

Tramadol/Acétaminophène (TRAMACET^{MD}) : un analgésique central

Le Tramacet^{MD} est un nouvel antalgique combinant l'acétaminophène à l'analgésique d'action centrale nommé tramadol. Il est commercialisé au Canada depuis juillet 2005 par la compagnie Janssen-Ortho, sous la forme d'un comprimé comprenant 325 mg d'acétaminophène et 37,5 mg de tramadol ⁽¹⁾.

Indications

Le Tramacet^{MD} est indiqué au Canada pour le traitement de courte durée (cinq jours ou moins) de la douleur aiguë ⁽¹⁾. Il est à noter que, son principe actif opioïde, le tramadol, est commercialisé depuis 1977 en Allemagne. Il est disponible aux États-unis depuis 1995 et est indiqué également pour le traitement de la douleur modérée à modérément sévère ⁽²⁾. Les applications thérapeutiques internationales du tramadol englobent le traitement d'une multitude de pathologies dont les douleurs post-opératoire, dentaire, abdominale, lombaire, neuropathique, rhumatologique, néoplasique, chronique, musculosquelettique et cardiaque. Il est également utilisé en anesthésie et en pédiatrie ⁽³⁾.

Pharmacologie/pharmacocinétique

La prise en charge de la douleur aiguë et chronique est importante non seulement pour le bien-être du malade, mais également afin de prévenir les complications qui y sont reliées ainsi que la morbidité à long terme⁽⁴⁾. La réponse aux stimuli nociceptifs implique un processus multifactoriel faisant référence autant à des mécanismes centraux que périphériques. Ainsi, plusieurs neurotransmetteurs et récepteurs participent à la

transmission et la modulation de la douleur ⁽⁴⁾. Les analgésiques opiacés agissent sur le système nerveux central via les récepteurs opiacés (μ , κ , δ) en modulant la transmission de la douleur. L'impact du récepteur μ est cliniquement significatif puisqu'il a un effet à la fois sur l'analgésie, la dépression respiratoire, le ralentissement de la motilité gastro-intestinale et l'inhibition du réflexe de la toux ^(5,6).

Le Tramacet^{MD} est composé d'acétaminophène, un analgésique non opioïde et non salicylé qui semble agir principalement en inhibant l'enzyme cyclo-oxygénase au niveau central ⁽¹⁾. Le Tramacet^{MD} est également composé de tramadol, un analgésique opioïde synthétique à action centrale dont l'effet antinociceptif est à la fois opioïdérique et monaminergique puisqu'il inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et augmente la libération présynaptique de la sérotonine au niveau des voies inhibitrices descendantes de la douleur. Cette action spinale est principalement médiée par les énantiomères de la molécule mère ⁽⁷⁻⁹⁾. Le tramadol possède par ailleurs l'avantage de ne pas causer de libération d'histamine, et de ne pas avoir d'effet sur la synthèse des prostaglandines. Il n'induit donc pas de saignement gastro-intestinal, de bronchospasme ou une réduction de l'activité plaquettaire ⁽³⁾.

Par leurs mécanismes d'action et paramètres pharmacocinétiques complémentaires, l'association de ces deux analgésiques permet de produire un effet plus rapide, supérieur et plus persistant à celui obtenu par l'administration séparée des deux composantes ⁽¹⁰⁾.

Paramètres pharmacocinétiques

Le tableau I présente les principaux paramètres pharmacocinétiques du Tramacet^{MD}.

TABLEAU I : Paramètres pharmacocinétiques lors de l'administration orale^(1,11-13)

	Tramadol racémique	Métabolite M1 du Tramadol	Acétaminophène
Début d'action	15-45 min		30 min
Biodisponibilité	75% ^a		60-98%
Tmax	2 h	3 h	1 h
T_{1/2}	≈ 6h	8 h	2-3 h
Distribution	(100 mg IV) 2,6 l/kg hommes 2,9 l/kg femmes		1-2L/kg
Métabolisme	60% : O-déméthylation, N-déméthylation Glucuroconjugaison, Sulfoconjugaison CYP 2D6(majeur), 3A4(mineur)		> 90% : Glucuroconjugaison Sulfoconjugaison CYP 1A2, 2A6, 2C8/9, 2D6, 2E1, 3A4 (mineurs)
Élimination	30 % urine	60 % urine ^b	< 9 %
Liaison aux protéines plasmatiques	20 % ^c		10-30%

