



**HAL**  
open science

## Décès secondaire à une injection intraveineuse lente de Tramadol lors d'une prise en charge médicale : à propos d'un cas

O. Plé, Olivier Mathieu, P.-A. Peyron, E. Baccino

### ► To cite this version:

O. Plé, Olivier Mathieu, P.-A. Peyron, E. Baccino. Décès secondaire à une injection intraveineuse lente de Tramadol lors d'une prise en charge médicale : à propos d'un cas. *La Revue de Médecine Légale*, 2022, 13 (2), pp.79-85. 10.1016/j.medleg.2022.02.002 . hal-04583946

**HAL Id: hal-04583946**

**<https://hal.science/hal-04583946>**

Submitted on 22 May 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Décès secondaire à une injection intraveineuse lente de TRAMADOL lors d'une prise en charge médicale : à propos d'un cas

PLÉ. O<sup>1</sup>, MATHIEU. O<sup>2</sup>, PEYRON. P-A<sup>1</sup>, BACCINO. E<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Médecine Légale, CHU Montpellier, 371 avenue du Doyen Gaston GIRAUD, 34090 Montpellier, France

<sup>2</sup> Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU-Université de Montpellier, UMR 5151, Montpellier, France

## ABSTRACT :

**INTRODUCTION** Tramadol is a synthetic opioid analgesic with two major metabolites O-desmethyltramadol (M1) and N-desmethyltramadol (M2), both metabolized by P450 CYP2D6 cytochrome. This molecule is generally considered to be devoid of serious side effects, however, it presents significant toxicity, particularly cardiac toxicity.

Three cases of cardiac arrest due to the use of tramadol have been described in the literature but none led to death.

**CASE REPORT** We here report the case of a 27-year-old Caucasian woman, admit in an emergency unit for a fall on roller skates, who died from sudden cardiopulmonary arrest, refractory to resuscitation, shortly after a slow intravenous injection of tramadol. Any cause of death was find at the autopsy except the presence of tramadol at a therapeutic concentration.

**DISCUSSION** In general, when tramadol is involved in a death it is associated with the intake of other toxic substances and it is found in high concentration in blood. Here, tramadol and its metabolite M1 were found at concentrations expected for the clinical situation and mode of administration. At these concentrations, any serious or lethal adverse effects are usually observed. A higher than normal blood catecholamine level due to a state of severe stress may have potentiated the cardiac side effects of the molecule and thus lead to death through the cardio-toxic action of tramadol.

**CONCLUSION** To our knowledge, this is the first fatal case of cardiorespiratory arrest after slow injection of tramadol in a young subject, without comorbidity, in the context of an adapted use of this analgesic. The resuscitation carried out, although maximal and early, did not result in survival.

**KEY WORDS** Tramadol, therapeutic intravenous injection, toxic cardiorespiratory arrest, tramadol's cardiotoxicity, forensic autopsy, genotype

*INTRODUCTION* Le tramadol est un antalgique opiacé synthétique de palier II dont les principaux métabolites sont le O-desméthyltramadol (M1) et le N-desméthyltramadol (M2), métabolisés par le cytochrome P450 CYP2D6.

Cette molécule est généralement considérée comme dépourvue d'effets secondaires graves néanmoins, elle présente une toxicité non négligeable notamment cardiaque.

Trois cas d'arrêts cardiaques imputables à l'usage du tramadol ont été décrits dans la littérature mais aucun n'a conduit au décès du sujet.

*CASE REPORT* Cet article présente le cas d'une jeune femme caucasienne de 27 ans, prise en charge pour une chute en rollers, décédée des suites d'un arrêt cardio-respiratoire brutal, réfractaire à toute réanimation, survenu peu après une injection intraveineuse lente de Tramadol. Aucune cause de décès n'avait été mise en évidence à l'autopsie hormis la présence sanguine de tramadol à une concentration thérapeutique.

*DISCUSSION* En général lorsque le tramadol est impliqué dans un décès il est associé à la prise d'autres substances toxiques et il est présent en grande quantité. Ici, le tramadol et son métabolite M1 étaient retrouvés à des concentrations attendues pour la situation clinique et le mode d'administration. A ces concentrations, aucun effet indésirable grave ou léthal n'est habituellement observé. Un taux sanguin de catécholamines plus élevé que la normale, dû à un état de stress important a pu potentialiser les effets secondaires cardiaques de la molécule et ainsi entraîner le décès par l'action cardio-toxique du tramadol.

