

Hypoglycémies et Tramadol : une association méconnue !

B. Chevalier*^a, M. Ladsous^a, F. Wibaux^a, V. Degros^a, AC. Le Guillou^a, A. Angelescu^a, K. Legrand-Klein^b, P. Coupe^c, F. Dorey^a, M. Cordonnier^a

^a Service d'Endocrinologie-Diabétologie, ^b Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur ^c Pharmacie Hospitalière, Centre Hospitalier de Valenciennes, Valenciennes, France. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Introduction

Le Tramadol est un antalgique d'action centrale très largement prescrit. Ses effets secondaires les plus décrits comprennent vertiges, céphalées et troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, constipation). Les hypoglycémies ne figurent pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Nous rapportons l'observation d'un patient non diabétique de 29 ans adressé pour bilan d'hypoglycémies dans un contexte de prise régulière et en automédication de Tramadol.

Observation

Antécédent personnel : Lombalgies chroniques post traumatiques traitées par Tramadol et Lyrica . Pas d'antécédent familial.

Lors d'une hospitalisation pour rééquilibrage du traitement antalgique il est mis en évidence des glycémies capillaires et veineuses basses (0,47 and 0,53g/l respectivement), accompagnées de symptômes adrénergiques, sans relation avec les prises alimentaires, ni prise de poids récente. Pas d'anomalie à l'examen clinique, IMC à 17,7kg/m².

Bilan biologique : pas d'insuffisance rénale, hépatique, surrénale ni d'hypoalbuminémie. Recherche d'anticorps anti-insuline négative.

HGPO : T0 : 0,35g/l, T0+60min : 1,83g/l T0+60min : 0,26 g/l avec insulinémie à 2,3µU/l pour le dernier prélèvement (valeurs usuelles: 3-25 µU/l).

Epreuve de jeune avec poursuite du Tramadol :

Arrêt après 20h devant une glycémie veineuse < 0,40g/l (**Figure A**).

On note une insulinosécrétion adaptée en regard d'une glycémie veineuse à 0,46g/l, avec des valeurs basses d'insulinémie (0,90 µU/l), de pro insulinémie (4pmol/l, pathologique si > 5 pmol/l) et de Peptide C (0,27ng/ml, pathologique si > 0,6 ng/ml).

La production de β-hydroxybutyrate semble adaptée (2,82mmol/l, physiologique si > 2,7mmol/l).

Dosages répétés de sulfamides négatifs.

Le traitement par Tramadol est arrêté au décours, au cours du suivi on note une reprise de poids par le patient, les surveillances glycémiques ultérieures ne retrouvent aucune hypoglycémie sévère (Figure B).

Date J1 : 10/10/2016		Date J2 : 11/10/2016				
Heure	08h00	15h00	19h00	23h00	3h30	6h
Dextro						
Glycémie LABO (g/l)	0,61	0,56	0,46	0,45	0,37	
Insuline	6,20		0,90	1,2		0,40
Proinsuline (pmol/l)	5,4		4	< 3		< 3
C peptide (ng/ml)	1,02		0,27	0,21		0,14
BOH butyrate (nmol/l)	1,26		2,82			
CC Urines						
Sulfamides	negatif-		negatif-	negatif-		negatif-

Figure A : Epreuve de jeun glucidique. Traitement par Tramadol poursuivi

Jour	Glycémie capillaire (g/l)			
	Matin	Midi	14h00	19h00
12/11	0,64	0,66		X
13/11		0,71		
14/11	0,70	0,71	0,58 2h après repas	0,68
15/11	0,73	0,78		0,61
16/11		0,75		
17/11				

