

Etat des connaissances scientifiques actuelles sur la pharmacocinétique et l'efficacité clinique du tramadol chez le chien.

Cet article a été rédigé par le Comité de Suivi des Médicaments Vétérinaires placé auprès du directeur de l'ANMV à l'Anses.

Principaux rédacteurs : A. Ferran, S. Boullier, J. Bietrix, Y. Millemann

Le tramadol, classé par l'OMS comme analgésique de palier II pour la médecine humaine, est utilisé depuis quelques décennies chez l'Homme pour la prise en charge de la douleur avec peu d'effets de dépendance et peu d'effets cardio-respiratoires en comparaison aux opioïdes.

En médecine vétérinaire, un générique d'Altadol (AMM italienne en date du 09/07/2005) contenant du tramadol a récemment été approuvé en France dans le cadre d'une procédure d'autorisation d'un médicament générique comme décrit au 1^{er} de l'article R. 5141-20 du code de la santé publique (transposant l'article 13 de la directive 2001/82/EC) pour un usage par voie orale et par voie injectable chez le chien. Conformément à la réglementation en vigueur, dans ce type de procédure, le demandeur n'est pas tenu de fournir des résultats d'essais d'innocuité, ni d'essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer la bioéquivalence du médicament générique avec le médicament de référence qui est déjà autorisé depuis plus de 8 ans. Si la bioéquivalence est démontrée et acceptée par les autorités compétentes des pays concernés par la procédure, et en l'absence de nouvelles données soumises par le demandeur, l'évaluation porte essentiellement sur la pertinence des informations présentes dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). L'objectif est que le RCP du médicament vétérinaire traduise le rapport bénéfice / risque établi lors de l'évaluation et ce en rapport avec l'état de l'art des connaissances scientifiques.

Dans le cas présent, l'évaluation de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) a permis d'amender le RCP initialement soumis afin de clairement faire apparaître l'efficacité limitée chez le chien, due à la variabilité des concentrations plasmatiques en tramadol et de son principal métabolite, après administration des produits contenant du tramadol. Les indications retenues dans les RCP des produits contenant du tramadol sont limitées à la « *réduction des douleurs aiguës et chroniques d'intensité légère* ».



Caractéristiques du médicament vétérinaire (contenu des RCP):

L'indication sur le RCP français des médicaments à base de tramadol est, pour la dose de 2 à 4 mg/kg de poids vif toutes les 6 à 8 heures, une « *réduction des douleurs aiguës et chroniques **d'intensité légère** au niveau des tissus mous et du système musculo-squelettique.* » pour la voie orale et « *réduction des douleurs postopératoires **d'intensité légère.*** » pour la voie injectable. Les mises en garde suivantes sont indiquées dans le RCP :

- « *Les effets analgésiques du chlorhydrate de tramadol peuvent être **variables**. Cette variabilité serait due à des **différences individuelles au niveau de la métabolisation** du médicament qui aboutit au métabolite actif principal, le O-desméthyltramadol. Chez certains chiens (ne répondant pas au traitement), le produit peut ainsi **échouer à produire une analgésie**. Les chiens doivent donc faire l'objet d'une surveillance régulière afin de s'assurer que l'efficacité est suffisante.* »
- « *Si le produit ne parvient pas à produire une analgésie suffisante dans les 30 minutes suivant l'administration ou sur la durée prévue avant le renouvellement du traitement, **un autre analgésique adapté devra être utilisé.*** »

Pharmacocinétique chez le chien

- **Absorption du tramadol par voie orale**

Par voie orale, la **biodisponibilité du tramadol rapportée chez le chien est faible et très variable**, pouvant aller de 2,5 % chez le Greyhound (2) à 65 ± 38 % chez le Beagle (1), alors qu'elle est de 60-70 % chez l'Homme. Il en résulte que certains chiens peuvent avoir des concentrations plasmatiques en tramadol 10 fois plus faibles que d'autres après avoir pourtant reçu la même dose. Il a aussi été montré que la même dose de tramadol, administrée de façon répétée (**1 semaine d'administrations quotidiennes** par voie orale à 20 mg/kg de poids vif/jour ou à 4 mg/kg de poids vif/ 3 fois par jour) menait à des concentrations chez un même chien **plus de 70% plus basses comparées aux concentrations observées après la première prise**, probablement en raison de l'induction de l'effet de premier passage hépatique (3, 4).

- **Élimination du tramadol**

Le tramadol est **plus rapidement éliminé** chez le chien que chez l'Homme (demi-vie de 1,5 -2,5 h chez le chien (2, 3, 5, 6) vs 6 h chez l'Homme (3)).

- **Conversion du tramadol en métabolite actif**

La métabolisation du tramadol en O-desméthyltramadol aussi appelé métabolite M1 est une voie mineure chez le chien *a contrario* de sa métabolisation chez l'Homme où l'énantiomère (+) M1 est responsable de la plupart des effets analgésiques du tramadol.



