

# Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

FORMATION CONTINUE 2009-2010

JEUDI 3 DÉCEMBRE 2009

SÉANCES FACULTATIVES DE L'APRÈS-MIDI

13h30

15h30



Monsieur Robert Thiffault  
Pharmacien  
CHUS - site Fleurimont

## Approches pharmacologiques novatrices

Robert Thiffault  
Pharmacien, CHUS

### Plan de la présentation

- La voie topique
  - Introduction (cas patients)
  - Les principaux agents topiques utilisés
    - Les opioïdes
    - Les AINS
    - Les anesthésiques locaux
    - Les antagonistes du récepteur NMDA
    - Les antidépresseurs
    - Les agonistes  $\alpha$ -adrénergiques
    - La nitroglycérine
  - Les autres agents
- Les voies d'administration novatrices

### Introduction (Patient #1)

- Premier patient au CHUS (fin des années 90)
  - Pt MVAS +++ (60 ans)
  - Plaies aux 2 jambes (cheville ad mi-jambe)
  - Douleur noceptive + neuropathique
  - Rx Duragésic 200 mcg/heure
  - Traitement essayé Morphine dans gel IntraSite
  - Modalités utilisées
    - Morphine liquide 20 mg/ml
    - Morphine liquide 10 mg/ml
  - Résultats...

## Cas-patient #2

- Pte de 55 ans
- Aucun ATCD particulier (Vs analgésique)
- Douleur suite à un ancien accident de « tennis » il y a plusieurs années (~ 15 ans)
  - Fx poignet G (immobilisation de qq semaines)
  - La pte ne peut plus jouer au tennis
  - Le poignet G a souvent été « accroché »
  - La douleur...
    - Douleur presque constante qui est très localisée
    - La température est un facteur...
    - Il y a parfois des chocs électriques...

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Cas-patient #2 (suite)

### ○ Médication utilisée dans le passé

- Opiacé à faible dose
  - Courte action et formulation LA
  - Effets secondaires +++
    - Concentration
    - Mémoire affectée +++
    - « le moral » n'est pas bon
- Neurontin
  - Peu efficace
  - Effets secondaires +++
    - Somnolence
    - Vertige

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Cas-patient (#3)

- Pt de 35 ans
- Cadre dans les télécom...
- Doit voyager +++
- Réunions + décisions (JET SET)
- ATCD aucun sauf
  - Accident de travail (étudiant)
  - Déversement (acide) sur cuisse G
- Douleur intermittente (qq fois par semaine)
  - Douleur localisée (5-10 cm<sup>2</sup>)
  - Brûlure
  - Peu soulagé par acétaminophène + AINS

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

La place des agents  
topiques... (référence...  
Guide de soins palliatifs)

---

---

---

---

---

---

---

Algorithme proposé (Pain 12/2005)

---

- o Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. [Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal](#). Figure 2 : Treatment algorithm. Pain 2005 ; 118 (3) : 289-305
  
- o <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03043959>

---

---

---

---

---

---

---

### Algorithme de traitement de la douleur neuropathique

**1<sup>re</sup> ligne**

Prégabaline  
Gabapentine

Antidépresseurs tricycliques (ADT) ou tétracycliques\*

Anesthésique local

**2<sup>e</sup> ligne**

IRSNo

Cannabinoïdes

**3<sup>e</sup> ligne**

ISRS

Autre antidépresseur

Autres anticonvulsivants

**4<sup>e</sup> ligne**

Méthadone  
Kétamine  
Mexilétine  
Baclofène  
Clonidine  
Clonazépam

---

**À déconseiller**

Mépéridine  
Phénytoïne

↑          ↑          ↑          ↑

Opioides et tramadol

***Pour les opioides et tramadol:***

Utiliser les courtes actions en 1<sup>re</sup> ligne en association avec les autres agents de 1<sup>re</sup> ligne en présence des situations suivantes :

- soulagement rapide pendant la titration des agents de 1<sup>re</sup> ligne (jusqu'à la posologie efficace);
- épisodes d'exacerbation grave de la douleur / douleur neuropathique aiguë / douleur neuropathique liée au cancer.

