

Le soulagement de la douleur par la voie topique

Mathieu Berteau B.Pharm. M.Sc.

Pharmacien

CHUS

Objectifs

- Cibler les patients pouvant bénéficier d'un traitement topique
- Recommander un traitement topique approprié selon la situation
- Savoir les particularités de différents agents utilisés par voie topique
- Identifier les limites du traitement topique
- Connaître quelques recettes magistrales

Plan de la présentation

- Introduction
- Les agents topiques
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - Opioïdes
 - Anesthésiques locaux
 - Antagonistes du récepteur NMDA
 - Antidépresseurs tricycliques
 - Agonistes alpha-adrénergiques
 - La Nitroglycérine
 - Autres cibles
- Conclusion

Introduction

- Tout n'est pas disponible commercialement
- Préparation magistrale à la pharmacie
 - Sondage auprès des membres de l'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine:
 - 27% prescrivent des préparations magistrales
 - 47% ont eu des réponses favorables
- On est loin de l'«evidence based medicine»

Cas patient 1

- Patiente 60 ans
- Néo sein
- Métastases osseuses a/n sacrum
 - Douleur a/n fesse D
 - Choc électrique dans la cuisse D
 - Hypoesthésie cuisse
- Tx
 - Dilaudid 3 mg sc q4h
 - Lyrica 150 mg BID
 - Élavil 25 mg HS pas toléré
 - Wellbutrin 150 mg BID

Cas patient 2

- Patient 74 ans
- Ostéoarthrite genou D
- N'est pas candidate pour PTG
- Tx
 - Naproxen 500 mg BID non toléré re RGO
 - Morphine 10 mg po peu efficace et ES somnolence

Cas patient 3

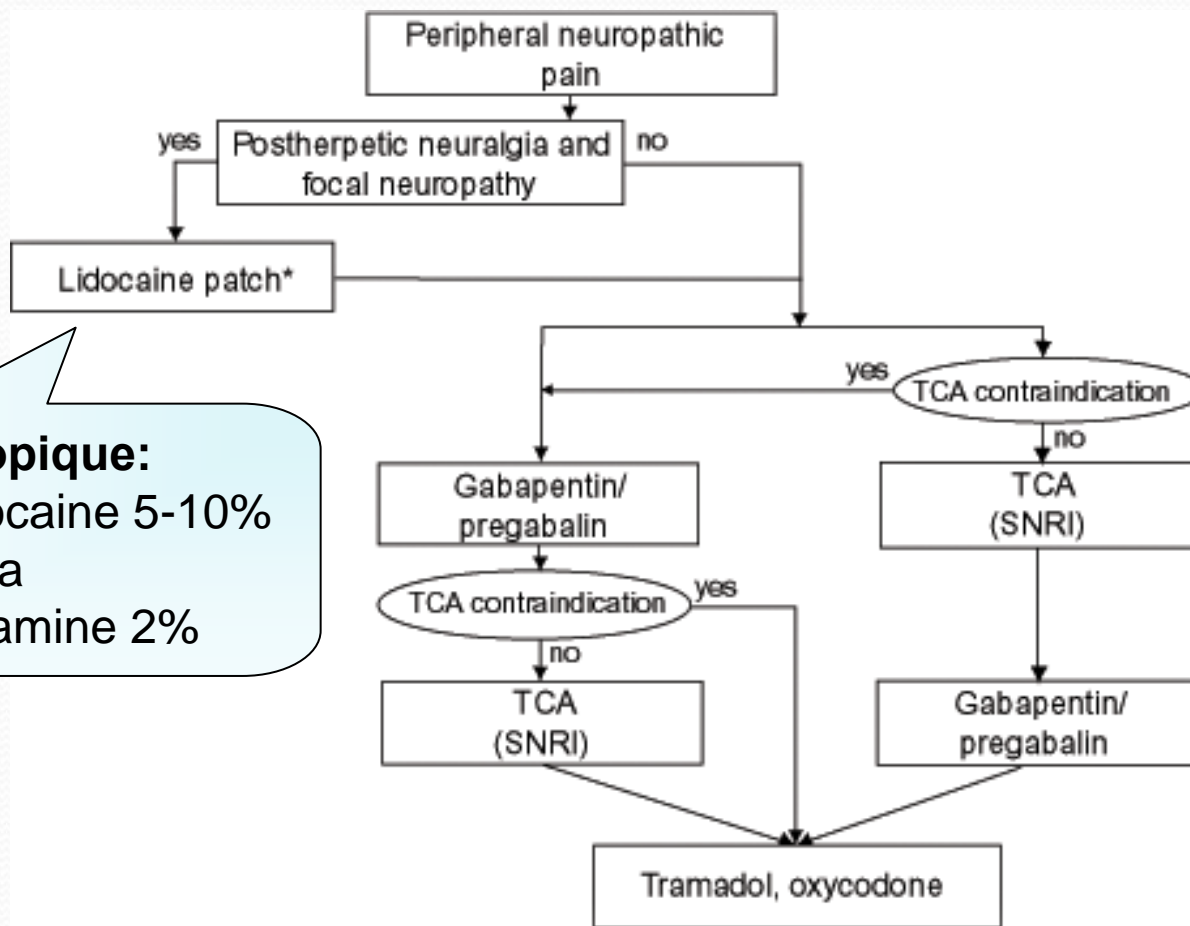
- Patiente 80 ans,
- DM type 2
- Plaie chronique pied D
- Chx pour débridement
- Au changement de pansement
 - Douleur augmentée
 - Prise de 4-5 ED avant de soulager la douleur
 - Somnolente ++ par la suite
- Tx
 - Patch Fentanyl 75
 - Entre-dose dilaudid 2 mg sc q30min PRN

