

Tramadol – Un redoutable antidépresseur

Introduction

Le Tramadol, fréquemment disponible sous le sel chlorhydrate, est un analgésique opioïde et un stimulant du système nerveux.

Il est commercialisé en France comme antalgique de palier II, associé ou non avec des antalgiques, indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs rebelles aux antalgiques de palier I comme le paracétamol ou l'ibuprofène.

Découvert dans les années 1970 par le laboratoire Grünenthal GmbH, il est approuvé par la FDA en 1995 et en France dans les années 2000.

Alors qu'en Amérique du Nord la crise des opioïdes ne concernent que les opioïdes forts (morphine, diamorphine ou héroïne, fentanyl et l'oxycodone), le France observe depuis quelques années une augmentation importante du nombre de prescription, d'abus et de mésusage du tramadol, si bien que le 15 janvier 2020 l'ANSM interdit la prescription de tramadol supérieur à 3 mois.

Législation

En France, le tramadol n'est pas considéré comme un stupéfiant. Il figure sur la liste II, son obtention nécessite une prescription renouvelée tous les 28 jours.

Le transport, la détention et l'offre, la cession ou l'acquisition illicite de substance vénéneuse inscrit sur liste I ou liste II sont passibles de 3 ans d'emprisonnement et 45 000 € d'amendes. Ces peines sont portées à 5 ans d'emprisonnement et de 75 000 € lorsque l'infraction est commise en bande organisée.

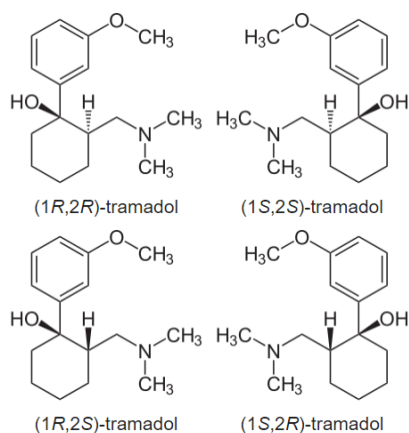
La falsification d'ordonnance, en vue se faire rembourser ou de se faire délivrer des analgésiques opioïdes de palier I est punis de 5000 € d'amendes (*Article L114-13 du code de la sécurité sociale*).

La consommation de tramadol n'est ni un délit ni une infraction.

Le tramadol est une substance dopante, inscrit sur la liste des substances dopantes en cyclisme.

Chimie

Le tramadol n'est pas un opiacé puisqu'il ne contient pas de structure *morphinan* comme la morphine la diacétylmorphine ou l'oxycodone.



Le tramadol présente deux carbones chiraux sur l'anneau cyclohexane, en position 5 de l'anneau et sur le groupement hydroxyle en deçà du premier carbone. Il existe donc 4 stéréoisomères du tramadol.

Le racémate de tramadol est un mélange non énantiosélectif contenant du *(1R, 2R)-tramadol* et *(1S, 2S)-tramadol*.

Nom UICPA : 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)azanium;chloride

Pharmacocinétique

Les indications sont données pour du tramadol solide en libération immédiate par voie orale.

Le tramadol est disponible en voie orale et intraveineuse, plus rarement.

Dans le foie, il est métabolisé en O-Desméthyltramadol (ODMT) par les cytochromes CYP2D6.

Il présente une biodisponibilité de 70% en moyenne, mais la transformation du tramadol en ODSMT dépend de nombreux facteurs génétiques, notamment la présence ou non de l'enzyme.

Sa demi-vie est d'environ 10h. Ses effets durent généralement entre 8 et 12h et peuvent perdurer jusqu'à 16h. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, ils peuvent se prolonger entre 16 et 20h.

Ils apparaissent entre 45mn et 1h30 minutes. Son pic plasmatique est atteint entre 2h et 2h30.

Pharmacologie

Le tramadol est un opioïde, un sérotoninergique et un noradrénergique. Ses effets sont dus au tramadol non métabolisé et à son métabolite principal, le ODSMT.

ODSMT :

Le ODSMT est un agoniste des récepteurs μ ($K_i = 5,4nM$), δ ($K_i = 690$) et κ ($K_i = 450$). A l'inverse du tramadol non métabolisé, il exerce des effets opioïdes environ 700 fois plus que ce dernier.

