

Nouvelles fomulations de tramadol : quelles sont les particularités de la formulation combinée à l'acétaminophène et de celle à libération contrôlée ?

Marie Botrus

Le Tramacet^{MD}, un analgésique contenant une combinaison de tramadol (opioïde synthétique à action centrale) et d'acétaminophène, a été approuvé au Canada depuis juillet 2005. Il est indiqué pour la prise en charge de la douleur aiguë à court terme, soit pour une période de cinq jours ou moins¹. Le Zytram^{MD} XL a été, quant à lui, approuvé en septembre 2006. Ce dernier est une formulation à libération contrôlée de tramadol libéré en 24 heures et est indiqué pour la prise en charge de la douleur d'intensité moyenne pour une période de quelques jours ou plus². Il est à noter que ces deux formulations peuvent faire l'objet de prescriptions verbales et que les renouvellements sont permis, contrairement aux opiacés.

La dose adulte recommandée de tramadol 37,5 mg/ acétaminophène 325 mg est de un à deux comprimés toutes les quatre à six heures selon les besoins, pour un maximum de huit comprimés par jour. Pour les patients ayant une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose ne devrait pas dépasser deux comprimés toutes les douze heures. Ce produit n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique en raison d'un manque de données et de la présence d'acétaminophène¹.

La dose adulte de départ recommandée de tramadol à libération contrôlée est de 150 mg une fois par jour. Si la réponse clinique est inadéquate, la dose peut être titrée de façon graduelle, c'est-à-dire à un intervalle minimal suggéré de sept jours pour réduire l'apparition des effets secondaires. La dose maximale est de 400 mg par jour. Son usage est contre-indiqué pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou ayant une insuffisance hépatique grave, soit ceux ayant une classe C selon le score de Child-Pugh. Les patients qui reçoivent l'association tramadol/acétaminophène peuvent passer aux comprimés de tramadol à libération contrôlée à la même posologie ou à la posologie la plus proche de la dose quotidienne totale de tramadol. Par exemple, la prise de quatre comprimés par jour de l'association tramadol/acétaminophène pourrait être remplacée par un comprimé de tramadol à libération contrôlée 150 mg par jour^{2,3}.

En ce qui a trait aux allergies aux opiacés naturels (codéine, morphine), la monographie indique que l'utilisation du tramadol est contre-indiquée. En effet, bien qu'étant un opiacé synthétique, sa formule chimique est très semblable à ces derniers, ce qui implique une réaction allergique croisée probable aux opiacés naturels. De sérieuses réactions allergiques ont été signalées avec la prise de tramadol.

Pour les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux opioïdes (bronchospasme, angio-œdème, syndrome de Steven-Johnson, nécrose épidermique toxique), l'utilisation du tramadol est donc contre-indiquée¹⁻³.

Des études multicentriques, randomisées, à double-aveugle d'une durée de une à quatre semaines ont comparé l'utilisation de l'association tramadol/acétaminophène à l'association codéine/acétaminophène (Empracet^{MD}) dans le traitement de la douleur aiguë et chronique. Ces deux médicaments se sont avérés aussi efficaces l'un que l'autre pour le soulagement de la douleur, mais avec un profil d'effets secondaires statistiquement plus élevé pour l'association codéine/acétaminophène en ce qui a trait à la constipation et à la somnolence^{4,5}. De plus, une étude randomisée et à double insu a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'association tramadol/acétaminophène au placebo dans le soulagement des douleurs neuropathiques diabétiques modérées à sévères sur une période de 66 jours. Cette étude a permis de démontrer une diminution significative de la douleur par l'association tramadol/acétaminophène comparativement au placebo, selon une échelle analogue visuelle⁶. Une étude randomisée, à double-aveugle et avec groupes parallèles effectuée sur une période de douze semaines, a comparé l'efficacité et l'innocuité du tramadol à libération prolongée au placebo sur des patients atteints de douleurs liées à l'arthrose d'intensité modérée à sévère. L'étude a démontré que le tramadol à libération prolongée est statistiquement plus efficace que le placebo pour soulager la douleur liée à l'arthrose⁷.