Pourquoi utiliser un produit topique

- Concentration systémique moindre
 - Action locale
- Moins d'effets secondaires/toxicité
- Le risque d'interaction médicamenteuse est faible
- Les réactions locales/rash sont plutôt rares
- Pas besoin de titration de dose

- voie topique \neq voie transdermique
 - ex patch Fentanyl effet systémique

Algorithme proposé

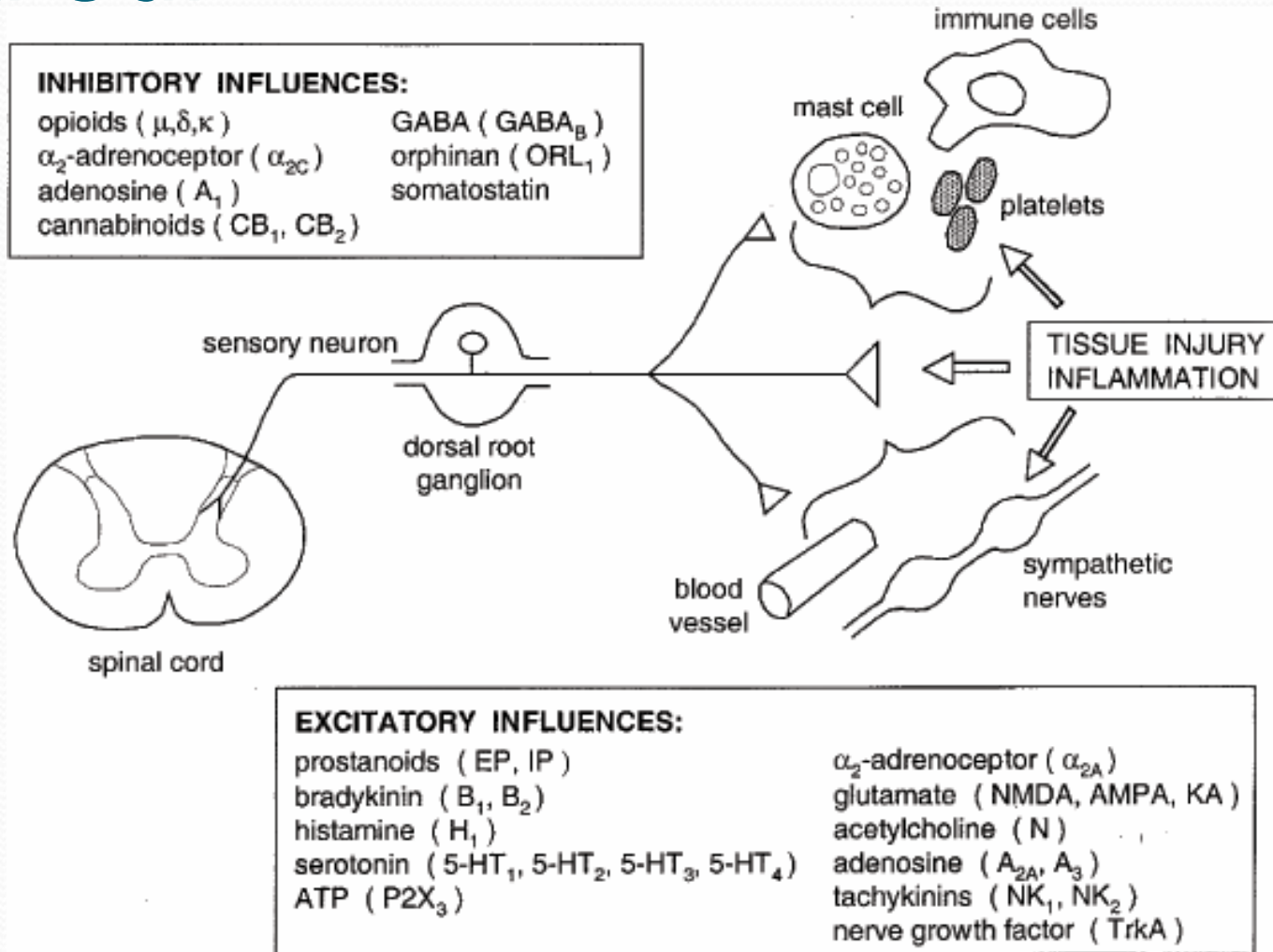


Rx topique:

Lidocaine 5-10%
Emla
Kétamine 2%

- TCA, tricyclic antidepressants; SNRI, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors

Signalisation périphérique de la douleur



Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Mécanisme d'action
 - Diminution de la formation de prostaglandines par inhibition des cyclooxygénases (COX) → effet anti-inflammatoire
 - Implication des prostaglandines dans divers processus
 - Maintien de la barrière gastrique
 - Régulation du débit artériel rénal
- Produits disponibles commercialement
 - Gel de Diclofénac 1,16% (Voltaren Emulgel^{MD})
 - Solution de Diclofénac 1,5% (Pennsaid^{MD})

AINS

- Comparaison des concentrations de Ketoprofen suite à une application topique a/n du genou (fig. 1) ou de la cuisse (fig. 2) vs prise orale

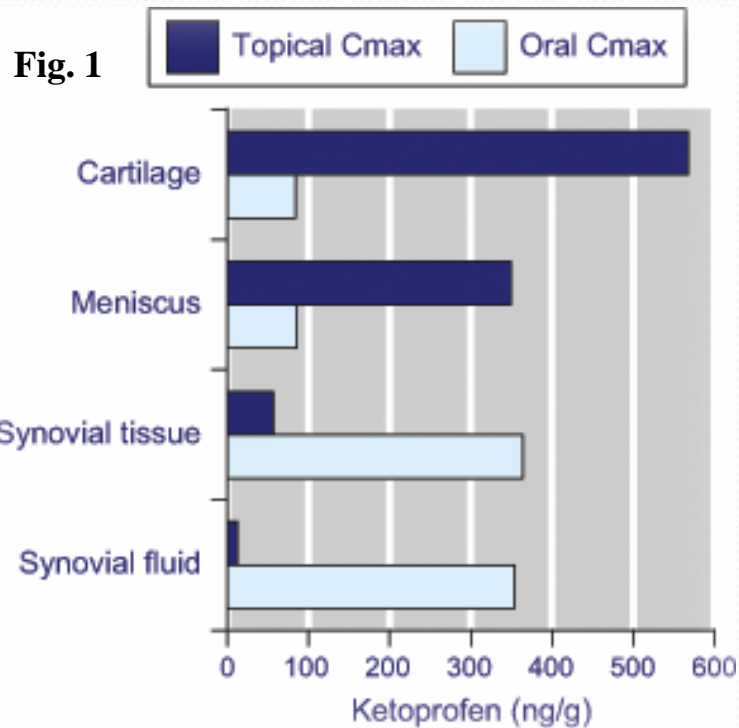
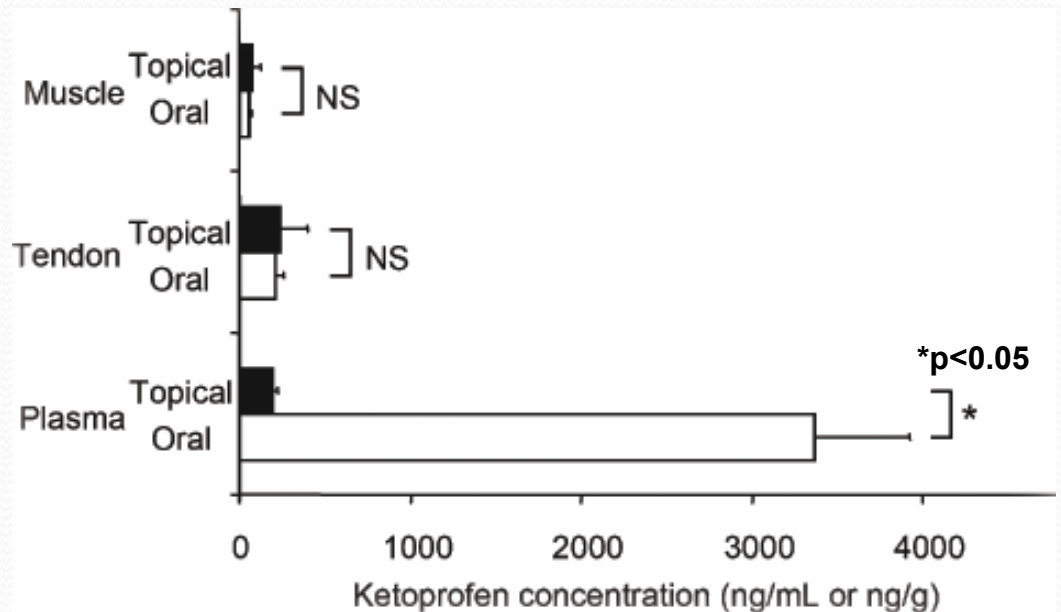