Il exerce aussi une action noradrénergique en inhibant sa recapture de manière compétitive, par substitution sur le transporteur NET ($K_i = 1080$).

En tant que ligand opioïde, il se fixe sur le récepteur μ , provoquant la dissociation du complexe protéinogène G en deux sous-unités α et $\beta\gamma$. Libres, elles se fixent sur l'adénylate cyclase pour l'inhiber et sur les canaux Ca^{2+} et K^+ voltages dépendants, entraînant l'arrêt de la transduction du signal intracellulaire et des courants électriques au sein du système nerveux.

Dans le NAcc, il inhibe la libération de l'acide GABA ce qui inverse la polarité membranaire et dépolarise les membranes pré et post-synaptique. La dopamine est abondamment libérée et active massivement les récepteurs D1.

Tramadol non métabolisé ou brut :

Le tramadol brut n'a pas d'action opioïde effective. Il se fixe sur les récepteurs μ ($K_i = 1600$, 320 fois moins que le ODSMT), δ ($K_i = 10\ 000$) et κ ($K_i = 10\ 000$).

En revanche, c'est un puissant sérotoninergique et faiblement noradrénergique. Il est accepté que le tramadol est un inhibiteur compétitif de la recapture de la sérotonine, par substitution sur le transporteur SERT ($K_i = 900$) et un libérateur de la sérotonine, comparable à la fenfluramine (environ 1 – 10 μM).

Actions communes aux deux :

Dans cette sous-partie, on appellera tramadol, l'ensemble des deux molécules de tramadol brut et de ODSMT.

Le tramadol est un antagoniste du 5HT_{2C} ($K_i = 1000$ (tramadol) et 1300 (ODSMT)), ce qui libère de la dopamine dans le NAcc et de la noradrénaline dans le cortex préfrontal. De plus en plus d'études démontrent que la présence massive de récepteur est impliquée dans la dépression et les états dépressifs. Des études portées sur le cerveau de personnes qui se sont suicidées ont également montré une surexpression du gène codant le récepteur.

Le tramadol n'agit pas de manière directe sur la recapture ou la libération de dopamine.

Il a été démontré que le tramadol est antagoniste des récepteurs NMDA ($K_i = 16\ 400$ (tramadol) et $16\ 500$ (ODSMT)), ce qui pourrait expliquer que la tolérance au tramadol se développe moins rapidement qu'aux autres opioïdes.

Le tramadol est un antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 ($3\ 400$ (tramadol) et $2\ 000$ (ODSMT)) et M3 ($K_i = 1\ 000$ (tramadol)).

Etudes sur les effets sérotoninergiques du tramadol :

Une étude incluant un microscope tomographique à émission de positron à montrer qu'une dose de 50mg et 100mg en voie orale entraînait une occupation respective de 34,7% et 50,2% des transporteurs SERT dans le thalamus. Une dose de 100mg, quatre fois par jour, la dose maximale journalière, entraînait une occupation de 78,7%.

L'administration d'un ISRS a réduit considérablement la libération de sérotonine provoquée par le tramadol, ce qui avance qu'il agit dans le milieu intracellulaire mais aucune piste sérieuse n'a été évoquée.

Remise en cause des effets analgésiques du ODSMT :

Certaines études ont démontré que le ODMST, malgré son action opioïde certaine, n'est pas le seul agent responsable de l'analgésie du tramadol.

Une étude à montrer que l'administration concomitante de quinidine, un inhibiteur du CYP2D6, entraînant une réduction marquée du taux de ODSMT, n'a pas d'effet significatif sur l'analgésie induit par le tramadol. On pense donc que les effets analgésiques du tramadol sont dus à ses actions monoaminergiques, notamment sur la sérotonine.

Effet antidépresseur

A des doses supratherapeutiques, au moins supérieures à 50mg, des nombreux usagers rapportent des effets antidépresseurs comprenant :

- Une euphorie
- Un effet anxiolytique important,
- Un effet légèrement stimulant,
- Une motivation certaine au travail,
- Des changements d'humeur positifs incluant une joie, une satisfaction, la diminution des pensées suicidaires et d'un état dépressif.