Quelle est la place du tramadol dans la prise en charge de la douleur ?

L'échelle d'analgésie de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande une approche par paliers pour le contrôle de la douleur aiguë. Les lignes directrices situent l'association tramadol/acétaminophène au palier 2 (EVA > 4-6/10). Ce palier implique l'utilisation d'un agoniste opioïde modéré pour le soulagement de la douleur

Marie Botrus, B.Pharm., est candidate à la maîtrise ès sciences en pratique pharmaceutique, option établissement de santé à l'Hôpital général juif de Montréal

Révisseur : Annie Lizotte, pharmacienne à la Cité de la santé

modérée à sévère si l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas suffisants^{1,8}.

Pour le soulagement de la douleur chronique, l'OMS propose l'utilisation des analgésiques non opioïdes en premier lieu. Elle considère ensuite l'usage du tramadol approprié pour les patients souffrant de douleur chronique, qui ne sont pas soulagés par les analgésiques non opioïdes. Ainsi, le tramaol à libération contrôlée est une option intéressante pour le contrôle de la douleur chronique par sa prise unique quotidienne. Enfin, les lignes directrices consensuelles canadiennes pour le traitement de la douleur neuropathique chronique placent le tramadol en troisième ligne pour le soulagement des douleurs modérées à sévères^{9,10}.

Existe-t-il des équivalences entre les doses de tramadol et d'opiacés ?

Le tramadol a une puissance analgésique de cinq à dix fois inférieure à la morphine, mais similaire à celle de la codéine (six à dix fois moins puissante que la morphine)^{1,8}. Ainsi, nous pourrions considérer qu'un comprimé de tramadol/acétaminophène serait plus ou moins équivalent à un comprimé de codéine 30 mg/ acétaminophène 300 mg. Les études sur l'association tramadol/ acétaminophène ont montré que cette équivalence théorique s'applique aussi en pratique.

Un sevrage est-il nécessaire au moment de l'arrêt du traitement ?

Un retrait abrupt du médicament peut occasionner des symptômes de retrait, tels que : anxiété, transpiration, insomnie, nausées, tremblements, diarrhées et piloérection.

minophène ou tramadol à libération prolongée, on recommande de cesser de façon graduelle la prise de ces médicaments afin d'éviter des symptômes de retrait. La littérature pharmacologique n'indique pas de procédure claire à suivre sur la durée du sevrage prévu^{1,2}.

Pour toute correspondance:

Marie Botrus

Département de pharmacie

Hôpital général juif de Montréal

3775, chemin Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1E2

Téléphone : 514340-8222

Télécopieur : 514340-8201

Courriel : marie.botrus@umontreal.ca

Références

1. Tscheng D. Tramacet (tramadol hydrochloride/ acetaminophen). Pharmacist's Letter/Prescriber's letter. 2005;21:210917.
2. Purdue Pharma Inc. Monographie du tramadol à libération contrôlée (Zytram XL). Pickering, Ontario. 2006.
3. Sidhu S. New formulation : Zytram XL (tramadol). Pharmacist's Letter/Prescriber's letter 2007;23:230217.
4. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Jim X, Rosenthal N. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg 2004;187:521-7.
5. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther 2001;23:1429-45.
6. Freeman R, Raskin P, Hewitt D, David J, Vorsanger GJ, Jordan D et coll. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. Curr Med Res Opin 2007;23:147-61.
7. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth S, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. J Pain Symptom Manage 2004;28:59-71.
8. Close BR. Tramadol : Does it have a role in emergency medicine? Emerg Med Australas 2005;17:73-83.
9. Hair PI, Curran MP, Keam SJ. Tramadol extended-release tablets. Drugs 2006;66:2017-7.
10. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ et coll. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - Consensus statement and guidelines from Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007;12:13-21.