Utiliser en 2<sup>e</sup> ligne en monothérapie ou en association (lorsqu'une utilisation à long terme est envisagée, favoriser l'administration d'agents à longue durée d'action).

$\alpha, \beta, \chi$

[Retour à la table des matières](#)

Boulanger A et al. L'actualité médicale 2008; 8(12)25-30.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Un message en débutant...

- Nous sommes loin de l'EBM... très loin mais...
- Distinguons entre préparations topiques et transdermiques...
- Nouveau chapitre dans la nouvelle édition du guide de soins palliatifs

---

---

---

---

---

---

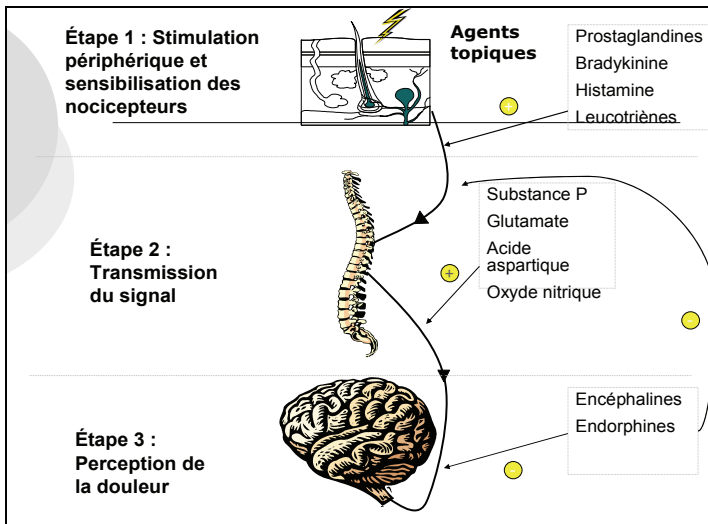
---

---

---

---

---



## Les opioïdes topiques

### Opioïdes administrés par voie topique

- Récepteurs opioïdes périphériques
  - Présents en petite quantité (situation normale)
    - Neurones avec une petite couche/sans myéline
  - Induction de l'inflammation
    - Stimulus mécanique, thermique, chimique causant des dommages tissulaires
    - Substances endogènes: histamine, bradykinine, sérotonine, PG, leucotriènes, cytokines, substance P etc...
- Activation des récepteurs présents
- Synthèse des récepteurs et migration...

### Opioïdes administrés par voie topique

- Types de plaies rencontrées
  - Diabétique
  - Problèmes « vasculaires » périphériques
  - Lésions « Kaposi
  - Mélanomes et autres cancer cutanés
  - Plaies de pression
  - Plaies douloureuses a/n de la bouche ...
    - Néo ORL avec douleur localisée au niveau de plaies situées dans la bouche

---

---

---

---

---

---

---

---

### Formes pharmaceutiques Morphine topique

- Morphine 0.1% - 0.15% ad 1% ???(w/w) préparée dans le gel intra Site
- Préparation dans « gel » (K-Y)
- Préparation « liquide » (vaporisation) 10 mg/ml dans eau stérile
- Sirop 1 mg/ml à utiliser a/n de la bouche
- Coût de la préparation: très variable selon la formulation et les ingrédients
- Préparation ophtalmique ??? 100 mg de morphine HP Sandoz (pH adéquat et isotonique) ajouté à 13 ml de larme artificielle...