En effet, le tramadol après son administration chez l'Homme subit une déméthylation hépatique qui le transforme en O-desméthyltramadol pharmacologiquement actif. Le O-desméthyltramadol et le tramadol existent chacun sous forme de mélange racémique avec 50% des molécules sous forme d'énantiomère (+) et 50% sous forme d'énantiomère (-). Les formes (+) et (-) du tramadol et les formes (+) et (-) du métabolite M1 n'interagissent pas avec les mêmes récepteurs (Tableau 1). Le (+) tramadol interagit avec les récepteurs aux opioïdes (μ , κ , δ), les récepteurs adrénergiques (α -2) et sérotoninergiques tandis que le (-) tramadol interagit principalement avec les récepteurs adrénergiques (α -2). Le (+) M1 interagit avec les récepteurs aux opioïdes (μ) tandis que le (-) M1 interagit avec les récepteurs adrénergiques (α -2) (1).

Le (+) M1 a une affinité pour le récepteur aux opioïdes μ deux à 200 fois plus importante que le (+) tramadol et il est décrit que le **(+) M1 est responsable de la plupart des effets analgésiques du tramadol chez l'Homme**. En effet, les effets analgésiques sont réduits chez les personnes produisant très peu de M1 du fait de l'absence de certains cytochromes hépatiques (1).

Tableau 1 : Mode d'action

Produit	Récepteur(s) cible(s)	Observations
(+) tramadol	Récepteurs aux opioïdes μ , κ , δ Récepteurs adrénergiques α -2 Récepteurs sérotoninergiques	
(-) tramadol	Récepteurs adrénergiques α -2	
(+) O-desméthyltramadol ou (+) M1	Récepteurs aux opioïdes μ	Affinité 2 à 200 fois supérieure au (+) tramadol
(-) O-desméthyltramadol ou (-) M1	Récepteurs adrénergiques α -2	

Chez le chien, seulement 16% du tramadol est converti en M1 et les concentrations plasmatiques en M1 sont très basses voire indétectables y compris après une dose de 4 mg/kg de poids vif par voie intraveineuse (1, 6).

Chez le chien, le M1 qui est peu formé est aussi plus vite éliminé que chez l'Homme (demi-vie de 1,3 h chez le chien vs 6,7 h chez l'Homme) (2). Finalement, les concentrations obtenues en M1 sont toujours beaucoup plus faibles chez le chien que celles décrites comme responsables de l'effet analgésique chez l'Homme (2).

Toxicité chez le chien

Les effets indésirables du tramadol chez le chien sont rares et sont principalement représentés par de l'anorexie, de la nausée et de la sédation aux doses recommandées (1, 6, 7). Dans le RCP, il est fait mention d'une légère sédation et de somnolence qui surviennent en particulier si les doses administrées sont élevées. Il est aussi décrit que le tramadol peut induire des convulsions chez les chiens présentant un seuil épileptogène bas.



Par ailleurs, compte-tenu des effets sérotoninergiques, le tramadol ne doit pas être associé à des inhibiteurs de monoamine oxydase (sélégiline), des antidépresseurs tricycliques (clomipramine, amitriptyline) et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (fluoxétine) (7). Il semblerait aussi que le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux des AINS soit potentialisé par le tramadol, probablement par un effet sérotoninergique sur la sécrétion de gastrine (7).

Efficacité clinique chez le chien

- **Résultats suggérant une efficacité clinique du tramadol**

Une publication de 2003 dans le journal *Veterinary Anesthesia and Analgesia* a comparé le tramadol (à 2 mg/kg de poids vif en intraveineuse) à la morphine (à 0,2 mg/kg de poids vif en intraveineuse) dans la gestion de la douleur lors d'ovario-hystérectomie. Sur des animaux recevant 0,1 mg/kg de poids vif en intramusculaire d'acépromazine en pré-médication, dont l'anesthésie était induite avec une association de kétamine (à 5 mg/kg de poids vif en intraveineuse) et midazolam (à 0,5 mg/kg de poids vif en intraveineuse) et maintenue avec de l'isoflurane, il a été montré que la gestion de la douleur était similaire entre la morphine et le tramadol dans les 6 heures suivant la chirurgie (8).

En 2012, une étude publiée dans *BMC Veterinary Research* et menée sur 12 chiens souffrant d'arthrose de la hanche a montré que l'administration de 4 mg/kg de tramadol 3 fois par jour permettait, selon le propriétaire, une diminution de l'interférence de la douleur sur l'activité de l'animal mais ne réduisait pas la sévérité de la douleur (méthode Canine Brief Pain Inventory (CBPI)¹) (4).