Fig. 2



AINS

- Efficacité contre placebo

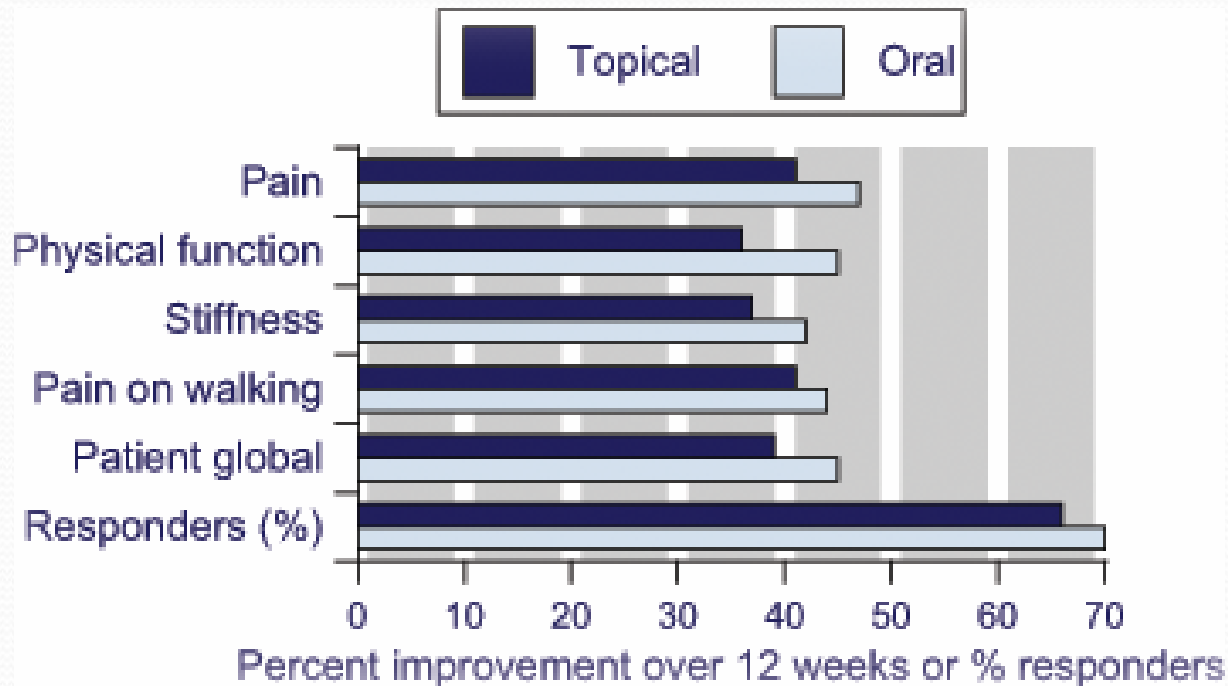
Summary of results A: Participants with clinical success

Comparison	Studies	Participants	NSAID (%)	Placebo (%)	Relative benefit (95% CI)	NNT (95% CI)
All NSAIDs	31	3455	65	43	1.5 (1.4 to 1.6)	4.5 (3.9 to 5.3)
Diclofenac	3	626	52	25	2.1 (1.7 to 2.6)	3.7 (2.9 to 5.1)
Ibuprofen	5	436	55	33	1.6 (1.3 to 2.0)	4.6 (3.3 to 8.0)
Ketoprofen	7	683	73	47	1.6 (1.4 to 1.8)	3.9 (3.0 to 5.3)
Piroxicam	3	504	70	47	1.5 (1.3 to 1.7)	4.4 (3.2 to 6.9)
Indomethacin	3	341	58	46	1.3 (1.03 to 1.6)	8.3 (4.4 to 65)
Benzydamine	3	193	77	67	1.2 (0.96 to 1.4)	not calculated

AINS

- Efficacité contre AINS oral

Comparaison du Diclofenac solution topique (Pennsaid) au Diclofenac oral dans le traitement de l'ostéoarthrite du genou