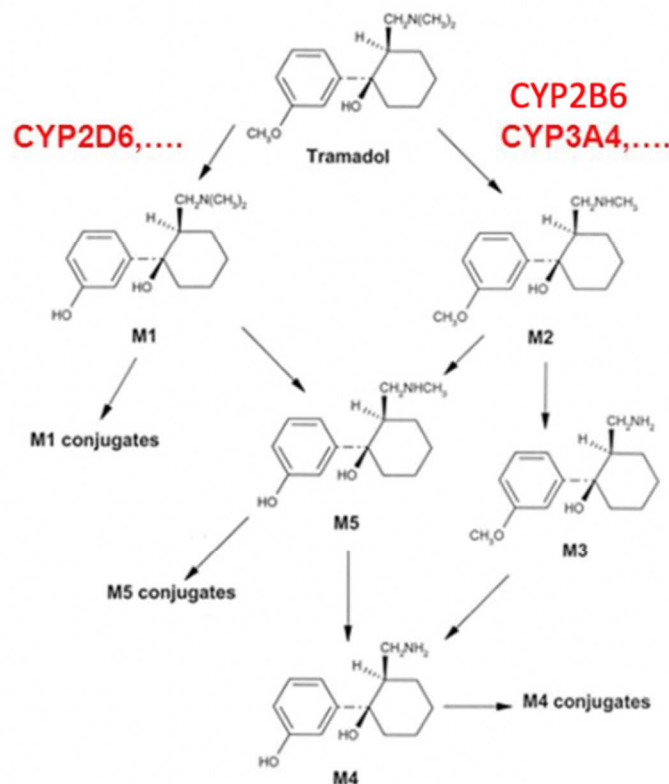
*CONCLUSION* C'est à notre connaissance le premier cas mortel d'arrêt cardiorespiratoire au décours immédiat d'une injection lente de tramadol, chez un sujet jeune, sans antécédents, dans le cadre d'une utilisation adaptée de cet antalgique. La réanimation menée, bien que maximale et précoce, n'a pu permettre la survie de la jeune femme.

*MOTS-CLES* tramadol, injection intraveineuse thérapeutique, arrêt cardiorespiratoire toxique, cardiotoxicité du tramadol, autopsie médico-légale, génotype

## INTRODUCTION

Le tramadol est un antalgique opiacé synthétique de palier II, agoniste de faible affinité des récepteurs opioïdes mu. Il est fréquemment utilisé pour la prise en charge et la prévention de la douleur modérée à sévère. Il est recommandé en deuxième intention après l'échec d'antalgiques de palier I comme le paracétamol ou l'ibuprofène ou peut être utilisé d'emblée en cas de douleurs fortes. Il existe sous différentes formes galéniques mais son utilisation intraveineuse permet une action plus rapide et est privilégiée en milieu hospitalier. Son utilisation est la dernière alternative antalgique avant l'utilisation de morphiniques de palier III. En effet, le tramadol sans association est, par son métabolite M1, le plus puissant des antalgiques opioïdes de niveau II, et son conditionnement permet des doses importantes (jusque 400 mg par jour) (1).

Il est composé à 50 % de (+) tramadol (énantiomère dextrogyre) et à 50 % de (-) tramadol (énantiomère lévogyre). Ses principaux métabolites sont le O-desméthyl-tramadol (M1) et le N-desméthyl-tramadol (M2), métabolisés par le cytochrome P450 respectivement CYP2D6 et CYP2B6/CYP3A4 (1,2) (figure 1).



*Figure 1 : Métabolisme du tramadol, d'après Subrahmanyam et al. (3)*

Cette molécule est généralement considérée comme moins addictive que les autres opioïdes et dépourvue d'effets secondaires graves typiques des agonistes des récepteurs opioïdes tels que la dépression respiratoire ou la dépendance, ou n'apparaissant seulement qu'à des doses importantes de tramadol (4,5). Néanmoins, le tramadol présente une toxicité non négligeable