- **Résultats suggérant une absence d'efficacité clinique du tramadol**

Lors de l'évaluation des médicaments vétérinaires présentés comme générique, des résultats d'études et des publications ont été intégrés dans l'expertise et ont conduit les autorités compétentes à limiter les indications de ces médicaments vétérinaires à base de tramadol à la « *réduction des douleurs aiguës et chroniques d'intensité légère* ». Ces études et publications comprenaient entre autres :

- En 2016, un article de synthèse (11) indiquait que le tramadol ne devrait pas être utilisé en monothérapie du fait d'un manque d'efficacité comme analgésique.
- Dans une publication plus récente de 2017 dans le journal *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, il a été montré que l'administration de 4 mg/kg de tramadol par voie intraveineuse ne produisait pas d'analgésie lors de douleur aiguë dans un modèle de douleur induite par de la chaleur appliquée sur la cage thoracique. La conclusion de cet article était que l'utilisation du tramadol pour la gestion de la douleur aiguë était discutable (9).



- Une autre étude publiée en 2018 dans le Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA) et menée sur 35 chiens présentant de l'arthrose du coude ou du genou a montré que 5 mg/kg de tramadol administrés par voie orale 3 fois par jour pendant 10 jours n'apportaient aucun bénéfice clinique. Dans cette étude randomisée en aveugle, les chiens ont reçu un placebo, du carprofène et du tramadol sur 3 périodes dans un ordre aléatoire avec des périodes sans médication entre les traitements. Les effets mesurés étaient une évaluation objective de la force exercée au sol par le membre et une évaluation subjective par le propriétaire selon la méthode CBPI¹. Le placebo et le tramadol n'ont montré aucune modification de la force exercée par le membre (boiterie) après 10 jours de traitement par rapport à la valeur avant traitement. Une amélioration significative a été démontrée pour le carprofène. Pour le CBPI évalué à l'aveugle par les propriétaires (interférence de la douleur sur l'activité de l'animal et sévérité de la douleur), aucune différence n'a été rapportée entre le placebo et le tramadol (10).

En conclusion, les données pharmacocinétiques démontrent une absorption du tramadol par voie orale très faible et très variable ainsi qu'une faible conversion en métabolite actif chez le chien y compris après une injection. Les études cliniques récemment publiées confirment que l'analgésie conférée par l'administration de tramadol est probablement très modérée et que la toxicité est très faible. Ces données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été reprises dans les RCP dont la lecture attentive permet de décrypter que l'effet attendu chez le chien est bien moindre que chez l'Homme et que la classification du tramadol par l'OMS en tant qu'analgésique de palier II n'est probablement pas extrapolable au chien.

Il est à noter que les informations rapportées dans cet article ne concernent que le chien. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du tramadol sont très différentes chez le chat. Il semblerait que l'efficacité comme la toxicité soient plus importantes chez cette espèce (7). Toutefois il n'existe pas d'indication pour cette espèce dans l'AMM.

Il est important de noter qu'une AMM repose sur l'établissement d'un rapport bénéfice/risque propre au produit en cours d'évaluation. Les bénéfices thérapeutiques peuvent, comme mentionnés dans cet article, être faibles, à condition que le rapport bénéfice/risque reste positif et c'est en ce sens que le générique de tramadol a été autorisé, accompagné d'un RCP qui reflète précisément ce rapport.

¹ " Canine Brief Pain Inventory" (BROWN *et al.*, 2007) : échelle de mesure basée sur un questionnaire permettant aux propriétaires d'évaluer l'intensité et les conséquences de la douleur chronique chez son chien.



Références

1. KuKanich B, Papich MG. 2004. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 27:239–246.
2. KuKanich B, KuKanich K, Black J. 2017. The effects of ketoconazole and cimetidine on the pharmacokinetics of oral tramadol in greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 40:e54–e61.
3. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. 1998. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett* 95:63–71.
4. Malek S, Sample SJ, Schwartz Z, Nemke B, Jacobson PB, Cozzi EM, Schaefer SL, Bleedorn JA, Holzman G, Muir P. 2012. Effect of analgesic therapy on clinical outcome measures in a randomized controlled trial using client-owned dogs with hip osteoarthritis. *BMC Vet Res* 8:185.
5. Itami T, Saito Y, Ishizuka T, Tamura J, Umar MA, Inoue H, Miyoshi K, Yamashita K. 2016. Comparison of pharmacokinetics of tramadol between young and middle-aged dogs. *J Vet Med Sci* 78:1031–1034.
6. McMillan CJ, Livingston A, Clark CR, Dowling PM, Taylor SM, Duke T, Terlinden R. 2008. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Can J Vet Res* 72:325–331.
7. KuKanich B. 2013. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 43:1109–1125.
8. Mastrocinque S, Fantoni DT. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 30:220–228.
9. Schütter AF, Tünsmeier J, Kästner SBR. 2017. Influence of tramadol on acute thermal and mechanical cutaneous nociception in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44:309–316.
10. Budsberg SC, Torres BT, Kleine SA, Sandberg GS, Berjeski AK. 2018. Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 252:427–432.
11. Simon BT, Steagall PV. 2016. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *J Vet Pharmacol Ther* 40(4):315-326.