

Hypoglycémie associée au tramadol chez un diabétique

Tramadol-Induced Hypoglycemia in a Diabetic Patient

Annie-Pierre Jonville-Bera¹, Aurélie Marie¹,
Didier Magba², Estelle Gedon³ et Elisabeth
Autret-Leca^{1,4}

- 1 Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le médicament, CHRU, Tours, France
- 2 Service de Médecine Polyvalente, Centre Hospitalier, Château-Renault, France
- 3 Pharmacie, Centre Hospitalier, Château-Renault, France
- 4 Université François Rabelais de Tours, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Tours, France

Texte reçu le 28 juillet 2009 ; accepté le 23 avril 2010

Cas notifié le 6 août 2008 au Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours

Mots clés : tramadol ; hypoglycémie ; effet indésirable médicamenteux

Keywords: tramadol; hypoglycemia; adverse drug reaction

1. Introduction

Le tramadol, analgésique d'action centrale, est agoniste des récepteurs opioïdes et inhibiteur de la recapture neuronale de noradrénaline et de la sérotonine. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses. Ses effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (nausées, vomissements, ...) et neurologiques (confusion, anxiété, vertiges, tremblements, ...). Plus rarement il peut être à l'origine de convulsions, en particulier chez les patients à risque (épileptiques, traumatisme crânien, ...). Nous rapportons ici un cas d'hypoglycémie sévère chez un diabétique traité par tramadol.

2. Observation

Un patient de 20 ans, diabétique insulino-dépendant depuis l'âge de 3 ans est traité par insuline Lantus[®] (insuline glargine) (32 UI/jour) et Humalog[®] (insuline lispro recombinante) [11 UI; 13 UI et 15 UI/jour]. Son diabète est bien équilibré et il n'y a

pas eu de modification récente des posologies d'insuline. En raison d'une entorse avec immobilisation plâtrée, il est traité par Arixtra[®] (fondaparinux) et Ixprim[®] (tramadol et paracétamol). Dès le 1^{er} jour de traitement surviennent plusieurs épisodes d'hypoglycémie coïncidant avec les prises d'Ixprim[®]. Les hypoglycémies sont traitées par le patient par resucrage et Glucagon[®]. Mais l'hypoglycémie récidive malgré ces 2 traitements conduisant à l'hospitalisation le soir même. La glycémie est alors à 0,49 g/L environ 3 heures après la dernière prise de tramadol. L'examen clinique est normal. Le patient est apyrétique, ne se plaint d'aucune douleur et n'a pas de signe fonctionnel urinaire. En l'absence d'antécédent, il n'est pas réalisé de bilan hépatique. L'apport de glucose intra veineux (IV) [glucosé 30 % puis perfusion à 10 %] permet l'obtention d'une glycémie à 0,93 g/L. La glycémie est à 1,91 g/L puis 2,7 g/L respectivement 4 et 6 heures après l'admission. L'insulinothérapie est reprise à la posologie habituelle 11 heures après l'admission, la glycémie étant à 2,56 g/L. L'hypoglycémie ne récidive pas au cours de la surveillance hospitalière de 24 heures, ce qui permet un retour à domicile avec poursuite de l'insulinothérapie et de l'Arixtra[®], mais arrêt définitif du tramadol.

3. Discussion

Chez ce diabétique bien équilibré dont les posologies d'insuline n'avaient pas été modifiées récemment, le délai de survenue des hypoglycémies est plus suggestif du rôle des médicaments récemment débutés, c'est-à-dire le tramadol, le paracétamol et le fondaparinux. La répétition des hypoglycémies, qui coïncidaient avec les prises de tramadol, est très en faveur du rôle de ce dernier alors que les rôles du fondaparinux, qui a été poursuivi, et du paracétamol que ce patient avait déjà pris sans incident peuvent être éliminés. La reprise de l'insulinothérapie à la posologie antérieure n'est pas en faveur d'un déséquilibre spontané de son diabète. Une infection a été éliminée en raison de l'absence de fièvre et d'un examen clinique normal.

L'hypoglycémie est un effet indésirable du dextropropoxyphène, qui figure dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dont les facteurs de risque sont l'insuffisance rénale, le diabète, l'âge avancé et le surdosage.^[1-3] L'hypoglycémie n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités contenant du tramadol. Or, 16 cas d'hypoglycémie ont été rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance chez des patients âgés de 25 à 95 ans traités par tramadol, parmi lesquels 10 étaient diabétiques et 2 avaient une insuffisance rénale.^[4] Le tramadol était seul suspect 9 fois, associé à un sulfamide hypoglycémiant 5 fois et au dextropropoxyphène 2 fois. Deux autres cas d'hypoglycémie ont été publiés chez 2 patientes traitées par tramadol dont une