notamment cardiaque. En effet, son métabolite M1 (*O*-desméthyl-tramadol) est un agoniste opioïde plus puissant que la molécule mère et a également des effets sérotoninergiques (isomère dextrogyre) et noradrénergiques (isomère lévogyre), que n'ont pas les autres opioïdes (6). Ce mode d'action atypique est bénéfique pour l'antalgie, en activant les voies descendantes du contrôle de la douleur et en bloquant les impulsions nociceptives dans la moelle mais expose à des effets indésirables supplémentaires. Aux doses antalgiques, les effets cardiovasculaires du tramadol ne sont pas très préoccupants et sont de faible prévalence, mais un syndrome sérotoninergique peut apparaître en raison d'une faible action inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline jouée par la molécule, pouvant mener à une arythmie cardiaque (7,8) ainsi qu'à des crises convulsives (5) lors d'intoxication au tramadol. Les effets secondaires cardiovasculaires peuvent aller de la tachycardie aux palpitations, de l'hypertension à des anomalies du rythme cardiaque avec défaut de conduction et arrêts cardio-circulatoires (9). Des anomalies à l'électrocardiogramme telles qu'une tachycardie sinusale, un allongement de l'espace QT, des blocs de branche droits, des repolarisations précoces et même un cas de syndrome de Brugada ont été mis en évidence lors d'intoxication au tramadol dans une étude iranienne (10).

Nous rapportons un cas d'arrêt cardiorespiratoire consécutif à une administration de tramadol par voie intraveineuse dans le cadre d'une prise en charge médicale hospitalière, illustrant la potentielle cardiotoxicité de cette molécule. Il s'agit à notre connaissance du premier cas léthal décrit dans la littérature.

## LE CAS

Une jeune femme caucasienne de 27 ans, sans antécédent médical connu, est retrouvée consciente mais confuse, par un promeneur, au bord d'une piste cyclable. Elle explique avoir chuté de sa hauteur en rollers sans casque, avoir perdu connaissance et présenter une amnésie partielle des faits. Les sapeurs-pompiers intervenus sur place la transportent au CHU de Montpellier. A son arrivée au service des urgences, elle est consciente, avec un score de Glasgow coté à 15, elle présente des céphalées ainsi qu'une légère agitation, avec des pupilles réactives et symétriques ; les paramètres vitaux sont corrects : saturation en oxygène à 100% et légère hypertension à 145/93 mmHg. Un bilan biologique a été réalisé à l'arrivée et ne retrouvait aucune anomalie notamment ionique. Afin de soulager la douleur, du PERFALGAN® 1g est mis dans une solution de 250mL de chlorure de sodium en garde veine intraveineux (débit de 30 mL/heure) et une injection lente de TOPALGIC® 100mg (tramadol chlorhydrate) est réalisée par voie intraveineuse, en 3 minutes. La patiente présente, à 4 minutes du début de l'administration, des signes vagues tels qu'une pâleur cutanée, des sueurs et des nausées puis un malaise brutal accompagné de mouvements cloniques hypertoniques généralisés et enfin un arrêt cardio-respiratoire une vingtaine de minutes après le début de l'administration. Une réanimation par massage cardiaque externe, intubation oro-trachéale et ventilation au ballon est débutée, sans période de no-flow, puis la patiente reçoit une injection IV d'un milligramme d'adrénaline entraînant un passage en fibrillation ventriculaire, choquée à 2 reprises, aboutissant à une asystolie 18 minutes après le début du malaise. Une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) est mise en place après 20 minutes de réanimation sans reprise d'activité cardiaque ou cérébrale. Aucun antidote type naloxone n'a été administré, probablement en raison d'une dose unique de 100mg de TOPALGIC® injectée, ne

constituant pas un surdosage et par le fait qu'en raison du contexte, les urgentistes semblent avoir privilégié une origine neurologique à la survenue de l'arrêt cardio-respiratoire.

Un scanner cérébral non injecté en urgence est réalisé, parallèlement à la mise en place de l'ECMO, et retrouve des hématomes sous duraux millimétriques temporo-polaires et frontaux gauches, sans contusion parenchymateuse ni fracture du crâne associée. En raison de l'inefficacité de l'ECMO, de l'absence de contractibilité cardiaque et de flux sanguin des artères cérébrales, le décès est prononcé 4 heures après l'arrivée aux urgences de la patiente. Compte tenu du contexte, une autopsie médico-légale est ordonnée, et réalisée 3 jours après le décès.