a : La biodisponibilité des comprimés de Tramacet^{MD} n'a pas été déterminée. La valeur présentée ci-dessus a été obtenue après une dose orale unique 100 mg de tramadol HCl [**b** : pourcentage comprenant l'élimination de tous les métabolites [**c** : la liaison aux protéines est indépendante jusqu'à une concentration plasmatique de 10 ug/ml de produit. La saturation de la liaison aux protéines ne s'observe qu'à des doses en dehors de la gamme posologique utilisée en clinique

Le métabolisme du tramadol entraîne la formation de 23 métabolites dont le produit majeur est le métabolite O-desméthyltramadol (M1)⁽⁸⁾. Ce dernier exerce une activité antinociceptive et possède une affinité pour les récepteurs μ jusqu'à 300 à 400 fois plus grande que la molécule mère (quoique 100 fois moindre que la morphine), et un effet analgésique six fois plus puissant que celle-ci^(1,14). Le tramadol est un opioïde de faible puissance. Son affinité pour le récepteur μ est 10

fois moindre que la codéine et 6000 fois moindre que la morphine⁽³⁾.

La formation de M1 est tributaire de l'activité du cytochrome P450 2D6⁽¹⁾. Cependant, puisque la molécule mère a un certain effet analgésique, le tramadol n'est pas complètement inefficace chez les métaboliseurs lents de ce cytochrome. Le tableau II présente les principales interactions ayant été associées à l'utilisation de Tramacet^{MD}.

TABLEAU II : Principales interactions rencontrées avec Tramacet^{MD(1,3,15,16)}

Médicaments	Interaction
Barbituriques	↓ effet analgésique du tramadol, ↑ hépatotoxicité de ACT, ↓ concentration ACT
Carbamazépine	↓ effet analgésique du tramadol ↑ risque de convulsions et hépatotoxicité de ACT
Coumariniques	↑ RNI/prothrombine
Digoxine	Rares cas d'intoxication digitalique
Inhibiteurs 2D6	↓ effet analgésique du tramadol**
Médicaments abaissant le seuil de convulsion	Possibilité de risque ↑ de convulsions (amphétamines, linézolide, IMAO ^C , naloxone, neuroleptiques, opioïdes, ISRS ^A , antidépresseurs tricycliques)
Médicaments sérotoninergiques	Possibilité de risque ↑ de syndrome sérotoninergique (antidépresseurs tricycliques, ISRS, IMAO, lithium, buspirone, anorexiantes,

	<i>millepertuis, précurseurs des monoamines)</i>
Ondansetron	Possibilité d'une ↓ de l'efficacité du tramadol par action antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques
Quinidine	Concentration tramadol ↑ ^B
Rifampin	Peut ↑ clairance de ACT
Sulfinpyrazone	↑ hépatotoxicité et ↓ concentrations de ACT
Aliments	Retard dans le Tmax mais pas dans le Cmax ni la biodisponibilité ^B
Médicaments avec effet dépressif du système nerveux central	Effet additifs de dépression du système nerveux central, particulièrement avec la co-administration d'opioïdes et de neuroleptiques
^A fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram ^B impact clinique inconnu ^C tranylcypromine diminue l'effet du tramadol en plus d'augmenter significativement sa toxicité Note : ACT : acétaminophène	
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, IMAO : inhibiteur de la monoaminé oxydase	

