

## Le syndrome sérotoninergique secondaire à l'association du tramadol et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

Alexandrine Coulombe, Robert Thiffault

### Résumé

**Objectifs :** Réviser la littérature médicale afin de trouver des cas rapportés de syndrome sérotoninergique ou d'effets indésirables liés à l'administration concomitante de tramadol et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Déterminer la conduite à tenir en présence de cette combinaison.

**Résumé du cas :** La patiente, âgée de 45 ans, est connue pour souffrir de dépression majeure traitée avec le citalopram. Pour traiter sa douleur aiguë due à l'arthrose, on veut entreprendre l'administration de la combinaison tramadol acétaminophène.

**Discussion :** Le tramadol est un analgésique opioïde ayant une faible affinité pour le récepteur  $\mu$ . Il inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et peut alors interagir avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. L'association des deux substances peut mener à l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, mais peu de cas ont été rapportés dans la littérature pharmacologique. Cela peut s'expliquer entre autres par le fait que le syndrome sérotoninergique est une pathologie rarement diagnostiquée. Il est aussi difficile d'établir un profil de patient qui courrait plus de risque de souffrir de ce syndrome. La combinaison des substances peut aussi causer des convulsions, mais l'incidence rapportée est très variable selon les études et n'est pas toujours significative.

**Conclusion :** L'utilisation concomitante de tramadol et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine reste possible, mais il est primordial de s'assurer que les patients soient en mesure de reconnaître les signes et symptômes du syndrome sérotoninergique.

**Mots-clés :** tramadol, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, interaction médicamenteuse, syndrome sérotoninergique, convulsion.

### Introduction

Le tramadol est un analgésique opiacé qui a été approuvé au Canada en 2005 pour le traitement de la douleur aiguë et en 2006 pour le traitement de la douleur chronique. Le tramadol est disponible en Allemagne depuis 1977 et aux États-Unis depuis 1995. Ce médicament apparaît dans plusieurs algorithmes de traitement de la douleur. Le tramadol a été administré à un grand nombre de patients, et ses

effets secondaires sont bien connus. Il a été associé à quelques reprises à des épisodes de syndrome sérotoninergique. Dans la plupart des cas, c'est son administration avec un ou plusieurs antidépresseurs qui entraîne cette réaction de toxicité<sup>1-7</sup>. La gravité des conséquences associées à cette interaction font qu'elle est cotée « d'importance clinique » par plusieurs références sur les interactions médicamenteuses (ex : signification 2 dans *Drug Interaction Facts 2007*), malgré le peu de documentation disponible. Le but de cet article est donc d'évaluer, selon les données dont on dispose, quelles sont les véritables conséquences de l'interaction et la conduite à tenir de la part du pharmacien.

### Présentation du cas

Vous êtes pharmacien à l'urgence. Vous avez entre les mains une ordonnance où le tramadol et l'acétaminophène (Tramacet<sup>MD</sup>) sont associés. Le patient à qui elle est destinée est une femme de 45 ans. La posologie est de un à deux comprimés toutes les six heures au besoin pendant cinq jours (max. : huit comprimés par jour).

En prenant connaissance du dossier de la patiente, vous apprenez qu'elle souffre de douleur aiguë mais de gravité modérée due à l'arthrose du genou. Le médecin a décidé de prescrire du tramadol à la patiente, puisqu'elle souffre aussi de constipation.

Ses seuls autres antécédents sont la dépression majeure et l'insomnie.

Vous appelez à la pharmacie communautaire où fait affaire la patiente. Voici la liste de médicaments qu'on vous donne :

Citalopram, 20 mg, une fois par jour ;  
Lorazépam, 1 mg, au coucher au besoin ;  
Acétaminophène, 500 mg, quatre fois par jour au besoin ;  
Docusate de sodium, 100 mg, deux fois par jour ;  
Sennosides, 8,6 mg, une fois par jour au besoin ;

Y a-t-il un problème ? Quelles sont vos interventions ?