Effets secondaires des AINS topiques

- ES locaux fréquents (~ 10%)
 - Rash
 - Prurit
- Moins ES systémiques vs AINS oral...mais possible
 - Série de cas (N=4): HDH 2° Volaren emulgel
 - Âge 24-85 ans
 - Chez 3 pts, HDH survenue après 2 semaines d'utilisation
 - 2 pts avaient un ATCD ulcère peptique
 - Rapport de cas: crise d'asthme 2° Ketoprofen topique
 - 74 ans, ATCD bronchospasme lié aux AINS
 - Utilisait patch Ketoprofen 0,3% sans réaction
 - 2h30 après appl patch à 2% → dyspnée sévère nécessitant intubation

Préparations magistrales avec des AINS

- Crème d'Ibuprofène 5% (ad 20%) dans Galxal Base
 - 5 g poudre Ibuprofène
 - 95 g Galxal Base
 - Quelques gouttes d'alcool pour mouiller la poudre
- Gel de Kétoprofène 2,5% (ad 20%) dans Diffusimax
 - 2,5 g poudre Kétoprofène
 - 97,5 g Diffusimax
 - Quelques gouttes d'alcool pour mouiller la poudre

Les opioïdes

- Présence de récepteurs aux opioïdes a/n des fibres sensitives cutanées
- Peu actifs en situation normale
- Lors d'inflammation
 - Activation des récepteurs présents
 - Expression et migration des récepteurs vers les fibres nerveuses périphériques

Les opioïdes

- Contexte d'utilisation

- Peau inflammée
- Mélanome et autres cancers cutanés
- Plaie diabétique
- Plaie a/n de la bouche
- Plaie de pression
- Ex. néo ORL avec douleurs localisées

- Limitations

- Plaie suintante
 - diminution de l'efficacité par dilution ou élimination du médicament
- Formation d'un épithélium lors de la guérison de la plaie
 - diminution de l'accessibilité du médicament à la muqueuse

Les opioïdes

- Débridement de plaie
 - Vaporiser une solution de morphine 15-30 min avant le débridement
 - Après le débridement, vaporiser la plaie de nouveau ou appliquer un gel de morphine
- Plaie chirurgicale
 - Considérer le type de chirurgie
 - Douleur profonde vs superficielle
 - Ex. Chx orthopédique vs plastie

Les opioïdes

- Dose test
 - Morphine 10 mg/mL injectable
 - Seringue 3 mL avec aiguille de 25 ou 27 G
 - Irriguer doucement la plaie
 - Utiliser 0,5-1 mL par 100 cm²
 - Une pression trop forte peut provoquer de la douleur
 - Sensation initiale d'une légère brûlure
 - Début d'action en quelques minutes
- Si efficace
 - 1 à 3 applications par jour

Préparations magistrales à base de morphine

- Solution Morphine 10 mg/mL en vaporisateur
 - 20 mL Morphine 50 mg/mL injectable
 - 80 mL eau stérile
 - Mettre la solution dans une bouteille avec embout atomiseur
 - Stable 14 jours au réfrigérateur
- Morphine 0,1% dans Intraside^{MD} gel
 - 0,9 mL Morphine 10 mg/mL injectable
 - 9 g Intraside^{MD} gel

Les anesthésiques locaux

- Mécanisme d'action
 - Blocage des canaux Na → diminution de l'excitabilité neuronale
- Produits disponibles commercialement
 - Onguent de Lidocaine 5% (Lidodan^{MD})
 - Solution Lidocaine 2% (Xylocaine visqueuse)
 - Crème Lidocaine 2,5% + Prilocaine 2,5% (Emla^{MD})

Lidocaine

- Lidocaine gel 5%
- 420 cm² > demi-feuille
- 1 appl à 0, 4 et 8 h

Table 1. Absolute Dose Absorbed and Mean Flux after Topical Lidocaine Application in Healthy Volunteers^a

Parameter	Gel-Torso (SA = 420 cm ²)	Gel-Head (SA = 53 cm ²) ^b	Patch-Torso (SA = 420 cm ²)	Patch ×3-Torso (SA = 420 cm ²)
Absolute absorbed dose, mg				
Mean	100 ± 55	20.7 ± 9.2	63.4 ± 33	188 ± 72
Range	38-243	6-44	20-134	73-309
Mean flux, µg/cm ² /h				
Mean	19.9 ± 11	31.6 ± 13 ^c	12.6 ± 6.5	12.4 ± 4.8
Range	7-48	11-56	4-27	5-20

- Total 100 mg absorbé → 1,4 mg/kg
- Correspond à 8-13 mg/h lorsque appliqué sur 420 cm²
 - Dose arythmie ventriculaire
 - Bolus 1-1,5 mg/kg
 - Perfusion 60-240 mg/h
- Cmax = 265 ng/mL
 - Toxicité 400-1000 ng/mL

Lidocaine

- Signes de toxicité:

- Système nerveux centrale:

- Étourdissement
 - Sensation de tête légère
 - Somnolence
 - Confusion
 - Hallucinations
 - Convulsions

- Système auditif:

- Tinnitus

- Neuromusculaire:

- Paresthésie péribuccale
 - Engourdissement de la langue
 - Fasciculations

- Cardiovasculaire:

- Hypotension;
 - Bradycardie;
 - Aryhmie

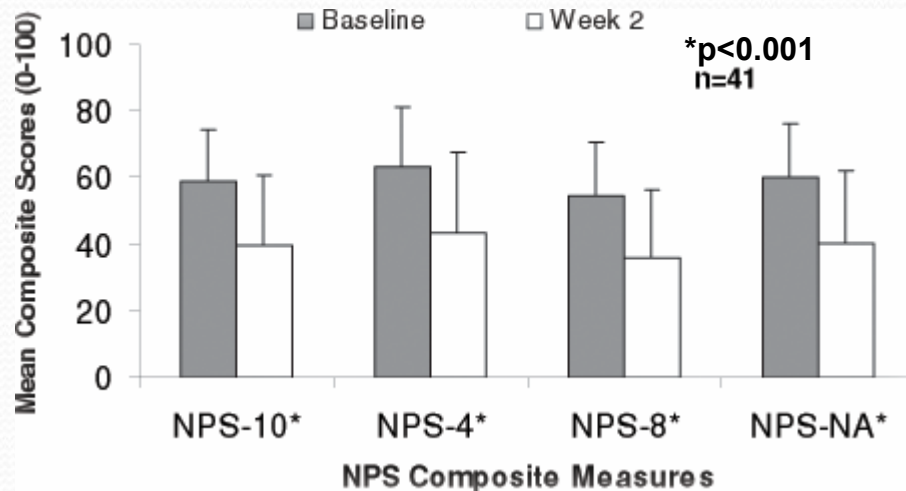
Lidocaïne

- Contexte d'utilisation
 - Douleur chronique localisée type nociceptive ou neuropathique et en douleur post opératoire
- Attention au risque d'absorption systémique
 - Concentration 5% vs 10%
 - Surface d'application > 300 cm² (demi-feuille)
 - Nombre d'applications par jour
 - Utilisation de l'occlusion
 - Peau inflammée
 - Personne âgée

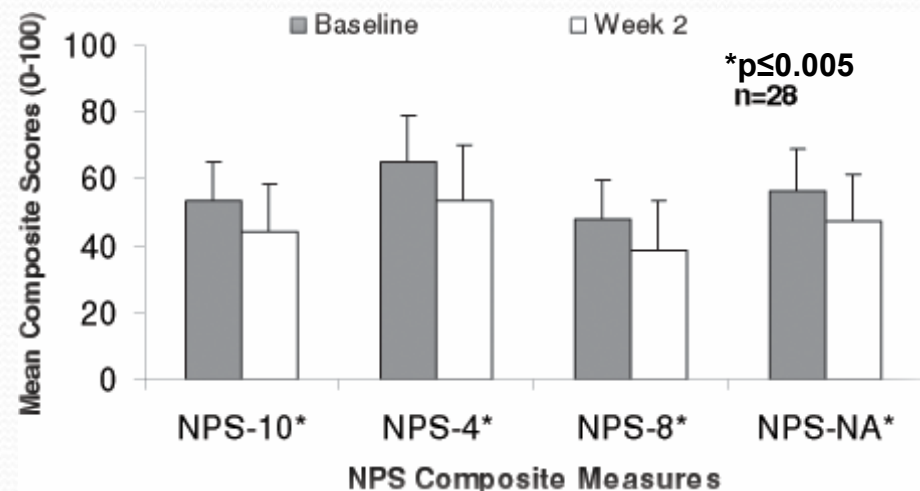
Quelques données tirées de la littérature

