire lésionnel ». Création de « Œdème aigu du poumon

											(hémodynamique ou lésionnel) » Toujours SGT3	
Respiratoires	Œdème pulmonaire lésionnel				fmF				fmF	SGT3		
Respiratoires	Plèvre : épanchement				fmF	f	m	F		SGT2	SGT1 : découverte radiologique, sans signe de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT3 : menace du pronostic vital	
Respiratoires	Pneumoconiose				fmF	f	m	F		SGT2	(Pas de SGT1) à confirmer ? Signes radiologiques sans mauvaise tolérance SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT3 : menace du pronostic vital	
Respiratoires	Pneumopathie à éosinophile et d'hypersensibilité				fmF				fm	F	SGT2	SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT3 : menace du pronostic vital
Respiratoires	Pneumopathie d'inhalation et de surinfection				fmF	f	m	F		SGT2	Ultérieurement, l'intitulé de cet item sera à remplacer par « Pneumopathie d'inhalation (chimique ou autre) ou pneumopathie infectieuse » SGT1 : pas de signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 : signes de mauvaise tolérance SGT3 : menace du pronostic vital	
Respiratoires	Pneumothorax				fmF	f	m	F		SGT2	Ultérieurement, l'intitulé de cet item sera à modifier en « Pneumothorax/ Pneumomédiastin » SGT1 : signes radiologiques, échographique sans retentissement SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT3 : menace du pronostic vital	
Respiratoires	Respiratoire : autre signe		f	m	F	f	m	F		SGT2	SGT1 : pas de signe de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire SGT3 : menace du pronostic vital	
Respiratoires	Sténose bronchique / bronchiectasie / bronchiolite				fmF				fm	F	SGT2	Ultérieurement, séparation à prévoir en « Sténose trachéo-

	oblitérante											bronchique », « Bronchectasie » et « Bronchiolite oblitérante » SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire, sans menace du pronostic vital SGT3 : insuffisance respiratoire aiguë			
Respiratoires	Syndrome de détresse respiratoire aigu / S.D.R.A				fm	F				fm	F	SGT3	Toujours SGT3		
Respiratoires	Tachypnée / polypnée / hyperpnée				fm	F				fm	F	SGT1	SGT1 : pas de signe de mauvaise tolérance respiratoire SGT2 : signes de mauvaise tolérance respiratoire <i>(Pas de SGT3, car ultérieurement possibilité de coder IRA – voir plus haut item détresse respiratoire)</i>		
Respiratoires	Toux				fm	F				fm	F	SGT1	SGT1 : Toux résolutive SGT2 : Toux incoercible		
Respiratoires	Tumeur pleurale									fm	F	SGT2	Ultérieurement, ces 2 items seront à modifier en « Tumeur pleurale ou broncho-pulmonaire bénigne » et « Tumeur pleurale ou broncho- pulmonaire maligne »		
Respiratoires	Tumeur pulmonaire									fm	F	SGT2			
Psychiques	Agitation / excitation				f	m	F			fm	F	SGT1	SGT1		
Psychiques	Angoisse / anxiété				fm	F				fm	F	SGT1	SGT1		
Psychiques	Confusion mentale				fm	F				fm	F	SGT1	SGT1 : épisode transitoire de confusion SGT2 : confusion permanente		
Psychiques	Délire				fm	F				f	m	F	SGT1	SGT1 : épisode délirant transitoire ne nécessitant pas de traitement SGT2 : épisode délirant nécessitant un traitement	
Psychiques	Démence											fm	F	SGT3	SGT3
Psychiques	Dépression				fm	F				f	m	F	A voir	A confirmer qu'il n'y a pas de SGT3 ?	
Psychiques	Désorientation temporospatiale											fm	F	SGT2	SGT2 : épisode transitoire de désorientation SGT3 : désorientation permanente
Psychiques	Ebriété				fm	F				fm	F				
Psychiques	Effet foeto-toxique ou tératogène d'expression neuro- comportemental											fm	F	SGT2	SGT2 : effet transitoire lié à une action pharmacologique SGT3 : effet permanent (définitif)
Psychiques	Euphorie				fm	F				fm	F		SGT1	SGT1	
Psychiques	Hallucinations									fm	F		SGT1	SGT1 : épisode hallucinatoire transitoire ne nécessitant pas de traitement	

											SGT2 : épisode hallucinatoire nécessitant un traitement	
Psychiques	Psychique : autre signe		f	m	F		f	m	F	SGT2		
Psychiques	Psychosyndrome			fm	F			fm	F	SGT2	SGT2 : troubles mentaux organiques régressifs SGT3 : troubles mentaux rendant la vie quotidienne impossible	
Psychiques	Simulation	fm	F			fm	F			SGT0	Ultérieurement, ne plus le rendre codable (tild)	
Psychiques	Syndrome dissociatif			fm	F			fm	F	SGT2		
Psychiques	Troubles caractériels et du comportement (agressivité / négativisme / irritabilité)			fm	F		f	m	F	SGT2	SGT3 : risque de nuisance forte à autrui, nécessité d'une Hospitalisation d'office ?	
Psychiques	Troubles de la mémoire			fm	F			fm	F	SGT1	SGT1 : difficultés mnésiques ressenties, ne gênant pas la vie quotidienne SGT2 : difficultés mnésiques persistantes, gênant la vie quotidienne	
Psychiques	Troubles de l'attention			fm	F			fm	F	SGT1	SGT1 : troubles de l'attention ressentis, ne gênant pas la vie quotidienne SGT2 : troubles de l'attention persistants, gênant la vie quotidienne	
Psychiques	Troubles du sommeil			fm	F			fm	F	SGT1	Ultérieurement, séparation en 2 items, insomnie et hypersomnie SGT1 : insomnie transitoire, cauchemars, hypersomnie diurne transitoire SGT2 : Insomnie ou hypersomnie durables, retentissant sur la qualité de la vie	
Ostéo-Articulaires	Arthralgie			fm	F			fm	F	SGT1	Toujours SGT1	
Ostéo-Articulaires	Arthrite			fm	F			fm	F	SGT1	SGT 1 : localisée SGT 2 : multiples et/ou invalidante(s), ou nécessitant un traitement spécifique	
Ostéo-Articulaires	Arthropathie			fm	F			fm	F	SGT1	SGT 1 : localisée SGT 2 : multiples et/ou invalidante(s)	
Ostéo-Articulaires	Chondropathie			fm	F			fm	F	SGT1	SGT 1 : localisée SGT 2 : multiples et/ou invalidante(s)	
Ostéo-Articulaires	Fracture				fm	F			fm	F	SGT2	Toujours SGT2
Ostéo-Articulaires	Malformation osseuse				fm	F			fm	F	Au cas par cas dans les dossiers	
Ostéo-Articulaires	Ostéo-articulaire : autre signe		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT 1 : localisé SGT 2 : invalidant, sans menace du pronostic vital SGT 3 : avec pronostic vital engagé	

Ostéo-Articulaires	Ostéo-condensation			fm	F		fm	F		SGT1	SGT 1 : localisé SGT 2 : multiples et/ou invalidante(s)
Ostéo-Articulaires	Ostéolyse			fm	F	f	m	F		SGT2	SGT 1 : localisé SGT 2 : multiples et/ou invalidante(s), sans menace du pronostic vital SGT 3 : avec pronostic vital engagé
Ostéo-Articulaires	Ostéomalacie			fm	F		fm	F		SGT1	SGT 1 : localisée SGT 2 : étendue et/ou invalidante et/ou nécessitant traitement
Ostéo-Articulaires	Ostéoporose			fm	F		fm	F		SGT1	SGT 1 : localisée SGT 2 : étendue et/ou invalidante et/ou nécessitant traitement
Ostéo-Articulaires	Tendinite			fm	F		fm	F		SGT1	SGT 1 : localisée SGT 2 : multiples et/ou invalidante(s) ou rupture
Ostéo-Articulaires	Tumeur osseuse			fm	F		fm	F		Au cas par cas dans les dossiers	
Neuro-Sensoriels - Phonation	Dysphonie			fm	F		fm	F		SGT1	SGT1 dans tous les cas
Neuro-Sensoriels - Oreille	Acouphènes / Bourdonnements d'oreilles			fm	F		f	m	F	SGT1	SGT1 pour les symptômes transitoires SGT2 si prolongé ou invalidant
Neuro-Sensoriels - Oreille	Corps étranger auriculaire			fm	F		fm	F		SGT1 ?	SGT1 si corps étranger enclavé (SGT0 sinon : marqueur d'exposition)
Neuro-Sensoriels - Oreille	Douleur auriculaire			fm	F		fm	F		SGT1	SGT1 dans tous les cas
Neuro-Sensoriels - Oreille	Hypoacousie			fm	F		f	m	F	SGT1	SGT1 : hypoacousie ne nécessitant pas appareillage SGT2 : hypoacousie appareillée
Neuro-Sensoriels - Oreille	Lésions du tympan			fm	F		f	m	F	SGT1	SGT1 quand réversible SGT2 irréversible avec retentissement fonctionnel
Neuro-Sensoriels - Oreille	Malformation de l'oreille			fm	F		fm	FF		SGT2	SGT2 : si isolée SGT3 : si invalidante
Neuro-Sensoriels - Oreille	Oreille : signe neurosensoriel autre			f	m	F	f	m	F	SGT2	SGT1 : sans retentissement auditif SGT2 : avec retentissement auditif SGT3 : menace du pronostic vital
Neuro-Sensoriels - Oreille	Oreille interne (atteinte de)			fm	F		fm	F		SGT2	SGT2 : atteinte réversible auditive ou vestibulaire SGT3 : atteinte définitive ou invalidante
Neuro-Sensoriels - Oreille	Oreille moyenne (atteinte de)			fm	F		fm	F		SGT1	SGT1 : si atteinte mineure sans retentissement auditif SGT2 : si retentissement auditif
Neuro-Sensoriels - Oreille	Otite			fm	F		f	m	F	SGT1	SGT 1 : otite aiguë isolée SGT2 : si otite chronique avec retentissement sur

