

Intoxication au tramadol en réanimation - tableaux cliniques et valeur pronostique de la concentration plasmatique

Intoxication with tramadol in intensive care unit - clinical picture and prognostic value of plasma concentration

Leye PA¹, Malissin I², Voicu S², Dèye N², Mégarbane B²

1. *Service d'Anesthésie-réanimation CHU le Dantec - Faculté de médecine UCAD, Dakar*
2. *Service de Réanimation médicale et toxicologique – Hôpital Lariboisière, PARIS*

Résumé :

objectif : décrire les tableaux cliniques d'intoxication par le tramadol, et d'analyser la valeur prédictive de la concentration plasmatique.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective incluant tous les patients admis en Réanimation Médicale et Toxicologique de l'Hôpital Lariboisière de 2009 à 2019 pour intoxication prouvée au tramadol avec une concentration plasmatique $\geq 0,8$ mg/L.

Résultats : Soixante et un patients (38 femmes et 23 hommes, âgés de 38 ans [25 ; 55] (médiane [percentiles 25 ; 75]) ont été inclus. Les patients étaient majoritairement d'origine caucasienne (67 %) et les intoxications volontaires (93 %) et polymédicamenteuses (78 %). La dose supposée ingérée de tramadol était de 1937 mg [925; 3775] et la concentration plasmatique à l'admission était de 1,52 mg/L [1,16 ; 2,25]. A l'admission, 37 % des patients présentaient un coma justifiant une ventilation mécanique et 27 % des convulsions. Les syndromes opioïde et sérotoninergique ont été observés respectivement chez 29 % et 27 % des patients. Soixante-six pourcent des patients présentant un syndrome opioïde ont bénéficié de l'administration de naloxone à l'admission avec un bolus de 0,4 mg [0,2 ; 0,5]. Les principales complications étaient la survenue d'une pneumonie d'inhalation (36 %), d'une infection nosocomiale (7 %) et d'une coagulation intravasculaire disséminée (7 %). Trois décès (5 %) sont survenus des suites d'une défaillance multiviscérale. Seule la survenue de convulsions était significativement corrélée à la concentration plasmatique de tramadol à l'admission en réanimation.

Conclusion : L'intoxication par tramadol est responsable d'une morbidité significative, pouvant justifier une admission en réanimation. Le risque de convulsions est prédit par une concentration élevée de tramadol à l'admission. Le rôle d'une vulnérabilité individuelle lié à un polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 mérite d'être analysé.

Summary :

Introduction:

Objective: to describe the clinical pictures of tramadol poisoning and to analyze the predictive value of plasma concentration.

Methods:

This is an observational, single-center, retrospective study including all the patients admitted to Medical and Toxicological Resuscitation at the Lariboisière Hospital from 2009 to 2019 for proven tramadol poisoning with a plasma concentration ≥ 0.8 mg / L.

Results:

Sixty-one patients (38 women and 23 men, aged 38 [25; 55] (median [percentiles 25; 75]) were included. The patients were mainly of Caucasian origin (67 %) and the poisonings were mainly of voluntary (93 %) and polymedications (78 %). The assumed dose of tramadol was 1937 mg [925; 3775] and the plasma concentration at admission was 1.52 mg / L [1.16; 2, 25]. On admission, 37 % of patients presented with coma warranting mechanical ventilation and 27 % had convulsions. Opioid and serotonin syndromes were observed in 29 % and 27 % of patients, respectively. Sixty-six percent of patients with opioid syndrome benefited from naloxone on admission with a 0.4 mg bolus [0.2; 0.5]. The main complications were the occurrence of inhalation pneumonia (36 %), nosocomial infection (7 %) and disseminated intravascular coagulation (7 %). Three deaths (5 %) are occurred as a result of multiple organ failure. Only the occurrence of convulsions was significantly correlated with the plasma concentration of tramadol on admission to intensive care.

Conclusion:

Intoxication by tramadol is responsible for significant morbidity, which may justify admission to intensive care. The risk of seizures is predicted by a high concentration of tramadol on admission. The role of individual vulnerability linked to a genetic polymorphism of cytochrome P450 2D6 deserves to be analyzed.