---

---

---

---

---

---

---

---

### Opioïdes administrés par voie topique

- Utilité clinique
  - Débridement de plaie (lorsque douloureux)
    - Vaporiser ou gicler la morphine 15-30 minutes avant le débridement
    - Effectuer le débridement selon la technique habituelle
    - Vaporisez, gicler ou appliquer le gel de morphine avant de refaire le pansement

---

---

---

---

---

---

---

---

**Opioides administrés par voie topique**

---

○ **Utilité clinique (suite)**

- Douleur chronique
  - Présence de plaie inflammatoire...
  - Efficacité ??? Si aucune plaie
- Douleur post-opératoire
  - Plaie chirurgicale présente depuis???
  - Considérer le type de chirurgie
    - Chx orthopédique
      - Douleur a/n de plaie Vs douleur profonde...
    - Chx plastie

---

---

---

---

---

---

---

---

**Opioides administrés par voie topique**

---

○ **Limitation**

- Plaies suintantes
  - Les nombreuses sécrétions produites par la plaie rendent le traitement moins efficace car une partie de la médication est soit diluée ou perdue lors de l'application

---

---

---

---

---

---

---

---

**Opioides administrés par voie topique**

---

○ **Limitation (suite)**

- Formation d'un épithélium au niveau de la plaie
  - La guérison de la plaie implique la formation d'un épithélium qui formera une barrière entre l'opiacé et la muqueuse ce qui réduira de beaucoup l'efficacité de l'opioïde
- Utilisation d'opioïde plus lipophile ??? (Fentanyl, Sufentanyl)

---

---

---

---

---

---

---

---



**Opioïdes administrés par voie topique**

---

- DOSE D'ESSAI
  - Morphine 10 mg/ml (injectable)
  - Seringue de 3 ml + aiguille de 25 ou 27G
    - Permet d'irriguer la plaie avec un jet fin
    - Une pression trop forte peut provoquer de la douleur lors de l'application
  - Vaporiser ou gicler à raison de 0.5 ml à 1 ml par 100 cm<sup>2</sup> de plaie
  - Sensation initiale possible d'une légère brûlure puis début de l'effet analgésique en quelques minutes

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Opioïdes administrés par voie topique**

---

- Lorsque la dose d'essai a été efficace...
  - Répéter l'administration de 1 à 3 fois par jour
    - Solution de morphine 10mg/ml + seringue
    - Gel ou crème de morphine à une concentration de 0.1 à 0.15% (poudre de morphine disponible)
    - Vaporisateur contenant une solution de morphine de 10 mg/ml préparée dans de l'eau stérile
      - Ex: Préparation d'une solution de 100 ml (10 mg/ml de morphine)
        - Prélever 20 ml d'une solution de morphine 50 mg/ml
        - Ajouter 80 ml d'eau stérile
        - Mettre la solution dans une bouteille munie d'un atomiseur
        - Bouteille à conserver au réfrigérateur
        - Date de péremption de 2 semaines (aucun agent de préservation)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



---

**Les anti-inflammatoires (AINS)**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les anti-inflammatoires

### o Particularités

- Biodisponibilité des formulations topiques (vaporisateur, gel timbres): 5-15%...
- Concentration dans le derme + muscle: ~ identique à celle des préparations systémiques

### o Études dans ostéoarthrite + PAR

- Efficacité modeste: 18-92%
- Raisons...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les anti-inflammatoires

### o Les effets secondaires les plus fréquents...

- Rash
- Prurit

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les anti-inflammatoires

### o Liste partielle des agents

- Diclofénac 1.5-5%
- Kétoprofène 2.5% ad ?
- Flurbiprofène
- Ibuprofène 5 à 10% (gel)
- Naproxène 5 à 10% (gel)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les anesthésiques locaux

### Les anesthésiques locaux

- Mécanisme d'action
  - Effet sur les canaux Na ce qui réduirait l'excitabilité neuronale
- Préparations commerciales nombreuses
  - Préparation de Marcaïne 0.1%
  - Préparations de Xylocaïne
    - Gelée 2%, liquide (visqueuse 2%)
    - Crème, onguent à différente conc. ad 5%
    - Préparation stérile liquide 1 et 2%
    - Solution à 5% à partir de la poudre...
      - Application avec tige montée
    - Possibilité de préparer un vaporisateur permettant une analgésie...