												le pronostic auditif
Neuro-Sensoriels – Oreille	Surdité				fmF			fm	F	SGT2		SGT2 : Surdité passagère avec r�eup�eration de la fonction auditive SGT3 : perte définitive de la fonction auditive
Neuro-Sensoriels – Oreille	Tumeur de l'oreille				fmF			fm	F		Au cas par cas dans les dossiers	
Neuro-Sensoriels – Œil	Aréflexie à la lumière				fmF			fmF		SGT1		SGT1 : dans tous les cas
Neuro-Sensoriels – Œil	Aréflexie de la cornée				fmF			fmF		SGT1		SGT1 : dans tous les cas
Neuro-Sensoriels – Œil	Cataracte				fmF	f		mF		SGT1		SGT1 : si opérable ou débutante SGT2 : si non opérable ou terminale
Neuro-Sensoriels – Œil	Cécité corticale				fmF				fmF	SGT3		SGT3 : dans tous les cas
Neuro-Sensoriels – Œil	Cécité et/ou amaurose				fmF			fm	F	SGT2		SGT2 : si transitoire SGT3 : si définitive
Neuro-Sensoriels – Œil	Conjonctivite / érythème conjonctival				fmF			fmF		SGT1		SGT1 dans tous les cas
Neuro-Sensoriels – Œil	Corps étranger oculaire				fmF	X	f		mF	SGT1		(SGT0 : si extra globe oculaire) : A supprimer ? SGT1 : si corps étranger intra oculaire SGT2 : si extraction chirurgicale
Neuro-Sensoriels – Œil	Dépôt médicamenteux oculaire				fmF	X		fmF		?		SGT0 : extraoculaire (marqueur d'exposition) SGT : intraoculaire
Neuro-Sensoriels – Œil	Diminution de l'acuité visuelle / amblyopie				fm	F		fm	F	SGT1		SGT1 : Diminution de l'acuité visuelle simple SGT2 : si nécessité d'appareillage et correction
Neuro-Sensoriels – Œil	Diplopie				fmF				fmF	SGT2		SGT2 : dans tous les cas car invalidant
Neuro-Sensoriels – Œil	Douleur oculaire				fm			fmF		SGT1		
Neuro-Sensoriels – Œil	Dyschromatopsie				fmF			fmF		SGT1		
Neuro-Sensoriels – Œil	Glaucome				fmF			fm	F	SGT2		SGT2 : si trait�e et contr�ol�e SGT3 : si mise en jeu du pronostic visuel
Neuro-Sensoriels – Œil	Kératite				f	m	F		fm	F	SGT2	SGT2 : si kératite superficielle SGT3 : si perforation cornéenne ou atteinte du limbe ou ulcération importante
Neuro-Sensoriels – Œil	Larmoiement				fmF			fmF		SGT1		
Neuro-Sensoriels – Œil	Lésion corrosive oculaire				fmF			fm	F	SGT2		SGT2 : Si lésion sans séquelles visuelles SGT3 : Avec engagement du pronostic visuel
Neuro-Sensoriels – Œil	Malformation oculaire				fmF			fm	F	SGT2		SGT2 : si retentissement fonctionnel SGT3 : si engagement du pronostic visuel

Neuro-Sensoriels – Œil	Modification du champ visuel / scotome				fmF		fmF			SGT1	
Neuro-Sensoriels – Œil	Mouvements anormaux des globes oculaires (nystagmus, crises oculo-céphalogyres)				fmF		f	mF		SGT1	SGT1 : si aigu réversible SGT2 : si prolongé ou définitif
Neuro-Sensoriels – Œil	Mydriase				fmF		fmF			SGT1	
Neuro-Sensoriels – Œil	Myosis				fmF		fmF			SGT1	
Neuro-Sensoriels – Œil	Névrite optique				fmF		fm	F		SGT2	SGT2 : réversible, sans engagement du pronostic visuel SGT3 : irréversible avec engagement du pronostic visuel
Neuro-Sensoriels – Œil	Œil : signe neurosensoriel autre		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT1 : sans retentissement visuel SGT2 : avec retentissement visuel transitoire SGT3 : menace du pronostic visuel définitif
Neuro-Sensoriels – Œil	Paralysie de l'accommodation				fmF			fmF		SGT2	
Neuro-Sensoriels – Œil	Paralysie des muscles extrinsèques (ptose palpébrale, strabisme)				fmF			fmF		SGT2	
Neuro-Sensoriels – Œil	Phosphènes / éblouissement			fmF				fmF		SGT1	
Neuro-Sensoriels – Œil	Photophobie			fmF				fmF		SGT1	
Neuro-Sensoriels – Œil	Pupilles normales	fmF								SGT0	SGT0 : dans tous les cas (non symptôme)
Neuro-Sensoriels – Œil	Rétinopathie				fmF			fmF		SGT2	SGT2 : dans tous les cas
Neuro-Sensoriels – Œil	Syndrome de l'œil sec				fmF			fmF		SGT1	
Neuro-Sensoriels – Œil	Troubles de la vue non précisé		f	m	F			fmF		SGT1	
Neuro-Sensoriels – Œil	Tumeur oculaire				fmF			fm	F		Au cas par cas dans les dossiers
Neuro-Sensoriels – Œil	Uvéite				fmF			fmF		SGT2	SGT2 : dans tous les cas
Neuro-Sensoriels – Nez	Anosmie				fmF			fmF		SGT1	
Neuro-Sensoriels – Nez	Corps étranger nasal		fmF				f	mF		SGT1	SGT1 : si simple SGT2 : si compliqué avec mise en jeu du pronostic olfactif
Neuro-Sensoriels – Nez	Dysgueusie / Agueusie				fmF			fmF		SGT1	
Neuro-Sensoriels – Nez	Epistaxis			fmF			f	mF		SGT1	SGT1 : si simple et sans retentissement général SGT2 : si compliqué d'un retentissement général
Neuro-Sensoriels – Nez	Irritation des voies aériennes supérieures			fmF				fmF		SGT1	

Neuro-Sensoriels – Nez	Malformation nasale				fmF	f	mF		SGT1	SGT1 : si isolée SGT2 : si invalidante
Neuro-Sensoriels – Nez	Nez : signe neurosensoriel autre		f	m	F	f	m	F	SGT2	SGT1 : non invalidant SGT2 : invalidant SGT3 : menace du pronostic vital
Neuro-Sensoriels – Nez	Perforation de la cloison nasale				fmF			fmF	SGT2	SGT2 : dans tous les cas
Neuro-Sensoriels – Nez	Rhinite / Rhinorrhée		fmF					fmF	SGT1	
Neuro-Sensoriels – Nez	Sinusite		fmF			f	mF		SGT1	SGT1 : si aiguë SGT2 : si chronique et retentissement général
Neuro-Sensoriels – Nez	Tumeur du nez / des fosses nasales / des sinus				fmF	f	m	F	Au cas par cas dans les dossiers	
Neuro-Sensoriels – Nez	Ulcération		fm	F				fmF	SGT1	SGT1 : dans tous les cas
Neurologiques Et Neuromusculaires	Algies neurologiques et neuromusculaires		fm	F		f	mF		SGT1	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel
Neurologiques Et Neuromusculaires	Amyotrophie				fmF	fm	F		SGT1	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel invalidant
Neurologiques Et Neuromusculaires	Aphasie et troubles du langage / dysarthrie		f	m	F	f	m	F	SGT2	SGT1 : dysarthrie SGT2 : trouble invalidant du langage SGT3 : mise en jeu du pronostic vital (symptôme d'un AVC par exemple)
Neurologiques Et Neuromusculaires	Babinski présent			fmF				fmF	SGT2	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Céphalées		fmF					fmF	SGT1	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel
Neurologiques Et Neuromusculaires	Coma		f	m	F	f	m	F	SGT2	SGT 1 : Glasgow entre 9 et 14 SGT 2 : Glasgow entre 4 et 8 SGT 3 : Glasgow à 3
Neurologiques Et Neuromusculaires	COMA : score de Glasgow à 15	fmF				fmF			SGT0	Non symptôme
Neurologiques Et Neuromusculaires	COMA : score de Glasgow égal à 3				fmF			fmF	SGT3	
Neurologiques Et Neuromusculaires	COMA : score de Glasgow entre 4 et 8				fmF			fmF	SGT2	
Neurologiques Et Neuromusculaires	COMA : score de Glasgow entre 9 et 14			fmF				fmF	SGT1	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Coma dépassé				fmF			fmF	SGT3	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Convulsions / crises cloniques				fmF	fm	F		SGT1	SGT1 : crise isolée ou crises rares SGT2 : crises fréquentes, mal contrôlées par le traitement (à l'exclusion