Figure B : Surveillance glycémique capillaire après arrêt du Tramadol

Discussion

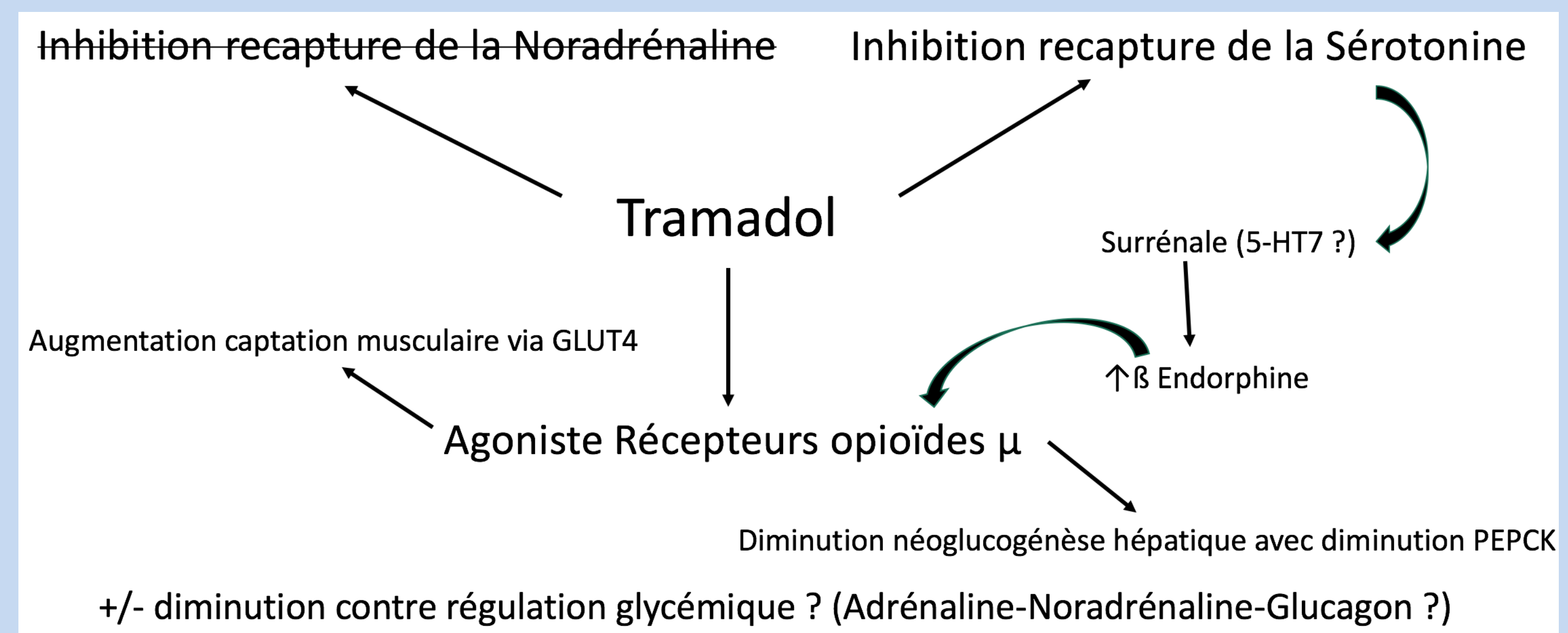
Il a été montré récemment un sur-risque d'hospitalisation pour hypoglycémie chez les patients consommateurs de Tramadol (1).

Les facteurs de risques semblent être l'âge, le diabète, l'insuffisance rénale chronique avancée (2).

Son action hypoglycémisante semble indépendante de la sécrétion d'insuline et serait due à une augmentation de l'insulinosensibilité directement via son action agoniste des récepteurs opioïdes µ et indirectement par l'inhibition de la recapture de la sérotonine.

La stimulation des récepteurs µ pourrait également entraîner une diminution de la production des hormones de contre régulation glycémique (adrénaline, noradrénaline et glucagon) (3) pouvant expliquer le caractère pauci- voire asymptomatique des hypoglycémies.

Enfin chez notre patient d'autres causes d'hypoglycémies ne sont pas exclues, notamment une tumeur sécrétrice d'IGF2 ou une erreur innée du métabolisme à révélation tardive, mais restent peu probables dans le contexte.



Conclusion

Patient avec probabilité d'hypoglycémies imputables au Tramadol.

Effet secondaire rare, souvent à l'initiation du traitement. Importance de déclarer en Pharmacovigilance.

Mécanisme insulino indépendant, avec augmentation de l'insulinosensibilité (origine hypothalamique ?)

+/- diminution contre régulation glycémique ?

Références

- (1) Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain, Fournier et al., JAMA Internal Medicine, February 2015 Vol. 175, p186-193
- (2) Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic Drugs, Bourne et al., Br J Clin Pharmacol, April 2013, Vol 75, p 1063-1067
- (3) Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure Is Prevented by Opioid Receptor Blockade, Leu et al., J Clin Endocrinol Metab., September 2009, Vol. 94, p3372-3380