

ANALGÉSIFIQUES TOPIQUES

Stéphanie Brochu

B. Pharm., Résidente en pharmacie

HSFA du CHUQ
25 avril 2008

- Littérature très pauvre
- Généralement peu utilisés
- On s'y intéresse de plus en plus dans certains milieux
- Alternatives ou adjuvants intéressants aux agents systémiques

Pourquoi les analgésiques topiques représentent-ils des choix intéressants ?

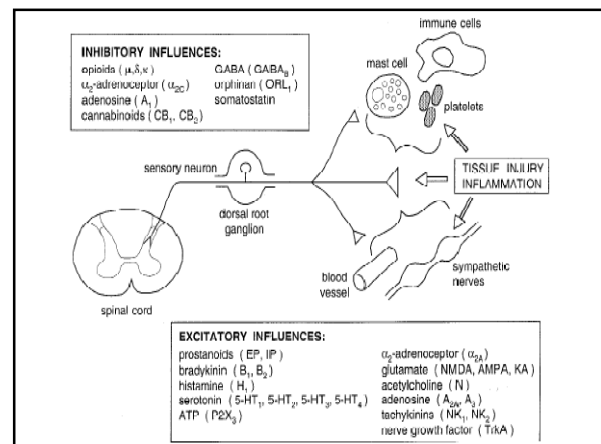
- Les douleurs inflammatoires et neuropathiques dépendent souvent :
 - stimulation périphérique
 - sensibilisation des nocicepteurs

Pourquoi les analgésiques topiques représentent-ils des choix intéressants ?

- Neurones sensitifs primaires afférents peuvent être activés par des médiateurs de l'inflammation :
 - Prostaglandines
 - Bradykinines
 - Histamine
 - Leucotriènes

Pourquoi les analgésiques topiques représentent-ils des choix intéressants ?

- Terminaisons nerveuses périphériques efférentes expriment plusieurs récepteurs pour des neurotransmetteurs inhibiteurs :
 - Opioïdes
 - Alpha-adrénergiques
 - Cholinergiques
 - Adénosine
 - Cannabinoïdes



Pourquoi les analgésiques topiques représentent-ils des choix intéressants ?

Comparativement aux agents systémiques:

- Concentration plus importante au site d'origine de la douleur
- Faible absorption systémique (1 à 10%)
- Potentiel d'effets indésirables moindre
- Potentiel d'interactions moindre
- Utilisation facile
- Ajustement (titration) généralement non nécessaire

Utilisation clinique

- Douleurs chroniques et aiguës
- Douleurs musculaires, neuropathiques, vasculaires et au niveau des plaies
- En adjuvant ou comme alternative à la voie systémique

PLAN

- Bases
- Opioides
- Lidocaïne
- Kétamine
- Amitriptyline
- Doxépine
- Clonidine
- Nitroglycérine
- Autres
- Combinaisons d'agents
- Recettes
- Coûts

BASES

- Base Glaxal^{MD}
 - Émulsion huile dans eau
 - Non occlusif, non émoullent
- Gel Intrasite^{MD}
 - Hydrogel
 - Absorbe le surplus d'exsudat et de fibrine
 - Procure un environnement humide
 - Stabilité \approx un mois à T° ambiante lorsqu'un Rx y est ajouté

BASES

- Base DiffusiMAX^{MD}
 - Organogel de lécithine pluronique
 - Micelles = absorption transdermique
 - Action périphérique locale, régionale et peut-être même plus que régionale...
 - Sans lanoline, hypoallergénique
 - 100g et 500g
 - \$\$\$

BASES

- Base DiffusiMAX^{MD}
 - Stabilité à T° ambiante : 12 mois non-ouvert, 6 mois après l'addition Rx
 - Se liquéfie si réfrigéré
 - Moisissures = laver tous ustensiles avec alcool
 - Durée de conservation maximale: 1 mois
 - Préparation: moins de 3 ml de solvant pour 50ml de gel et poudre = texture plus agréable
 - www.maximapharmaceuticals.com

BASES

- Choix de la base en fonction de:
 - Intégrité de la peau
 - Inflammation
 - Lésions
 - Surface d'application (cm²)
 - Endroit d'application
 - Diffusion à travers la peau: scrotum > mâchoire > cou, aisselle > front > cuir chevelu > abdomen > avant-bras > jambe > plante des pieds

OPIOÏDES TOPIQUES

- M. E.B., 75 ans
- Adénocarcinome de la prostate, métastases osseuses hanche g. et sacro-iliaques
- Plaie de pression au talon gauche
- À l'arrivée, soulagement avec ED
 - Duragesic 25mcg q3j
 - ED Dilaudid 0.5mg sc prn (prise de 3-4 ED/jour)

OPIOÏDES TOPIQUES

- Jour 4: ↑ de la dlr au talon, soulagée suite à 2 ED de Dilaudid
- Jour 6: Dlr au talon toujours présente malgré ED de Dilaudid, particulièrement aux Δ de pansement
 - Ajout de morphine 10mg/ml en vaporisation
 - 1 à 2 vaps sur la plaie aux Δ de pansement
- Bien soulagée, ne présente plus de dlr a/n plaie talon g. par la suite

OPIOÏDES TOPIQUES

- Récepteurs opioïdes périphériques (études chez animaux):
 - Récepteurs mu, delta et kappa sur terminaisons nerveuses périphériques
 - Non présents dans tissus sains
 - Inflammation = apparition des récepteurs dans les minutes et les heures suivantes
 - Inflammation = condition à l'efficacité des opioïdes topiques
 - Opioïdes = inhibition de la propagation du potentiel d'action

OPIOÏDES TOPIQUES

- Morphine topique : la plus utilisée et étudiée
- Seulement quelques études contenant entre 5 et 18 patients
- Utilisation : Ulcérations cancéreuses, plaies de pression, ulcérations diabétiques, ulcérations veineuses, artérielles ou mixtes
- Majorité des études = Résultats positifs

OPIOÏDES TOPIQUES

- Conditions nécessaires pour l'effet analgésique:
 - Plaie inflammatoire
 - Absence d'épithélium
 - Absence de tissu nécrotique
 - Présence depuis quelques jours???