											d'un état de mal convulsif)
Neurologiques Et Neuromusculaires	Déficit moteur / parésie / paralysie		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT1 : parésie SGT2 : déficit moteur ayant un retentissement fonctionnel invalidant SGT3 : paralysie menaçant le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Encéphalopathie				fmF		f	m	F	SGT2	SGT1 : Troubles mentaux organiques de stade 1 SGT2 : Troubles mentaux organiques de stade 2 SGT3 : Troubles mentaux organiques de stade 3
Neurologiques Et Neuromusculaires	Etat de mal convulsif				fmF				fmF	SGT3	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Fasciculations / myoclonies		f	m	F		fm	F		SGT1	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel invalidant
Neurologiques Et Neuromusculaires	Hyperesthésie		fm	F			f	mF		SGT1	SGT1 : hyperesthésie non douloureuse SGT2 : hyperesthésie douloureuse
Neurologiques Et Neuromusculaires	Hypertension intracrânienne				fmF			fm	F	SGT2	SGT2 : de peu d'importance ou traitée (dérivation) SGT3 : menaçant le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Hypertonie généralisée				fmF		f	m	F	SGT2	SGT1 : Hypertonie sans retentissement fonctionnel SGT2 : Hypertonie avec retentissement fonctionnel SGT3 : Hypertonie avec retentissement fonctionnel et signes généraux (hyperthermie, acidose, rhabdomyolyse...) associés
Neurologiques Et Neuromusculaires	Hypertonie localisée		fm	F			fm	F		SGT1	Même si ce symptôme peut être mal vécu par le malade, il ne met pas en jeu le pronostic vital.
Neurologiques Et Neuromusculaires	Hypoesthésie / anesthésie		fm	F			fm	F		SGT1	SGT1 : Hypoesthésie ou anesthésie sans répercussion fonctionnelle SGT2 : Hypoesthésie ou anesthésie avec répercussion fonctionnelle
Neurologiques Et Neuromusculaires	Hypotonie				fmF		f	mF		SGT1	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel
Neurologiques Et Neuromusculaires	Malformation neuromusculaire				fmF		f	mF		SGT2	SGT2 : sans retentissement SGT3 : avec

											retentissement et menace du pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Mouvements anormaux			fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : sans altération de la qualité de vie SGT2 : avec altération de la qualité de la vie SGT3 : fortement handicapant dans les actes habituels de la vie quotidienne
Neurologiques Et Neuromusculaires	Myalgies			fmF		f	m	F		SGT1	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement
Neurologiques Et Neuromusculaires	Myasthénie / Syndromes myasthéniques			fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel SGT3 : mettant en jeu le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Myélopathie			fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : pas de retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel SGT3 : menaçant le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Myopathie			fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : pas de retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel SGT3 : menaçant le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Nerfs crâniens (sauf nez / yeux / oreilles) (atteinte de)			fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : pas de retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel SGT3 : menaçant le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Neurologique ou neuromusculaire : autre signe			f	m	F	f	m	F	SGT2	SGT1 : pas de retentissement fonctionnel SGT2 : avec retentissement fonctionnel SGT3 : menaçant le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Neuropathie périphérique			fmF		f	m	F		SGT2	SGT 1: pas de retentissement fonctionnel SGT 2: avec retentissement fonctionnel SGT3 : menaçant le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Paresthésie			fmF		fm	F			SGT1	SGT1 : sans retentissement fonctionnel SGT2 : avec

												retentissement fonctionnel
Neurologiques Et Neuromusculaires	Polyradiculonévrite				fmF			fm	F		SGT1	SGT2 : avec retentissement fonctionnel, ne mettant pas en jeu le pronostic vital SGT3 : mettant en jeu le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Réflexes ostéo-tendineux augmentés				fmF			fmF			SGT1	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Réflexes ostéo-tendineux diminués ou abolis				fmF			fmF			SGT1	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Somnolence / obnubilation				fmF			fmF			SGT1	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Syndrome cérébelleux				fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : transitoire SGT2 : durables SGT3 : mettant en jeu de l'autonomie ou nécessitant un appareillage
Neurologiques Et Neuromusculaires	Syndrome extrapyramidal / syndrome parkinsonien				fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : syndrome extrapyramidal sans altération de la qualité de la vie SGT2 : avec altération de la qualité de la vie quotidienne SGT3 : mettant en jeu le pronostic vital
Neurologiques Et Neuromusculaires	Syndrome méningé				fmF			fmF			SGT2	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Syndrome pyramidal		f	m	F			fm	F		SGT1	SGT1 : sans altération de la qualité de la vie quotidienne SGT2 : avec altération de la vie quotidienne
Neurologiques Et Neuromusculaires	Tremblements des extrémités				fmF			fm	F		SGT1	SGT1 : sans altération de la qualité de la vie quotidienne SGT2 : avec altération de la vie quotidienne
Neurologiques Et Neuromusculaires	Trouble de conscience non précisé				fmF			fmF			SGT1	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Trouble de l'équilibre / ataxie				fmF		f	m	F		SGT2	SGT1 : transitoire SGT2 : durable SGT3 : mettant en jeu l'autonomie ou nécessitant un appareillage
Neurologiques Et Neuromusculaires	Tumeur neurologique et neuromusculaire				fmF			fm	F		Au cas par cas dans les dossiers	
Neurologiques Et Neuromusculaires	Vertiges				fmF			fm	F		SGT1	SGT1 : sensations vertigineuses, sans signes objectifs SGT2 : vertiges vrais
Hépto-Digestifs	~ [NON] Glandes salivaires (pathologie des) [NON]							fmF			-	Non codable
Hépto-Digestifs	~ [NON] Vésicule biliaire (pathologie							fmF			-	Non codable

	de) [NON]												
Hépat-Digestifs	Ano-rectite		fm	F			fm	F			SGT1	SGT2 en cas de complications	
Hépat-Digestifs	Anorexie		fm	F			fm	F			SGT1	SGT1	
Hépat-Digestifs	Ascite				fm	F				fm	F	SGT3	SGT3
Hépat-Digestifs	Bézoard				fm	F			fm	F		SGT1	SGT1
Hépat-Digestifs	Cirrhose				fm	F				fm	F	SGT3	SGT3
Hépat-Digestifs	Colite (sauf ulcéro-membraneuse)		fm	F			fm	F				SGT1	Ultérieurement, regroupement à prévoir en « colite ».
Hépat-Digestifs	Colite ulcéro-membraneuse				fm	F				fm	F	SGT2	Coder en SGT1 la colite, SGT2 la colite pseudomembraneuse
Hépat-Digestifs	Coloration anormale des selles		fm	F			fm	F				SGT0	Marqueur d'exposition
Hépat-Digestifs	Coloration exogène des muqueuses		fm	F			fm	F				SGT0	Marqueur d'exposition
Hépat-Digestifs	Constipation		fm	F			fm	F					SGT1
Hépat-Digestifs	Corps étranger digestif				fm	F		f		m	F	SGT1	SGT1 : CE non enclavé SGT2 : CE enclavé Ultérieurement, séparation à prévoir en « corps étranger non enclavé » et en « corps étranger enclavé ». Coder CE non enclavé (suspicion, traduit l'exposition) en SGT0, CE enclavé (après objectivation) en SGT2
Hépat-Digestifs	Dents : modification de couleur		fm	F			fm	F				SGT1	Modification de la coloration intrinsèque des dents
Hépat-Digestifs	Diarrhée		fm	F			fm	F				SGT1	coder en SGT2 la diarrhée profuse, sinon en SGT1. La gravité est codée par ailleurs (déshydratation par exemple)
Hépat-Digestifs	Douleur abdominale basse (sous épigastrique)		fm	F			fm	F				SGT1	SGT1 / les 5 items suivants (concernant la douleur sont à discuter car certains sont T2La définition est jugée inutile car symptômes subjectifs. Alors difficile de considérer ces symptômes subjectifs comme relevant du SGT2. A traiter de la même manière : passage semi quantitatif à qualitatif, en SGT1
Hépat-Digestifs	Douleur digestive (mal localisée)		fm	F			fm	F				SGT1	
Hépat-Digestifs	Douleur épigastrique		fm	F			fm	F				SGT1	
Hépat-Digestifs	Douleur oro-pharyngée		fm	F			fm	F				SGT1	
Hépat-Digestifs	Douleur rétro-sternale				fm	F			fm	F		SGT1	
Hépat-Digestifs	Dysphagie				fm	F		f		m	F	SGT2	Ultérieurement, séparation à prévoir en « dysphagie » et

											« dysphagie sévère ». Coder SGT3 si empêche la déglutition, SGT2 sinon SGT1 : gêne à la déglutition		
Hépat-Digestifs	Eructation			fm	F			fm	F		SGT1		
Hépat-Digestifs	Fibrose rétro-péritonéale					fm	F		fm	F	SGT2	SGT3 : compression vasculaire, urinaire	
Hépat-Digestifs	Gencives : liseré / stomatite			fm	F			fm	F		SGT1		
Hépat-Digestifs	Hématémèse					fm	F		fm	F	SGT2	Ultérieurement, séparation à prévoir en « hématémèse limitée à des filets » et « hématémèse marquée (hors filet de sang) ». Coder en SGT1 un simple filet de sang, en SGT2 une hématémèse vraie avec ou sans retentissement hémodynamique, en SGT3 une menace du pronostic vital.	
Hépat-Digestifs	Hémorragie intestinale / méléna					fm	F		fm	F	SGT2	Ultérieurement, séparation à prévoir en « rectorragie limitée à des filets de sang » et « rectorragie (hors filet de sang) / méléna ». Coder en SGT1 un simple filet de sang filets de sang, en SGT2 une rectorragie ou un méléna vrai avec ou sans retentissement hémodynamique, en SGT3 une menace du pronostic vital	
Hépat-Digestifs	Hépatite					fm	F	f	m	F	SGT2	Coder en SGT1 : hépatite biologique/augmentation activité enzymatique ou cholestase sans insuffisance hépatocellulaire ; SGT2 : insuffisance hépatocellulaire sans menace du pronostic vital ; SGT3 menace du pronostic vital	
Hépat-Digestifs	Hépatite chronique active					fm	F			fm	F	SGT3	
Hépat-Digestifs	Hépat-digestif : autre signe		f		m	F		f		m	F	SGT2	SGT1 : sans signes de mauvaise tolérance SGT2 : avec retentissement SGT3 : avec menace du pronostic vital
Hépat-Digestifs	Hépatomégalie					fm	F			fm	F	SGT2	
Hépat-Digestifs	Hoquet			fm	F			fm	F		SGT1		
Hépat-Digestifs	Hypersialorrhée			fm	F			fm	F		SGT1		
Hépat-Digestifs	Hypertension portale					fm	F			fm	F	SGT3	
Hépat-Digestifs	Iléus paralytique - météorisme / occlusion					F				fm	F	SGT3	Ultérieurement, une modification de l'intitulé est à prévoir, en