Introduction

Le tramadol est un analgésique opioïde de synthèse de palier 2 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) agissant au niveau du système nerveux central. Il est métabolisé au niveau hépatique grâce au cytochrome 2D6 et 3A4 en métabolites actifs notamment M1 et M2.

En France, les prescriptions et l'usage du tramadol augmentent de plus en plus depuis le retrait du dextropropoxyphène en 2011. Entre 2004 et 2017, la consommation de tramadol est ainsi passée de 4,1 à 8,4 % des analgésiques [1]. Ce qui fait qu'en 2017, l'analgésique opioïde le plus prescrit en France était le tramadol avec 49 % des prescriptions. Cette prescription croissante de tramadol et le mésusage résultant de plus en plus fréquent sont responsables de surdosage et d'intoxications pouvant aboutir au décès. La relation dose-effet thérapeutique et toxique est connue pour le tramadol. A l'inverse, la valeur prédictive de la concentration plasmatique de tramadol est beaucoup moins claire. Ainsi, les concentrations thérapeutiques de tramadol sont comprises entre 0,1 et 0,8 mg/L et grossièrement, des effets toxiques ont été décrits pour des concentrations sanguines > 1 mg/L ; et des décès liés ont été rapportés à partir de 2 mg/L [2,3].

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la valeur prédictive de la concentration plasmatique du tramadol au cours des intoxications graves en réanimation. Les objectifs secondaires étaient de : décrire la prévalence des différentes présentations cliniques en réanimation et la corrélation avec la concentration de tramadol ; ainsi que la description des complications de l'intoxication et leur prise en charge (réponse à la naloxone).

Méthodes

Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective et descriptive incluant tout patient hospitalisé en Réanimation Médicale et Toxicologique (RMT) de l'Hôpital Lariboisière de 2009 à 2019 pour intoxication prouvée au tramadol (concentration de tramadol \geq 0,8 mg/L).

L'identification des patients s'est faite à partir des codages PMSI du service et du registre des dosages du Laboratoire de Toxicologie.

Le recueil des données clinico-biologiques habituelles ainsi que les concentrations des toxiques, a été fait sur une fiche de recueil. Les interactions médicamenteuses (traitements ou coingestion d'inhibiteurs du CYP 3A4 et 2D6) ont été analysées grâce à la liste répertoriée par le Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance de Genève.

Le dosage quantitatif du tramadol a été réalisé aux Laboratoires de toxicologie analytique des Hôpitaux Lariboisière et Cochin en chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse.

L'ensemble des données inscrites sur les fiches de recueil a été transposé dans un tableau sur le logiciel Microsoft® Excel 2007. L'analyse statistique a été effectuée avec les logiciels « StatView » et « XL STAT ». Les données qualitatives sont présentées sous la forme de valeurs absolues ou de pourcentages; les données quantitatives sous la forme de médianes [percentiles 25 ; 75]. Des tests de Mann-Whitney (non-paramétriques) ont été utilisés pour les comparaisons de variables quantitatives. Les tests exacts de Fisher ont été utilisés pour les comparaisons de variables qualitatives. Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Parmi les 152 patients ayant ingéré du tramadol dans un contexte d'intoxication et admis en RMT entre 2009 et 2019, soixante et un ont été inclus dans l'étude pour surdosage au tramadol.

Cette population était âgée de 38 ans [25 ; 55] et composée de 38 femmes et 23 hommes (sex-ratio de 0,6). Les patients étaient majoritairement d'origine caucasienne (67 % ; 41 patients). On notait aussi 22 % de magrébins et 6 % de noirs africains.

Douze patients (20 %) étaient alcooliques chroniques et dix (16 %) toxicomanes. Des antécédents psychiatriques à type de dépression et de psychose étaient retrouvés chez 22 (44 %) et 11 patients (18 %), respectivement. Vingt-quatre patients (39 %) avaient des antécédents de tentative de suicide.

La majorité des patients (93 %) était hospitalisée dans un contexte d'ingestion volontaire. La concentration de tramadol à l'admission était de 1,52 mg/L [1,16 ; 2,25] pour une dose supposée ingérée de 1937 mg [925 ; 3775].