A l'autopsie, il s'agit d'un cadavre de sexe féminin, mesurant 1,73 m pour un poids post-mortem de 69 kg (IMC = 23 kg/m<sup>2</sup>, soit dans les normes). Il est mis en évidence un traumatisme crano-encéphalique, avec un hématome du cuir chevelu temporo-pariéto-occipital gauche et une lame d'hématome sous dural de localisation correspondante à celle décrite au scanner. Il n'y a pas de lésion macroscopiquement visible à la coupe de l'encéphale et en particulier du tronc cérébral. S'y associent quelques lésions de ripage sur la face postérieure du tronc et du membre supérieur droit, le tableau lésionnel étant compatible avec une chute unique en arrière. Par ailleurs, le cœur pèse 400 grammes (poids dans les normes pour l'IMC et le sexe) et ne présente aucune anomalie morphologique ni stigmate de coronaropathie ou cardiopathie. En dehors de poumons congestifs et œdémateux, aucune autre anomalie ou pathologie d'organe susceptible d'être constitutive d'un quelconque état médical antérieur n'est mise en évidence macroscopiquement.

L'examen anatomopathologique confirme l'existence d'hématomes sous duraux minimes, temporaux et frontaux gauches, sans autre saignement péri-cérébral associé. L'examen de l'encéphale et de la moelle épinière cervicale ne montre pas d'atteinte hémorragique ni ischémique. Il confirme par ailleurs l'absence d'état médical antérieur, notamment sur le plan cardiaque.

L'autopsie conclut que les hématomes sous duraux décrits ne relevaient pas d'une prise en charge neurochirurgicale et qu'ils ne sont pas de nature à avoir provoqué l'arrêt cardiaque brutal. Cependant, ils ont pu altérer l'état de conscience initial de la patiente et provoquer son agitation et sa confusion secondaires.

L'analyse toxicologique de référence réalisée sur le sang périphérique *post-mortem* note l'absence de toute substance toxique ayant pu participer à l'altération de la conscience ou à la survenue de l'accident initial (alcool, cannabinoïdes, cocaïne, amphétamines, cathinones), et relève uniquement la présence d'opioïdes de type tramadol à la concentration de 424 ng/ml ainsi que ses 2 métabolites, le O-desméthyl cis tramadol et le N-desméthyl cis tramadol, respectivement aux concentrations de 30,7 ng/ml et 11,3 ng/ml. De façon accessoire, le screening par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse retrouve la présence de paracétamol à moins de 30 mg/L, cohérent avec la perfusion lente de PERFALGAN®. Aucun autre psychotrope n'a été identifié notamment parmi les opioïdes (dont buprénorphine, méthadone, fentanyl et dérivés) et parmi les principes actifs sérotoninergiques (notamment les antidépresseurs et les antipsychotiques). Le ratio plus important pour le M1 (O-desméthyl-tramadol) est en faveur d'un décès survenu rapidement après l'injection de tramadol (6,11,12), sans que ces concentrations ne constituent une cause toxicologique de décès manifeste. Ainsi, hormis la présence sanguine de tramadol, aucune autre cause anatomopathologique ou toxique n'était susceptible d'avoir provoqué le décès.

## DISCUSSION

La connaissance sur les effets indésirables graves rares liés à la prise de tramadol s'est récemment élargie avec la publication d'un cas rapportant la survenue d'une crise tonico-clonique généralisée 30 minutes après la prise unique de 200 mg de tramadol par voie orale pour mal de tête chez un homme de 32 ans sans antécédents nécessitant une hospitalisation en urgence en soins intensifs (13). Contrairement à notre cas, aucune complication cardiaque n'avait été observée. Les auteurs n'ont pas identifié d'hypothèse mécanistique permettant d'expliquer la très forte susceptibilité de leur patient. Le cas que nous présentons est, à notre connaissance, le premier concernant le décès par arrêt cardiorespiratoire réfractaire imputable au tramadol lors d'un protocole thérapeutique antalgique avec une concentration sanguine excluant une erreur d'administration et une interaction médicamenteuse (14–16). En général lorsque le tramadol est impliqué dans un décès il est associé à la prise d'autres substances toxiques (benzodiazépines, neuroleptiques) (4,17) et la mort survient dans un cadre d'overdose ou de suicide. Il est à souligner que l'ordre de grandeur des concentrations de tramadol et de son métabolite M1 mesurées dans le cas rapporté est attendu dans cette situation clinique en prise unique intraveineuse (12,18), ainsi une erreur de dose n'explique pas le décès, et qu'à ces concentrations aucun effet indésirable grave ou léthal n'est habituellement observé confirmant le caractère original du cas. Une série de 8 cas de décès imputables au tramadol seul a également été rapportée mais à chaque fois, il était présent dans des concentrations sanguines létales (> 2000 ng/ml) (15).