											supprimant « météorisme ». Ne pas coder ici un simple météorisme.
Hépat-Digestifs	Infarctus mésentérique				fmF				fmF	SGT3	
Hépat-Digestifs	Infection ou surinfection digestive		fm	F				fmF		SGT1	Ultérieurement, une modification de l'intitulé est à prévoir, en le remplaçant par gastro- entérite
Hépat-Digestifs	Irritation oro- pharyngée		fmF					fmF		SGT1	
Hépat-Digestifs	Langue sauf lésion corrosive		fmF					fmF		SGT1	
Hépat-Digestifs	Lésion corrosive digestive				fmF	f	m	F		SGT2	Données d'endoscopie / de chirurgie SGT1 : érythème, œdème stade 1 SGT2 : lésions ulcérées transmuqueuses, stade 2a SGT3 : lésions ulcérées transmurales, lésions circonférentielles, perforations, stades 2b, 3 et 4
Hépat-Digestifs	Lésion corrosive oro- pharyngée				fmF	f	m	F		SGT2	Lésions constatées à la vue. SGT1 : brûlure du 1° degré, ulcération minime buccale SGT2 : brûlure du 1° degré d'une zone critique ou brûlure du 2° et 3° degré de zone limitée SGT3 : brûlure du 2° et 3° degré étendues
Hépat-Digestifs	Maladie veino- occlusive / Syndrome de Budd- Chiari				fmF				fmF	SGT3	
Hépat-Digestifs	Malformation digestive				fmF				fmF	SGT3	
Hépat-Digestifs	Nausées		fmF					fmF		SGT1	
Hépat-Digestifs	Pancréatite				fmF	f	m	F		SGT2	SGT1 : biologique sans signe clinique SGT2 : avec retentissement clinique SGT3 : menace du pronostic vital
Hépat-Digestifs	Sécheresse des muqueuses		fmF					fmF		SGT1	
Hépat-Digestifs	Splénomégalie							fmF		SGT2	Comme hépatomégalie
Hépat-Digestifs	Stéatose							fmF		SGT1	
Hépat-Digestifs	Sténose digestive				fmF		f	m	F	SGT2	SGT2 : simple constat SGT3 : impact en termes de soins ou d'alimentation particulière.
Hépat-Digestifs	Syndrome de Reye				fmF				fmF	SGT3	OK, à mettre avec les syndromes
Hépat-Digestifs	Tumeur digestive				fmF		fm	F		Au cas par cas dans les dossiers	Ultérieurement, séparation à prévoir en « tumeur digestive bénigne » et « tumeur

												digestive maligne »
Hépat-Digestifs	Tumeur du foie ou des voies biliaires				fm	F			fm	F		Au cas par cas dans les dossiers Ultérieurement, séparation à prévoir en « tumeur bénigne du foie », « tumeur maligne du foie » et « tumeur des voies biliaires »
Hépat-Digestifs	Ventre chirurgical				fm	F			fm	F	SGT3	Ultérieurement, une modification de l'intitulé est à prévoir, en « défense contracture »
Hépat-Digestifs	Vomissements			fm	F			fm	F		SGT1	coder en SGT2 les vomissements incoercibles, sinon en SGT1. La gravité est codée par ailleurs (déshydratation par exemple)
Génito-urinaires	Algies lombopelviennes			fm	F			fm	F		SGT1	Toujours SGT1 (signe subjectif)
Génito-urinaires	Anurie				fm	F				fm	F	SGT3 Toujours SGT3
Génito-urinaires	Coloration des urines (Modification de la)			fm	F			fm	F			SGT0 Toujours SGT0
Génito-urinaires	Contractions utérines				fm	F			fm	F		SGT1 Toujours SGT1
Génito-urinaires	Cystite			fm	F				fm	F		SGT1 Toujours SGT1
Génito-urinaires	Dysurie				fm	F			fm	F		SGT1 Beaucoup trop vague : gravité intrinsèque faible (SGT1)
Génito-urinaires	Effet foeto-toxique				fm	F			fm	F		SGT2 SGT2 : pas de menace du pronostic vital SGT3 : avec menace du pronostic vital
Génito-urinaires	Effet tératogène				fm	F			fm	F		SGT2 SGT2 : pas de menace du pronostic vital SGT3 : avec menace du pronostic vital
Génito-urinaires	Frigidité / impuissance			fm	F				fm	F		SGT1 Ultérieurement, frigidité et impuissance seront à dissocier en 2 items. SGT2 : si nécessité de bilan médical avec prise en charge
Génito-urinaires	Galactorrhée / gynécomastie				fm	F			fm	F		SGT1 SGT2 : si nécessité de bilan médical avec prise en charge
Génito-urinaires	Génito-urinaire : autre signe	f	m	F			f	m	F			SGT2 Selon retentissement fonctionnel
Génito-urinaires	Gros rein				fm	F			fm	F		SGT1 Peut-être physiologique (rein unique ?) : gravité faible
Génito-urinaires	Grossesse pathologique				fm	F			fm	F		SGT2 SGT2 : absence risque vital pour la mère SGT3 : présence d'un risque vital pour la mère
Génito-urinaires	Hématurie	f	m	F			fm	F				SGT1 Toujours SGT1
Génito-urinaires	Incontinence urinaire			fm	F				fm	F		SGT1 SGT2 si nécessité de prise en charge spécialisée
Génito-urinaires	Insuffisance rénale aiguë	f	m	F			f	m	F			SGT2 SGT1 : spontanément résolutive SGT2 : avec nécessité absolue de prise en charge médicale SGT3 : avec nécessité de dialyse

Génito-urinaires	Insuffisance rénale chronique				fmF			fm	F	SGT2	SGT2 : sans nécessité de dialyse SGT3 avec nécessité de dialyse	
Génito-urinaires	Libido (troubles de la)			fmF				fmF		SGT1	Toujours SGT1	
Génito-urinaires	Lithiase / calcul des voies urinaires				fmF		f		mF	SGT1	SGT1 : Lithiase non compliquée SGT2 : Lithiase compliquée (hyperalgique, ou fébrile), l'anurie étant codée par ailleurs	
Génito-urinaires	Malformation des organes génitaux				fmF			fm	F	SGT2	SGT2 : sans menace du pronostic vital SGT3 : avec menace du pronostic vital	
Génito-urinaires	Malformation des reins et des voies urinaires				fmF			fm	F	SGT2	SGT2 : sans menace du pronostic vital SGT3 : avec menace du pronostic vital	
Génito-urinaires	Néphropathie glomérulaire				fmF				fmF	SGT2	L'insuffisance rénale qui fait la gravité est codée par ailleurs	
Génito-urinaires	Néphropathie interstitielle				fmF				fmF	SGT2	L'insuffisance rénale qui fait la gravité est codée par ailleurs	
Génito-urinaires	Néphropathie tubulaire				fmF				fmF	SGT2	L'insuffisance rénale qui fait la gravité est codée par ailleurs	
Génito-urinaires	Odeur anormale des urines			fmF			fmF			SGT0	Sans signification pertinente	
Génito-urinaires	Oligo-azoospermie				fmF				fmF	SGT2	La stérilité est codée par ailleurs	
Génito-urinaires	Oligurie				fmF			fm	F	SGT1	SGT1 : sans insuffisance rénale SGT2 : avec insuffisance rénale (dont la gravité est codée par ailleurs)	
Génito-urinaires	Ovaire (pathologie de)		f			m	F		fm	F	SGT1	SGT1 : découverte d'imagerie sans retentissement clinique SGT2 : avec retentissement clinique NB : cet item est à coder à l'exclusion des pathologies tumorales et des troubles menstruels codés par ailleurs.
Génito-urinaires	Pollakiurie				fmF				fmF	SGT1		
Génito-urinaires	Polyurie				fmF				fmF	SGT1		
Génito-urinaires	Priapisme				fmF			fm	F	SGT2	SGT3 : si recours à une thérapeutique invasive	
Génito-urinaires	Rétention urinaire				fmF				fmF	SGT2	Douleur intense rapide amenant obligatoirement à consulter. N'engage pas en soi le pronostic vital : SGT2	
Génito-urinaires	Stérilité				fmF				fmF	SGT3	Lésionnel : gravité élevée bien que sans retentissement sur le pronostic vital de la personne.	
Génito-urinaires	Testicule (pathologie du)		f			m	F		fmF	SGT1	A l'exclusion des pathologies tumorales et de l'oligo-azoospermie	