---

*Alexandrine Coulombe, B. pharm, M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au moment de la rédaction de l'article. Elle est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke*

*Robert Thiffault, B. pharm, M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke*

## Analyse

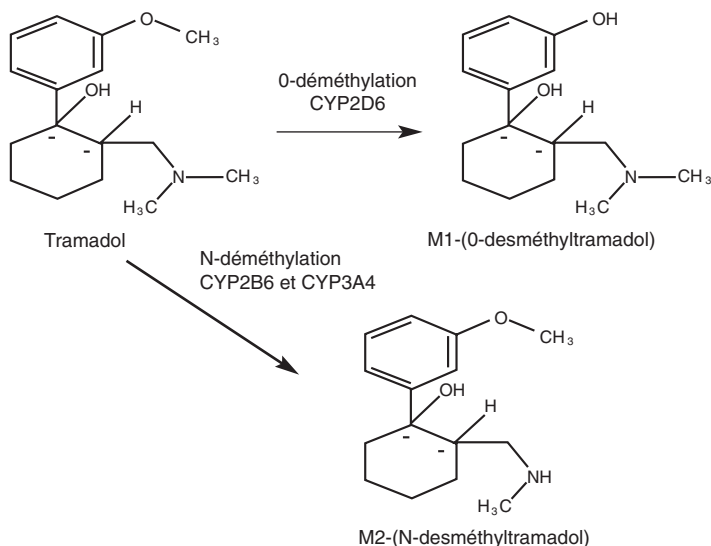
### Le tramadol

Le tramadol est un analgésique opiacé particulier. En effet, c'est un agoniste des récepteurs  $\mu$  (il est aussi agoniste  $\kappa$  et  $\delta$  de façon moins importante), mais avec une affinité 6000 fois moindre que la morphine<sup>8,9</sup>. Son métabolite actif, l'O-desméthyltramadol, ou M1, a pour sa part 200 fois plus d'affinité pour le récepteur  $\mu$  que le tramadol. Il est donc plus actif que la molécule mère. Cette plus faible affinité pour les récepteurs  $\mu$  confère donc au tramadol un potentiel d'abus moins important que les opiacés traditionnels : c'est pourquoi il n'est actuellement pas une substance contrôlée.

L'effet analgésique du tramadol s'expliquerait aussi par un deuxième mécanisme d'action : il inhiberait le recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline<sup>8,9</sup>. Cela entraînerait donc l'activation des voies centrales inhibitrices de la douleur dans la moelle épinière<sup>8,9</sup>. C'est aussi par ce mécanisme que le tramadol interagirait avec les antidépresseurs et accroîtrait le risque de syndrome sérotonnergique<sup>10</sup>.

Il existe sur le marché quatre formulations de tramadol. La première est le Tramacet<sup>MD</sup>, une association de tramadol et d'acétaminophène (37,5 mg et 325 mg respectivement)<sup>8</sup>. Cette association a été plus précisément étudiée dans la douleur postopératoire et la douleur liée à l'arthrose<sup>8</sup>. La posologie est de un à deux comprimés toutes les quatre à six heures, avec un maximum de huit comprimés par jour (équivalent à 300 mg de tramadol), et ce, pour un traitement d'une durée de cinq jours<sup>8</sup>. La deuxième formulation est le Zytram XL<sup>MD</sup>, qui est une formulation de tramadol à action prolongée. Cette formulation permet une prise unquotidienne de tramadol. La posologie de départ recommandée est de 150 mg par jour. L'ajustement posolo-

**Figure 1 : Métabolisme du tramadol**



gique peut se faire après environ sept jours de traitement jusqu'à un maximum de 400 mg par jour (comprimés de 150, 200, 300 et 400 mg)<sup>9</sup>. Les deux autres formulations sont le Tridural<sup>MD</sup> et le Ralivia qui sont également des formulations à prise unquotidienne dont les posologies de départ sont de 100 mg par jour. La posologie maximale est de 300 mg par jour (comprimés de 100, 200 et 300 mg)

Le tramadol est susceptible d'être impliqué dans plusieurs interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. En effet, le tramadol est un substrat du CYP 2D6, qui est responsable de la formation du métabolite M1. Il est aussi métabolisé par le CYP 3A4<sup>8,9</sup>. Les substrats de plus forte affinité ainsi que les inhibiteurs de ces cytochromes (ex : paroxétine, amitriptyline) comportent donc le risque de causer une augmentation des taux de tramadol (et de diminuer les taux de M1). L'importance clinique de ces interactions est toutefois plus ou moins claire.