### La lidocaïne

- Préparation de la crème à 10%
  - 10 G de lidocaïne poudre (laboratoire Gentès)
  - 90 G de glaxal base
  - Quelques ml de glycérine pour "mouiller" la lidocaïne

## La lidocaïne

- Préparation d'une solution pour usage orale et autre...
  - Poudre de xylo dissoute dans eau afin d'obtenir des concentrations qui ne sont pas disponibles...
    - Pt atteint de néo ORL qui vont en RôTx et qui ne peuvent utiliser la solution commerciale étant donné la viscosité...
    - Autres aspects à considérer ???

---

---

---

---

---

---

---

---

## La lidocaïne

- Contexte clinique d'utilisation
  - Douleur chronique bien localisée ~ nociceptive et douleur de type neuropathique
  - Aspect sécuritaire (lidocaïne 10% Vs 5%); l'absorption systémique doit être considéré dans certaines circonstances...
    - Application sur une surface de plus de 200cm<sup>2</sup>
    - Nombre d'application par jour
    - Utilisation de l'occlusion
    - Présence d'inflammation
    - Personnes âgées

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les antagonistes du récepteur NMDA

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Kétamine

- Mécanisme d'action (en tant que antagoniste du NMDA)
  - Plusieurs types de récepteurs au glutamate sont présents en périphérie et ceci contribue à la genèse du signal périphérique
  - Présence de ces récepteurs dans les axones non myélinisés et les axones « terminaux » situés au niveau de la peau.
  - Injection locale de NMDA a/n hanche, genou et intra plantaire (rat) = hyperalgie et allodynie...
  - Effets de la kétamine dépend de la concentration utilisée
  - Effets possibles: anesthésie locale, canaux calciques et certaines actions miment les effets des opiacés...

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Kétamine

- Posologie (suite)
  - Crème 1-2% 1 à 4 fois par jour avec ou sans occlusion
  - Gel de 5-10 mg/ml (1%)
  - Préparation de crèmes de 3-5 % ad 10% ???!!!

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Kétamine

- Contexte clinique d'utilisation
  - Douleur « chronique » (sans la présence de plaie ???)
  - Douleur chronique bien localisée ~ nociceptive et douleur de type neuropathique
  - Aspect sécuritaire: posologie topique Vs posologie utilisée par voie systémique...
  - Concentration sérique habituellement non décelable...

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Kétamine

### ○ Préparation de la crème à 2%

- 2 G de kétamine poudre (laboratoire Giroux)
- 98 G de glaxal base
- Quelques gouttes de glycérine pour "mouiller" la poudre de kétamine

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Kétamine + lidocaïne

### ○ Préparation de la crème à 10% Lidocaïne + kétamine 2% dans glaxal base

- Préparation de "base" afin de combiner 2 produits efficaces et peu dispendieux
- Possibilité d'une préparation Lido 5% + kétamine 5% si la surface d'application est plus importante...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les antidépresseurs

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les antidépresseurs

### o Mécanisme d'action

- Effets périphériques démontrés via le test à la formaline (amitriptyline, désipramine, nortriptyline, doxépine et fluoxétine)
- Amitriptyline: libération locale d'adénosine et activation du récepteur de l'adénosine A<sup>1</sup>. Le tout est antagonisé par un antagoniste du récepteur de l'adénosine...
- Autres effets systémiques applicables pour les effets locaux ??? : NA, 5HT, inhibition NMDA, nicotinique, histamine et inhibition des canaux ioniques.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les antidépresseurs

### o Mécanisme d'action (Suite)

- Combinaison de doxépine (3.3%) + Capsaïcine 0.025% (douleur chronique neuropathique stable): début d'action plus rapide (1 semaine) et diminution de l'inconfort (brûlure) lors de l'application de la crème...
- Début d'action sans combinaison: environ 2 semaines...
- Concentration sérique habituellement non décelable

### o Préparations

- Crèmes de 1-5% (à partir de la poudre)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les agonistes $\alpha$ -adrénergiques

---

---

---

---

---

---

---

---

## La clonidine

- Mécanisme d'action
  - Inhibition présynaptique de la libération de NA
  - Action analgésique intrinsèque démontrée lors d'injection intra articulaire lors de chirurgie arthroscopique du genou
  - Synergie démontrée lorsque la clonidine est associée à la bupivacaïne ou la morphine
- Posologie (crème ou gel)
  - 0.1-0.3% en application 2 à 4 fois par jour
- Effets secondaires
  - Absorption systémique possible : sédation, diminution de la tension artérielle?