Génito-urinaires	Troubles de l'accouchement (rupture précoce des membranes)				fmF			fmF		SGT2	
Génito-urinaires	Troubles menstruels		fm	F				fmF		SGT1	Concerne les dysménorrhées, aménorrhées et ménométrorragies (les ménométrorragies sévères engendrent des signes codés par ailleurs)
Génito-urinaires	Tumeur des voies urinaires				fmF		f	mF		Au cas par cas dans les dossiers	
Génito-urinaires	Tumeur du rein				fmF		f	mF		Au cas par cas dans les dossiers	
Génito-urinaires	Tumeur du sein				fmF		f	mF		Au cas par cas dans les dossiers	
Génito-urinaires	Tumeur génitale				fmF		f	mF		Au cas par cas dans les dossiers	
Généraux	~Tératogénèse [X]				fmF	f	m	F		SGT2	SGT1 : faible si absence de retentissement clinique SGT2 : moyen si présence de retentissement clinique SGT3 : fort si retentissement clinique avec menace du pronostic vital.
Généraux	Adénopathie		fm	F				fm	F	SGT1	SGT1 : faible, si adénopathies localisées SGT2 : moyen si adénopathies généralisées
Généraux	Altération de l'état général		fm	F				fm	F	SGT2	SGT2 : Moyen SGT3 : fort si prononcé ou prolongé.
Généraux	Asthénie		fm	F				fm	F	SGT1	SGT2 : moyen si asthénie prolongée avec retentissement sur la vie sociale et/ou professionnelle
Généraux	Cancer				fmF			fm	F	Au cas par cas dans les dossiers	
Généraux	Coup de chaleur		fm	F				fm	F	SGT3	Toujours potentiellement grave (déshydratation, hyperthermie, convulsions)
Généraux	Déshydratation		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT1 : Faible si biologique SGT2 : Modérée si retentissement fonctionnel (insuffisance rénale) SGT3 : Fort si menace du pronostic vital

Généraux	Effet thérapeutique obtenu ou renforcé		fmF		X				SGT0	Ne préjuge pas d'un symptôme donc gravité nulle
Généraux	Général : autre signe		f	m	F		f	m	F	SGT2 SGT1 : faible si absence de retentissement clinique SGT2 : moyen si présence de retentissement clinique SGT3 : fort si retentissement clinique avec menace du pronostic vital.
Généraux	Hyperthermie > 41°				fmF				fmF	SGT3 SGT1 : Fort car retentissement viscéral potentiel au-delà de 41°C (=définition de hyperthermie maligne)
Généraux	Hyperthermie entre 38° et 41°		fmFF				fm	F		SGT1 SGT2 : si fièvre au long cours
Généraux	Hypothermie inférieure ou égale à 35°				fmF		f	m	F	SGT2 SGT1 : Faible < 35°C SGT2 : modérée < 32°C SGT3 : fort < 28°C
Généraux	Immunodépression				fmF		f	m	F	SGT2 SGT1 : faible si signe uniquement biologique SGT2 : moyen si signes cliniques SGT3 : fort si signes cliniques avec menace du pronostic vital
Généraux	Lupus érythémateux disséminé				fmF		f	m	F	SGT2 SGT1 : faible si signe uniquement biologique SGT2 : moyen si signes cliniques SGT3 : fort si signes cliniques avec menace du pronostic vital
Généraux	Maladie auto-immune				fmF		f	m	F	SGT2 SGT1 : faible si signe uniquement biologique SGT2 : moyen si signes cliniques SGT3 : fort si signes cliniques avec menace du pronostic vital
Généraux	Maladie de système autre				fmF		f	m	F	SGT2 SGT1 : faible si signe uniquement biologique SGT2 : moyen si signes cliniques SGT3 : fort si signes cliniques avec menace du pronostic vital
Généraux	Maladie sérique		fmF				fmF			SGT1 Définie par fièvre arthralgie
Généraux	Malaise (Etat de)		fmF				fmF			SGT1
Généraux	Mort subite du nourrisson				fmF					SGT4 Toujours SGT4
Généraux	Normothermie	fmF				fmF				SGT0
Généraux	Œdème généralisé				fmF			fm	F	SGT1 SGT2 : Moyen SGT3 : Fort si épanchements séreux et/ou anasarque qui sera alors codé en
Généraux	Perte de connaissance brève / Lipothymie		fmF					fmF		SGT2
Généraux	Poids : augmentation		fmF				fmF			SGT1

Généraux	Poids : diminution		f	u	F			fm	F							
Généraux	Retard staturo-pondéral							fm	F			fm	F	SGT2		
Généraux	Saignement sauf digestif							fm	F			f	m	F	SGT2	SGT1 : Faible si absence de retentissement clinique SGT2 : Moyen si signes cliniques SGT3 : Fort si signes cliniques avec menace du pronostic vital
Généraux	Tremblement général / frissons							fm	F			fm	F	SGT1		
Endocriniens	Diabète							fm	F			f	m	F	SGT1	SGT1 : bien équilibré et sans répercussion SGT2 : difficilement équilibrable et/ ou ayant des répercussions
Endocriniens	Endocrinien : autre signe							f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT1 : sans retentissement SGT2 : avec retentissement SGT3 : mise en jeu du pronostic vital
Endocriniens	Goitre							fm	F			fm	F	SGT1		
Endocriniens	Hypercorticisme							fm	F			f	m	F	SGT2	SGT1 : biologique sans retentissement SGT2 : avec retentissement SGT3 : mise en jeu du pronostic vital
Endocriniens	Hyperthyroïdie							fm	F			f	m	F	SGT2	
Endocriniens	Hypophyse											f	m	F	SGT2	
Endocriniens	Hypothyroïdie							fm	F			f	m	F	SGT1	SGT1 : bien équilibré et sans répercussion SGT2 : difficilement équilibrable et/ ou ayant des répercussions
Endocriniens	Insuffisance surrénalienne							fm	F			f	m	F	SGT2	SGT1 : biologique sans retentissement SGT2 : avec retentissement SGT3 : mise en jeu du pronostic vital
Endocriniens	Malformation endocrinienne							fm	F			f	m	F	SGT2	SGT1 : biologique sans retentissement SGT2 : avec retentissement SGT3 : mise en jeu du pronostic vital
Endocriniens	Tumeur du système endocrinien							fm	F			fm	F			
Cutanés	Achromie											fm	F	SGT1	SGT1 : localisée SGT2 : étendue et/ou persistante et/ou invalidante (le caractère invalidant peut être en rapport avec les conséquences esthétiques et/ou fonctionnelles et/ou psychologiques)	
Cutanés	Acné							fm	F			fm	F	SGT1	SGT1 : localisé SGT2 : étendu et/ou	

											SGT2 : profond avec répercussions cliniques
Cutanés	Hyperkératose		fmF			f	mF		SGT1		SGT1 : localisée SGT2 : maladie de Bowen
Cutanés	Hypersudation		fmF			fmF			SGT1		
Cutanés	Hypertrichose		fmF			f	mF		SGT1		SGT1 : localisée SGT2 : étendue et/ou persistante et/ou invalidante
Cutanés	Infection cutanée		fm	F		f	mF		SGT1		SGT1 : localisée bénigne SGT2 : sévère
Cutanés	Irritation cutanée		fmF			fmF			SGT1		= érythème localisé (sinon se référer à d'autres items plus appropriés : eczéma, érythème/rash, etc.)
Cutanés	Lichen et éruption lichénoïde		fmF			f	mF		SGT1		SGT1 : localisée SGT2 : étendue et/ou persistante et/ou invalidante
Cutanés	Malformation de la peau et/ou des phanères				fmF	f	mF		SGT1		SGT1 : localisée SGT2 : étendue et/ou persistante et/ou invalidante
Cutanés	Œdème facial ou œdème de Quincke				fmF		f	mF	SGT2		SGT2 : œdème facial SGT3 : œdème de Quincke
Cutanés	Œdème local cutané		fm	F		fm	F		SGT1		SGT1 : localisé SGT2 : étendu
Cutanés	Pâleur des téguments et des conjonctives		f	m	F	fmF			SGT1		
Cutanés	Pétéchies et purpura		f	m	F	fm	F		SGT1		SGT1 : localisé SGT2 : généralisé
Cutanés	Phlyctènes			fmF		fmF			SGT1		= isolées (sinon se référer à l'item dermatose bulleuse)
Cutanés	Photodermatose		fmF			f	m	F	SGT2		SGT1 : localisée SGT2 : étendue et/ou persistante et/ou invalidante, sans menace du pronostic vital SGT3 : avec pronostic vital engagé
Cutanés	Pigmentation cutanée particulière		fmF			f	mF		SGT1		SGT1 : localisée SGT2 : étendue et/ou persistante et/ou invalidante
Cutanés	Prurit		fmF			fmF			SGT1		
Cutanés	Psoriasiformes (lésions)		fmF			f	m	F	SGT2		SGT1 : localisées SGT2 : étendues et/ou persistantes et/ou invalidantes, sans menace du pronostic vital SGT3 : avec pronostic vital engagé
Cutanés	Syndrome de Raynaud		fmF			f	mF		SGT1		SGT1 : modéré SGT2 : invalidant
Cutanés	Tumeur cutanée				fmF		fm	F	SGT2		
Cutanés	Urticaire		fm	F		fm	F		SGT1		SGT1 : localisé SGT2 : généralisé
Cutanés	Vasodilatation périphérique		fmF			fmF			SGT1		
Cardio-Vasculaires	Algies précordiales				fmF		fmF		SGT1		Signe subjectif, codé en