Concernant le tableau clinique à l'admission, 23 patients (37 %) présentaient un trouble de conscience avec un score de Glasgow < 9 pouvant justifier une ventilation mécanique. Dix-sept patients (27 %) ont présenté des convulsions. Les syndromes opioïdes et sérotoninergiques ont été observés chez 18 (29 %) et 17 patients (27 %), respectivement. Environ 5 % des patients ont présenté à la fois un syndrome opioïde et un syndrome sérotoninergique. Plus de la moitié des patients (51 %) n'ont présenté aucun toxidrome spécifique identifiable à la découverte. Les signes cliniques présentés sont résumés dans le **tableau I**.

Tableau I- Signes cliniques chez les patients intoxiqués

Signes et Symptômes	Nombre de patients (N)	Pourcentage (%)
<i>Hypotonie</i>	25	40
<i>Coma</i>	23	37
<i>Myosis</i>	23	37
<i>Syndrome opioïde</i>	18	29
<i>Etat de choc</i>	18	29
<i>Syndrome sérotoninergique</i>	17	27
<i>Convulsions</i>	17	27
<i>Hyperréflexie</i>	11	18
<i>Myoclonies</i>	5	8
<i>Arrêt cardiorespiratoire</i>	4	6
<i>Hypertonie</i>	4	6
<i>Tremblements</i>	2	3
<i>Diarrhées</i>	2	3

Plusieurs patients présentaient des poly-intoxications (78 %) avec 208 différentes co-ingestions répertoriées. Les patients avaient ingéré 4 toxiques [1;5]. Les psychotropes et les antalgiques (dont le paracétamol) en constituaient les principales molécules avec respectivement 34 % et 25 %. La coingestion de cardiotropes était de 13 %. Environ 14 % des patients avaient coingéré des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS, IRSNa). On notait dans les traitements antérieurs et les coingestions, 31 % de médicaments avec une activité inhibitrice du CYP2D6 et 14 % pour le CYP3A4.

Parmi les patients intoxiqués uniquement au tramadol, trois ont présenté un toxidrome opioïde

isolé sans syndrome sérotoninergique. Environ 50 % des patients mono-intoxiqués ont présenté des convulsions.

Concernant la prise en charge, les délais entre l'ingestion et l'admission en réanimation étaient de 7 h [4;14]. Les thérapeutiques utilisées étaient surtout à visée symptomatique. Les principaux traitements et leur fréquence d'utilisation sont répertoriés dans le tableau II. Soixante-six pourcent des patients présentant un syndrome opioïde ont bénéficié de naloxone avec une dose bolus de 0,4 mg [0,2;0,5]. (Pourquoi seulement 66%)

Tableau II : Principaux traitements utilisés

Traitements	Nombre de patients (N)	Pourcentage (%)
<i>Ventilation mécanique</i>	22	36
<i>Catécholamines</i>	21	34
<i>Charbon activé</i>	20	33
<i>Naloxone</i>	12	20
<i>Benzodiazépines</i>	7	11
<i>Assistance circulatoire</i>	3	5

Les principales complications observées durant le séjour étaient la pneumonie d'inhalation (22 cas, 36 %), l'infection nosocomiale (5 cas, 8 %) et la CIVD (4 cas, 7 %). Trois patients (5 %) sont décédés. Ils avaient des concentrations de tramadol respectives de 1,22, 1,3 et 2,2 mg/L à l'admission. Ces trois patients étaient poly-intoxiqués et la cause de leur décès était un syndrome de défaillance multiviscérale. Un seul des patients décédés a bénéficié d'une assistance circulatoire, il avait 7

coingestions médicamenteuses dont des cardiotropes. La durée d'hospitalisation en réanimation était de 2 jours [1;4].

Nous avons comparé dans le **Tableau III**, les concentrations de tramadol à l'admission selon la présentation syndromique initiale : Il existait un lien significatif uniquement entre survenue de convulsions et concentrations plus élevées de tramadol à l'admission.