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Nitroglycérine

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Nitroglycérine

- Mécanisme d'action
  - Systémique: effet vasodilatateur
  - Analgésique: ion nitrosium (NO+) pourrait diminuer l'activité NMDA
  - NTG ressemble à NO+
  - Effet analgésique topique: ???
- Posologie: ténésme
  - 0.1-1% ong ou crème

---

---

---

---

---

---

---

---



## La Nitroglycérine

- Aspects cliniques à considérer
  - Effets secondaires systémiques possibles
    - Céphalée
    - Hypotension
    - Tachycardie...
  - NTG ressemble à NO+
  - Effet analgésique topique: ???
- Potentiel clinique à explorer...
  - Douleur/inconforts chez les patients souffrant de Raynaud (NTG en prophylaxie)

---

---

---

---

---

---

---

---

## La Nitroglycérine

- Préparation
  - Dilution de l'onguent commercial à 2% avec de la vaseline afin d'obtenir la concentration désirée

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les autres agents

- Les Cannabinoïdes
- Le diltiazem 2% (fissures anales)
- Les analogues de l'Adénosine (à venir)
  - Adénosine et ses analogues
  - Inhibiteurs de l'adénosine kinase
- Les agonistes des récepteurs Cholinergiques (à venir ?)
  - Inhibiteur de la cholinestérase: Néostigmine
- Les agonistes du GABA
  - Muscimol
  - Baclofène 2%
  - Gabapentin 4-6 % (action périphérique serait différente lorsque la Gabapentine est administrée de façon systémique)
    - Topique = effet sur GABA « b »

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les autres agents (suite)

- Les Neuropeptides (subs. P) (à venir ?)
  - Orphanin FQ/nociceptive (OFQ/N)
- Les antagonistes des Médiateurs de l'inflammation (à venir ?)
  - Antagonistes des récepteurs prostanoïdes
  - Antagonistes de la bradykinine
    - Antagonistes B1 et B2 (administration topique à venir?? Effets secondaires systémiques à considérer)
  - Antagonistes des récepteurs de l'ATP
  - Antagonistes spécifiques des amines biogéniques: (5HT- Histamine et autres)
  - Antagonistes non peptidiques du facteur de croissance neuropathique (NGF)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Les agents topiques

- Combinaison d'agents...
  - Oui si des agents en monothérapie ont apporté un soulagement partiel
- Ne pas oublier...
  - Ajouter les agents topiques sans modifier la thérapie analgésique afin de bien les évaluer
  - S'ils sont efficaces...ne pas oublier de modifier la thérapie analgésique du patient en cas de besoin...

---

---

---

---

---

---

---

---

## La base des agents...

- Base Glaxal...coût ...Vs
- Base Diffusimax (gel olp)
  - OLP = organogel de lécithine pluronique
  - Micelles (ou liposomes) qui permet absorption transdermique
  - Base sans lanoline, hypoallergène
  - Problème de « moisissures » donc laver tous les ustensiles avec alcool avant...
  - Utiliser moins de 3 ml de solvant sinon...
  - Coût: 100g = \$18.00-20.00 ...

---

---

---

---

---

---

---

---

### Voies novatrices ???

- Justification
  - Obstruction GI
  - Dysphagie
- Voies disponibles (cf guide soins pall)
  - Intrarectal
  - Sublingual
  - Intracolostomie
  - Sous-cutanée

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anatomophysiologie

- Voie intrarectale
  - Surface de 200-400 cm<sup>2</sup> (Vs P intes. 2M)
  - 6 à 8 premiers cm: évite effet 1<sup>er</sup> passage ce qui peut aug. biodisponibilité)
  - Limitations: présence de selles/diarrhée
  - Formulations liquides aqueuses + alcooliques mieux absorbées...
  - Irritation locale possible donc voie de dépannage occasionnelle + court terme

