



Sybil Skinner Robertson

« Tramadol chez les patients âgés : Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les sujets sains jeunes et âgés»

**Vendredi, 28 avril 2017
À 10h00 – Salle S1-125
Pavillon Jean-Coutu**

Jury de thèse

Président-rapporteur : Daniel Lévesque

Directrice : France Varin

Codirecteur : Mohamad Samer Mouksassi

Membre du jury : Pierre Beaulieu

Examinateuse externe : Chantale Simard

Représentant de la doyenne de la FESP : Jacques Bélair

Résumé

Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques obtenues chez les patients du troisième âge après l'administration d'analgésiques sont rares, et tout particulièrement les personnes âgées de plus de 75 ans. Le tramadol est un opioïde de faible puissance indiqué pour le soulagement de la douleur. Toutefois, il est actuellement prescrit avec prudence chez les personnes âgées, en raison de réticences concernant sa sécurité. Le tramadol et tout particulièrement son métabolite actif, l'énanthiomère (+)-O-desmethyltramadol (ODM), agissent en se liant aux récepteurs opiacés. Toutefois, le tramadol également inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. L'objectif de cette thèse est de comparer la pharmacocinétique du tramadol et de l'ODM, ainsi que la relation concentration/effet de ce dernier chez les sujets sains jeunes ou âgés de plus de 75 ans afin de déterminer s'il existe des différences reliées à l'âge.

Nous avons conduit une étude clinique à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et comportant deux périodes en chassé-croisé. Treize sujets âgés de plus de 75 ans ayant une insuffisance rénale légère et 16 sujets âgés entre 18 et 40 ans ont été recrutés. Des échantillons de sang et d'urine ont été recueillis pendant 48 heures. Un modèle expérimental de douleur à base de stimulation électrique a été employé pour évaluer le seuil de tolérance à la douleur (PTT) et ce, à des fréquences de 250 et 5 Hertz sur une période de 30 heures post-dose.

Une analyse pharmacocinétique noncompartimentale des concentrations plasmatiques et urinaires des énanthiomères du tramadol et de l'ODM a démontré que l'exposition générale au tramadol chez les sujets âgés est semblable à celle des jeunes. Cependant, une augmentation de 50% de la demi-vie d'élimination du tramadol a été observée chez les personnes âgées. Les différences les plus notables se situent au niveau de l'ODM dont la clairance rénale et la clairance corporelle totale sont de beaucoup plus lentes chez les sujets âgés. L'analyse populationnelle a confirmé ces observations et identifié qu'une distribution supérieure du tramadol était responsable de la prolongation de la demi-vie chez les sujets âgés.

Par la suite, nous avons analysé les données pharmacodynamiques sous les périodes placebo et tramadol afin de sélectionner le stimulus électrique (5 Hz ou 250 Hz) le plus sensible pour détecter un changement au niveau du seuil de tolérance à la douleur. Chez les personnes âgées, la valeur maximale du seuil était de 30% supérieure sous tramadol comparativement au placebo et ce, tant à 5 Hz que 250 Hz; toutefois, la réponse était plus variable pour la dernière fréquence. La tolérance à la douleur, telle que mesurée par la surface sous la courbe de l'effet en fonction du temps, était de 160% plus élevée chez les personnes âgées pendant le traitement actif comparativement au placebo; toutefois, une analyse plus poussée a révélé qu'il n'y a aucune différence significative chez les plus jeunes. Nous avons émis l'hypothèse que cette différence pouvait résulter d'une plus grande exposition des sujets âgés à l'ODM.

Finalement, nous avons conduit une analyse populationnelle pour explorer tout effet de l'âge sur la relation concentration/effet de l'ODM. Les sujets âgés n'ont pas démontré une sensibilité accrue à l'ODM. Toutefois, l'effet maximal possiblement relié au traitement s'est avéré de 22% supérieur chez eux; ce qui pourrait s'expliquer par une exposition plus élevée au métabolite actif, confirmant ainsi son mécanisme d'action opioïde.

En conclusion, nos analyses démontrent que les changements reliés au vieillissement résultent en un accroissement de l'exposition à l'ODM, et pourraient expliquer l'augmentation des effets secondaires rapportés à doses équivalentes chez les patients âgés. Ceci est d'autant plus de pertinence clinique que l'efficacité et les effets secondaires du tramadol découlant de sa nature opiacée, notamment la sédation, sont principalement reliés à l'ODM.

Mots-clés : Tramadol, O-desmethyltramadol, énanthiomère, analyse non compartimentale, analyse populationnel pharmacocinétique, analyse populationnelle pharmacodynamique, PK/PD, seuil de tolérance de douleur, personnes âgées, gériatrie, douleur

Publications durant le doctorat

Skinner-Robertson S, Fradette C, Bouchard S, Mouksassi M-S, Varin F. Pharmacokinetics of Tramadol and O-Desmethyltramadol enantiomers following Administration of Extended-Release Tablets to Elderly and Young Subjects. *Drugs and Aging*, 32: 1029-1043, 2015.

Skinner-Robertson S, Mouksassi, M.S., Varin, F. Evaluation of an experimental pain model by noncompartmental analysis. En préparation pour: *Pain Physician*.

Skinner-Robertson S, Mouksassi, M.S., Varin, F. Population PK/PD modeling of O-desmethyltramadol in young and elderly healthy volunteers. En préparation pour: *Drugs and Aging*.