OPIOÏDES TOPIQUES

- Formulations, doses utilisées dans les études
 - Dans gel Intrasite^{MD} : 0.1 à 0.15% ou 10mg morphine dans 8 à 15g
 - En vaporisation : solution 10mg/ml
 - En jet avec une seringue : solution 10mg/ml
- Dose efficace non connue, selon réponse obtenue par le patient
- Une même dose efficace peu importe la dose d'opioïdes systémiques reçue

OPIOÏDES TOPIQUES

- Début d'action
 - Effet se manifeste rapidement, en quelques mins
- Durée de l'effet
 - 7 à 24 hres
 - Durée d'action topique supérieure vs systémique
- Biodisponibilité
 - Variable (0 à 20%) mais faible
 - En fonction du patient et de l'étendue de la plaie

OPIOÏDES TOPIQUES

- Effets secondaires
 - N'affecte pas la guérison des plaies
 - Légère sensation de picotement et de brûlure initiale transitoire
 - Aucun effet secondaire systémique
- Tolérance
 - Possible mais habituellement aucune

OPIOÏDES TOPIQUES

- Dose d'essai
 - Morphine 10mg/ml (injectable)
 - Seringue de 3ml + aiguille de 25 ou 27G
 - Permet d'irriguer la plaie avec un jet fin
 - Pression trop forte peut provoquer de la dlr
 - Gicler à raison de 0.5 à 1ml par 100cm² de plaie
 - Sensation initiale possible d'une légère brûlure
 - Début d'action attendu en quelques mins
 - Vérifier l'effet une hre après l'administration
 - Idéalement, ne pas donner d'opioïdes systémiques pendant cette hre

OPIOÏDES TOPIQUES

- Mme G.R., 75 ans
- Carcinome épidermoïde pulmonaire, métastases osseuses, ganglionnaires hilaires, hépatiques et cérébrales
- Au cours de son séjour, développement d'une plaie de stade II à la région sacrée, non douloureuse

OPIOÏDES TOPIQUES

- Jour 3: Écoulement purulent nauséabond a/n de la plaie
 - Ajout de Nidagel sur la plaie aux Δ de pansement
- Jour 7: Plaie avec croûte jaune-brunâtre de 4cm x 2cm, nauséabonde ++, expulsion de liquide brunâtre avec débris fécaloïdes (fistule entéro-cutanée probable)
 - Poursuite avec Nidagel aux Δ de pansements

OPIOÏDES TOPIQUES

- Jour 8: Diminution de l'odeur avec le débridement et le Nidagel mais ↑ de la dlr aux Δ de pansement. Plaie réévaluée par md. Plaie de stade IV + présence de sécrétions purulentes
 - Δ pour morphine 0.1% dans Nidagel aux Δ de pansement
- Soulagement de la dlr et contrôle de l'odeur

OPIOÏDES TOPIQUES

- Utilité clinique
 - Débridement de plaie (lorsque douloureux)
 - Vaporiser ou gicler la morphine 15-30 mins avant le débridement
 - Effectuer le débridement selon la technique habituelle
 - Vaporiser, gicler ou appliquer le gel de morphine avant de refaire le pansement
 - Douleur chronique (plaie, ulcère)
 - Appliquer sur plaie ou ulcère non infecté, non nécrosé
 - Lors des soins de plaie ou de l'ulcère ad 2 à 3 fois par jour (ajuster selon degré de réponse obtenu et durée de l'effet)

OPIOÏDES TOPIQUES

- Limites
 - Plaies suintantes
 - Tx moins efficace car une partie de la morphine est diluée ou perdue
 - Formation d'épithélium (guérison)
 - Barrière entre l'opiacé et la muqueuse = réduction de l'efficacité

OPIOÏDES TOPIQUES

- À surveiller
 - Évolution de la plaie
 - Amélioration = ↓ possible de la dlr et donc de la dose nécessaire de morphine
 - Si patient reçoit analgésiques systémiques (opioïdes, coanalgésiques)
 - Possibilité de surdosage si soulagement

OPIOÏDES TOPIQUES

- Méthadone
 - Rapport de cas (4)
 - 100 mg de méthadone en poudre mélangée à 10g de poudre Stomahesive^{MD}
 - Dose de 25mg de méthadone par 15cm (225cm²) de plaie die, à l'aide d'une seringue de 60cc
 - Efficace +++ (2/4) et durée de l'effet supérieure à la morphine (24 hrs ou +)
 - Pas d'effet secondaire. N'empêche pas la guérison
 - Utilité:
 - plaie nécessitant un seul Δ de pansement par jour
 - plaie suintante
 - Attention, doit être prescrit par un prescripteur autorisé

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Lidocaïne = anesthésique local le plus utilisé
- Mécanisme d'action
 - Se lie aux canaux Na⁺ qui sont surexprimés lors de dommages nerveux
 - Supprime l'activité anormale, spontanée et ectopique qui peut initier et maintenir la dlr neuropathique

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Peu d'études
 - 2 vieilles études
 - Dailli et Adriani (1971)
 - Efficacité uniquement avec les [] élevées (5 à 10%) d'anesthésiques locaux
 - Russo et al. (1980)
 - Application topique de lidocaïne 4 % serait inefficace

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- 2 études non récentes (préparations à haute [] de lidocaïne)
 - 1. Rowbotham et al. 1989
 - Étude ouverte
 - 11 patients
 - Dirs post-herpétiques + allodynie
 - 1 application gel de lidocaïne 10%
 - Évaluation de l'efficacité q1h ad 4 hres post-application
 - Résultats :
 - ✦ ↓ douleur 1 hre post-application
 - ✦ Soulagement maximal 4 hres post-application ($p < 0.001$) (35,5 unités au temps 0 Vs 14,2 unités 4 hres post-application)
 - ✦ Taux sériques: $< 100\text{ng/ml}$ 1 à 3 heures post-application

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- 2. Rowbotham et al. 1995
 - Double aveugle
 - 39 patients
 - Dirs post-herpétiques + allodynie : nerf trijumeau ou thorax
 - Gel de lidocaïne 5%
 - Occlusion si dir au niveau du thorax
 - Évaluation de l'efficacité ad 8 hres ou 24 hres post-application

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Résultats
 - Trijumeau:
 - Soulagement débutant 30 mins post-application
 - Maximal à 4 hres
 - Maintenu ad 8 hres post-application ($p < 0.05$ vs placebo)
 - Thorax:
 - Soulagement débutant 30 mins post-application
 - Maximal 24 hres post-application ($p < 0.05$ vs placebo)
 - Diminution significative de l'allodynie ($p = 0,021$)
 - [sérique] $\geq 100\text{ng/ml}$ (Max: 290ng/ml) chez 8 pts/39
 - Pas différence significative si occlusion