Essais cliniques

L'efficacité du tramadol, seul ou en combinaison, a été étudiée, dans une multitude de conditions impliquant la douleur, allant de l'atteinte ophtalmique au traitement à long terme de la douleur cancéreuse ainsi que chez l'enfant. La molécule a également été étudiée chez la clientèle pédiatrique. L'efficacité du tramadol en douleur aiguë est bien établie dans des études portant principalement sur le traitement de la douleur post-opératoire ou dentaire^(10,17). Lors de la comparaison du tramadol avec la morphine, dans le traitement de la douleur chronique, les résultats d'efficacité étaient mitigés puisque l'efficacité du tramadol était

parfois équivalente à la morphine mais parfois inférieure. Par contre, la tolérabilité du tramadol était significativement supérieure⁽¹⁸⁾. L'efficacité du tramadol dans la douleur neuropathique serait supérieure au placebo et comparable à celui des anticonvulsivants ou antidépresseurs tricycliques. Cependant, il manque encore des études cliniques afin de pouvoir certifier l'efficacité du tramadol dans cette indication⁽¹⁹⁾. L'efficacité et la tolérabilité du tramadol a été étudiée surtout en traitement de courte durée chez les enfants. Le tableau III présente quelques études effectuées soit avec le tramadol ou le Tramacet^{MD}.

Tableau III : Études cliniques portant sur le tramadol ou Tramacet^{MD}

Référence (Douleur traitée)	Type d'étude	N durée	Traitements	Paramètre	Résultats
Douleur chronique					
Schnitzer 1999 ⁽²⁰⁾ (Adjuvant) OA	Randomisée Double insu (8 sem)	236 13 sem	T 200 mg/jr + naproxen dme Placebo + naproxen dme	Dose nécessaire de naproxen pour contrôler douleur	T : 221 mg P : 407 mg p = 0.021
Peloso 2004 ⁽²¹⁾ Lombaire	Randomisée Double insu	336 91 j	Tc 1-2 co qid Placebo	Scores à l'échelle visuelle analogue Score de base: 67.8	Tc : 47.4 P : 62.9 p < 0.001
Mullican 2001 ⁽²²⁾ Lombaire & OA	Randomisée Double insu	462 4 sem	Tc 1-2co q4-6h prn ^a CT 1-2co q4-6 h prn ^a	Différence entre les scores de douleur	NS
Grond 1999 ⁽²³⁾ Cancéreuse	Non randomisée	1658 ≈24000 j	T 300-600 mg/j Morphine 10-60 mg/j	Score à l'échelle visuelle analogue	27 ± 21 26 ± 20 p = NS
Tawfik 1990 ⁽²⁴⁾ (Dlr sévère) Cancéreuse	Randomisée Double insu	53 8 sem	T 217-232 mg/j Morphine LA 50-71 mg/j	% de patients avec bonne analgesie (2 premières sem)	T 88 % M 100 %
Brema 1996 ⁽²⁵⁾ Cancéreuse	Randomisée	131 6 mois	T 100-400 mg/j Bu 0.2-0.8 mg/j	% de patients avec bonne analgesie après 1 sem	51.6 % 33.3 % p < 0.05

Douleur neuropathique					
Harati 1998 ⁽²⁶⁾ Diabétique	Randomisée Double insu	131 42 j	T 97-323mg/j ^b Placebo	Intensité moy douleur sur échelle visuelle analogue	T : 1.4 P : 2.2 p < 0.001
Boureau 2003 ⁽²⁷⁾ Post-herpétique	Randomisée Double insu	127 6 sem	T 100-400 mg/j Placebo	Intensité moy de douleur sur échelle visuelle analogue	T : 21.6 P : 30.6 p = 0.031
Douleur aiguë en pédiatrie					
Roelofse 1999 ⁽²⁸⁾ Extraction dentaire	Randomisée Double insu	60 4-7 ans ---	T 1.5 mg/kg x 1 dose pré-op Placebo	Score à l'échelle de douleur OFS converti	T < P p < 0.05
Pendeville 2000 ⁽²⁹⁾ Amygdalectomie	Randomisée Double insu	50 2-9 ans 3 j	T 2.5 mg/kg bid-tid Ac 15 mg/kg bid-tid	Scores de douleur CHEOPS	T < P p < 0.05
Rose JB 2003 ⁽³⁰⁾ Varié	Ouverte	114 9-16 ans 7-30 j	T 1-2 mg/kg q 4-6h Max 8mg/kg/j ou 400mg/j	% patients avec ↓ douleur 1h après dose de T	64-78 %

a : maximum 8 à 10 comprimés par jour **b** : doses moyennes journalières **Bu** : buprenorphine **Ac** : acétaminophène en suppositoires
CHEOPS : Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale **CT** : codéine 30 mg / acétaminophène 300 mg **dme** : dose minimale efficace **J** : jours **M** : morphine **moy** : moyenne **N** : nombre de patients **OA** : ostéoarthritis **OFS** : Ouchers Faces pain Scale **P** : placebo
T : tramadol **Tc** : tramacet