Trois cas d'arrêts cardiaques imputables à l'usage du tramadol et n'ayant pas conduit au décès ont été décrits dans la littérature. Pour le premier, une injection intraveineuse de tramadol avait été réalisée lors de la prise en charge d'un jeune homme de 25 ans, polytraumatisé. Dix minutes après l'injection, le patient était passé en tachycardie ventriculaire avec une hypotension massive. La réanimation cardio-pulmonaire et un choc électrique avaient permis un retour à un rythme sinusal et à une circulation spontanée en 6 minutes. Aucune autre origine hormis le tramadol couplé à un désordre électrolytiques allongeant le QT n'avait été mise en avant (14).

Le second cas décrit est celui d'un homme de 33 ans pris en charge pour une intoxication volontaire au tramadol, avec des traces d'hydroxyzine, de gabapentine et de clonazépam, présentant un coma, une hypotension puis une tachycardie ventriculaire suivie d'un arrêt cardiaque avec asystolie, réfractaire au choc électrique, ayant nécessité la mise en place d'une ECMO. Cette prise en charge a permis une amélioration progressive de son état et une reprise spontanée d'une activité cardiaque (16).

Enfin, une jeune femme de 22 ans, retrouvée inconsciente au domicile après ingestion volontaire de 4,5 g de tramadol a été admise aux urgences où elle a présenté des arrêts cardio-respiratoires répétés, dont le dernier a nécessité la mise en place d'une ECMO. Une concentration sanguine initiale en tramadol à 3200 ng/ml, pourtant classiquement létale, a été retrouvée mais la circulation extracorporelle mise en place rapidement a permis de palier à cela. Après génotypage, un phénotype CYP2D6 UM a été mis en évidence, expliquant la faible concentration sanguine initiale de tramadol par rapport à la quantité ingérée (19).

Les aspects mécanistiques de ces profils de toxicité rares demeurent à l'état d'hypothèse. Des études chez l'animal ont montré que des bolus de tramadol (5 à 10 mg/kg) diminuaient

significativement la contractibilité cardiaque (19). Une élévation discrète et transitoire de la pression artérielle et du rythme cardiaque après administration intraveineuse ainsi qu'une élévation biologique des catécholamines au cours de la posologie d'entretien chez le volontaire sain ont été observées (1). Toutefois, des anomalies de la régulation cardiovasculaire de type tachycardie, palpitations, hypotension orthostatique et collapsus cardiovasculaire sont décrits dans le résumé des caractéristiques produit du tramadol et apparaissent plus volontiers après administration intraveineuse et chez les patients soumis à un stress physique (20). Il existe donc une variabilité interindividuelle de la réponse cardiaque au tramadol. Les effets cardiovasculaires du tramadol sont sous-tendus par la combinaison des effets sérotoninergiques et noradrénergiques dus respectivement à l'isomère dextrogyre et l'isomère lévogyre de la molécule mère, présents en quantité racémique (6). L'effet sérotoninergique principal est l'inhibition des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, augmentant la libération de sérotonine, pouvant être responsable d'un blocage des canaux potassiques avec allongement de la repolarisation cardiaque. La présence de troubles ioniques et de traitements allongeant l'espace QT favoriseraient la cardiotoxicité du tramadol (14). L'effet adrénérgique est à la fois médié par l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et par la stimulation des récepteurs alpha 2 (1,21). Cette dernière conduit, au premier temps de la phase de distribution au niveau des récepteurs post-synaptiques périphériques, à une vasoconstriction à l'origine d'une élévation de la pression artérielle (1) puis après distribution au niveau du tronc cérébral, à une vasodilatation responsable de l'hypotension observée aux fortes doses (22). La composante opioïde du tramadol est par ailleurs responsable d'une diminution centrale du tonus sympathique à l'origine d'une hypotension et d'une bradycardie (23). Il existe donc un rationnel pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) complexe permettant d'expliquer la variabilité interindividuelle observée sur les effets cardiovasculaires après administration de tramadol : une prépondérance de la stimulation noradrénergique périphérique par rapport à la stimulation centrale favorisant une stimulation sympathique, et réciproquement ; avec une modulation supplémentaire opioïdérique. Cette complexité et les mécanismes de contre-régulation pourraient être à l'origine de la rareté des issues fatales. Un stress physique, tout comme l'injection thérapeutique d'adrénaline, conduisent à une stimulation pharmacologique élargie aux récepteurs alpha 1 et bêta-adrénergiques qui modifie fortement, en faveur d'une stimulation massive, la balance pharmacologique exercée sur le contrôle cardiovasculaire par le tramadol et serait susceptible d'entraîner une sidération myocardique.