Les principales interactions pharmacodynamiques causées par le tramadol sont dues à la combinaison de celui-ci avec les antidépresseurs<sup>8,9</sup>. Tout d'abord, ceux-ci peuvent augmenter le risque de convulsions. Le degré de risque varie selon la classe d'antidépresseurs. Enfin, la combinaison du tramadol avec un antidépresseur, plus particulièrement les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), expose le patient à une pathologie aux conséquences sérieuses : le syndrome sérotonnergique.

### Le syndrome sérotonnergique

Le syndrome sérotonnergique (ou toxicité sérotonnergique) est en réalité un toxidrome (mot formé à partir de toxicité et syndrome) qui a trois particularités : il est induit par les médicaments, il entraîne un excès de sérotonine, produisant ainsi différentes manifestations cliniques, et il cause des symptômes d'intensité variable (symptômes à peine perceptibles à létaux)<sup>11</sup>. Ce toxidrome comprend trois groupes de symptômes : l'hyperactivité neuromusculaire (tremblements, myoclonies, hyperréflexie, rigidité pyramidale), l'hyperactivité autonome (hyperthermie, diaphorèse, tachycardie, tachypnée, mydriase, diarrhée) et l'altération de l'état mental (agitation, excitation, confusion)<sup>11,12</sup>. L'hyperthermie, la rigidité extrapyramidale et la confusion sont surtout présentes dans les cas plus graves<sup>11</sup>. Il est aussi possible qu'un groupe de symptômes soit absent<sup>12</sup>. Plusieurs de ces symptômes sont non spécifiques, ce qui rend le diagnostic difficile. D'ailleurs, le syndrome sérotonnergique ne serait pas diagnostiqué dans 85 % des cas<sup>12</sup>.

Ce sont l'accumulation intrasynaptique de sérotonine et, par le fait même, l'hyperstimulation des récepteurs postsynaptiques qui sont responsables de l'apparition du syndrome sérotonnergique<sup>11,12</sup>. Ces phénomènes découlent de trois mécanismes principaux : l'inhibition du recaptage de la sérotonine, la libération de la sérotonine dans la synapse et l'inhibition de la monoamine oxydase (MAO)<sup>11</sup>.

La fréquence du syndrome sérotoninergique semble être en augmentation, surtout à cause de l'utilisation accrue d'agents « prosérotonines ». On estime que 15 % des patients qui ont une surdose d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine souffrent d'un syndrome sérotoninergique, mais cet état de santé est peu diagnostiqué par les médecins<sup>10,12</sup>. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent être plutôt subtils au début (ex : diarrhée, tremblements, hypertension) et être alors confondus avec d'autres affections qui ne sont pas liées aux médicaments<sup>12</sup>. Soixante pour cent des patients atteints présenteraient des manifestations dans les six premières heures suivant le début ou le changement de doses des agents impliqués<sup>12</sup>. Les antidépresseurs sont les plus fréquemment impliqués dans l'apparition du syndrome sérotoninergique, que ce soit les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase. Ces derniers sont toutefois associés aux cas les plus graves, surtout lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec d'autres agents sérotoninergiques<sup>11,12</sup>.

Par ailleurs, les opiacés peuvent indirectement rehausser les niveaux de sérotonine en supprimant l'action inhibitrice du GABA au niveau central. Ainsi, la mépéridine, le fentanyl, la méthadone et le dextrométhorphan ont déjà été associés à des cas de toxicité sérotoninergique<sup>11</sup>. Des cas soupçonnés de syndrome sérotoninergique ont aussi été rapportés chez des patientes âgées (85-90 ans) prenant une combinaison d'escitalopram ou de mirtazapine avec un opioïde (oxycodone, hydrocodone, tramadol)<sup>13</sup>. Le tramadol a été impliqué dans quelques épisodes de syndrome sérotoninergique, et ce, probablement en raison de son double mécanisme d'action.