Réactions indésirables

Les réactions indésirables liées à l'utilisation du Tramacet^{MD} ont été répertoriées pour des durées de traitement allant jusqu'à 90 jours. Elles apparaissent habituellement en début de traitement, s'atténuent par la suite et affectent principalement le système nerveux central et l'appareil digestif^(1,14). Les plus fréquents sont les suivants : nausées (13 à 22%), étourdissements (12 à 16%), constipation (5 à 13%), vomissements (4 à 8%), céphalées (8 à 13%) et somnolence (9 à 13%), sécheresse buccale (5%), dyspepsie (5%), diarrhée (5%), stimulation du système nerveux central (3 à 7%), insomnie (2 à 5%), prurit (4 à 6%), fatigue (3 à 5%) et infection des voies respiratoires supérieures (1 à 7%)⁽¹⁾. De rares réactions allergiques graves (anaphylactoides, Stevens-Johnson,...) ont été rapportés ; ces réactions ont tendance à se manifester suite à l'administration de la première dose et sont peu fréquentes. D'ailleurs, le risque de développer une réaction d'hypersensibilité au tramadol est inférieur à 1 %⁽¹⁾.

Le tramadol ne crée pas d'effet euphorisant, et son potentiel d'abus ainsi que l'incidence des réactions de sevrage sont faibles^(7,31-33). C'est pour cette raison que le Tramacet^{MD} n'est pas classé au

Canada comme étant un narcotique ou un médicament contrôlé. Le nombre de jours de traitement serait un facteur mineur dans le développement de la dépendance au tramadol⁽³²⁾. L'initiation et l'arrêt graduel du traitement ont été prouvés efficaces pour prévenir l'apparition des symptômes de sevrage^(5,33). Les symptômes de sevrage les plus fréquents sont les suivantes : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs et piloérection. On peut constater plus rarement des hallucinations, des attaques de panique, de l'anxiété sévère et des paresthésies⁽¹⁾.

Précautions/contre-indications

Tramacet^{MD} est contre-indiqué dans toutes les situations où les opioïdes sont à proscrire, y compris en cas d'intoxication aiguë par alcool, hypnotiques, narcotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. Il est aussi contre-indiqué chez les personnes ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre composante du produit, que ce soit des réactions allergiques cutanées, respiratoires ou cardio-vasculaires^(1,34).

L'incidence des convulsions avec le tramadol est très faible. Ces dernières se produisent habituellement après une intoxication au médicament, chez les patients épileptiques, avec des antécédents de crises épileptiques ou encore des individus à risque de convulsions (traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool ou de drogues, infections du SNC) ou consommant des médicaments qui abaissent le seuil de convulsion. Le tramadol administré seul ne crée pas de convulsions mais l'administration de naloxone lors d'intoxication au tramadol augmente le risque de convulsion. Notons que ce médicament ne renverse l'effet du tramadol qu'à 30%^(1,14,35).

Posologie

D'après les indications canadiennes, Tramacet^{MD} devrait être pris pour un maximum de cinq jours à raison de 1 à 2 comprimés aux 4 à 6 heures au besoin, sans égard aux repas et sans dépasser la dose maximale de huit comprimés par jour⁽¹⁾. Tramacet^{MD} ne devrait pas être pris de façon concomitante avec l'alcool et sa dose devrait être réduite lorsqu'administré avec d'autres déprimeurs du système nerveux central. La puissance relative des opioïdes en comparaison avec le tramadol est présentée au tableau IV. Les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min ne devraient pas prendre plus de deux comprimés par 12 heures. Le Tramacet^{MD} devrait être évité en insuffisance hépatique⁽¹⁾.