La patiente a pu, dans le cas rapporté, présenter une susceptibilité à cette sidération en lien avec un polymorphisme génétique particulier. Très peu de données sont disponibles pour proposer une exploration mécanistique basée sur une variabilité génétique particulière touchant les génotypes sympathiques, opioïdériques. Seul le génotypage pharmacocinétique a été associé à une majoration du risque de toxicité.

L'intensité des effets pharmacologiques du tramadol est premièrement dose dépendant. En intraveineux, les posologies sont de 50 à 200 mg et la demi-vie de 5 à 7 heures. Les concentrations thérapeutiques sanguines habituellement efficaces se situent entre 100 et 300 ng/mL (5,12,18,20).



	[C] efficace	[C] toxique	[C] létale
tramadol total	100 à 300 ng/ml	1000 à 2000 ng/ml	> 2000 ng/ml
	Décès précoce	Décès tardif	
	[M1] > [M2]	[M2 > M1]	

[C] = Concentration

[M1] = O-desméthyltramadol

[M2] = N-desméthyltramadol

**Tableau 1** : plages de concentrations sériques et effets cliniques pour le tramadol et ses métabolites chez des patients sans antécédents de traitement chronique par opioïdes

Nonobstant, l'importance de ses effets varie suivant les personnes car le métabolite M1 est produit par le cytochrome CYP2D6 dont l'activité est soumise à un polymorphisme génétique classifié en métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et ultrarapides (24,25). Il a été démontré que les patients avec un génotype de type CYP2D6 UM (métaboliseur ultrarapide) produisent des niveaux élevés de M1 (plus de 40% de plus que les autres génotypes) et présentent une réponse antalgique plus efficace, mais sont aussi susceptibles d'être davantage touchés par les effets indésirables du tramadol tels que sa cardiotoxicité (25). A l'inverse, les métaboliseurs lents ont des concentrations sériques en tramadol 20% plus élevées que les métaboliseurs rapides et UM et sont plus à risque d'effets indésirables en lien avec un syndrome sérotoninergique ou des crises d'épilepsie. Nous avons comparé les concentrations sanguines mesurées chez la victime en arrêt cardiaque 20 minutes (et donc cassure de la perfusion hépatique) après administration de 100 mg de tramadol sur 3 minutes par voie intraveineuse aux données de l'étude de Xu et al. (12) qui ont étudié la cinétique observée après l'administration d'un bolus de 100 mg IV chez 45 patients (22 hommes, 23 femmes) porteurs ou non d'une mutation hétérozygote ou homozygote pour le CYP4502D6\*10 majoritairement représenté en Asie. Le pic plasmatique de tramadol était observé 30 minutes après administration du bolus à une concentration moyenne de 643 +/- 170 ng/ml sans effet significatif du statut génotypique sauvage ou muté. Le pic du métabolite était observé à environ 40 +/- 15 ng/ml quel que soit le statut génotypique. En intégrant un phénomène de redistribution *post-mortem* modéré (majoration des concentrations cardiaques de 30 – 40 % par rapport au sang périphérique ) (26), la concentration sanguine retrouvée sur sang périphérique *post-mortem* de 424 ng/ml pour le tramadol pour un délai de métabolisation utile de 20 minutes avant no flow est d'ordre de grandeur thérapeutique et permet d'exclure un surdosage accidentel. De la même façon la concentration de M1 apparaît compatible avec une exposition d'ordre de grandeur thérapeutique.

Les complications cardiaques seraient particulièrement fréquentes chez les patients présentant un phénotype CYP2D6 UM associé à un phénotype CYP2B6 partiellement inhibé. Ce phénotype CYP2D6 UM est présent chez 1 à 10% des caucasiens et jusqu'à 30% dans certaines populations africaines qui présentent donc un risque potentiel de cardiotoxicité augmentée (19).