- Lidocaine patch 5%
 - application 1 à 4 patch (max 560 cm²) q24h x 2 semaines

Mean NPS composite scores at baseline and after 2 weeks in the painful DN group



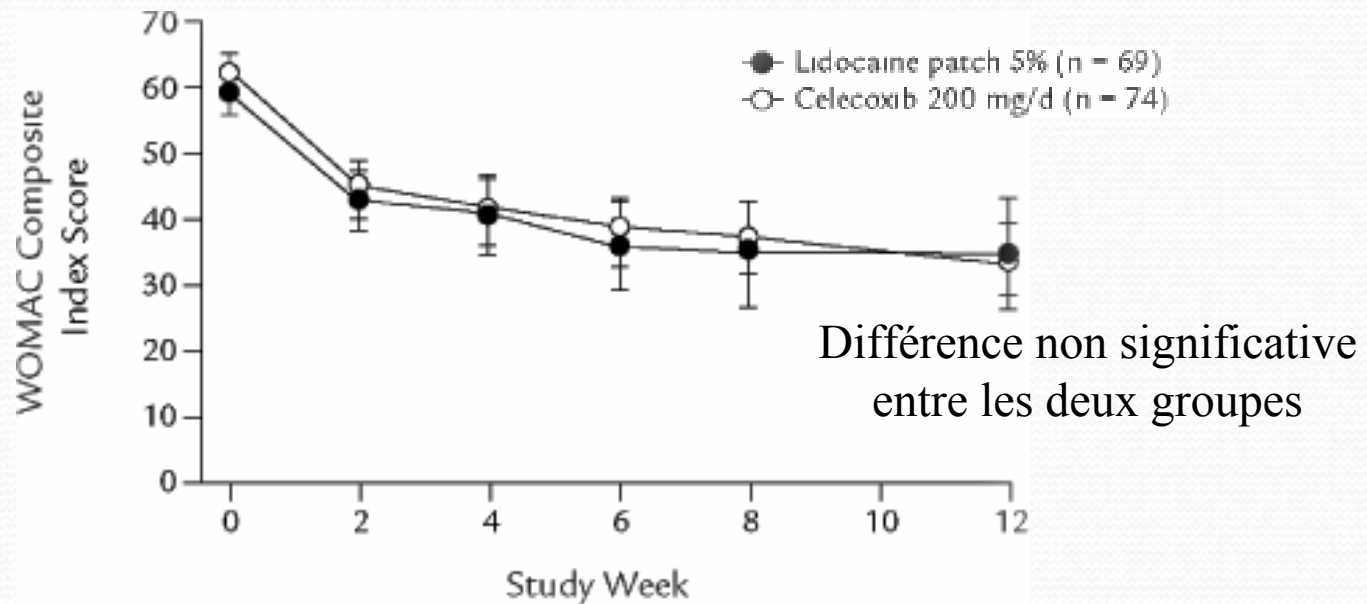
Mean NPS composite scores at baseline and after 2 weeks in LBP group



- DN: diabetic neuropathy; LBP: low-back pain; NPS: Neuropathic Pain Scale.

Quelques données tirées de la littérature

- Lidocaine patch 5% vs Celecoxib 200 mg die x 12 semaines
 - ostéoarthrite du genou



- WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
- Composite index (0 = none to 4 = extreme on all 24 parameters of the subscales)

Préparations magistrales à base de Lidocaine

- Crème de Lidocaine 10% dans Glaxal^{MD} Base
 - 10 g poudre Lidocaine
 - 90 g Glaxal^{MD} Base
 - Quelques gouttes glycérine pour mouiller la poudre
- Préparation d'une solution de Lidocaine pour usage buccal
 - Dissoudre la poudre de Lidocaine dans de l'eau stérile. Ajuster les quantités selon la concentration désirée (ad 10%)
 - Utiliser chez pts avec néo ORL en tx RoTx qui ne peuvent utiliser les produits commerciaux en raison de leur viscosité

Les antagonistes du récepteur NMDA

- Kétamine
 - Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA
 - Aurait aussi une action sur les récepteurs opioïdes, muscariniques, adrénergiques, cholinergiques et sérotoninergiques.
- Expression de plusieurs types de récepteurs glutamatergiques a/n terminaisons nerveuses périphériques
 - Implication dans la signalisation nociceptive périphérique
- Présence de récepteurs glutamatergiques sur les membranes des axones non myélinisés périphériques et sur les axones terminaux situés au niveau de la peau
 - Nb récepteurs est augmenté lors d'inflammation

Kétamine

- Contexte d'utilisation
 - Douleur localisée nociceptive/neuropathique
 - Sur peau saine (sans plaie)
- Crème 2-5% ad 10%
 - Possible de faire des préparations dans un gel pluronique
- Posologie
 - 1 application QID
 - Durée minimum d'un essai: 48 h
- Concentration sérique habituellement non décelable
 - la prévention de la dissociation n'est pas nécessaire

Préparations magistrales à base de Kétamine

- Crème de Kétamine 2% dans Glaxal^{MD} Base
 - 2 g poudre Kétamine
 - 98 g Glaxal^{MD} Base
 - Quelques gouttes glycérine pour mouiller la poudre
- Possibilité de combiner avec la Lidocaine
 - Crème Lidocaine 10% + Kétamine 2% dans Glaxal^{MD} Base
 - 10 g poudre Lidocaine
 - 2 g poudre Kétamine
 - 88 g Glaxal^{MD} Base
 - Quelques gouttes glycérine pour mouiller la poudre
 - Crème Lidocaine 5% + Kétamine 5% dans Glaxal^{MD} Base si la surface d'application est plus importante

Les antidépresseurs tricycliques

- Mécanisme d'action
 - Administration locale d'amitriptyline
 - Libération adénosine et activation récepteurs adénosine A₁
 - Action sur d'autres cibles?
 - Inhibition recapture de la noradrénaline et de la sérotonine
 - Inhibition des récepteurs NMDA, nicotiques, histaminiques et sérotoninergiques.
 - Blocage des canaux ioniques