Le tramadol traverse le placenta; les concentrations plasmatiques dans la veine ombilicale correspondant à 80% de celles de la mère. Quelques cas de crises convulsives et de syndrome de sevrage néonatal ainsi que de mort fœtale ont été signalés en post-commercialisation du produit. Ainsi, son utilisation devrait être évitée chez la femme enceinte, à moins que les bénéfices surpassent les risques du traitement^(1,8). Le tramadol, ainsi que son métabolite actif, sont tous les deux excrétés dans le lait maternel. L'utilisation du Tramacet^{MD} chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée puisque son innocuité chez les nourrissons et les

nouveau-nés n'a pas été suffisamment étudiée. Pour l'instant, Tramacet^{MD} n'est pas indiqué au Canada chez la clientèle pédiatrique^(1,36).

TABLEAU IV : Rapports d'équi-analgésie du tramadol aux opioïdes

Analgésique	Rapports d'équi-analgésie du tramadol aux opioïdes	Durée d'action (h)
Codéine	1:1	3 à 6
Morphine	Oral 5 :1 SC : 10 :1 à 20 :1	3 à 6
Méthadone	20 :1	6 à 12
Hydromorphone	40 :1	4 à 5
Oxycodone	10 :1	4 à 5
Fentanyl transdermique	500-750 :1	48 à 72
<i>Adapté de Leppert et coll.⁽⁸⁾</i>		

Coûts

Le tableau V présente les coûts comparatifs du Tramacet^{MD}

TABLEAU V : Coût comparatif du Tramacet^{MD} avec certains agents équi-analgésiques⁽³⁷⁾

Médicaments	Coût journalier (\$)
Tramacet 37,5-325 mg (2 co qid)	5.20
Diclofenac 50 mg – générique (1 co tid)	1.18
Voltaren 50 mg (1 co tid)	1.98
Ibuprofène 400 mg – générique (1 co qid)	0.15
Advil 200 mg co (2 co qid)	0.89
Naproxen 500 mg – générique (1 co tid)	0.63
Codéine 30 mg – générique (1 co qid)	0.31
Oxycodone 5 mg – générique (1/2 co q 4 h)	0.59
Morphine 5 mg - générique (1 co q 4 h)	0.66
Dilaudid 1 mg OU générique (1 co q 4 h)	0.58
Demerol 50mg (1 co q 4 h)	0.75
Percocet (1-2 co q 4-6 h) (8 co)	5.86
Oxycocet – générique (1-2 co q 4-6 h) (8 co)	2.28
Tylenol 500 mg (2 co qid)	0.65
Acétaminophène 500 mg – générique (2co qid)	0.12
Acétaminophène 325mg + codéine 30mg (qid) – générique (1 co qid)	0.52

Place dans la thérapie

Le tramadol a été déclaré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant un analgésique faisant partie du deuxième palier de l'échelle de traitement de la douleur ⁽¹⁸⁾. Tramacet^{MD} pourra donc être utilisé au Canada pour le traitement de courte durée de la douleur modérée seul ou en combinaison avec des anti-inflammatoire

non stéroïdiens (AINS). Malgré le fait que selon la compagnie il causerait moins de dépression respiratoire, de constipation, de rétention urinaire et de somnolence et présenterait un risque plus faible de dépendance que les autres opioïdes, son coût nettement supérieur aux autres choix de traitement ainsi que certains effets indésirables rares mais tout de même sérieux, il représente pour l'instant une deuxième ou troisième ligne de traitement.

Dans cette optique, son utilisation peut être particulièrement judicieuse chez les patients présentant une contre-indication aux AINS (maladie cardiaque, rénale, saignement actif, asthme, ulcère peptique), ceux qui ont des douleurs avec une composante neuropathique et ceux qui ne peuvent prendre de codéine en raison d'un polymorphisme génétique au niveau du CYP 2D6. Toutefois, une diminution de l'efficacité du Tramacet^{MD} est à prévoir chez ces derniers patients^(3,8).

Conclusion

Le Tramacet^{MD} est un nouvel analgésique présentant un mécanisme d'action double, soit à la fois opioïdérique et monoaminergique. Il a été démontré d'efficacité généralement égale aux autres opioïdes de faible puissance dans le traitement de la douleur. Il pourrait occasionner significativement moins de constipation, de détresse respiratoire, de rétention urinaire et de somnolence comparativement à ces agents. De plus, en raison de son très faible potentiel d'abus le médicament n'est pas considéré comme un narcotique aux yeux de la loi. En raison de son prix supérieur aux autres choix de traitement ainsi que l'indication de traitement à court terme actuellement en vigueur au Canada, il pourra principalement être utilisé comme traitement alternatif chez les patients présentant une intolérance ou inefficacité aux opioïdes et anti-inflammatoires, ou encore une contre-indication à ces derniers.