Toutefois dans le cas présent, les très faibles concentrations des métabolites rapportées à la concentration de tramadol ne sont pas en faveur d'un phénotype ultrarapide. Plus précisément en appliquant les critères phénotypiques de classification de Levo et al. (27), la concentration de M1 est incompatible avec un génotype ultrarapide. Il n'est cependant pas certain que ces calculs soient extrapolables aux très faibles concentrations en début de cinétiques. Un génotypage aurait donc été utile dans ce contexte. En effet, les données relatives aux interactions entre toxicité et génotypage ne sont pas clairement établies. Garcia-Quetglas et al. concluent que le génotype UM 2D6 conduit à une plus grande production de M1 et est associé à une libération significative d'adrénaline (28). Il n'existe à ce jour, pas de preuve d'une relation directe entre concentration de M1 et production d'adrénaline. De plus, dans cette étude le pic plasmatique médian de M1 apparaît plus précoce de plus d'une heure pour les deux énantiomères de M1 que le pic plasmatique adrénérique et par ailleurs aucune production d'adrénaline n'est observée dans le groupe métaboliseurs lents malgré une production minimale de M1. En conséquence, une susceptibilité pharmacodynamique liée au génotype UM 2D6 conduisant à majorer la réponse adrénérique ne peut être exclue. D'autres données décrivent ainsi une association entre risque cardiaque et génotype UM 2D6 pour la méthamphétamine (29) bien que cette molécule soit inhibitrice du CYP2D6.

Des analyses génétiques qui auraient permis d'établir une association entre génotype CYP2D6 et facteur de risque pharmacodynamique n'ont pas été réalisées, faute de moyens financiers dédiés. Ces analyses n'ont pas été ordonnées dans le cadre médico-légal, ce qui constitue une des principales limites du cas rapporté. Il est probable que la victime avait un taux sanguin de catécholamines plus élevé que la normale, dû à un état de stress important provoqué par la chute et la prise en charge médicale, potentialisant donc les effets secondaires cardiaques du tramadol. Les dosages utiles à la documentation de cette hypothèse n'ont toutefois pas été réalisés lors de la prise en charge, ce qui constitue une autre limite de cet article.

La chronologie des faits (début de la symptomatologie à 4 minutes du début de l'injection et arrêt cardiorespiratoire une vingtaine de minutes après l'administration intraveineuse lente), le profil des métabolites du tramadol retrouvés à l'examen toxicologique, et l'absence d'autre cause pouvant expliquer la mort rendent quoi qu'il en soit hautement probable l'hypothèse d'un décès par action cardio-toxique du tramadol chez un sujet non traité de façon chronique.

## **CONCLUSION**

Ce cas est, à notre connaissance, le premier cas mortel d'arrêt cardiorespiratoire réfractaire à toute réanimation après injection intraveineuse lente de tramadol, chez un sujet jeune, sans antécédent, dans le cadre d'une utilisation appropriée de cet antalgique. L'effet cardio-toxique du tramadol est un effet secondaire rare, potentiellement pourvoyeur d'arrêts cardiorespiratoires sans que pour autant ces derniers ne causent le décès. Dans le cas que nous rapportons, nous proposons que l'effet cardio-toxique du tramadol ait pu être potentialisé par le taux sanguin important de catécholamines au moment de l'arrêt cardiaque, bien que la totalité des investigations biologiques nécessaires pour asseoir cette hypothèse n'aient pu être réalisées. La réanimation menée, bien que maximale et précoce, n'a pu permettre la survie de la jeune femme. Il s'agit d'un effet secondaire qui, bien que rare, nécessite d'être