## Le syndrome sérotoninergique associé à la combinaison tramadol et antidépresseurs

Le tramadol et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine inhibent le recaptage de la sérotonine. Il n'est donc pas surprenant que les cas de syndrome sérotoninergique rapportés, impliquant un opiacé et un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, incriminent particulièrement le tramadol. La paroxétine, la sertraline, le citalopram, la fluoxétine et la venlafaxine sont les antidépresseurs les plus souvent impliqués dans les cas décrits dans la littérature<sup>1,7,11,12</sup>.

Lorsqu'on regarde de plus près les cas de syndrome sérotoninergique rapportés avec ces combinaisons, il est difficile d'établir un profil de patients prédisposés à ce syndrome (voir caractéristiques des patients au tableau I). Certes, la plupart des patients concernés étaient des femmes, mais celles-ci, étant plus souvent atteintes de dépression que les hommes, sont aussi plus susceptibles de prendre du tramadol ou des antidépresseurs<sup>14</sup>. Il est aussi surprenant de constater que les symptômes de syndrome sérotoninergique se présentaient parfois assez tardivement. D'après les experts, un syndrome sérotoninergique se développe en quelques heures, alors que certains patients se présentaient plusieurs jours après le début des symptômes<sup>12</sup>. Il est toutefois possible que les patients aient consulté seulement au moment de l'apparition de symptômes plus graves.

En Australie, on a répertorié vingt cas de syndrome sérotoninergique avec le tramadol dans les quatre années suivant sa commercialisation : quatre lorsqu'il était utilisé seul et seize, en combinaison avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, un inhibiteur de la monoamine oxydase ou du millepertuis<sup>15</sup>. Au Canada, trois cas ont été rapportés dans la Base de données des effets indési-

**Tableau I :** *Détail des cas rapportés de syndromes sérotoninergiques secondaires à la prise de tramadol et d'antidépresseurs<sup>1-7</sup>*

Sexe	Âge (ans)	Dose tramadol	ISRS et dose	Début des symptômes
F	31	100 mg 4 fois par jour	Fluoxétine 20 mg 1 fois par jour	4 jours
F	44	800 mg/jour	Fluoxétine 80 mg 1 fois par jour	Inconnu
F	72	150 mg/jour	Fluoxétine 20 mg 1 fois par jour	18 jours (suivi d'un virage maniaque)
F	42	↑ récente (dose précise inconnue)	Sertraline 100 mg 1 fois par jour	3 semaines
F	78	150 mg/jour	Paroxétine 20 mg 1 fois par jour	3 jours
F	88	200 mg/jour	Paroxétine 10 mg 1 fois par jour	1 à 2 jours
H	47	100 mg	Paroxétine 20 mg 1 fois par jour	12 heures post-dose
F	70	50 mg/jour	Citalopram 10 mg 1 fois par jour	Inconnu
H	47	400 mg/jour	Venlafaxine 300 mg 1 fois par jour Mirtazapine 30 mg 1 fois par jour	Inconnue
F	75	50 mg/jour	Sertraline 50 mg	Après 1 <sup>e</sup> dose de sertraline
F	79	Inconnue	Amitriptyline 75 mg/jour Morphine	3 jours

F : femme ; H : homme ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine



rables de Santé Canada : tous impliquaient une combinaison de Tramacet<sup>MD</sup> et d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Outre des rapports de cas, peu de recherches ou d'articles scientifiques ont été publiés sur le risque de syndrome sérotoninergique avec le tramadol. C'est pourquoi les logiciels d'interaction considèrent en général que les éléments de preuve soutenant cette interaction sont insuffisants. Toutefois, la gravité des conséquences de l'interaction explique que l'interaction soit considérée comme étant d'une grande importance clinique.

### Et qu'en est-il du risque de convulsions ?

La deuxième conséquence d'une interaction entre le tramadol et les antidépresseurs est le risque accru de convulsions. En effet, le tramadol abaisserait le seuil de convulsion. En raison de cet effet secondaire, la prise concomitante d'inhibiteur de la monoamine oxydase est contre-indiquée<sup>8,9</sup>. La combinaison de tramadol et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine peut, quant à elle, être utilisée avec précaution. Selon les monographies, il serait donc préférable de l'éviter autant que possible. Cela n'est pas nécessairement chose facile pour les patients atteints de douleur chronique.