---

---

---

---

---

---

---

---

### Voie intrarectale

- Quelques médicaments possibles...
  - Benzodiazépines: Lorazépam, clonazépam, Diazépam, Bromazépam
  - Opiacés: Méthadone, Morphine LA
  - Autres médicaments: Kétamine, Phénobarbital, Topiramate, Amitriptyline, Ondansétron suppo. maison
  - À Éviter: Gabapentine, Hydromorphone LA, Baclofène

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anatomophysiologie

- Voie bucco-gingivale et sublinguale
  - Absorption rapide...(surface ~ 200 cm<sup>2</sup>)
  - Évite le premier passage hépatique
  - Favorise abs de médicaments liposolubles et peu ionisés au pH de la bouche (pH 6 à 7)
  - Volume limité pour la voie sublinguale de 0.5 ml car si le volume est > 1ml une partie sera avalée...

---

---

---

---

---

---

---

---

### Voie sublinguale

- Facteurs limitatifs
  - Goût de la formulation
  - Volume à administrer
  - Mucosites: le muqueuse peut être altérée rendant cette voie inutilisable
  - Le patient ne doit pas avaler durant 1 ou 2 minutes si liquide ou plus longtemps si le médicament est sous forme solide
  - Salivation excessive peut nuire

---

---

---

---

---

---

---

---

### Voie sublinguale (suite)

- Conditions requises
  - Solutions concentrées de préférence et non sucrée (diminue les nausées)
  - Comprimés non enrobés
  - Humidifier avec quelques gouttes d'eau sous la langue si le patient a la bouche sèche
  - Comprimés: peut nécessiter plusieurs minutes pour absorption (éviter d'avalé si possible pour 5 - 10 minutes...)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Voie bucco-gingivale

- Principe d'utilisation de cette voie
  - Déposer un médicament dans l'espace (petite pochette) situé au niveau de la mandibule inférieure entre la muqueuse jugale et la gencive inférieure.
  - Utile pour les patients inconscients ou qui ont de la difficulté avec la voie sublinguale
  - Utile surtout pour le domicile

---

---

---

---

---

---

---

---

### Voie bucco-gingivale (suite)

- Particularités
  - La muqueuse doit être plutôt sèche pour les formes liquides
  - Les comprimés peuvent être écrasés et on ajoute quelques gouttes de liquide afin de former une pâte qui sera déposée à cet endroit
  - Il faut enlever délicatement les débris présents à l'aide d'une « toothette »
  - Le volume de médicament à déposer peut être plus élevé que celui par voie sublinguale

---

---

---

---

---

---

---

---

### Médicaments par voie s/l et b-ginv.

- Benzodiazépines
  - Alprazolam, Bromazépam, Clonazépam Rivotril): bonne liposolubilité pour s/l et b-ginv., Midazolam (Versed): biodisponibilité ~ 75%, goût amer (mais masqué si menthe poivrée) Le Versed peut être également giclé à l'intérieur de la joue...
- Opiacés
  - Fentanyl : début d'action aussi court que 5 minutes !!! Et durée d'action ad 2 heures si une partie est avalée
    - Intéressant pour ED ou opiacé prn...

---

---

---

---

---

---

---

---

**Médicaments par voie s/l et b-ginv.**

- Opiacés « en général » pour Morphine, Hydromorphone, Méthadone
  - Effets complémentaires entre la vitesse d'absorption de cette voie et la durée lorsqu'une partie de l'opiacé est avalé...
  - Goût amer et aussi sensation de brûlure (morphine>hydromorphone>fentanyl)
  - Sufentanyl: très concentré et mieux toléré pour l'aspect brûlure

---

---

---

---

---

---

---

---

**Médicaments par voie s/l et b-ginv.**

- Il reste beaucoup à découvrir de ces voies d'administration...
- Le principe « aider...ne pas nuire » s'applique bien dans ce contexte
- Plusieurs autres médicaments ont le profil pour cette voie d'administration...

---

---

---

---

---

---

---

---

**Conclusion**

---

---

---

---

---

---

---

---