était diabétique insulino-dépendante.^[5] Dans toutes ces observations la glycémie s'est normalisée à l'arrêt du tramadol. L'effet hypoglycémiant du tramadol a été confirmé chez l'animal, chez lequel une hypoglycémie dose-dépendante a été obtenue chez des rats non diabétiques (injection IV de 1 à 5 mg/kg de tramadol) et par une plus faible posologie chez des rats rendus diabétiques (injection IV de 0,05 mg/kg).^[6] Dans cette étude, il existait une augmentation dose-dépendante de l'utilisation du glucose et un accroissement du glycogène cellulaire après traitement par tramadol. Enfin, chez le rat pancréatectomisé, le tramadol diminue la production hépatique de glucose et augmente la sensibilité du foie à l'insuline.^[7]

Deux hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'effet hypoglycémiant du tramadol.^[5] La première serait liée à son effet agoniste sérotoninergique, des hypoglycémies, de mécanisme inconnu, étant rapportées avec certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.^[8,9] L'autre hypothèse, plus solide, serait liée à l'effet agoniste du tramadol sur les récepteurs opiacés (en particulier les récepteurs μ). En effet, des hypoglycémies sont rapportées avec d'autres agonistes opiacés comme le dextropropoxyphène^[1-3] ou le lopéramide^[10] et des études ont évoqué l'implication des récepteurs opiacés de type μ dans la régulation de la glycémie.^[11] Surtout, l'effet hypoglycémiant du tramadol a été supprimé par la naloxone dans les 2 études animales précédemment décrites.^[6,7] Ainsi, Cheng^[6] suggère que l'activation des récepteurs opiacés μ par le tramadol augmenterait l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques en agissant au niveau musculaire sur les transporteurs et au niveau hépatique sur la synthèse d'une enzyme de la gluconéogenèse et du glycogène.

4. Conclusion

Les hypoglycémies associées au tramadol sont probablement rares eu égard à la large utilisation de ce médicament. Cependant, le nombre de cas rapportés et la gravité potentielle d'une hypoglycémie justifieraient une information des prescripteurs et des patients, en particulier diabétiques, ce d'autant que dans les mois à venir il est probable que le tramadol se substituera au dextropropoxyphène. En effet, l'*European Medicines Agency* (EMA) avait considéré en 2009 que les preuves d'efficacité thérapeutique du dextropropoxyphène seul,

ainsi que les preuves de la supériorité de son association au paracétamol, par rapport au paracétamol seul, étaient insuffisantes au regard du risque de décès en cas de surdosage accidentel ou volontaire. Par décision du 14 juin 2010, la Commission Européenne a confirmé l'avis défavorable de l'Agence européenne au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène, dont le retrait devra intervenir avant septembre 2011.^[12]

Références

1. Almirall J, Montoliu J, Torras A, *et al.* Propoxyphene-induced hypoglycemia in a patient with chronic renal failure. *Nephron* 1989; 53: 273-5
2. Laurent M, Gallinari C, Bonnin M, *et al.* Hypoglycémie sous dextropropoxyphène chez des grands vieillards: 7 observations. *Presse Med* 1991; 20: 1628
3. Lowenstein W, Fadlallah JP, Haas C, *et al.* Hypoglycémie au dextropropoxyphène : une urgence chez le toxicomane. *Presse Med* 1993; 22: 133
4. Peyriere H, Villiet M, Alibert V, *et al.* Hypoglycemia related to tramadol therapy. Analysis of cases reported in the French pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 215
5. Grandvilllemin A, Jolimoy G, Authier F, *et al.* Hypoglycémie lors d'un traitement par tramadol : à propos de deux cas. *Presse Med* 2006; 35: 1842-4
6. Cheng JT, Liu IM, Chi TC, *et al.* Plasma glucose-lowering effect of tramadol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2001; 50: 2815-21
7. Choi SB, Jang JS, Park S. Tramadol enhances hepatic insulin sensitivity via enhancing insulin signaling cascade in the cerebral cortex and hypothalamus of 90% pancreatectomized rats. *Brain Research Bulletin* 2005; 67: 77-86
8. White JR. The contribution of medications to hypoglycemia unawareness. *Diabetes Spectrum* 2007; 20: 77-80
9. Sawka AM, Burgart V, Zimmerman D. Loss of awareness of hypoglycemia temporally associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1845-6
10. Liu IM, Chi TC, Chen YC, *et al.* Activation of opioid mu-receptor by loperamide to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 1999; 265: 183-6
11. Li Y, Eitan S, Wu J, *et al.* Morphine induces desensitization of insulin receptor signaling. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 6255-66
12. Communiqué de presse – Afssaps – 20 juillet 2010. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-contenant-du-dextropropoxyphène-Retrait-progressif-de-l-AMM-Communiqué>

Correspondance et offprints : Annie-Pierre Jonville-Bera, Centre Régional de Pharmacovigilance-Service de Pharmacologie Clinique, CHRU de Tours, 37044 Tours, France.

E-mail : jonville-bera@chu-tours.fr