

principe actif

le tramadol

Matthias Kohlhauser
Renaud Tissier

Unité de Pharmacie-Toxicologie,
Inserm U955 équipe 3
École Nationale Vétérinaire d'Alfort
7 avenue du général de Gaulle
94704 Maisons-Alfort

Objectifs pédagogiques

- Mettre en œuvre une utilisation raisonnée du tramadol dans la douleur des carnivores domestiques.
- Savoir interpréter un échec thérapeutique à la lumière des données de la littérature.

Essentiel

- Plusieurs AMM ont été récemment obtenues pour des spécialités à base de tramadol sous forme de solution injectable ou de comprimé, dans le traitement des douleurs post-opératoires d'intensité légère chez le chien.
- L'affinité propre du tramadol pour les récepteurs aux opiacés est négligeable.
- Seul l'un de ses métabolites possède une activité utile vis-à-vis des récepteurs aux opiacés mais celui-ci est produit en quantités négligeables chez le chien.
- Des études cliniques suggèrent un effet analgésique très modéré du tramadol chez le chien après administration parentérale, et une absence complète de bénéfice après administration orale.

Le tramadol appartient à la classe des inhibiteurs de la sérotonine et noradrénaline.

Il peut avoir une utilité dans le cadre de la gestion de certaines douleurs chroniques. La majeure partie de son activité analgésique est cependant due à son métabolite, le o-desméthyltramadol et agoniste des récepteurs aux opiacés. Chez le chien, l'intensité du métabolisme du tramadol, donc son effet analgésique, peut être très variable et limité.

Le tramadol est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline utilisé chez l'homme dans le cadre des douleurs chroniques d'intensité modérées. En médecine vétérinaire, il existe différentes spécialités utilisables par voie injectable (Tramadog[®], TVM) ou orale (Tralieve[®],

Le Vet). Malgré ces différentes AMM, le bénéfice analgésique observé dans la littérature est très faible et variable.

Cet article présente essentiellement la pharmacologie du tramadol chez le chien car les dernières AMM ont été obtenues uniquement dans cette espèce.

PHARMACOCINÉTIQUE

- Le tramadol est une molécule liposoluble présentant une biodisponibilité très variable et comprise entre 1 p. cent et 30 p. cent après administration orale, suivant les études [6, 12]. En raison de cette grande variabilité d'absorption, le tramadol présente une pharmacocinétique difficilement prédictible avec des valeurs de C_{max} pouvant varier d'un facteur 10 en fonction des animaux [1]. Cette faible biodisponibilité peut être expliquée à la fois par une absorption modérée et un métabolisme hépatique très intense dès l'absorption (effet de premier passage hépatique). En effet, le tramadol est intensément métabolisé en une trentaine de métabolites (numérotés de M1 à M30)

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Dénomination chimique :

(+)-trans-2-(Diméthylaminométhyl)-1-(m-méthoxyphényl)cyclohexanol

Dénomination commune internationale : Tramadol

Administration :

2-4 mg/kg IM ou IV ; 4 mg/kg per os

Dénomination commerciale :

Tramadog[®] (TVM), Tralieve[®] (Le Vet)

Structure et filiation

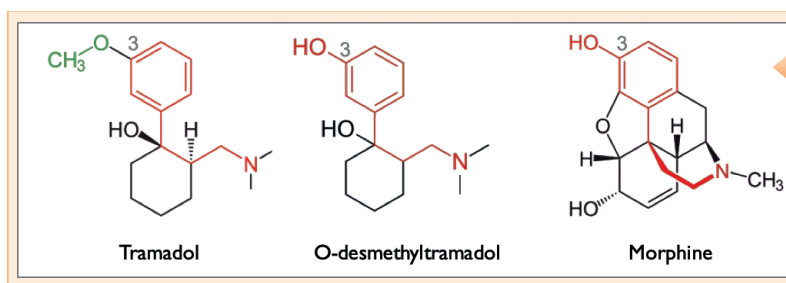
- Le tramadol est une molécule de synthèse présentée sous forme de mélange racémique (forme + et -). Cette molécule est caractérisée par une structure possédant certaines caractéristiques

communes avec les opiacés. Comme l'illustre la **figure 1**, elle est notamment constituée d'un cycle aromatique et d'une amine tertiaire éloignés l'un de l'autre par une chaîne de trois carbones.

- Cette structure particulière est proche du pharmacophore de la morphine, responsable de la liaison à son récepteur. Néanmoins, l'affinité pour les récepteurs μ est largement conditionnée par la présence d'un groupement hydroxyle en position 3 du cycle benzénique.

- Pour le tramadol, le 3^e carbone est substitué par un groupement méthoxy qui réduit très fortement l'affinité de la molécule pour les récepteurs aux opiacés, contrairement à son métabolite, le o-desméthyltramadol (métabolite M1).

Figure 1 - Structures chimiques comparées du tramadol, de son métabolite actif le O-desméthyltramadol et de la morphine



En rouge, est souligné le pharmacophore de la morphine, c'est-à-dire la région responsable de l'affinité et de l'activité vis-à-vis des récepteurs μ .

RUBRIQUE

- Crédit Formation Continue : 0,05 CFC par article