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Plus récemment, quelques études ont démontré l'efficacité du timbre Lidoderm^{MD}
 - Timbre de lidocaïne 5%, 10cm x 14cm
 - Non disponible au Canada
 - Posologie: 1 à 3 timbres, 12h/24h
 - Efficacité démontrée dans plusieurs types de dir neuropathiques

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Dlrs post-herpétique
 - Galer BS et al. (2002)
 - Randomisée, double-insu
 - 96 patients
 - Timbre de lidocaïne 5%, 12 h/24h x 3 sems
 - Résultats
 - Différence statistiquement significative vs placebo sur échelle de DNE après 3 sems de tx ($p = 0.043$)

LIDOCAÏNE TOPIQUE

Neuropathie diabétique périphérique

- Barbano RL et al. (2004)
 - Étude ouverte
 - 56 patients
 - NDP de + de 3 mois
 - Dosage flexible (max 4 timbres et max 18h/24h) x 3 sems
 - Résultats
 - Différence statistiquement significative vs dlr de base après 3 sems de tx ($p < 0,01$)
 - ↓ dlr de base > 30% pour 70% des patients après 3 sems de tx
 - [plasmatiques] de 24,1ng/ml après une sem et 28,2ng/ml après 3 sems de tx

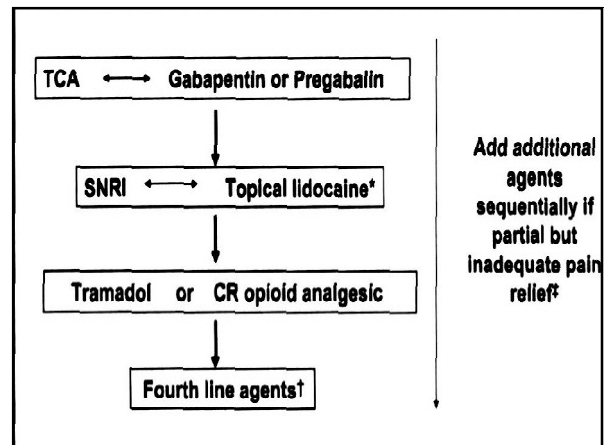
LIDOCAÏNE TOPIQUE

Syndrome de douleur neuropathique périphérique focale

- Meier T et al (2003)
 - Étude randomisée, double-insu
 - 40 patients
 - Timbre de lidocaïne 5% (max 4 timbres), 12 h/24h x 1 sem
 - Évaluation de l'efficacité q2h jour 1 puis die jours 2 à 7
 - Résultats
 - ↓ dlr 2 hres post-application et ad 7 jours ($p < 0.05$ vs placebo)
 - ↓ ≈ 20% vs DNE de base 2 hres post-application
 - NNT (pour ↓ 50% dlr après 7 jours de tx) = 4,4

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Étude de coût efficacité dans dlrs post-herpétiques (Dakin H et al. 2007)
 - Lidocaïne 5 % timbre vs gabapentin oral
 - Pts ne tolérant pas analgésiques standards ni les ADTs oraux
 - Après 6 mois de traitement, timbre supérieur
- Algorithme canadien 2007 pour le traitement de la douleur neuropathique
 - Lidocaïne topique 5% à 10% = deuxième ligne de traitement



LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Biodisponibilité
 - [plasmatiques] retrouvées sont < celles associées avec une interférence de l'activité cardiaque
 - Après 72 hres consécutives d'application de 4 timbres de lidocaïne 5% changés q12h = [plasmatique] de 225ng/ml
 - = [] 7x moins élevée que pour provoquer effet antiarythmiques (1500ng/ml) et 22x moins élevée que la [] où risque de toxicité est élevé (5000ng/ml)

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Effets indésirables
 - Généralement bien tolérée
 - Effets locaux
 - Rash localisés, irritation
 - Aucune effet systémique – À surveiller
- Début d'action
 - Amélioration de la douleur en 30 mins
- Durée d'action
 - 4 à 8 hres
 - Selon d'autres sources, pourrait être efficace ad 10 à 12 hres
 - Donc posologie, bid à qid

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Formulations
 - Lidoderm^{MD} non disponible au Canada
 - EMLA^{MD} (lidocaïne 2.5%, prilocaïne 2.5%)
 - Peu étudiée en DNE
 - Prilocaïne produit des métabolites actifs responsables de réactions de méthémoglobinémie
 - \$\$\$
 - Idéalement, à éviter
 - Maxilène^{MD} (lidocaïne 4% ou 5%)
 - \$\$\$
 - Voir recettes

LIDOCAÏNE TOPIQUE

- Utilité clinique
 - Douleur chronique neuropathique bien localisée
 - Douleur post-herpétique
 - Efficace particulièrement si présence
 - Allodynie
 - Hyperalgésie
- Précautions p/r à l'absorption systémique
 - Grande surface d'application
 - Nombre d'application par jour
 - Occlusion
 - Inflammation
 - Personnes âgées

KÉTAMINE TOPIQUE

- Mme M.P., 65 ans
- Cancer côlon métastatique (foie, poumon)
- DNE rebelle a/n pieds causée par chimioth (oxaliplatine)
- Rx tentés pour contrôle de la dlr avant l'arrivée: Cesamet, Tegretol, Decadron, Neurontin, Tambocor, kétamine p.o. -> tous cessés pour E.I.
- À l'arrivée, soulagement partiel mais acceptable
 - Méthadone 10mg hs + 5mg q4h prn (prn non pris)
 - Morphine 2.5mg prn (non pris)

KÉTAMINE TOPIQUE

- Jour 9: Toujours présence de dlr qui s'intensifie durant la journée, pieds deviennent froids
 - Ajout crème kétamine 1% bid
 - Aide peu mais patiente refuse d'augmenter à qid
- Jour 22: Dlr persiste toujours, patiente ne prend pas ED de méthadone
 - ↑ Méthadone 10mg bid
 - ↑ Crème kétamine 1% qid
- Jour 23: Patiente somnolente +++
 - ↓ Méthadone 5mg am + 10mg hs
 - Crème kétamine idem