											SGT1
Cardio-Vasculaires	Arrêt cardiaque				fmF				fmF	SGT3	Toujours SGT3
Cardio-Vasculaires	Artériopathie		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT1 : asymptomatique (diagnostic à l'écho) ou absence de pouls SGT2 : claudication intermittente SGT3 : ischémie
Cardio-Vasculaires	Arythmie		f	m	F		f	m	F	SGT2	Ultérieurement, prévoir de modifier l'intitulé de l'item en « troubles du rythme / arythmie / troubles de la conduction » ; l'item « troubles du rythme cardiaque », redondant, sera à supprimer. Coder ici le retentissement, et en ECG les spécificités. SGT1 : sans retentissement hémodynamique SGT2 : avec retentissement hémodynamique SGT3 : menace du pronostic vital
Cardio-Vasculaires	Bradycardie		f	m	F			fm	F	SGT2	(Pas de SGT1) SGT2 : A : FC = 40-50/E : FC = 60-80/ NN FC = 80-90/ OU diminution de 25% de la FC de base pour A, E ou NN SGT3 : A : FC<40/min/E : FC<60/ NN FC<80/ OU diminution de 50% de la FC de base
Cardio-Vasculaires	Cardiomyopathie		f	m	F			fm	F	SGT2	(Pas de SGT1) SGT2 : sans retentissement hémodynamique SGT3 : avec retentissement hémodynamique ou menace du pronostic vital
Cardio-Vasculaires	Cardio-vasculaire : autre signe		f	m	F		f	m	F	SGT2	SGT1 : sans retentissement hémodynamique SGT2 : avec retentissement hémodynamique SGT3 : menace du pronostic vital
Cardio-Vasculaires	Choc cardio-vasculaire					fmF			fmF	SGT3	Toujours SGT3
Cardio-Vasculaires	Embolie (non pulmonaire)					fmF			fmF	SGT2	Ultérieurement, prévoir 1) de regrouper « Embolie (non pulmonaire) » et « Embolie périphérique de substances étrangères », et 2) de modifier l'intitulé de l'item en « Embolie (non pulmonaire)/ Embolie périphérique de substances étrangères » Toujours SGT2

Cardio-Vasculaires	Embolie périphérique de substances étrangères				fmF			fmF					
Cardio-Vasculaires	Endocardite			f	mF			fm	F	SGT2 (Pas de SGT1) SGT2 : sans retentissement hémodynamique SGT3 : avec retentissement hémodynamique ou menace du pronostic vital			
Cardio-Vasculaires	Hypertension artérielle			f	m	F		f	m	F	SGT2 SGT1 : HTA discrète, transitoire SGT2 : HTA prolongée, non spontanément régressive, sans menace du pronostic vital. SGT3 : menace du pronostic vital, crise hypertensive maligne		
Cardio-Vasculaires	Hypotension artérielle			f	m	F		f	m	F	SGT2 SGT1 = sans retentissement hémodynamique SGT2 = avec retentissement hémodynamique SGT3 = menace du pronostic vital		
Cardio-Vasculaires	Hypotension artérielle inférieure à 80mm Hg ET diminution de la PAS >= 30% par rapport à la PAS de base							fmF		fmF	SGT3 Toujours SGT3 Modification du libellé avec ajout « ET diminution de la PAS >= 30% par rapport à la PAS de base »		
Cardio-Vasculaires	Infarctus du myocarde							fmF		fmF	SGT3 Toujours SGT3, quelle que soit la localisation et l'étendue de l'IDM		
Cardio-Vasculaires	Insuffisance cardiaque							fmF		fm	F	SGT2 (Pas de SGT1) SGT2 : manifestations d'insuffisance cardiaque à l'effort intense SGT3 : manifestation au moindre effort physique ou au repos	
Cardio-Vasculaires	Malformation cardiaque							fmF		fm	F	SGT2 (Pas de SGT1) SGT2 : sans retentissement hémodynamique SGT3 : avec retentissement hémodynamique ou menace du pronostic vital	
Cardio-Vasculaires	Phlébite							f	mF		fm	F	SGT2 (Pas de SGT1) SGT2 : Phlébite superficielle, car il s'agit d'un symptôme prolongé (si avait été transitoire, aurait été codé en SGT1) SGT3 : phlébite profonde
Cardio-Vasculaires	Pouls imprenable												Ultérieurement, proposition de supprimer cet item ; possibilité de le rendre incodable (tild) ? Ne pas en tenir compte non plus pour les

											dossiers passés.	
Cardio-Vasculaires	Souffle cardiaque		f	m	F			fmF			SGT1	Toujours SGT1
Cardio-Vasculaires	Tachycardie		f	m	F			f	m	F	SGT2	SGT1 : tachycardie bien supportée SGT2 : avec retentissement hémodynamique ou cliniquement mal supportée SGT3 : menace du pronostic vital
Cardio-Vasculaires	Thrombose artérielle et capillaire			f	mF			f	mF		SGT2	Ultérieurement, item à modifier (Pas de SGT1) SGT2 : SGT2 sans menace du pronostic du territoire d'aval SGT3 : menace du pronostic du territoire d'aval ou séquelles > 50%
Cardio-Vasculaires	Trouble du rythme cardiaque				fm	F		f	m	F	SGT2	Ultérieurement, prévoir de supprimer cet item, redondant avec arythmie SGT1 : sans retentissement hémodynamique SGT2 : avec retentissement hémodynamique SGT3 : menace du pronostic vital (codage concordant avec arythmie)
Cardio-Vasculaires	Tumeur cardiaque					fmF		f	mF		SGT2	Ultérieurement, les 2 items « tumeur cardiaque » et « tumeur vasculaire » sont à regrouper en 1 seul item « tumeur cardio-vasculaire »
Cardio-Vasculaires	Tumeur vasculaire					fmF		f	mF		SGT2	
Cardio-Vasculaires	Valvulopathie			f	mF			fm	F		SGT2	(Pas de SGT1) (Signe lésionnel) SGT2 : avec retentissement clinique SGT3 : menace du pronostic vital (codage concordant avec endocardite)
Autres Symptômes	Aucun symptôme constaté	fmF					X				SGT0	
Autres Symptômes	Autre symptôme		f	m	F			f	m	F	SGT2	
Autres Symptômes	Symptômes indéterminés		f	m	F	X					SGT0	

Annexe 5 : Dossiers exclus de l'étude

Le premier cas concerne un homme brûlé vif dans un incendie sans exposition au tramadol, contrairement à sa femme. Il s'agit d'une erreur de codage.

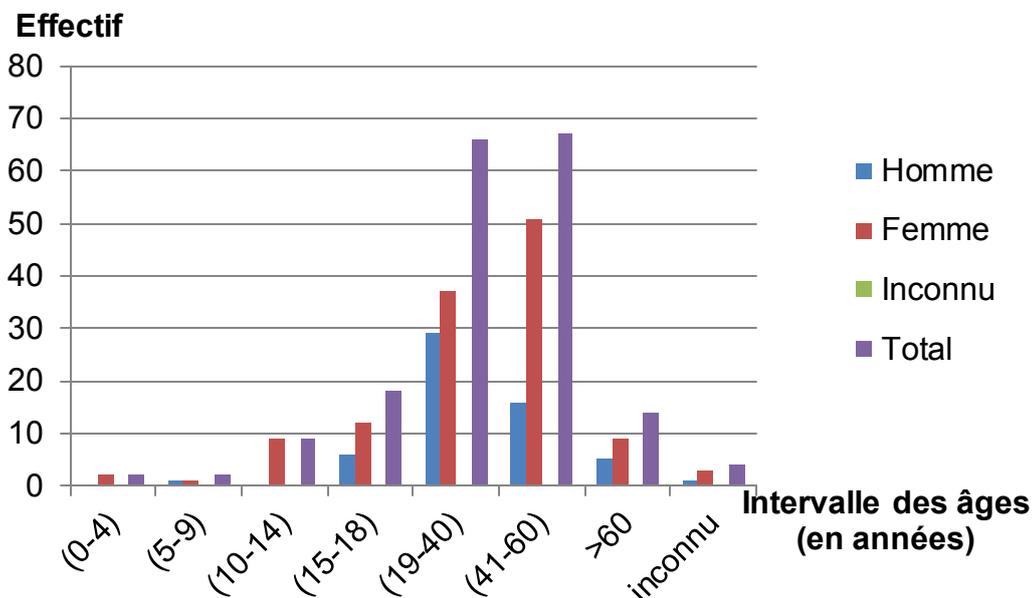
Le deuxième cas est un surdosage en morphine après un arrêt transitoire en tramadol.

Le troisième cas est un garçon d'un mois avec suspicion d'ingestion de 3 comprimés de Contramal[®] 50, une boulette de chiite. Les dosages urinaires sont négatifs pour les opiacés et cocaïne mais positifs pour le cannabis.