Afin d'évaluer le risque de convulsions associé au tramadol, une équipe de Grande-Bretagne a mené une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte, dont les résultats ont été publiés en 2000<sup>14</sup>. Elle étudiait précisément le lien entre le risque de convulsions et la combinaison antidépresseurs-tramadol<sup>14</sup>. Elle a démontré que le tramadol seul n'était pas associé à une augmentation du risque de convulsions par rapport aux autres opiacés ou à l'absence d'opiacés. Par contre, la combinaison de tramadol avec les antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques ou inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) augmenterait le risque de convulsions. Malgré la signification statistique des résultats, les intervalles de confiance étaient très larges. C'est pourquoi il est difficile d'affirmer hors de tout doute que le risque de convulsions est réellement accru avec l'administration de la combinaison de tramadol et d'antidépresseur.

Une étude de cohorte rétrospective a été faite aux États-Unis et publiée en 2000 pour estimer la fréquence de convulsions à la suite de la prise de tramadol<sup>16</sup>. Des convulsions sont survenues chez 0,87 % des utilisateurs de tramadol et 0,24 % des non-utilisateurs de tramadol (risque relatif brut de 3,6). Toutefois, la prise de médicaments diminuant le seuil de convulsions, de substrats et d'inhibiteurs du CYP2D6 était plus fréquente chez les utilisateurs de tramadol. En vérifiant ces variables, on a remarqué que les patients qui prenaient le tramadol depuis plus longtemps couraient davantage de risques de convulsions.

À partir de ces données, les investigateurs ont effectué une étude cas-témoins à partir de la cohorte des utilisateurs

de tramadol<sup>16</sup>. Les patients qui semblaient plus exposés étaient âgés entre 25 et 54 ans, avaient reçu au moins quatre ordonnances de tramadol et avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral, de trauma crânien ou d'abus d'alcool. Ces dernières conditions entraînent à la base un risque plus élevé de convulsions.

Enfin, la FDA a fait une étude sur des patients ayant eu des convulsions imputées au tramadol. Dans 36 % des cas (43/121), seul le tramadol était considéré comme agent causal<sup>17</sup>. L'utilisation concomitante d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et d'antidépresseur tricyclique était présente chez respectivement 20 et 28 cas.

En général, les crises sont de type tonico-clonique et surviennent plusieurs heures après la prise de doses importantes (au moins 500 mg dans une étude en une prise ou deux prises rapprochées)<sup>17,18</sup>. Dans la plupart des cas, les crises se résolvent spontanément<sup>19</sup>. Selon certains auteurs, l'étiologie des crises serait le mécanisme de recapture de la sérotonine plutôt que son action agoniste sur les récepteurs  $\mu$ <sup>19</sup>. Cela pourrait expliquer pourquoi le risque de convulsions est plus élevé au moment de la prise concomitante d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

De plus, une étude pharmacologique a montré que l'affinité du tramadol pour les transporteurs pré-synaptiques de la sérotonine (responsables du recapture) serait beaucoup plus élevée que celle de son métabolite M1<sup>20</sup>. Il est donc logique de se demander si les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, qui sont des substrats de plus grande affinité que le tramadol pour le CYP 2D6 (ex. : fluoxétine, paroxétine), amènent un plus grand risque de convulsions que ceux qui n'y sont pas métabolisés (ex. : citalopram). En effet, ces molécules peuvent simuler une intoxication au tramadol au moment de la prise concomitante, en bloquant le métabolisme du tramadol, augmentant ainsi ses concentrations sériques et diminuant celles de M1. Aucune de ces hypothèses ne semble toutefois avoir été démontrée.

## Discussion

### *Comment gérer l'interaction entre tramadol et inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ?*

Le pharmacien est tenu, entre autres, de s'assurer que la médication prescrite au patient soit efficace tout en minimisant les effets secondaires. Il est difficile d'établir une ligne de conduite stricte face à la combinaison tramadol-inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Cette interaction médicamenteuse correspond à une précaution et non à une contre-indication, mais les logiciels d'interaction recommandent d'éviter leur usage concomitant, tout en mentionnant que la documentation soutenant cette marche à suivre est peu volumineuse. D'ailleurs, il est surprenant qu'aussi peu de cas aient été rapportés dans la littérature scientifique en regard du grand nombre de patients exposés depuis 1977. Il faut toutefois se rappeler que le syndrome sérotoninergique est insuffisamment diagnostiqué.