KÉTAMINE TOPIQUE

- Jour 26: Soulagement partiel avec la crème de kétamine
 - ↑ Crème kétamine 2% qid
- Jour 30: Soulagement ↑ mais toujours partiel avec la crème de kétamine 2% et impossible d'en appliquer qid car patiente dort +++
 - ↑ Crème kétamine 4% tid
- Patiente décède 8 jours plus tard avec soulagement dlr au pied pratiquement complet

KÉTAMINE TOPIQUE

- Mécanisme d'action
 - Présence de récepteurs NMDA au niveau des nerfs périphériques
 - Action au niveau des récepteurs opioïdes, NMDA et des canaux Na⁺/K⁺ tous présents au niveau périphérique
- Quelques études, majoritairement rapports de cas avec petit nombre de patients

KÉTAMINE TOPIQUE

- Étude de Crowley (1998)
 - Rapports de cas
 - 5 patients
 - Dystrophies sympathiques réflexes + allodynie et hyperalgésie
 - Kétamine dans gel OLP concentré de 1 à 15% (10 à 150mg/ml)
 - Doses appliquées entre 10 et 700mg
 - Résultats
 - ↓ de 65% à 100% de la DNE de base chez tous les patients
 - Délai d'action de 5 à 15 minutes
 - Aucun effet indésirable rapporté

KÉTAMINE TOPIQUE

- Étude de Gammaitoni (2000)
 - Rapport de cas
 - 5 patients
 - DNE
 - 3 dystrophies sympathiques réflexes
 - 1 douleur post-herpétique
 - 1 syndrome post-laminectomie
 - Gel de kétamine 1% (10mg/ml)
 - Dose de 10 à 20mg

KÉTAMINE TOPIQUE

- Résultats
 - 3 pts / 5 de soulagés
 - ↓ 53% à 63% de la DNE de base
 - Sensation de chaleur 10 mins post-application
 - Délai d'action de 30 à 40 mins
 - Durée d'action de 2,5 hres
 - Aucun effet indésirable sauf légère sédation

KÉTAMINE TOPIQUE

- Étude de Lynch (2005)
 - Randomisée, double-insu
 - 92 patients
 - Néuralgie post-herpétique, NPD ou de DNE post-chirurgicale ou post-traumatique + allodynie ou hyperalgésie
 - Amitriptyline 2% vs kétamine 1% vs combinaison des 2 agents vs base hydratante seule x 3 sems
 - Posologie: 4 ml (40mg) tid

KÉTAMINE TOPIQUE

- Résultats à 3 sems
 - ↓ 1.1 à 1.5 U / 11 pour tous les groupes, pas différence significative
 - ↓ allodynie et hyperalgésie pour tous des groupes, pas de différence significative
 - [kétamine] < 30ng/ml chez 3 pts
 - Effets indésirables mineurs avec la kétamine (irritation de la peau, sédation, sensation de brûlure, œdème)

KÉTAMINE TOPIQUE

- Étude de Pöyhä (2006)
 - Étude randomisée, à double-insu
 - 9 volontaires sains
 - Injection intradermique de 250µg de capsaïcine au bras
 - 1 ml gel de kétamine 50mg/ml (5%), 10 mins avant l'injection
 - Résultats
 - Aucun effet sur la sensation de brûlure
 - Intensité et sensation désagréable de l'hyperalgésie ↓ significativement (p < 0.05)

KÉTAMINE TOPIQUE

- Biodisponibilité
 - Très faible absorption systémique
 - Sécuritaire doses topiques < doses systémiques
 - Pas de risque de dissociation, d'hallucination, de délirium...
- Effets indésirables
 - Locaux
 - Irritation
 - Sensation de brûlure
 - Systémique
 - Sédation

KÉTAMINE TOPIQUE

- Efficacité
 - Plusieurs études rapportent l'efficacité de la kétamine topique dans le soulagement de DNE
 - Seule étude randomisée et à double-insu démontre l'inefficacité de la kétamine topique, mais utilisation d'une concentration de 1%...
 - Dépend donc beaucoup de la [] utilisée + endroit d'application (Diffusion à travers la peau: scrotum > mâchoire > cou, aisselle > front > cuir chevelu > abdomen > avant-bras > jambe > palme des pieds)

KÉTAMINE-LIDOCAÏNE TOPIQUES

- Dans quelques centres (HSFA, HDQ, MMS, CHUS) combinaison lidocaïne + kétamine utilisée dans quelques cas de DNE
 - Généralement efficace
 - Pas d'effets systémiques
- À HSFA, utilisation dans la douleur vasculaire localisée
 - Lidocaïne 10% + kétamine 4% dans la base Glaxal^{MD} qid
 - Majorité des patients = ↓ importante de la dlr
 - Dans quelques cas, doses d'analgésiques systémiques ont pu être ↓
 - Pas d'effets indésirables rencontrés

KÉTAMINE TOPIQUE

- Utilité clinique
 - DNE chroniques
 - Douleurs vasculaires chroniques
 - Douleur bien localisée, petite surface
 - Selon certains pharmaciens, 1^{er} choix de tx topique dans les DNE réfractaires (aspect sécuritaire)
 - [] la plus utilisée est de 4 à 5%
 - choix de la base = influence importante sur la [] à utiliser et l'effet
 - Endroit d'application

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

- Mécanisme d'action
 - Plusieurs mécanismes
 - Agonistes des récepteurs périphériques A1 de l'adénosine
 - Augmenteraient la disponibilité de l'adénosine périphérique
 - Inhibition du recaptage de la 5-HT et de la NE
 - Blocage de canaux NA^+ et Ca^{2+}
 - Blocage des récepteurs NMDA
 - Amènent une inhibition des voies afférentes de la dlr

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

- Amitriptyline et Doxépine
- Études effectuées chez des pts souffrant de DNE chronique

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

Amitriptyline

- Étude de Gerner (2003)
 - Randomisée, à double-insu
 - 14 volontaires sains
 - Amitriptyline 0.3%, 1.5% et 3.1% en timbre x 1 hre vs placebo
 - Après 1 hre, timbre retiré et aiguille 16G pour quantifier la dlr q1h

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

– Résultats

- Amitriptyline 1.5 et 3.1% plus efficace que placebo et amitriptyline 0.3% ($p < 0.05$)
- Pas de différence significative entre amitriptyline 0.3% et placebo
- Irritation cutanée = seul effet indésirable, [] dépendante
- Aucun effet systémique rapporté

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

Amitriptyline suite...