Tableau III – Relation entre Syndrome Opioïde (SO), syndrome sérotoninergique (SS) et la survenue de convulsions

Paramètre	Groupes	Valeurs	P
Concentration plasmatique de tramadol à l'admission (mg/L)	Patients n'ayant pas eu un SO (N=43)	1,72 [1,29 ; 2,45]	0,15
	Patients ayant eu un SO (N=18)	1,35 [1,17 ; 1,70]	
	Patients n'ayant pas eu un SS (N=44)	1,46 [1,18 ; 1,97]	0,38
	Patients ayant eu un SS (N=17)	2,19 [1,09 ; 2,87]	
	Patients n'ayant pas convulsé (N=44)	1,45 [1,13 ; 1,98]	0,05
	Patients ayant convulsé (N=17)	2,34 [1,44 ; 3,33]	

Discussion

Le tramadol est un analgésique de synthèse ayant des propriétés opioïdes et non opioïdes agissant au niveau du système nerveux central. Contrairement aux autres opioïdes, l'action analgésique du tramadol n'est que partiellement inhibée par la naloxone. Une activité monoaminergique par inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT) lui est attribuée [2,3]. Ces mécanismes d'action expliquent le tableau clinique en cas d'overdose. Nous avons colligé dans cette étude 61 cas d'intoxications prouvées avec une concentration toxique $\geq 0,8$ mg/L. Les tableaux cliniques observés dans notre étude sont ceux décrits majoritairement dans la littérature [5-11]. Nous avons observé respectivement 29 et 27% de syndrome opioïde et syndrome sérotoninergique ; mais sans aucun lien entre ces 2 syndromes et la concentration plasmatique de tramadol.

Des convulsions étaient également retrouvées fréquemment (27 % des cas) avec une corrélation significative entre sa survenue et les concentrations plasmatiques élevées (2,34 mg/L chez les patients ayant convulsé versus 1,45 mg/L en l'absence de convulsions). Ces résultats corroborent les constats de l'étude d'Ahmadmanesh et al. qui retrouvent un lien significatif entre convulsions et concentrations de tramadol et de ses métabolites M1 et M2 [12]. Cependant, un cas de convulsions de survenue précoce après prise de 200 mg de tramadol a été décrit par Memarian et al. [13], questionnant une relation strictement dose ou concentration-dépendante et soulevant la possibilité d'une vulnérabilité individuelle. De même, Talaie et al. ont montré, dans une étude réalisée à Téhéran, que la survenue des convulsions était indépendante de la dose [14].

La fréquence des convulsions au cours des overdoses au tramadol est de l'ordre de 11 à 37 % [7,15]. Leur mécanisme de survenue est débattu ; néanmoins on admet l'action inhibitrice du tramadol sur les transporteurs sérotoninergique et noradrénergique et une interaction possible avec les récepteurs GABAergique [9,14]. Sa physiopathologie a été décrite comme identique à celle du syndrome

sérotoninergique ; mais l'étude expérimentale de Lagard et al. a montré qu'elle était différente [16]. Néanmoins, il reste accepté que l'association du tramadol aux ISRS ou IRSNa favorise la survenue du syndrome sérotoninergique par potentialisation de leurs effets inhibiteurs sur le transporteur sérotoninergique [17,18]. Quatorze pourcent de nos patients ont ingéré des ISRS ; mais nous n'avons pas noté de relation entre leur coingestion avec le tramadol et la survenue de convulsions ou de syndrome sérotoninergique.

La prise en charge pharmacologique d'une intoxication par tramadol est complexe. L'administration de naloxone, antagoniste compétitif des récepteurs opioïdes, permet de reverser le syndrome opioïde [19]. Dans notre étude, celle-ci a permis d'éviter l'intubation trachéale chez 19 % des patients. En effet, le tramadol est un agoniste des récepteurs μ opioïdes par son métabolite M1 : de ce fait, la naloxone se positionne comme un antidote efficace du syndrome opioïde induit par le tramadol.