Des usagers ont également rapporté que de faibles doses de tramadol journalières, entre 20 et 50mg, ont eu un effet similaire voir supérieur aux antidépresseurs conventionnels. Ces mêmes usagers ont cependant rapporté avoir développé une dépendance et une tolérance. Aucun n'a rapporté avoir subi des complications psychiatriques à la suite d'une consommation de tramadol.

A des doses supérieures à 150mg, pour un individu non tolérant, cet effet antidépresseur n'est plus profitable, en raison de l'effet récréatif d'un tel usage et de l'effet dépressif du ODSMT.

Dépendance, addiction et tolérance

Signe et symptômes d'une dépendance

Le tramadol est un psychotrope modérément addictif, en raison de sa longue demi-vie, mais est susceptible d'entraîner une forte dépendance physique et psychique, en raison des effets opioïdes du ODSMT.

L'ODSMT entraîne une forte tolérance, croisée avec d'autres opioïdes. Celle-ci est réversible en une à deux semaines

Comme tous les sérotoninergiques, une dépendance psychique au tramadol peut apparaître mais d'une fréquence largement inférieure au ODSMT.

Rappel : le syndrome de sevrage physique définit les réactions physiologiques provoquées par un arrêt brutal de la consommation d'un psychotrope sur une période prolongée ; le syndrome de sevrage psychologique définit les manifestations psychologiques qu'un usager est susceptible d'expérimenter à l'arrêt brutal d'une consommation d'un psychotrope sur une période prolongée. Le sevrage est un signe significatif d'une dépendance.

A fortes doses et sur une longue période, le tramadol est susceptible de provoquer une dépendance psychique et physique, dont le syndrome de sevrage se caractérise par :

- Sevrage physique, caractéristique des opioïdes : douleurs aiguës (lombalgie), larmoiement, rhinorrhée, écoulements nasals, diarrhée, nausée, vomissement, fièvre, état pseudo-grippal, insomnie sévère, tachycardie et hypertension artérielle. Il se déclenche environ 3 à 12h après l'arrêt du tramadol, atteint un pic au 3^{ème} jour et se résorbe entièrement en une à deux semaines.

- Sevrage psychique, caractéristique des opioïdes : dépression, crise de manque sévère, attaque de panique, crise de manie, nervosité, anxiété extrême et phases de Craving. Il se déclenche environ 12 à 24h après l'arrêt et peuvent durer jusqu'à 1 ans, en particulier pour les Craving.

- Sevrage psychique, caractéristique des sérotoninergiques : dépression, troubles de l'humeur, anxiété sévère, idées suicidaires, tentatives de suicides, comportement agressif, nervosité, symptômes psychotiques (hallucinations, délires, paranoïa, crise de manie, etc.), attaque de panique, pertes de contact avec la réalité et troubles du comportement. Il se déclenche entre 3 à 24h après l'arrêt et peut durer jusqu'à 3-4 mois.

Une forte dépendance au tramadol apparaît au bout de 6 mois à de fortes doses, au moins supérieurs à 150mg pour un individu non tolérant.

Le syndrome d'accoutumance est relativement long à se développer, au moins 3 à 4 mois. Il n'existe pas de preuves amenant à conclure qu'il existe une tolérance acquise au tramadol. D'autre part, certaines études montrent une réduction de la tolérance après usage des antagonistes du récepteurs NDMA comme la kétamine ou le dextrométhorphane.

Pharmacologie de la dépendance et de la tolérance :

De nos jours, la dépendance aux opioïdes est encore mal comprise, mais on pense qu'elle est due à une dysrégulation de certains systèmes notamment opioïdérique et dopaminergique.

Dépendance physique :

La dépendance physique est une manifestation d'une atteinte profonde du système opioïdérique endogène. Le système nerveux réduit dans un premier temps sa capacité à synthétiser des opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, etc.) et dans un second temps, modifie la structure des récepteurs opioïdériques, notamment le μ . On parle alors de désensibilisation des récepteurs, notamment dans le thalamus et l'hypothalamus ainsi que la substance gélatineuse de Rolando, dans la moëlle épinière. Cet effet produit la tolérance.