- Étude de Lynch (2005)
 - Randomisée, double-insu
 - 92 patients
 - Névralgie post-herpétique, NPD ou de DNE post-chirurgicale ou post-traumatique + allodynie ou hyperalgésie
 - Amitriptyline 2% vs kétamine 1% vs combinaison des 2 agents vs base hydratante seule x 3 sems
 - Posologie: 4 ml (80mg d'amitriptyline) tid

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

Amitriptyline suite...

– Résultats

- ↓ 1.1 à 1.5 U / 11 pour tous les groupes, Pas différence significative
- ↓ allodynie et hyperalgésie pour tous des groupes, pas de différence significative
- Effet indésirable mineur avec l'amitriptyline (irritation de la peau)

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

Amitriptyline suite...

- Étude de Lockhart (2004)
 - Randomisée
 - 250 patients
 - Névralgie post-herpétique x au moins 3 mois
 - Première phase : crème d'amitriptyline 4% + kétamine 2% x 1 sem
 - Résultats
 - 52% (129/250) ont répondu après 1 sem de tx

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

Amitriptyline suite...

- Deuxième phase de traitement: crème d'amitriptyline 4% + kétamine 2% vs amitriptyline 2% + kétamine 1% vs placebo x 2 sems supplémentaires
- Résultats
 - Après 3 sems, dlr à 6.5/10 diminuée à 3.28, 4.08 et 4.34 respectivement
 - crème d'amitriptyline 4% + kétamine 2% vs le placebo, $p = 0.026$
 - [plasmatique] détectée < 10% des pts et <<< doses thérapeutiques

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

- Selon étude, plus efficace si [amitriptyline] = 4% et [kétamine] = 2%
- En pratique les [amitriptyline] utilisées varient de 2 à 7 %

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

Doxépin

- 2 Études de McCleane (2000)
- Première étude
 - Étude randomisée, double-insu
 - DNE chronique
 - Crème de doxépin 5% tid x 4 sems
 - Résultats
 - ↓ significative de la dlr dans les 10 derniers jours d'utilisation, pas durant la 1^{ère} sem

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

Doxépin

- Deuxième étude
 - Étude randomisée, double-insu
 - 200 patients
 - DNE chronique
 - Crème de doxépin 3.3% vs capsaïcine 0.025% vs combinaison vs placebo tid x 4 sems
 - Résultats
 - ↓ statistiquement significative de la dlr ($p < 0.001$) dans chacun des tx pour les sems 2 à 4
 - Soulagement 1^{ère} sem avec combinaison seulement
 - Sensation de brûlure capsaïcine (81%), combinaison (61%) et doxépin (17%) = seul EI

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

- Biodisponibilité
 - Aucune donnée précise
 - Mais, faible absorption systémique et aucun effet secondaire systémique
- Effets indésirables
 - Locaux
 - Sensation de brûlure (doxépin)
 - Irritation (amitriptyline)
 - Systémiques
 - Aucun effet rapporté dans les études

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES TOPIQUES

- Utilité clinique
 - DNE chroniques
 - Douleur bien localisée, petite surface et de préférence superficielle
 - 3^e choix de tx topique dans les DNE réfractaires
 - [] habituellement utilisées : entre 1 à 5%, 3% la plus utilisée

CLONIDINE TOPIQUE

- Mécanisme d'action
 - Agoniste alpha-2 adrénergique
 - Inhibition pré-synaptique de l'influx nociceptif
 - Inhibition post-synaptique de la nociception
 - Diminution de la libération de neurotransmetteurs adrénergiques (NE)
 - Utilisation dans la douleur d'origine sympathique

CLONIDINE TOPIQUE

- Étude de Davis (1991)
 - Étude ouverte
 - 6 patients
 - Douleur chronique et hyperalgésie (4 SMP et 2 SIP)
 - Timbre transdermique de clonidine 0.2 ou 0.3mg/j x 2 à 10 jours
 - Résultats
 - Soulagement significatif de l'hyperalgésie chez les 4 pts SMP 36 à 48 hres après l'application du timbre
 - Mauvais soulagement chez les 2 pts SIP
 - Suite au retrait du timbre, hyperalgésie ↓ ou complètement éliminée x au moins 12h
 - EI: irritation cutanée
 - Donc, clonidine efficace lorsque dlr est d'origine sympathique

CLONIDINE TOPIQUE

- Étude Bays-Smith (1995)
 - Randomisée, double-insu
 - 12 patients
 - NPD
 - Clonidine en timbre transdermique de 0.3mg/j x 1sem
 - Résultats
 - ↓ de 20% de la dlr (entre 4 et 35%, p = 0.015)
 - Pts avec dlr vive, lancinante et en coup de poignard ont mieux répondu à la clonidine
 - Effets indésirables (bouche sèche, irritation cutanée)

CLONIDINE TOPIQUE

- Étude de Epstein (1997)
 - Étude ouverte
 - 17 patients
 - Douleur orofaciale
 - 10 neuropathie (douleur type brûlure)
 - 7 névralgie (douleur lancinante, poignard)
 - Clonidine 0.02% dans base Glaxal^{MD} qid x 4 sems
 - Résultats
 - Neuropathie: 5 patients (50%) ont ↓ 36% de la dlr (brûlure)
 - Névralgie: 4 patients (57%) avec ↓ 94% de la dlr (lancinante, poignard)
 - Type de douleur = facteur prédictateur de réponse

CLONIDINE TOPIQUE

- Biodisponibilité
 - Aucune donnée
 - Ne semble pas être importante mais prudence, possibilité d'hypotension
- Effets indésirables
 - Locaux
 - Irritation
 - Systémiques
 - Bouche sèche
 - Hypotension orthostatique
 - Pas de différence significative avec le placebo

CLONIDINE TOPIQUE

- Utilité clinique
 - DNE d'origine sympathique
 - Dlr vive, lancinante et en coup de poignard (facteur prédictateur de la réponse)
- Limites
 - Possibilité d'effets systémiques
 - Attention particulièrement chez personnes âgées ([] de 0.05%)

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

- Mécanisme d'action
 - Nitroglycérine ressemble à NO+
 - NO+ périphérique pourrait ↓ l'activité NMDA, NO+ serait nécessaire pour maintenir la voie inhibitrice de la douleur périphérique
 - Effet vasodilatateur local ?
- Très peu d'études effectuées sur le sujet