Par ailleurs, le traitement des convulsions fait appel en première intention aux benzodiazépines. La question de l'effet délétère ou non de la naloxone sur la survenue des convulsions est encore non résolue, avec des arguments opposés dans la littérature. L'étude expérimentale de Lagard et al. montre l'intérêt d'une association de naloxone et de diazépam dans la prise en charge des intoxications par tramadol en bloquant la survenue de convulsions et en reversant la dépression neurorespiratoire [16]. Nous avons observé également 37 % de cas de coma profond nécessitant le recours à la ventilation mécanique. Ces résultats sont plus importants que ceux retrouvés dans les études de Shadnia et al. (23 % de troubles de conscience dont 15% de coma profond dans une série de 114 patients) et de Marquardt et al. (uniquement 3 cas de coma dans une série de 190 patients) [5,6]. Ces différences s'expliquent par le contexte de ces études réalisées dans des centres antipoison et qui incluaient des patients bien moins gravement intoxiqués.

L'évolution a été favorable chez la majorité de nos patients avec une courte durée de séjour hospitalier comme rapporté dans la plupart des séries [5,6,20]. Les complications observées étaient surtout non-spécifiques, liées à la fréquence élevée des états comateux et des crises convulsives à l'origine de 22 cas de pneumonies d'inhalation.

La gravité des patients était surtout liée à la présence d'état de choc vasoplégique ou cardiogénique secondaire le plus souvent à la prise associée de certains psychotropes (antidépresseurs, 34 %) ou cardiotropes (13 %), expliquant l'utilisation de catécholamines chez 34 % des patients. Trois patients ont bénéficié d'une assistance circulatoire pour état de choc réfractaire dont deux ont évolué favorablement. Même si ces patients avaient coingéré des cardiotropes, la contribution du tramadol dans la survenue de l'insuffisance cardiaque aiguë réfractaire pouvait être retenue. Un cas de choc cardiogénique réfractaire a ainsi été décrit chez un patient de 50 ans avec une dose ingérée de tramadol de 18 g et une coingestion de 15 mg d'alprazolam avec évolution favorable sous assistance circulatoire [21]. Perdrau et al. ont également rapporté un cas pédiatrique nécessitant une assistance circulatoire d'évolution favorable, chez un enfant de 7 ans [22]. Des doses élevées de tramadol peuvent entraîner une toxicité cardiaque. Une étude expérimentale chez le rat a montré que de fortes doses de tramadol pouvaient entraîner une diminution de la contractilité myocardique, une baisse du débit cardiaque et une vasodilatation [23]. La mortalité était de 5 %, avec le décès de trois patients polyintoxiqués ayant des concentrations de tramadol respectives de 1,22, 1,3 et 2,2 mg/L à l'admission. La dose létale de tramadol est ≥ 2 mg/L [4,5]. Mais chez ces patients polyintoxiqués avec coingestion de cardiotropes, l'imputabilité du

tramadol dans leur décès est difficile à établir. La cause du décès était toujours un syndrome de défaillance multiviscérale. Un cas fatal de cardiotoxicité attribué au tramadol et compliqué de syndrome de défaillance multiviscérale a été rapporté chez un patient de 22 ans métaboliseur ultrarapide pour le CYP 2D6 [24]. Ce patient présentait une demi-vie de métabolisation de tramadol (16 h), 3 fois plus élevée que la normale, soulignant le rôle potentiellement délétère du métabolite M1.

Les patients métaboliseurs ultrarapides pour le CYP 2D6 ont plus de risque de cardiotoxicité induite par le tramadol : sont concernés environ 1 à 10 % des caucasiens et 30 % de certaines populations africaines.

Les limites de notre étude sont son caractère rétrospectif et l'absence de dosage systématique des métabolites du tramadol. Ceci ne nous a pas permis d'évaluer clairement le lien entre les tableaux cliniques présentés et le ratio métabolique. De plus, le nombre de mesures par patients ne nous a pas permis de décrire la pharmacocinétique.

Conclusion

Les intoxications par tramadol sont responsables d'une morbidité importante, justifiant une admission en réanimation. Celle-ci est liée aux complications essentiellement neurologiques sévères qu'elles peuvent engendrer. Les convulsions sont les signes les plus communément décrits et sont significativement liées à la concentration plasmatique de tramadol. De rares cas de décès sont notés suite à la défaillance multiviscérale, liée d'une part aux coingestions et d'autre part à la toxicité cardiaque de mieux en mieux reconnue de la molécule. La contribution à la vulnérabilité d'un phénotype de type métaboliseur ultrarapide du CYP 2D6 est aussi soulevée.