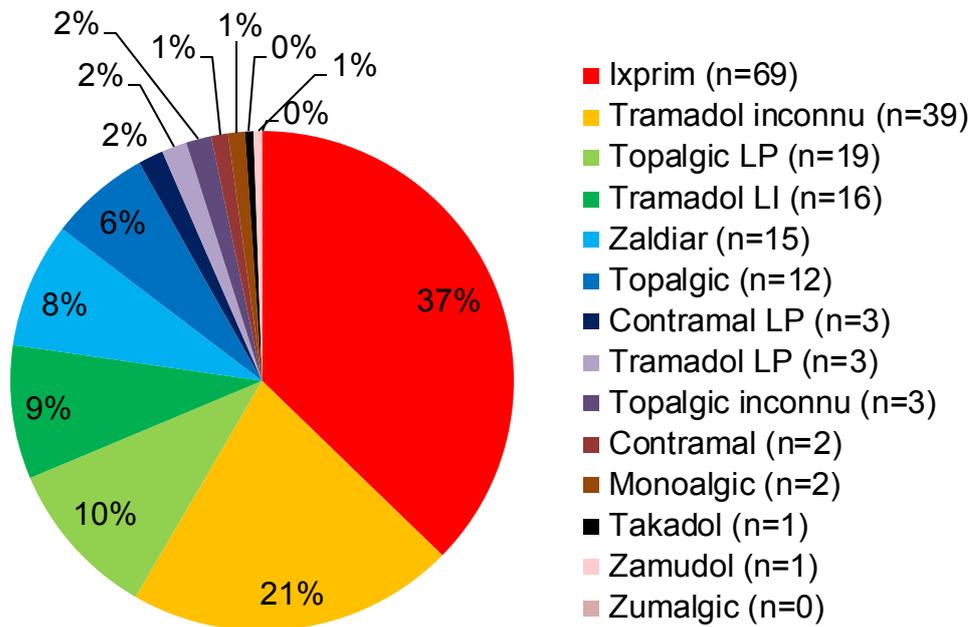
Annexe 6 : Répartition des sexes dans le groupe poly-intoxication

	Femme	Homme
Nombre	123	56
(%)	(69%)	(31%)

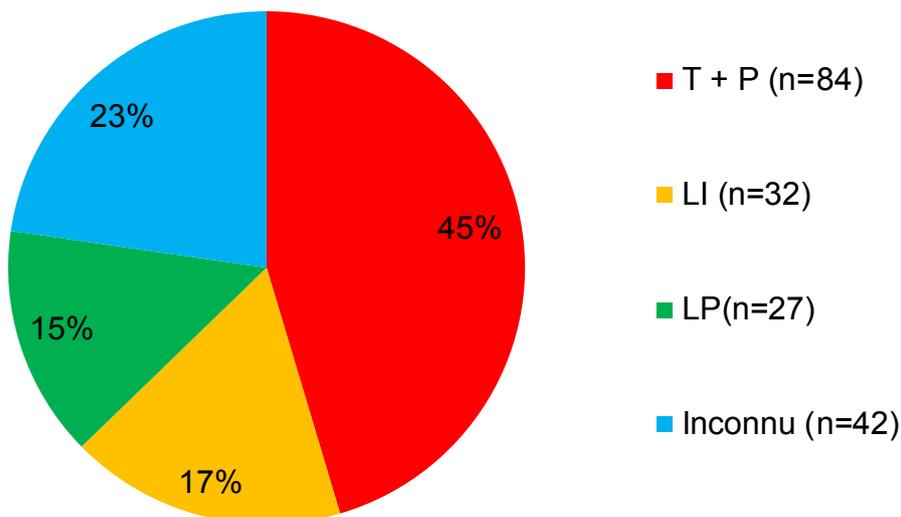
Annexe 7 : Répartition des poly-expositions selon les âges



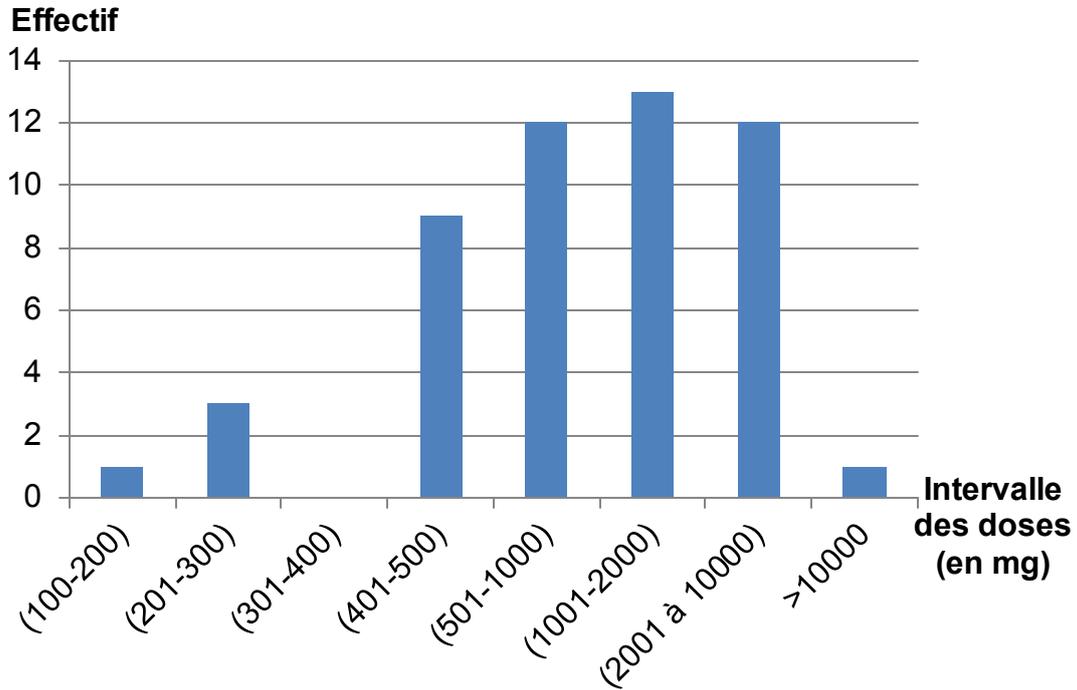
Annexe 8 : Répartition des spécialités de tramadol dans le groupe poly-intoxication



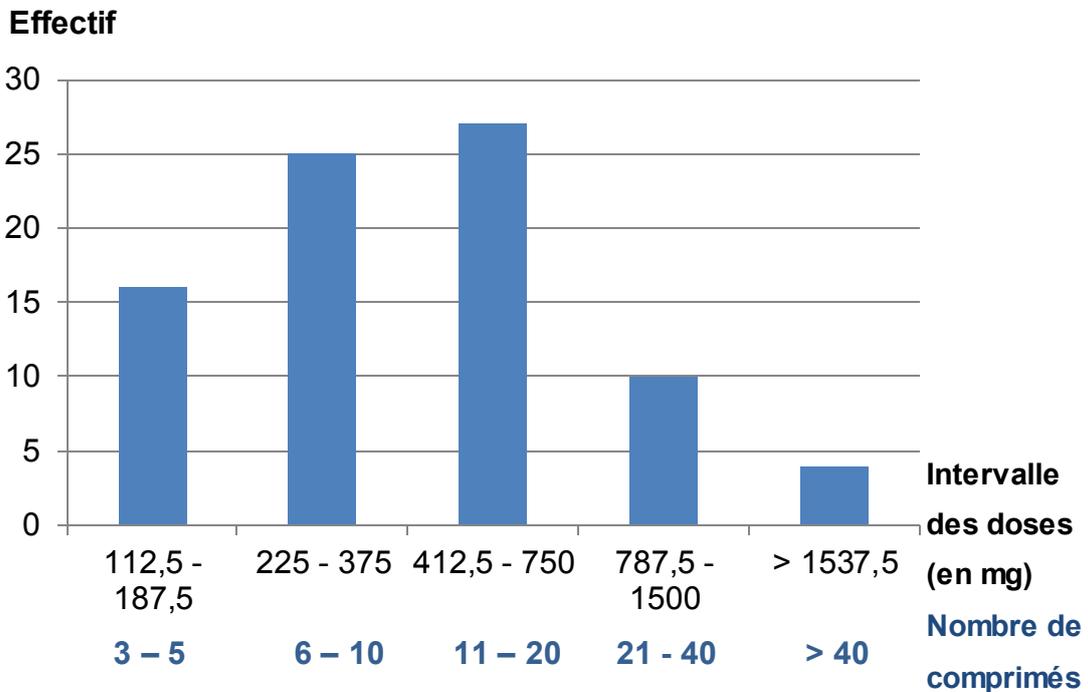
Annexe 9 : Répartition des formulations galéniques de tramadol dans le groupe poly-intoxication



Annexe 10 : Répartition des DSI de tramadol dans le groupe poly-intoxication



Annexe 11 : Répartition des DSI de tramadol des spécialités T+P dans le groupe poly-intoxication



Annexe 12 : Médicaments coadministrés dans le groupe poly-intoxication

Médicaments coadministrés :	Effectif (%)		
		Arythmique	2 (1,1%)
Anxiolytique	88 (49,6%)	Iode	2 (1,1%)
Antalgique	61 (34,1%)	Substitutif	2 (1,1%)
AINS	41 (22,9%)	Antihémorragique	2 (1,1%)
Myorelaxant	30 (16,8%)	Antivertigineux	2 (1,1%)
Antidépresseur	28 (15,6%)	Antiangoreux	2 (1,1%)
Hypnotique	21 (11,7%)	Antidiabétique	2 (1,1%)
Antibiotique	20 (11,2%)	Statines	2 (1,1%)
Anti épileptique	19 (10,6%)	Asthme	1 (0,6%)
Neuroleptique	14 (7,8%)	Diurétique	1 (0,6%)
Corticoïde	7 (3,9%)	Antitussif	1 (0,6%)
Bétabloquant	7 (3,9%)	Hormone	1 (0,6%)
Antiallergique	5 (2,8%)	Nicotine	1 (0,6%)
Inhibiteur calcique	5 (2,8%)	Vitamines	1 (0,6%)
Thymorégulateur	5 (2,8%)	Antidiarrhéique	1 (0,6%)
IPP	4 (2,2%)	Antimigraineux	1 (0,6%)
Antivomitif	4 (2,2%)	Insuline	1 (0,6%)
Antispasmodique	4 (2,2%)	AVK	1 (0,6%)
Plante	3 (1,7%)	Homéopathie	1 (0,6%)
IEC	2 (1,1%)	Pansement digestif	1 (0,6%)

