

Existe-il une réaction allergique croisée entre le tramadol, les opiacés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens?

Sandy Raya

Exposé de la question

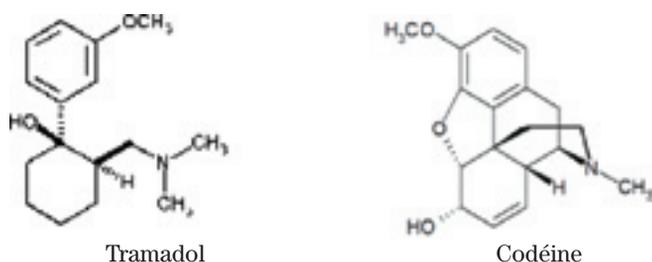
Une nouvelle molécule indiquée pour le traitement de la douleur, le tramadol, est apparue sur le marché canadien depuis 2005. Le tramadol peut-il être une option de traitement pour les patients allergiques aux opiacés ou intolérants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ?

Réponse à la question

Les monographies des différentes formulations de tramadol contre-indiquent son emploi pour tout patient ayant un antécédent d'hypersensibilité aux opioïdes^{1,4}. Théoriquement, le tramadol est contre-indiqué pour les patients ayant eu une réaction allergique à un opioïde à cause des similitudes entre la structure chimique du tramadol et celle d'autres dérivés opioïdes^{5,6}. Effectivement, le tramadol est un dérivé 4-phénylpipéridine de la codéine et possède un groupe méthyl sur la partie phénolique tout comme la codéine (figure 1)^{5,6}. Donc, si un patient subit une réaction allergique réelle (réaction anaphylactique, anaphylactoïde, urticaire généralisée) à un opioïde, le tramadol est absolument contre-indiqué.

Figure 1. Similitude entre la structure chimique du tramadol et de la codéine

Contrairement à la réaction allergique, une histamino-libération est une réaction moins grave et se traduit par



une vasodilatation artériovoineuse, une poussée vasomotrice (*flushing*), un prurit ou un bronchospasme⁷. On peut alors tenter de changer d'agent (ordre décroissant d'histamino-libération : mépéridine > morphine > hydromorphone > fentanyl)⁸. Notez que, contrairement aux opioïdes, le tramadol ne semble pas causer de libération d'histamine⁹. Donc, pour un patient asthmatique qui a eu un bronchospasme (sans autre manifestation) après avoir pris un opioïde, le tramadol peut s'avérer être une option intéressante. Un patient qui a du prurit sans

aucune autre réaction pourrait aussi bénéficier d'une administration de tramadol sous surveillance afin d'exclure au moins une primo-sensibilisation par un opioïde.

À ce jour, aucune étude à répartition aléatoire, comparant le tramadol à un placebo, n'a été effectuée auprès de patients manifestant une allergie attribuée à un opiacé. Par contre, on dispose de quelques rapports de cas de réactions diverses.

D'une part, la Food and Drug Administration (FDA) rapporte onze cas de réactions anaphylactiques à la suite de l'administration de tramadol¹⁰. Certaines de ces réactions ont été observées à la suite de la première dose de tramadol administrée à des patients ayant une allergie connue à la codéine. Puisqu'une réaction anaphylactique (impliquant une réponse antigène-anticorps et les IgE) survient uniquement après une exposition et une sensibilisation antérieure à la prise du médicament¹⁰, on peut supposer qu'il existe une réaction allergique croisée. Donc, la codéine ou un autre agent apparenté aurait préalablement entraîné une sensibilisation chez ces patients (figure 1). Cependant, on ne peut exclure une réaction anaphylactoïde (n'implique pas les IgE). En effet, ce type de réaction, cliniquement identique à la réaction anaphylactique, ne nécessite pas de sensibilisation préalable et peut donc survenir à la suite de l'administration d'une seule dose de médicament¹¹.

D'autre part, une éruption maculo-papuleuse avec érythrodermie secondaire a été observée chez un patient prenant pour la première fois le tramadol¹². Selon l'article publié en 1999, le tramadol était le seul médicament incriminé. La réaction cutanée est apparue quatre jours après le début de la prise de tramadol et elle a disparu graduellement sans aucun traitement spécifique dès l'interruption de l'ingestion de la substance. Le patient n'avait jamais été exposé au tramadol auparavant. De plus, aucune intolérance antérieure à un médicament n'avait été rapportée à son sujet. Il avait cependant déjà consommé des opiacés sous différentes formes. Les auteurs concluent donc à une sensibilisation antérieure par des molécules de structures semblables (morphine,

Sandy Raya, B.Pharm., est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Hôpital Saint-Luc du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

codéine).