À la suite de notre revue de littérature, nous considérons qu'il est tout de même possible d'utiliser la combinaison tramadol-inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Les patients atteints de douleurs chroniques seront probablement ceux chez qui la combinaison s'avèrera le plus souvent nécessaire.

Nous privilégions son utilisation pour des patients autonomes que l'on considère capables de comprendre l'importance des conséquences de l'interaction, si elle survient, et de surveiller l'apparition des symptômes. Nous devons donc exposer les faits au patient (ou à ses proches), tout en mentionnant l'importance de consulter son pharmacien ou son médecin dès l'apparition des premiers symptômes. Ceux-ci surviennent habituellement tôt (souvent dans les premières heures) après l'ajout ou la modification de la posologie des médicaments impliqués. Pour les patients qui nous sembleraient plus négligents ou moins aptes à juger de la situation, il serait préférable, selon nous, d'opter pour un autre traitement.

L'augmentation du risque de convulsions secondaires à la combinaison inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine-tramadol semble plus ou moins claire pour l'instant. L'utilisation concomitante reste donc une précaution à prendre. Toutefois, les patients ayant un antécédent de trauma crânien, d'abus d'alcool ou d'accident vasculaire cérébral courent nettement plus de risques de souffrir de convulsions. C'est pourquoi nous pensons que la combinaison devrait être utilisée en dernier recours, et ce, après une évaluation en neurologie.

## Conclusion

En conclusion, la prise concomitante d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de tramadol n'est pas contre-indiquée. L'apparition de syndrome sérotoninergique ou de convulsions secondaires à la combinaison de ces agents semble tout de même rare selon la recension des écrits effectuée. Il est toutefois nécessaire, selon nous, de bien sélectionner les patients pouvant à la fois bénéficier de la thérapie et étant capables de reconnaître promptement les signes et symptômes de toxicité.

Si la patiente vous semble apte à reconnaître les signes cliniques d'un syndrome sérotoninergique, il est possible de lui administrer l'association tramadol-acétaminophène en plus du citalopram à condition de l'en informer (tremblements, sueurs, diarrhée qui surviennent dans les premières heures après la prise du tramadol). De plus, elle ne semble pas avoir de prédisposition aux convulsions (trauma crânien, antécédent de convulsion, abus d'alcool, etc).

Il faudra aussi informer la patiente de la dose maximale quotidienne d'acétaminophène (quatre grammes). Étant donné que le Tramacet<sup>MD</sup> contient 325 mg d'acétaminophène, elle devra limiter la quantité d'acétaminophène qu'elle prend déjà au besoin en fonction du nombre de comprimés de Tramacet<sup>MD</sup> utilisés.

Pour toute correspondance :

Alexandrine Coulombe

CHUS - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Hôtel-Dieu de Sherbrooke

580, rue Bowen Sud

Sherbrooke (Québec) J1G 2E8

Téléphone : 819 346-1110, poste 13819

Télécopieur : 819 820-6447

Courriel : acoulombe.chu@ssss.gouv.qc.ca et

## Abstract

**Objective:** To review the medical literature for reported cases of serotonin syndrome or adverse effects related to the concomitant administration of tramadol and a selective serotonin reuptake inhibitor. To determine the course of action in the use of this combination.

**Case Summary:** A 45-year old female patient, known for major depressive disorder and treated with citalopram, suffers osteoarthritis pain, for which the combination of tramadol and acetaminophen is to be used.

**Discussion:** Tramadol is an opioid analgesic with weak affinity for the  $\mu$  receptor. It also inhibits serotonin and noradrenaline reuptake and can thus interact with selective serotonin reuptake inhibitors. The association of these two drugs can lead to serotonin syndrome, but few cases have been reported in pharmacological literature. This can be explained by the fact (among others) that serotonin syndrome is a pathology that is rarely diagnosed. It is also difficult to establish a typical profile of patients most at risk from this syndrome. This combination of drugs can also cause seizures, but the reported incidence from studies is quite variable and not always significant.