Annexe 13 : Signes cliniques présentés par le groupe poly-intoxication

Signes cliniques par appareil	Prévalence (n=179) (%)
Décès	25 (7,3% de tous les signes cliniques) 25 (14,0% de tous les dossiers)
Absence de symptômes	29 (8,5%) 29 (16,2%)
Neurologique et neuromusculaire :	109 (31,9%)
< G 15	44 (24,6%)
Somnolence	43 (24%)
Ataxie, Vertige, Syndrome cérébelleux	7 (3,9%)
Convulsions	3 (1,7%)
Myalgie	3 (1,7%)
Fasciculations	3 (1,7%)
ROT diminués	2 (1,1%)
Syndromes extrapyramidaux, Hypertonie	2 (1,1%)
Paralysie localisée sans atteinte fonction vitale	1 (0,6%)
Céphalée	1 (0,6%)
Hépto-Digestif :	62 (18,1%)
Vomissement	29 (16,2%)
Douleurs digestives	22 (12,3%)
Nausée	7 (3,9%)
Insuffisance hépatocellulaire	2 (1,1%)
Hépatite biologique	2 (1,1%)
Cardiovasculaire :	44 (12,9%)
HTA	13 (7,3%)
Hypotension	12 (7,3%)
Arythmie	11 (6,1%)
Choc	3 (1,7%)
Bradycardie	2 (1,1%)
Tachycardie	1 (0,6%)
Insuffisance cardiaque	1 (0,6%)
Souffle cardiaque	1 (0,6%)

Respiratoire :	21 (6,1%)
Pneumopathie d'inhalation	5 (2,8%)
Détresse respiratoire	5 (2,8%)
Bradypnée	4 (2,2%)
Dyspnée	3 (1,7%)
Apnée	2 (1,1%)
Encombrement bronchique	1 (0,6%)
Polypnée	1 (0,6%)
Neuro-sensoriel :	19 (5,6%)
Myosis	10 (5,6%)
Mydriase	7 (3,9%)
Nystagmus	2 (1,1%)
Biologique :	14 (4,1%)
Acidose	10 (5,6%)
Rhabdomyolyse	4 (2,2%)
Général :	6 (1,8%)
Asthénie	3 (1,7%)
Hypothermie	3 (1,7%)
Psychique :	6 (1,8%)
Agitation	4 (2,2%)
Agressivité	1 (0,6%)
Trouble de la mémoire	1 (0,6%)
Hématologique :	4 (1,2%)
Anémie	4 (2,2%)
Génito-urinaire :	3 (0,9%)
Rétention urinaire, oligurie, insuffisance rénale	3 (1,7%)

Au total, il y a 288 signes cliniques, 25 décès et 29 dossiers asymptomatiques.

< G 15 : score de Glasgow inférieur à 15. C'est un score allant de 3 à 15 qui évalue la gravité d'un coma allant de 3 (coma profond) à 15 (personne parfaitement consciente).

Annexe 14 : Prise en charge thérapeutique du groupe poly-intoxication

Traitements effectués	Prévalence (n=179) (%)
Surveillance médicale	125 (69,8%)
Consultation médicale	1 (0,6%)
Charbon	8 (4,5%)
Nac	33 (18,4%)
Flumazenil	8 (4,5%)
Glucose	16 (8,9%)
Remplissage	10 (5,6%)
Alcalinisation	27 (15,1%)
Insuline	1 (0,6%)
Oxygène	12 (6,7%)
Antalgique	6 (3,4%)
Anticonvulsivant	0 (0%)
Décontractant	0 (0%)
Tranquillisant / sédatif	8 (4,5%)
Intubation / Ventilation	12 (6,7%)
Antibiotique	6 (3,4%)
Bétabloquant	1 (0,6%)
Lactate	1 (0,6%)
Diurétique	1 (0,6%)
Anticoagulant	3 (1,7%)
Antihypertenseur	1 (0,6%)
Naloxone	5 (2,8%)
Antihypertenseur	1 (0,6%)
Corticoïde	2 (1,1%)
Bronchodilatateur	0 (0%)
Lavage gastrique	2 (1,1%)
Sympathomimétique	7 (3,9%)
Symptomatique	19 (10,6%)
Carnitine	1 (0,6%)
Antihistaminique	1 (0,6%)
Pansement digestif	3 (1,7%)
Vitamine B6	1 (0,6%)
Diète	1 (0,6%)
Atropine	1 (0,6%)
Alimentation parentérale	2 (1,1%)

Somme des traitements : 326

Consultation médicale codée si pas de surveillance médicale nécessaire

Annexe 15 : Prise en charge thérapeutique du groupe mono-intoxication

Traitements effectués	Prévalence (n=82) (%)
Surveillance Médicale	41 (50,0%)
Consultation médicale	1 (1,2%)
Charbon	5 (6,1%)
NAC	10 (12,2%)
Glucose	4 (4,9%)
Remplissage	1 (1,2%)
Alcalinisation	5 (6,1%)
Oxygène	4 (4,9%)
Antalgique	4 (4,9%)
Anticonvulsivant	2 (2,4%)
Tranquillisant	6 (7,3%)
Intubation / Ventilation	2 (2,4%)
Antibiotique	4 (4,9%)
Diurétique	1 (1,2%)
Anticoagulant	1 (1,2%)
Antihypertenseur	1 (1,2%)
Antihypertenseur	1 (1,2%)
Corticoïde	2 (2,4%)
Bronchodilatateur	1 (1,2%)
Lavage gastrique	1 (1,2%)
Sympathomimétique	1 (1,2%)
Symptomatique	9 (11%)
Vomissement provoqué initial	1 (1,2%)
Vitamine B6	1 (1,2%)

Somme des traitements : 109

Annexe 16 : Comparaison des scores de gravité selon le type d'intoxication

Scores de gravité	Mono-intoxication (n=82)	Poly-intoxication (n=179)	p
PSS 0	19	29	0,239
PSS 1	46	82	0,159
PSS 2	9	22	0,921
PSS 3	3	21	0,039
PSS 4	5	25	0,101

Annexe 17 : Comparaison des prises en charge selon le type d'intoxication

Traitements	Mono-intoxication (n=82)	Poly-intoxication (n=179)	p
Surveillance médicale n (%)	41 (50,0%)	125 (69,8%)	0,003
Naloxone (%)	0 (0,0%)	5 (2,8%)	0,329
NAC n (%)	10 (12,2%)	33 (18,4%)	0,279
Anexate n (%)	0 (0,0%)	8 (4,5%)	0,060
Charbon n (%)	5 (6,1%)	8 (4,5%)	0,799
Lavage gastrique n (%)	1 (1,2%)	2 (1,1%)	1
Pansement digestif n (%)	0 (0,0%)	3 (1,7%)	0,554
Remplissage n (%)	1 (1,2%)	10 (5,6%)	0,181
Alcalinisation n (%)	5 (6,1%)	27 (15,1%)	0,064
Sympathomimétique n (%)	0 (0%)	3 (1,7%)	0,554
Anticonvulsivant n (%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0,098
Intubation/ventilation n (%)	2 (2,4%)	12 (6,7%)	0,237
Antibiotique n (%)	4 (6,5%)	6 (3,4%)	0,730
Oxygène n (%)	4 (6,5%)	12 (6,7%)	0,782

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE soutenue par : CASSIER Vincent

TITRE : Etude rétrospective des intoxications aiguës au tramadol (2007-2013) à partir des données du Centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux ; impact du retrait du dextropropoxyphène

TH. D. Pharmacie : Bordeaux/2014 ; n°37

Résumé :

Le tramadol est un analgésique de palier II commercialisé depuis avril 1997 en France. Avec le retrait du dextropropoxyphène (DXP) en mars 2011, le tramadol a été placé sous surveillance sanitaire par l'ANSM devant l'augmentation potentielle du risque d'abus et de dépendance. Dans ce contexte, la pharmacovigilance française a mis en évidence de nouveaux effets indésirables comme l'hypoglycémie, l'hyponatrémie et la pancréatite.

Le tramadol a une action centrale opioïde et monoaminergique. Sa toxicité aiguë associe un syndrome sérotoninergique et opioïdergique, avec une particularité pour les convulsions. Après analyse de la littérature scientifique, de nouvelles toxicités d'organes se distinguent. Des atteintes cardiaques (anomalies de l'ECG, insuffisance cardiaque, asystolie), pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire aiguë) et hépatiques (hépatite fulminante) sont décrites. Une étude rétrospective des surdosages en tramadol a été conduite de novembre 2007 à février 2013 sur les données du Centre antipoison et de toxicovigilance de Bordeaux. A partir des 519 dossiers extraits, nous avons codifié la gravité selon la révision des critères PSS (Poisoning Severity Score) des 261 dossiers supérieurs à la dose thérapeutique. Les résultats n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative du nombre d'exposition, de surdosages et de dossiers graves depuis le retrait du DXP. Néanmoins, nous avons montré une augmentation du nombre de dossiers de gravité modérée ($p = 0,002$) et mis en évidence une cardiotoxicité liée au tramadol. 30 décès ont été enregistrés.

Ce travail confirme la toxicité cardiaque encore mal connue du tramadol. Elle pourrait impliquer son métabolite principal (M1) en lien avec l'important polymorphisme génétique du CYP2D6.

Title : Retrospective study of acute intoxication with tramadol (2007-2013) from Bordeaux Poison Control Center's data ; impact of the withdrawal of dextropropoxyphene

Mots clés : Tramadol, intoxication, dextropropoxyphène, cardiotoxicité, polymorphisme génétique.

Keywords : Tramadol, intoxication, dextropropoxyphene, cardiotoxicity, genetic polymorphism.

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Université de Bordeaux

146, Rue Léo Saignat

33 076 Bordeaux Cedex