Les symptômes de sevrage physique sont dus à l'inactivation des récepteurs μ , entraînant un effet algésique (apparition de douleurs, notamment dans les vertèbres dus aux signaux constants en provenance de la moëlle épinière), des diarrhées par hyperactivation du tractus intestinal, d'une insomnie, des écoulements nasals, d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle par suractivation

du système noradrénergique dans le locus coeruleus entraînant une stimulation sympathique et une vasoconstriction périphérique, et un état pseudo-grippal dus à des effets endogènes.

Le système nerveux résorbe le dysfonctionnement des récepteurs en quelques jours, jamais plus de deux semaines. Au bout du 3^{ème} jour, la synthèse d'opioïdes endogènes est relancée, l'adénylate cyclase retrouve une activité constante dans les noyaux hypothalamiques, hypophysaires et du locus coeruleus mais des symptômes peuvent encore perdurer dus à des manifestations résiduelles dans certaines zones.

Ces effets sont démontrés par le simple fait que des dépresseurs comme les benzodiazépines, ralentissant la neurotransmission exacerbée notamment noradrénergique, permettent de traiter correctement les symptômes physiques. La preuve noradrénergique est avancée par l'utilisation de clonidine, un agoniste α_2 -adrénergique qui diminue fortement la transmission noradrénergique.

Dépendance psychique :

La dépendance psychique est encore très mal comprise. Beaucoup de pistes s'orientent vers un dysfonctionnement de la sphère dopaminergique, notamment dans le Noyau Accumbens (NAcc) impliquant également les autres parties de la voie mésolimbique comme l'ATV et le striatum ventral.

La preuve la plus flagrante de la dépendance est la protéine Δ FOS-B, un facteur de transcription. Son accumulation dans les récepteurs D1-like à dopamine dans les noyaux épineux du NAcc pourrait expliquer à elle seule la dépendance psychique.

Le sevrage psychique est plus long à apparaître, environ 12 à 24h après l'arrêt. Dans un premier temps, il est masqué par le sevrage physique, mais plus ce dernier diminue en intensité, plus il devient éprouvant au fil du temps. Sa longue durée s'explique par la demi-vie des isoformes de Δ FOS-B, étant éliminé au bout de 2 à 3 mois.

Δ FOS-B est un facteur de transcription, agissant sur la régulation génétique. G9a, une histone désacétylase et Δ JUN-D s'oppose à son accumulation dans les récepteurs D1.

C'est une protéine de réponse à l'AMPC, qui inhibe l'expression du gène C-FOS et ainsi, maintient un perpétuel état de dépendance.

On peut résumer la formation de Δ FOS-B :

La libération de dopamine et l'entrée de Ca^{2+} intracellulaire sur le récepteur D1 provoque l'activation de l'adénylate cyclase qui métabolise l'adénine en Adénine Monophosphate Cyclique, AMPC, un second messenger des voies intracellulaire. La transduction du signal passe ensuite par une protéine CREB, AMPC-dépendant, qui est phosphorylée. La CREB-phosphorylée augmente les niveaux de Δ FOS-B qui, aidée de cofacteurs, exerce une répression sur le gène C-FOS, en agissant directement sur l'ADN via l'activation des histones désacétylases, sauf G9a.

Contrairement aux stimulants, les opioïdes n'induisent pas d'expansion dendritiques, ce qui explique le fait que les opioïdes n'induisent pas d'effet dopaminergiques à long terme.

Cependant, résumer la dépendance à la présence de Δ FOS-B est relativement simpliste. On pourrait citer le facteur nucléaire NF- κ B, des changements ou niveau de la cycline Cdk5 ou les changements au niveau des récepteurs GluR2 au glutamate.

Des études ciblant Δ FOS-B ont montrées, sur des modèles animaux, que l'administration d'inhibiteurs d'histones désacétylases de classe I ont montrés une réduction très importante de la protéine, conduisant à un arrêt significatif du sevrage psychique.

Conclusion

Le tramadol pourrait constituer une alternative très sûre aux antidépresseurs conventionnels, surtout lorsque la dépression a besoin d'être traitée rapidement.

En revanche, étant donné que seul le tramadol non métabolisé est sérotoninergique, il faut l'associer avec des inhibiteurs de CYP2D6 afin d'éviter les effets du ODSMT.