

# Hypoglycémie liée au tramadol

## Tramadol-Induced Hypoglycemia

S. Stamboul · L. Boussarie · P.-C. Thiebaud

Reçu le 15 octobre 2018 ; accepté le 6 février 2019  
© SFMU et Lavoisier SAS 2019

### Introduction

L'utilisation du tramadol, antalgique de palier 2, est en augmentation ces dernières années [1]. Ses effets indésirables les plus courants sont neuropsychiques ou gastro-intestinaux [2]. Cependant, certains effets indésirables inattendus ont récemment été mis en évidence, comme l'hypoglycémie [3,4].

### Cas clinique

Une patiente de 70 ans est admise aux urgences suite à un malaise avec perte de connaissance. Lors de la prise en charge initiale par les pompiers, la patiente est consciente et ne présente pas de détresse vitale. La glycémie capillaire est à 0,36 g/l, et la patiente resucrée par voie orale. Ses antécédents sont un diabète de type 2 insulino-requérant, une hypertension artérielle, une dyslipidémie et une cirrhose sur éthyliisme chronique sévère depuis une vingtaine d'années. Ses traitements habituels sont un protocole d'insuline basale/bolus, du propranolol et de la pravastatine. Un interrogatoire minutieux de la patiente et de son entourage ne retrouve ni erreur, ni modification de régime ou de thérapeutique usuelle, ni consommation récente d'alcool. En revanche, il existe une prise de tramadol (50 mg × 3/j) depuis une semaine dans un contexte de lombalgie, avec majoration de la posologie le jour du malaise (de 50 à 100 mg par prise). Aux urgences, l'hémodynamique est stable (pression artérielle à 163/85 mmHg, fréquence cardiaque à 72/minute), la patiente est eupnéique (saturation en O<sub>2</sub> à 100 % en air ambiant), apyrétique, et sa conscience est normale (score de Glasgow à 15). La glycémie capillaire est à 1,35 g/l. L'examen clinique, notamment neurologique, est parfaitement

normal. L'électrocardiogramme montre un rythme régulier et sinusal, sans trouble de conduction ni de repolarisation. La biologie ne relève pas d'anomalie, notamment pas de trouble métabolique, d'anémie ou de syndrome inflammatoire. L'hypothèse principale est un malaise hypoglycémique d'origine iatrogène, dans le cadre d'une instauration récente d'un traitement par tramadol. Devant l'évolution rapidement favorable, la patiente rentre à son domicile avec interruption du tramadol et relais par paracétamol. Une déclaration de pharmacovigilance a été effectuée.

### Discussion

Le tramadol est un analgésique central dont l'efficacité est due à la synergie d'un effet opioïde lié à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type  $\mu$  et d'un effet monoaminergique central lié à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale [3]. Historiquement, les hypoglycémies sous opiacés étaient principalement décrites sous dextropropoxyphène, retiré du marché français depuis 2011 [5]. Le risque d'hypoglycémie induite par le tramadol est de découverte récente, mais déjà confirmé par plusieurs études [3,4,6]. Dans une étude sur les effets indésirables graves du tramadol en France, les hypoglycémies concernaient le plus souvent des sujets âgés, présentant au moins un facteur de risque d'hypoglycémie, généralement un diabète ou une insuffisance rénale [3]. Le risque d'hospitalisation pour hypoglycémie serait deux fois plus important sous tramadol comparé à la codéine, d'autant plus en cas d'introduction récente du traitement [4]. Une étude américaine montre également une augmentation significative du risque d'hypoglycémie sous tramadol comparé à l'oxycodone, plus particulièrement chez les patients diabétiques [6]. Dans notre cas, il s'agit d'une patiente âgée et diabétique. Par ailleurs, elle bénéficie d'un traitement au long cours par propranolol. Les bêtabloquants ne seraient pas directement hypoglycémisants mais s'opposeraient à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie, et

S. Stamboul · L. Boussarie · P.-C. Thiebaud (✉)  
Service des urgences, hôpital Saint-Antoine,  
Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP),  
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, F-75012 Paris, France  
e-mail : pc.thiebaud@hotmail.fr

peuvent en masquer les signes adrénrgiques annonciateurs [7]. La prise de propranolol pourrait donc être un facteur favorisant de l'épisode d'hypoglycémie chez notre patiente, mais celle-ci ne décrivant pas d'épisode de malaise antérieur, le facteur déclenchant semble bien être la consommation récente de tramadol. L'imputabilité intrinsèque est plausible selon la méthode de Begaud, utilisée en pharmacovigilance [8]. L'imputabilité intrinsèque établit la relation de cause à effet entre le médicament et la survenue d'un effet indésirable, en combinant des critères chronologiques (délai d'apparition, évolution, éventuelle réadministration) et des critères sémiologiques (pharmacodynamie, présence de facteurs favorisants, réalisation de tests biologiques spécifiques, existence de diagnostics différentiels). L'imputabilité extrinsèque est forte, cet effet ayant déjà été rapporté. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont proposées pour expliquer la survenue d'une hypoglycémie sous tramadol [3,4]. D'une part, il existe probablement un lien avec la composante sérotoninergique du tramadol, la sérotonine augmentant les concentrations d'insuline chez la souris [9]. D'autre part, il semble exister un effet par la composante opioïde du tramadol sur les récepteurs  $\mu$ , des hypoglycémies dose-dépendantes survenant chez les rats après administration de tramadol, l'effet étant aboli par la naloxone [10]. Enfin, le tramadol augmenterait l'utilisation du glucose par les tissus périphériques et/ou l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique.

En conclusion, le risque d'hypoglycémie sous tramadol est rare mais potentiellement grave. Le tramadol étant un analgésique de plus en plus souvent prescrit, il convient

d'être attentif concernant cet effet indésirable, plus particulièrement chez le sujet âgé diabétique.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Bonne S, Peloso C, Trinchet I, Polomeni P (2016) Le tramadol est-il un problème en médecine générale ? *Médecine* 12:397-401
2. Vidal 2018 : le dictionnaire (2018) Vidal France, Issy-les-Moulineaux, 497. <https://www.vidal.fr/substances/15308/tramadol> (Dernier accès le 21 janvier 2019)
3. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, et al (2013) Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France. *Thérapie* 68:77-84
4. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, et al (2015) Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med* 175:186-93
5. Hartemann-Heurtier A, Grimaldi A (1999) Devant une hypoglycémie chez l'adulte non diabétique. *Med Ther Endoc Reprod* 1:158-64
6. Golightly LK, Simendinger BA, Barber GR, et al (2017) Hypoglycemic effects of tramadol analgesia in hospitalized patients: a case-control study. *J Diabetes Metab Disord* 16:30
7. Mills GA, Horn JR (1985) Beta-blockers and glucose control. *Drug Intell Clin Pharm* 19:246-51
8. Moore N, Biour M, Paux G, et al (1985) Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 2:1056-8
9. Yamada J, Sugimoto Y, Kimura I, et al (1989) Serotonin-induced hypoglycemia and increased serum insulin levels in mice. *Life Sci* 45:1931-6
10. Cheng JT, Liu IM, Chi TC, et al (2001) Plasma glucose-lowering effect of tramadol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 50:2815-21