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

- Étude de Lauretti (1999)
 - 60 patients
 - DNE
 - Dose de morphine ad un max de 80-90mg/j → Dlr < 4/10
 - Randomisés en 4 groupes :
 - 20mg de morphine
 - Kétamine 0.5mg/kg p.o. q12h
 - Timbre nitroglycérine de 5mg/24h
 - Dipyron 500mg q6h

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

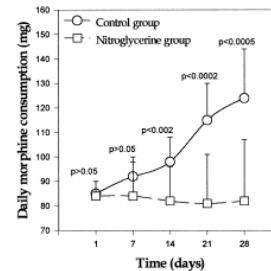
- Résultats
 - Kétamine orale et Nitroglycérine topique = soulagement semblable et > placebo et dipyron
 - ↓ des doses nécessaires de morphine
 - Moins d'effets indésirable avec kétamine orale ou nitroglycérine topique en adjuvants

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

- Étude de Lauretti (2002)
 - Randomisée, double-insu
 - 30 patients avec cancer
 - DNE
 - Dose de morphine ad un max de 80-90mg/j → Dlr < 4/10
 - Timbre placebo vs timbre de nitroglycérine 5mg/24h x 4 sems, timbre en place 24hres, Δ timbre q1j
 - Résultats
 - À partir du 14^e jour, consommation de morphine moindre avec nitroglycérine ($p < 0.002$)
 - Effets indésirables similaires entre placebo et nitroglycérine

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

– Résultats



NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

- Étude de Fletcher (1997)
 - Étude prospective
 - 15 patients
 - Douleur vasculaire (MVAS)
 - Timbre de nitroglycérine (5mg/24h)
 - Résultats
 - ↓ significative consommation d'analgésiques systémiques
 - ↓ de la douleur 14/15 pts
 - Amélioration de la dlr supérieure a/n plus petits vaisseaux
- Par contre, nitroglycérine topique essayée chez les patients de chirurgie vasculaire : Pas efficace

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

- Pts avec maladie de Raynaud
- Nitroglycérine en onguent **0.2** à 0.8%
- ↑ du flux sanguin, de la chaleur et de la résistance au froid

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

- Biodisponibilité
 - Aucune donnée
 - Attention aux effets systémiques possibles
- Effets indésirables
 - Locaux
 - Aucun de rapporté
 - Systémiques
 - Céphalées, Hypotension et Tachycardie possibles

NITROGLYCÉRINE TOPIQUE

- Utilité clinique
 - DNE
 - Douleurs vasculaires ?
 - Mais attention, peu d'études, peu d'évidence encourage l'utilisation
 - Pas dans les 1^{ères} lignes de tx topique
 - Surveiller les EI

AUTRES ANALGÉSQUES TOPIQUES

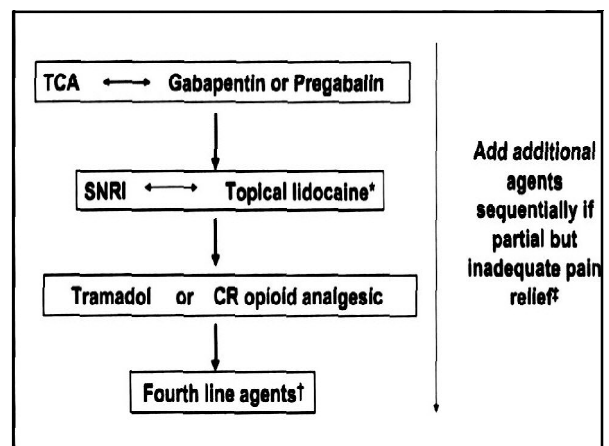
- Baclofen à 2% dans gel DiffusiMAX^{MD}
 - Dlr musculaire/Hypertonie, DNE (bid-qid)
- Gabapentin 4 à 5% dans gel DiffusiMAX^{MD}
 - DNE lorsque la forme per os est mal tolérée
- Cannabinoïdes
 - Études chez des rats
 - Agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 produiraient un effet analgésique et ↑ l'efficacité de la morphine
 - Pourraient permettre une ↓ de la dlr sans EI (dysphorie, potentiel d'abus)

COMBINAISONS ANALGÉSQUES TOPIQUES

- Utilité
 - Lorsqu'un agent en monox n'apporte qu'un soulagement partiel → ajout d'un 2^e agent (m.a. différent) = soulagement plus complet
 - Lorsqu'il y a développement de tolérance → ajout d'un 2^e agent = un effet synergique permettant un soulagement efficace
- Combinaison fréquemment utilisée d'emblée : lidocaïne 10% + kétamine 4%

ALGORITHMES

- Seul algorithme officiel concernant les analgésiques topiques : Algorithme canadien 2007 pour le traitement de la douleur neuropathique
 - Lidocaïne topique 5% à 10% = deuxième ligne de traitement



CONCLUSION

- La littérature est très pauvre
- Alternatives ou adjuvants intéressants aux agents systémiques
- Avantageux
 - Faible absorption systémique
 - Potentiel d'effets indésirables moindre
 - Potentiel d'interaction moindre
 - Utilisation facile
 - Ajustement (titration) généralement non nécessaire

CONCLUSION

- Utilisation
 - Évaluer le type de douleur présentée → choix de l'agent ou la combinaison d'agents
 - Considérer la surface d'application → choix de la base appropriée
 - Ajouter les agents topiques sans modifier la thérapie analgésique
 - Essai de 48 heures ou plus
 - S'ils sont efficaces, ne pas oublier de modifier la thérapie analgésique systémique du pt, si besoin

RECETTES

- Morphine gel 0.1%
 - 1 ampoule de morphine 50mg/ml (injectable, sans agent de conservation)
 - 2 contenants de 25g de gel Intrasite^{MD}
 - Mélanger les 50g du gel Intrasite^{MD} à 1ml de morphine 50mg/ml
 - Stabilité 28 jours à T° pièce
 - Appliquer 8 à 15g de gel sur la plaie die à tid (ou au changement de pansement)

RECETTES

- Morphine en vaporisation
 - 2 ampoules de morphine 50mg/ml (sans agent de conservation)
 - Une fiole d'eau stérile sans agent de conservation
 - Préparer 2ml de morphine 50mg/ml dans 8ml d'eau stérile (10mg/ml) et mettre dans une bouteille vaporisateur
 - Stabilité 14 jours à T° pièce
 - Habituellement 1 ml = 7 à 8 vaporisations
 - 1 à 2 vaporisations sur la plaie bid à tid (ou au changement de pansement ou débridement de la plaie)

RECETTES

- Morphine 0.1% dans Nidage^{MD}
 - Mettre 1.4ml (70mg) de morphine 50mg/ml dans 70g de Nidage^{MD} (éviter Metrogel^{MD} car précipite)
 - Chauffer le gel avant (mortier dans eau chaude) car précipite
 - Gel de couleur jaune (incertitude sur l'intégrité...)