En ce qui concerne le risque de réaction croisée entre le tramadol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), deux articles en parlent^{13,14}. Le premier évaluait la tolérance au tramadol de la part de patients ayant une urticaire chronique et une intolérance à divers AINS. Dans cette étude à simple aveugle et contrôlée par placebo, 28 patients ont reçu deux doses de tramadol 25 mg per os à une heure d'intervalle. Cinq patients (18 %) n'ont pas toléré le tramadol. Dans ces cinq cas, une urticaire généralisée est apparue 30 à 60 minutes après la prise de la première dose (n = 2) ou de la deuxième dose (n = 3). L'auteur a conclu que le tramadol peut être considéré comme un analgésique optionnel pour des patients ayant une urticaire chronique et une intolérance aux AINS. Cependant, le degré de tolérance à cette substance devrait être évalué par une administration sous supervision médicale.

Le second article visait à évaluer la tolérance de l'etoricoxib, un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2, chez des patients intolérants aux AINS et ayant une urticaire chronique. Cette étude était aussi effectuée à simple aveugle et contrôlée par placebo. Dix-sept patients ont reçu le tramadol. Tous ces patients ont bien toléré l'administration de deux doses de tramadol 25 mg par voie orale à une heure d'intervalle.

Ces études ont été effectuées en vue de trouver une option thérapeutique pour des patients intolérants aux AINS. Le tramadol semblait être une option sûre étant donné qu'il n'existe aucune analogie de structure ni même de mécanisme d'action avec les AINS^{5,6}. Il est important de noter que les patients n'ont reçu que deux doses et que ces doses étaient, de surcroît, non analgésiques. En conséquence, seule la réaction allergique immédiate peut être exclue dans ces cas.

Conclusion

D'après les résultats mentionnés ci-dessus et selon l'observation des analogies de structures chimiques, le risque d'une réaction allergique croisée entre le tramadol et les opiacés ne peut pas être exclu. Il semble cependant que les réactions allergiques au tramadol présentent un faible risque. Par contre, on ne détient pas de chiffre exact à ce sujet. D'ailleurs, le risque de réactions allergiques réelles aux opioïdes est lui aussi peu élevé^{7,15}. Ainsi, les patients ayant eu une réaction anaphylactique aux

opiacés ou un rash pancorporel après la prise d'opiacés devraient éviter de prendre le tramadol. Pour ce qui est des patients ayant eu une intolérance aux opiacés (nausées, vomissements, sédation, rougeur, poussée vasomotrice, rash), ils pourraient essayer le tramadol sous surveillance médicale. D'autre part, les patients intolérants aux AINS et connus pour souffrir d'urticaire chronique pourraient aussi tenter de prendre le tramadol sous surveillance médicale. Enfin, des études à répartition aléatoire et contrôlées sont nécessaires pour nous permettre de connaître le risque réel d'une réaction allergique croisée entre le tramadol, les opiacés et les AINS.

Pour toute correspondance :

Sandy Raya

Département de pharmacie

Hôpital Saint-Luc du CHUM

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000, poste 36247

Télécopieur : 514 412-7382

Courriel : sandy_raya@hotmail.com

Références

1. Janssen-Ortho Inc. Monographie de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène (Tramacet®). Toronto, Ontario:2008.
2. Purdue Pharma Inc. Monographie du chlorhydrate de tramadol (Zytram XL®). Pickering, Ontario:2006.
3. Biovail Pharmaceuticals Canada. Monographie du chlorhydrate de tramadol (Ralivia®). Mississauga, Ontario:2007.
4. Labopharm. Monographie du chlorhydrate de tramadol (Tridural®). Laval, Québec:2007.
5. Dayer P, Desmeules J et Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 1997;53 Suppl. 2:18-24.
6. Lewis KS, Han NH. Tramadol : A new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:643-52.
7. Bonin F, Corbeil J, Madore P, Martel M, Desfossés C, Roux S. Quel analgésique narcotique doit-on donner à un patient allergique à la morphine ? *Québec Pharmacie* 1994;41:405-6.
8. Regroupement de pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt pour les soins palliatifs. Analgésiques opiacés/non opiacés : principes d'utilisation. Dans : *Guide des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes*. 3^e éd. A.P.E.S. 2002. p.17-43.
9. Barth H, Giertz H, Schmal A, Lorenz W. Anaphylactoid reactions and histamine release do not occur after application of the opioid tramadol. *Agent Actions* 1987;20:310-3.
10. FDA. Important new safety information for tramadol hydrochloride. *JAMA* 1996;275:1224.
11. Scarlet, CS. Anaphylaxis. *J Infus Nurs* 2006;29:39-44.
12. Ghislain PD, Wiat T, Legout L, Alcaraz I, Caron J et Modiano P. Toxicodermie au tramadol. *Ann Dermatol Vénereol* 1999;126:38-40.
13. Asero R. Chronic urticaria with multiple NSAID intolerance : is tramadol always a safe alternative analgesic ? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:56-9.
14. Asero R. Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance. *Clin Exp Dermat* 2007;32:661-3.
15. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Healthcare, Greenwood Village, Colorado (Expiration de l'édition [09/2008]).