Références

1. **Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, Delage N, Ardid D, Eschalié A, Authier N.** Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain.* 2019; 23: 124-34.
2. **Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, Faggio C, Silva C, Santini A, Garcia ML, Silva AM, Souto EB.** Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomed Pharmacother.* 2015; 70: 234-8.
3. **Grond S, Sablotzki A.** Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 879-923
4. **Arafa MH, Atteia HH.** Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) are associated with long term tramadol treatment-induced oxidative damage and hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018; 346: 37-44.
5. **Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M.** Tramadol intoxication: a review of 114 cases. *Hum Exp Toxicol.* 2008; 27: 201-5.
6. **Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE.** Tramadol exposures reported to statewide poison control system. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 1039-44.
7. **Hassanian-Moghaddam H, Farajidana H, Sarjami S, Owliaey H.** Tramadol-induced apnea. *Am J Emerg Med.* 2013; 31: 26-31.
8. **Boostani R, Derakhshan S.** Tramadol induced seizure: A 3-year study. *Caspian J Intern Med.* 2012; 3: 484-7.
9. **Ryan NM, Isbister GK.** Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin Toxicol (Phila).* 2015; 53: 545-550.
10. **Taghaddosinejad F, Mehrpour O, Afshari R, Seghatoleslami A, Abdollahi M, Dart RC.** Factors Related to Seizure in Tramadol Poisoning and Its Blood Concentration. *J Med Toxicol.* 2011; 7 :183-88.
11. **Khosrojerdi H, Talesh GA, Danaei GH, Sara Shokooh Saremi, Afrouz Adab, Afshari R.** Tramadol half-life is dose dependent in overdose. *J Pharm Sci.* 2015; 23: 22.
12. **Ahmadimanesh M, Shadnia S, Rouini MR, Sheikholeslami B, Ahsani Nasab S, Ghazi-Khansari M.** Correlation between plasma concentrations of tramadol and its metabolites and the incidence of seizure in tramadol-intoxicated patients. *Drug Metab Pers Ther.* 2018;33: 75-83.
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.* 2018; 8: e64707.
14. **Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri M, Asadi Z, Abdollahi M.** Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *J Med Toxicol.* 2009; 5: 63-7.
15. **Tashakori A, Afshari R.** Tramadol overdose as a cause of serotonin syndrome: a case series. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48:337-41.
16. **Lagard C, Chevillard L, Malissin I, Risède P, Callebert J, Labat L, Launay JM, Laplanche JL, Mégarbane B.** Mechanisms of tramadol-related neurotoxicity in the rat: Does diazepam/tramadol combination play a worsening role in overdose? *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016; 310: 108-119.
17. **Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, Dorey JM, Rolland B.** [The serotonin syndrome: An updated literature review]. *Rev Med Interne.* 2019; 40: 98-104.
18. **Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I.** Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med.* 2018; 131: 1382.e1-1382.
19. **Boyer EW.** Management of opioid analgesic overdose. *N Engl JMed.* 2012; 367: 146-55.
20. **Rahimi HR, Soltaninejad K, Shadnia S.** Acute tramadol poisoning and its clinical and laboratory findings. *J Res Med Sci.* 2014; 19: 855-9.
21. **Belin N, Clairet AL, Chocron S, Capellier G, Piton G.** Refractory Cardiogenic Shock During Tramadol Poisoning: A Case Report *Cardiovasc Toxicol.* 2017; 17: 219-22.
22. **Perdreau E, Iriart X, Mouton JB, Jalal Z, Thambo JB.** Cardiogenic shock due to acute tramadol intoxication. *Cardiovasc Toxicol.* 2015; 15: 100-3.
23. **Raimundo J. M, Sudo R. T, Pontes L. B, Antunes F, Trachez M. M & Zapata-Sudo, G.** In vitro and in vivo vasodilator activity of racemic tramadol and its enantiomers in Wistar rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 530: 117-23.
24. **Elkalioubie A, Allorge D, Robriquet L, Wiart JF, Garat A, Broly F, Fourrier F.** Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67: 855-8.