RECETTES

- Lidocaïne 10%
 - 10g de poudre de lidocaïne HCL
 - Diluer la poudre avec de l'eau stérile (ad 10ml), jusqu'à transparence
 - Ajouter graduellement à 90g de base Glaxal^{MD}
 - Conserver à température ambiante
 - Stabilité 6 mois

RECETTES

- Crème de kétamine 1% ([] de 1 à 5% possible)
 - 1 g de poudre de kétamine
 - 99g de base Glaxal^{MD}
 - Mouiller la poudre de kétamine avec quelques gouttes de glycérine puis mélanger à la base Glaxal^{MD}
 - Application die à qid

RECETTES

- Kétamine 1% avec gel DiffusiMAX^{MD} ([] ad 5% possibles)
 - 1g de poudre de kétamine
 - 99g de gel DiffusiMAX^{MD}
 - Faire une pâte avec la poudre de kétamine en utilisant maximum 3 ml (5ml selon recette) d'alcool éthylique 95% ou isopropylique 70% puis mélanger avec le gel
 - Conserver à température ambiante (se liquéfie si réfrigéré)
 - Date d'expiration 6 mois après sa fabrication mais idéalement garder maximum 1 mois (moisissures)

RECETTES

- Crème de lidocaïne 10% + kétamine 4%
 - Mesurer 10g de poudre de lidocaïne et 4 g de poudre de kétamine
 - Ajouter à 86g de base Glaxal^{MD}
 - Mouiller les poudres avec quelques gouttes de glycérine puis mélanger à la base Glaxal^{MD}
 - Application bid à qid

RECETTES

- Amitriptyline 2% dans le gel DiffusiMAX^{MD} ([] de 1 à 7% possibles)
 - Idéalement utiliser la poudre sinon, écraser 27 cos d'amitriptyline 75mg dans un mortier puis tamiser la poudre afin d'enlever les résidus de pellicule des cos (possible d'enlever la coloration des cos avec de l'alcool)
 - Faire une pâte en ajoutant 3ml d'alcool éthylique 95% ou isopropylique 70%
 - Mélanger la pâte d'amitriptyline à 100g de gel DiffusiMAX^{MD}
 - Conserver à température ambiante (se liquéfie si réfrigéré)
 - Date d'expiration 6 mois après sa fabrication mais idéalement garder maximum 1 mois (moisissures)
 - Application bid à qid

RECETTES

- Doxépin à une concentration entre 1 et 5% dans le gel DiffusiMAX^{MD}
 - Ouvrir les caps de doxépin puis faire une pâte en ajoutant 3ml d'alcool éthylique 95% ou isopropylique 70% à la poudre
 - Mélanger la pâte de doxépin à 100g de gel DiffusiMAX^{MD}
 - Conserver à température ambiante (se liquéfie si réfrigéré)
 - Date d'expiration 6 mois après sa fabrication idéalement garder maximum 1 mois (moisissures)
 - Application bid à qid
 - Crème de doxépin 5% (Zonalon^{MD}) disponible (généralement utilisée contre le prurit)

RECETTES

- Clonidine 0.1 ou 0.2 % (0.05% si craintes d'effets systémiques) dans le gel DiffusiMAX^{MD}
 - Idéalement, utiliser la poudre sinon, utiliser les cos de clonidine et les réduire en poudre
 - Faire une pâte en ajoutant maximum 3ml d'eau stérile
 - Mélanger la pâte de clonidine à 100g de DiffusiMAX^{MD}
 - Conserver à température ambiante (se liquéfie si réfrigéré)
 - Date d'expiration 6 mois après sa fabrication mais idéalement garder maximum 1 mois (moisissures)
 - Application bid à qid
 - Aussi possible de faire une crème avec la base Glaxal^{MD} (Étude de Epstein)
 - Timbre de clonidine non disponible au Canada

RECETTES

- Onguent de nitroglycérine 0.1 à 1%
 - Diluer l'onguent commercial à 2% (Nitrol^{MD}) avec de la vaseline afin d'obtenir la concentration désirée
 - Application bid à tid

COÛTS APPROXIMATIFS

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Base Glaxal ^{MD} | 26.00\$/450g |
| Gel Intrasite ^{MD} | 4.50\$/8g, patient d'exception |
| Base DiffusiMAX ^{MD} | 17.00\$/100g, patient d'exception |
| Morphine 50mg/ml | 3.15\$/1ml |
| EMLA ^{MD} | 42.38\$/30g |

COÛTS APPROXIMATIFS

| | |
|------------------------|------------------|
| Maxilène ^{MD} | 52.98\$/30g |
| Poudre de lidocaïne | 19.50\$/100g |
| Poudre de kétamine | 105.00\$/25g |
| Amitriptyline 75mg | 0.186\$/comprimé |
| Doxépine 150mg | 0.947\$/capsule |

COÛTS APPROXIMATIFS

| | |
|--|--------------------|
| Crème de doxépin 5% (Zonalon ^{MD}) | 29.66\$/30g |
| Clonidine 0.1mg | 0.176\$/comprimé |
| Nitro-Dur ^{MD} 0.2mg/h | 17.00\$/30 timbres |
| Nitrol ^{MD} 2% | 7.93\$/30g |

Bibliographie

Morphine

1. Twillman RK et coll. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. J Pain Symptom Manage 1999; 17 (4) : 288-92.
2. Zappetella G et Ribeiro MDC. Morphine in Intrasite Gel Applied Topically to Painful Ulcers. J Pain Symptom Manage 2005 Feb; 29 (2) : 118-9.
3. Vernassière C, Cornet C, Trechot P et coll. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. J Wound Care 2005; 14 (6) : 289-93.
4. Porzio G, Aielli F, Verna L et coll. Topical Morphine in the Treatment of painful Ulcers. J Pain Symptom Manage 2005; 30 (4) : 304-5.
5. Zappetella G. L'application topique d'opioïdes dans les ulcères douloureux. Journal Européen de Soins Palliatifs 2004; 11 (3) : 93-6.
6. Thiffault R. Utilisation d'opiacés par voie topique. Bulletin de l'AQSP 2000; 8 (1) : 11-3.
7. Flock P. Pilot study to determine the effectiveness of diamorphine gel to control pressure ulcer pain. J Pain Symptom Manage 2003; 25 (6) : 547-54.
8. Gallagher RE, Arndt DR et Hunt KL. Analgesic Effects of Topical Methadone. Clin J Pain 2005; 21 : 190-3.