connu du personnel médical et paramédical de premier recours amené à utiliser cette molécule à visée antalgique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.
2. Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53(3-4):235-9.
3. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, et al. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* août 2001;29(8):1146-55.
4. De Backer B, Renardy F, Denooz R, Charlier C. Quantification in postmortem blood and identification in urine of tramadol and its two main metabolites in two cases of lethal tramadol intoxication. *J Anal Toxicol.* nov 2010;34(9):599-604.
5. Afshari R, Afshar R, Mégarbane B. Tramadol overdose: review of the literature. *Réanimation.* sept 2011;20(5):436-41.
6. Garciaquetglas E, Azanza J, Sadaba B, Munoz M, Gil I, Campanero M. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. *Pharmacological Research.* févr 2007;55(2):122-30.
7. Behzadi M, Joukar S, Beik A. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Med Princ Pract.* nov 2018;27(5):401-14.
8. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med.* oct 2015;16(suppl 1):S27-31.
9. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opinion on Drug Safety.* sept 2008;7(5):587-96.
10. Emamhadi M, Sanaei-Zadeh H, Nikniya M, Zamani N, Dart RC. Electrocardiographic manifestations of tramadol toxicity with special reference to their ability for prediction of seizures. *The American Journal of Emergency Medicine.* oct 2012;30(8):1481-5.
11. Moore KA, Cina SJ, Jones R, Selby DM, Levine B, Smith ML. Tissue distribution of tramadol and metabolites in an overdose fatality. *Am J Forensic Med Pathol.* mars 1999;20(1):98-100.
12. Xu J, Zhang XC, Lv XQ, Xu YY, Wang GX, Jiang B, Cai L, Cai XJ, et al. Effect of the cytochrome P450 2D6\*10 genotype on the pharmacokinetics of tramadol in post-operative patients. *Pharmazie.* févr 2014;(2):138-41.
13. Memarian A, Farhidnia N, Fallahi F. Generalized Tonic Colonic Seizure Followed by Loss of Consciousness Early After Using Low Dose of Tramadol: A Case Report. *Anesth Pain Med.* juin 2018;8(3):e64707.
14. Samanta S, Samanta S, Chatterjee D, Soni KD. Cardiac arrest after tramadol injection in a polytrauma patient. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(4):539-40.
15. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG. Fatal intoxication due to tramadol alone. *Forensic Science International.* févr 2008;175(1):79-82.
16. Daubin C, Quentin C, Goullé J-P, Guillotin D, Lehoux P, Lepage O, et al. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa).* 1 janv 2008;45:961-4.
17. Mannocchi G, Napoleoni F, Napoletano S, Pantano F, Santoni M, Tittarelli R, et al. Fatal self administration of tramadol and propofol: a case report. *J Forensic Leg Med.* août 2013;20(6):715-9.
18. Lu L, Ryan M, Harnett M, Atiee GJ, Reines SA. Comparing the Pharmacokinetics of 2 Novel Intravenous Tramadol Dosing Regimens to Oral Tramadol: A Randomized 3-Arm

- Crossover Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. mai 2020;9(4):537-46.
19. Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart J-F, Garat A, Broly F, et al. Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2011;67(8):855-8.
  20. Résumé des caractéristiques du produit - TRAMADOL EVOLUGEN 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64515956&typedoc=R>
  21. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Inan SY, Siwanowicz J, Dziedzicka-Wasylewska M. Effects of tramadol on alpha2-adrenergic receptors in the rat brain. *Brain Res*. 6 août 2004;1016(2):263-7.
  22. Xiao XH, Rand MJ. Alpha 2-adrenoceptor agonists enhance responses to certain other vasoconstrictor agonists in the rat tail artery. *Br J Pharmacol*. mars 1989;96(3):539-46.
  23. Feuerstein G, Sirén AL. The opioid system in cardiac and vascular regulation of normal and hypertensive states. *Circulation*. janv 1987;75(1 Pt 2):I125-129.
  24. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. juill 2009;84(7):613-24.
  25. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoefl A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2007;82(1):41-7.
  26. Costa I, Oliveira A, Guedes de Pinho P, Teixeira HM, Moreira R, Carvalho F, et al. Postmortem Redistribution of Tramadol and O-Desmethyltramadol. *Journal of Analytical Toxicology*. 1 nov 2013;37(9):670-5.
  27. Levo A, Koski A, Ojanperä I, Vuori E, Sajantila A. Post-mortem SNP analysis of CYP2D6 gene reveals correlation between genotype and opioid drug (tramadol) metabolite ratios in blood. *Forensic Sci Int*. 29 juill 2003;135(1):9-15.
  28. García-Quetglas E, Azanza JR, Sádaba B, Muñoz MJ, Gil I, Campanero MA. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. *Pharmacol Res*. févr 2007;55(2):122-30.
  29. Sutter ME, Gaedigk A, Albertson TE, Southard J, Owen KP, Mills LD, et al. Polymorphisms in CYP2D6 may predict methamphetamine related heart failure. *Clin Toxicol (Phila)*. août 2013;51(7):540-4.