Préparé par : Krisztina Kiss, résidente en pharmacie CHUL

Révisé par : Mélanie Simard, Hôtel-Dieu-Québec (HDQ)

RÉFÉRENCES

- 1- Monographie de produit. Tramacet. juillet 2005.
- 2- Monographie de produit. Ultram. OMP division Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc. 2003.
- 19-

- 3- Close BR. Tramadol: does it have a role in emergency medicine ? *Emerg Med Australas* 2005;17:73-83.
- 4- McClellan K, Scott LJ. Tramadol/Paracetamol. *Drugs* 2003;63(11):1079-86.
- 5- Handal KA, Schauben JL, Salamone FR. Naloxone. *Ann Emerg Med* 1983;12:438-45.
- 6- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes. 3^e édition. Montréal (QC) : A.P.E.S.; 2002.
- 7- Fournier-Charrière É. Le tramadol en pédiatrie. *Arch pediatr* 2004 ;11:8-10.
- 8- Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment – a review. *Support Care Cancer* 2005;13:5-17.
- 9- Shipton EA. Tramadol-Present and Future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:363-74.
- 10- Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(Suppl 28):13-8.
- 11- Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et coll. Drug Prescribing in Renal Failure, American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1994.
- 12- Monographie de produit. Tylenol®, acetaminophen. McNeil Laboratories, Fort Washington, PA, 1999.
- 13- Davis M, Labadarios D, Williams RS: Metabolism of paracetamol after therapeutic and hepatotoxic doses in man. *J Int Med Res* 1976; 4(suppl 4):40-45.
- 14- Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4(Suppl. A):15-21.
- 15- Paar WD, Poche S, Gerloff J et coll. Polymorphic CPY 2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:235-9.
- 16- Arcioni R, della Rocca M, Romano S et coll. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol : a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002;94(6):1533-77.
- 17- Scott L, Perry CM. Tramadol A review of its Use in Perioperative Pain. *Drugs* 2000;Jul;60(1):139-76.
- 18- Grond S et Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinetics* 2004;43(13):879-923.

- 20- Dühmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003726.
- 21- Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1370-7.
- 22- Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A et coll. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain : a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(12):2454-63.
- 23- Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain : a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23(9):1429-45.
- 24- Grond S, Radbruch L, Meuser T et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 18:174-179.
- 25- Tawfik MO, Elborolossy K, Nasr F. Tramadol hydrochloride in the relief of cancer pain. A double blind comparison against sustained release morphine. *Pain* 55:S377.
- 26- Brema F, Pastorino G, Martini MC et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicenter trial. *Int J Clin Pharm Res.* 1996;16(4-5):109-116.
- 27- Harati Y, Gooch C, Swenson M et coll. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50(6):1842-6.
- 28- Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31.
- 29- Roelofse JA, Payne KA. Oral tramadol : analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(7):441-7.
- 30- Pendeveille PE, Von Montigny S, Dort JP et coll. Double-blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17(9):576-82.
- 31- Rose JB, Finkel JC, Arquedas-Mohs A et coll. Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. *Anesth Analg* 2003;96(1):78-81.
- 32- Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH et coll. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products : results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:851-9.
- 33- Senay EC, Adams EH, Geller A et coll. Physical dependence on Ultram[®] (tramadol hydrochloride) : both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend* 2003;69:233-41.
- 34- Richter W, Barth H, Flohe L et coll. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1985;35:1742-4.
- 35- Communication personnelle avec Janssen-Ortho le 20 février 2006.
- 36- Gasse CBS, Derby L, Vasilakis-Scaramozza C et coll. Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):629-634.
- 37- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Tramadol. Dans : *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7^e édition. Philadelphia (PA) : Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1601-03.
- 38- Régie de l'Assurance Maladie du Québec, RAMQ