

La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse
et le soutien du Laboratoire 

Comité Scientifique du Service ICAR

Y. Berland & P. Brunet, Marseille
Gilbert Deray, Paris
M. Laville & J-P. Fauvel, Lyon

Coordonnateur National du Service ICAR

V. Launay-Vacher, Paris

Equipe du Service ICAR

S. Amet, Paris
N. Janus, Paris
E. Ledneva, Paris

Tramadol + Paracétamol, une alternative au dextropropoxyphène : Maniement chez le patient insuffisant rénal

Le Comité des médicaments à usage humain de l'EMA (Agence européenne d'évaluation des médicaments) a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène (DXP). Cet avis, s'il est confirmé par la Commission européenne, conduira au retrait du marché de toutes les spécialités contenant du DXP. Ce retrait sera progressif pour permettre aux pays concernés de prendre les dispositions nécessaires à sa mise en œuvre dans de bonnes conditions.

Une des alternatives aux médicaments contenant du DXP est une association de tramadol et de paracétamol (Iprim®, Sanofi-Aventis ; Zaldiar®, Grünenthal). Qu'en est-il de son maniement chez le patient insuffisant rénal ?

PARACÉTAMOL. Le paracétamol est métabolisé dans le foie par glucuro- et sulfoconjugaison en deux métabolites inactifs. Une voie mineure du métabolisme implique le cytochrome P450 hépatique et donne naissance à un métabolite actif et toxique, la N-acétylbenzoquinone, qui dans les conditions normales d'utilisation est rapidement transformée en dérivés inactifs et non toxiques (cystéine et acide mercaptopurique). L'excrétion du médicament s'effectue de façon significative par voie urinaire (90%) principalement sous forme de métabolites (85%) et sous forme inchangée (5%) (1). La posologie usuelle chez le sujet ayant une fonction rénale normale et un poids corporel > 50 kg est de 500 à 1000 mg per os en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre deux administrations et sans dépasser la posologie maximale journalière de 4 g.

Chez le patient insuffisant rénal, les métabolites du paracétamol risquent de s'accumuler du fait de la diminution de leur élimination urinaire. L'hypothèse que ces métabolites seraient à même de subir de nouvelles biotransformations lorsqu'ils s'accumulent et donc de générer ainsi de nouvelles molécules de la forme active a été formulée mais n'a été à ce jour ni confirmée ni infirmée. Il est toutefois recommandé d'adapter la posologie du paracétamol chez le patient insuffisant rénal.

En effet, chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 50 ml/min, il est conseillé d'administrer le paracétamol à la dose usuelle mais en réduisant le nombre d'administrations quotidiennes, soit 500 à 1000 mg toutes les 6 heures, ou bien toutes les 8 heures chez le patient dont la clairance de la créatinine est inférieure de 15 ml/min et/ou hémodialysé (2,3).

TRAMADOL. Le tramadol est principalement métabolisé dans le foie par le cytochrome P450 en composés O-déméthyltramadol, actif et N-déméthyltramadol, peu actif, qui sont ensuite conjugués à l'acide glucuronique. La molécule mère et ses métabolites sont majoritairement éliminés par le rein (90 %) (4). L'excrétion s'effectue à 30 % sous forme inchangée et à 60 % sous forme de métabolites.

Une adaptation de la posologie est donc théoriquement nécessaire chez le patient insuffisant rénal. La posologie usuelle du tramadol chez le sujet ayant une fonction rénale normale est de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures par voie orale, sans dépasser la dose de 400 mg/24 heures.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du tramadol chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min quelle que soit de la voie d'administration (3). Cependant, chez le patient dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 60 ml/min, il est recommandé d'administrer la forme à libération immédiate à la dose initiale de 50 à 200 mg/jour per os (3). Cette posologie sera éventuellement augmentée par la suite en fonction de l'efficacité et de la tolérance cliniques sous la surveillance étroite de l'apparition des effets indésirables.

Par ailleurs, dans une étude de la pharmacocinétique du tramadol portant sur un patient hémodialysé, les auteurs recommandent chez le patient hémodialysé d'administrer la forme à libération immédiate du tramadol à la dose initiale de 50 mg toutes les 12 heures par voie orale (5).

TRAMADOL + PARACETAMOL. Un comprimé d'Iprim® et de Zaldiar® contient 325 mg de paracétamol et 37,5 mg de tramadol. Chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min, ces formes pharmaceutiques peuvent être administrées à la dose usuelle (2 à 8 comprimés/jour).

Chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 60 ml/min, il est recommandé de ne pas dépasser la posologie maximale de 5 comprimés par jour.

Chez le patient dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min et/ou hémodialysé, la posologie ne doit pas dépasser 3 comprimés par jour (3). Le tramadol et le paracétamol sont dialysables en hémodialyse (3,6). Par conséquent, chez le patient hémodialysé, cette association sera administrée après la séance, les jours d'hémodialyse.

Tableau. Adaptation posologique des médicaments associant le tramadol et le paracétamol chez le patient insuffisant rénal.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie
90-60	Usuelle
60-30	Ne pas dépasser 5 comprimés/jour
30-15	Ne pas dépasser 5 comprimés/jour
<15 et Hémodialyse	Ne pas dépasser 3 comprimés/jour

Le 30 Juin 2009

EL

Références : (1) Davis M *et al.* J Int Med Res 1976; 4(suppl 4): 40-45. (2) Aronoff GR *et al.* Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults and children. Fifth Edition, American College of Physicians, Philadelphia, 2007. (3) Karie S *et al.* GPR Antalgiques & Anti-inflammatoires, 2e édition. Méditations International, Paris, 2007-2008. (4) Lintz W *et al.* Arzneimittelforschung 1981; 31(11): 1932-43. (5) Izzedine H *et al.* Nephron 2002; 92: 755-6. (6) Oie S *et al.* Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 680-686.

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.aphp.fr.

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.