**Conclusion:** The concomitant use of tramadol and a selective serotonin reuptake inhibitor remains possible, but it is crucial to ensure that patients be able to recognize signs and symptoms of serotonin syndrome.

**Key words:** tramadol, selective serotonin reuptake inhibitor, drug interaction, serotonin syndrome, seizure.

## Références

1. Lantz MS, Buchalter EN, Giambanco V. Serotonin syndrome following the administration of tramadol with paroxetine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:343-5.
2. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:440-1.
3. Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 2004;161:1129.
4. Kesavan S, Sobala GM. Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *J R Soc Med* 1999;92:474-5.
5. Mittino D, Mula M, Monaco F. Serotonin syndrome associated with tramadol-sertraline coadministration. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:150-1.
6. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:181-2.
7. Venlafaxine + tramadol: serotonin syndrome. *Prescrire Int.* 2004;13(70):57.
8. Janssen-Ortho Inc. Monographie de produit: Tramacet. [en ligne] [http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf\\_files/tramacet\\_F.pdf](http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/tramacet_F.pdf) (site visité le 12 avril 2007)
9. Purdue Pharma. Monographie de produit: Zytram XL. [en ligne] [http://www.purdue.ca/pdf/2006-10-10%20Zytram%20XL%20PM\\_%20FR%20Final%20Copy.pdf](http://www.purdue.ca/pdf/2006-10-10%20Zytram%20XL%20PM_%20FR%20Final%20Copy.pdf). (site visité le 12 avril 2007)
10. Kitson R, Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome.[see comment]. *Anaesthesia* 2005;60:934-5.
11. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006;59:1046-51.
12. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome.[see comment]. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
13. Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, Israel M, Reuben DB. Interaction of serotonergic antidepressants and opioid analgesics: Is serotonin syndrome going undetected? *J Am Med Dir Assoc* 2005;6:265-9.
14. Gasse C, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy*. 2000;20:629-34.
15. Anonyme. Tramadol - Safety experience. WHO Drug Information 2003;17(1):22.
16. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D et coll. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20:1423-31.
17. Kahn LH, Alderfer RJ, Graham DJ. Seizures reported with tramadol. *JAMA* 1997;278:1661.
18. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D, Benson BE, Ruskosky DR, Stancavage MM et coll. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:361-4.
19. Koussa S, Rizk T, Tohme A. Crises d'épilepsie induite par le tramadol. *Rev Neurol* 2003;159:1053-4.
20. Barann, M., Urban, B., Stamer, U, Dorner Z, Bönisch H et Brüß M. Effects of tramadol and O-demethyl-tramadol on human 5-HT reuptake carriers and human 5-HT<sub>3A</sub> receptors: a possible mechanism for tramadol-induced early emesis. *Eur J Pharmacol* 2006;531:54-8.



## Prix d'excellence A.P.E.S.—SCPH Pfizer 2007 Des résidents en pharmacie d'hôpital du Québec sont honorés

Quatre résidents en pharmacie d'hôpital du Québec se sont mérités un des Prix d'excellence A.P.E.S. — SCPH (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux – section Québec) Pfizer 2007 pour la qualité des manuscrits qu'ils ont soumis.

Le comité de rédaction du *Pharmactuel* désire féliciter

**Karine Alain et Philippe Bouchard**, résidents à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pour leur manuscrit « **Projet Orange** – Origines et Raisons de l'Absence de Notification Généralisée des Effets indésirables aux médicaments : une étude qualitative en centre hospitalier universitaire de soins tertiaires mère-enfant » (*Jean-François Delisle, Isabelle Thériault-Dubé, Julio Touzin et Vincent Nichols*)

**Jean-François Delisle et Vincent Nichols**, résidents au CHU Sainte-Justine, Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pour leur manuscrit « Optimisation de la pharmacocinétique du busulfan pris par voie orale chez les adultes dans un régime de préparation de greffe de moelle osseuse » (*Karine Alain, Sarah Bilodeau et Philippe Bouchard*) pour l'obtention de leur prix d'excellence.