Bibliographie

Lidocaïne

1. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of neuropathic pain scales. Clin J Pain 2002; 18(5):297-301.
2. Gammalioni R, Alvarez NA, Galer BS. Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%. Am J Health Syst Pharm 2002;59(22):2215-20.
3. Natta RP, Gammalioni RA, Davis MW, Dworin RH. Lidocaine patch 5% reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. Pain Med 2002;3(4):524-32.
4. Barbano RL, Hermann DN, Hart-Gouleau S et al. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. Arch Neurol 2006;63(6):714-718.
5. Meier T, Wanner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pain 2003;106(1-2):153-8.
6. Leon-Casasola OA. Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. J Pain Symptom Manage 2007; March 3(3):356-64.
7. Argoff MD, Charles E. Target: Peripheral Analgesics Therapy for Neuropathic Pain. Current Pain and Headache Reports 2004; 8:199-204.
8. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. Pharmacol Rev 2003;55:1-20.
9. Rowbotham MC, Fields HL. Topical lidocaine reduces pain in post-herpetic neuralgia. Pain 1989 Sep;38(3):297-301.
10. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. Ann Neurol 1995 Feb;37(2):246-53.
11. Brofeldt BT, Cornwell P, Doherty D, Batra K, Gunther RA. Topical lidocaine in the treatment of partial-thickness burns. J Burn Care Rehabil 1989 Jan-Feb;10(1):63-8.
12. Kang L, Jun HW. Formulation and efficacy studies of new topical anesthetic creams. Drug Dev Ind Pharm. 2003 May;29(5):505-12.
13. D'E Moully A, J Clark, J Gilron et coll. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007; 12(1):13-21.

Bibliographie

Kétamine

1. Crowley KL; Flores JA; Hughes CN et al. Clinical application of ketamine ointment in the treatment of significant allodynia and hyperalgesia associated with neuropathic pain. *J Pharm Comp* 1998;2:123-7
2. Gammaitoni A, Rollin MG, Welz-Bosna RN. Topical ketamine gel: possible role in treating neuropathic pain. *Pain Medicine* 2000; 1(1):97-100
3. Ushida T, Tani T, Kanbara T et al. Analgesic effects of ketamine ointment in patient with regional pain syndrome type 1. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27(5):524-8
4. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J et al. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):140-6.
5. Pöyhkä R, Vainio A. Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia. *Clin J Pain*. 2006 Jan;22(1):32-6
6. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003;55:1-20

Bibliographie

Amitriptyline

1. Haderer A, Gerner P, Koo G et al. Cutaneous analgesia after transdermal application of amitriptyline versus lidocaine in rats. *Anesth Analg* 2003;96:1757-60
 2. Gerner P, Koo G, Srinivasa V, Narang S, Wang GK. Topical amitriptyline in healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:289-93
 3. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J. A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine, and a combination of both in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2003 Sep-Oct;19(5):323-4.
 4. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan M.L. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndrome. *Anesthesiology* 2005;103:140-6.
 5. Lockhart E. Topical combination of amitriptyline and ketamine for post herpetic neuralgia [Abstract]. Poster presentation, American Pain Society Annual Meeting, Vancouver, BC, Canada, 2004. http://www.amspain.org/02/abstract/view/poster_id=2185#893
 6. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003;55:1-20
 7. Leon-Casasola OA. Multinodal Approaches to the Management of Neuropathic Pain: The Role of Topical Analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Mar;33(3):356-64.
- ### Doxépine
1. McCleave. Topical doxepin hydrochloride reduces neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;49(6):574-9.
 2. McCleave. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Pain Clinic*. 2006;12:47-50.
 3. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003;55:1-20
 4. Leon-Casasola OA. Multinodal Approaches to the Management of Neuropathic Pain: The Role of Topical Analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Mar;33(3):356-64.

Bibliographie

Clonidine

1. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*. 1991 Dec;47(3):309-17.
2. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain*. 1995 Mar;60(3):267-74.
3. Epstein JB, Grushka M, Le N. Topical clonidine for orofacial pain: a pilot study. *J Orofac Pain*. 1997 Fall;11(4):346-52.
4. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003;55:1-20
5. Leon-Casasola OA. Multinodal Approaches to the Management of Neuropathic Pain: The Role of Topical Analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Mar;33(3):356-64.

Bibliographie

Nitroglycérine

1. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology*. 1999 Jun;90(6):1528-33
2. Lauretti GR, Perez MV, Reis MP, Pereira NL. Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *J Clin Anesth*. 2002 Mar;14(2):83-6.
3. Fletcher S, Wright M, Wilkinson A, Farr M, Sellars L. Locally applied transdermal nitrate patches for the treatment of ischaemic rest pain. *Int J Clin Pract*. 1997 Jul-Aug;51(5):324-5

Bibliographie

Autres analgésiques topiques

1. Dogrul A, Gul H, Akar A, Yildiz O, Bilgin F, Guzeldemir E. Topical cannabinoid antinociception: synergy with spinal sites. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):11-6.
2. Yesilyurt O, Dogrul A, Gul H, Seyrek M, Kusmez O, Ozkan Y, Yildiz O. Topical cannabinoid enhances topical morphine antinociception. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):303-8.
3. Argoff MD, Charles E. Target Peripheral Analgesics Therapy for Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports* 2004; 8:199-204
4. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003;55:1-20
5. Leon-Casasola OA. Multinodal Approaches to the Management of Neuropathic Pain: The Role of Topical Analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Mar;33(3):356-64.