Les antidépresseurs tricycliques

- Contexte d'utilisation
 - Douleur neuropathique
- Posologie
 - Application 1-3 fois par jour
 - Début d'action: 2 semaines
 - Un peu plus rapide lorsque combiné avec capsaïcine
- Crème d'Amitriptyline 2% (ad 7%) dans Glaxal^{MD} Base
 - 2 g poudre Amitriptyline
 - 98 g Glaxal^{MD} Base
 - Quelques gouttes d'eau stérile pour mouiller la poudre

Les agonistes alpha-adrénergiques

- Mécanisme d'action
 - Inhibition présynapthique de la libération NA
 - Action intrinsèque de la clonidine démontré lors d'injection intra-articulaire a/n genou
- Contexte d'utilisation
 - Douleur neuropathique
- Posologie
 - Application 2-4 fois par jour
- Effets secondaires
 - Absorption systémique possible: sédation, hypotension

Préparations magistrales à base de Clonidine

- Gel de Clonidine 0,1% (ad 0,2%) dans Diffusimax^{MD}
 - 0,1 g poudre Clonidine
 - 99,9 g Diffusimax^{MD}
 - Quelques gouttes d'eau stérile pour mouiller la poudre
- Possibilité de combiner avec Amitriptyline
 - Gel de Clonidine 0,1% + Amitriptyline 2% dans Diffusimax^{MD}

La Nitroglycérine

- Mécanisme d'action
 - Systémique: vasodilatation
 - Analgésie: ion nitrosium (NO^+) pourrait diminuer l'activité NMDA
 - Effet topique?
- Risque d'absorption systémique
 - Céphalées
 - Hypotension
- Contexte d'utilisation
 - Douleur ou inconfort chez les patients souffrant de la maladie de Raynaud

La Nitroglycérine

- Nitroglycérine 0,2% (ad 0,8%) dans gelée de pétrole blanche (Vaseline)
 - Mélanger la préparation commerciale à 2% avec la gelée de pétrole blanche jusqu'à la concentration désirée

Autres cibles

- Les cannabinoïnes
 - Présence récepteurs CB1 sur les nerfs en périphérie
- Les analogues de l'adénoside
 - Inhibiteur de l'adénoside kinase
- Les agoniste GABA
 - Baclofène 2%
 - Gabapentine 4-6%

Les agents topiques

- Combinaison d'agents
 - Oui si les agents en monothérapie ont apporté un soulagement partiel
- Évaluation de l'efficacité
 - 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...

Les Bases des préparations

- Glaxal^{MD} Base peu coûteux
- Base Diffusimax^{MD}
 - OLP = organogel de lécithine pluronique ou gel pluronique
 - Micelles (ou liposomes) qui permettent absorption transdermique
 - Base sans lanoline, hypoallergène
 - Problème de « moisissures » donc laver tous les ustensiles avec alcool avant
 - Coût: 100g = \$16.00

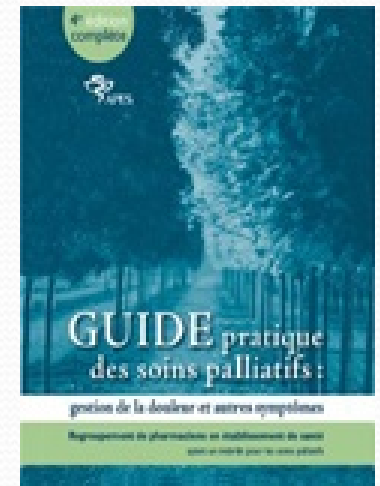
Retour sur les cas patients

- Cas no 1
 - Pte néo sein; métastase sacrum; dlr type neuropathique
 - AINS topique
 - Lidocaine 10% + Kétamine 2%
 - Lidocaine 5% + Kétamine 5%
- Cas no 2
 - Pt ostéoarthrose genou
 - Lidocaine 10%
 - Clonidine 0,2%
 - AINS topique
- Cas no 3
 - Pte DM; plaie chronique pied D
 - Lidocaine 10% + Kétamine 2% dans Diffusimax^{MD}
 - Morphine 10 mg/mL en vaporisation

Pour en savoir plus...

- Guide pratique des soins palliatifs 4^e édition
 - Chapitre sur les préparations magistrales

• **MERCI**



Références

- Générale:
 - Argoff CE. Topical agents for the treatment of chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2006 Feb;10(1):11-9.
 - Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev.* 2003 Mar;55(1):1-20.
 - Thiffault R, Néron A, Plante M, Desaulniers G. 2008. «Les coanalgésiques». In *Guide pratique des soins palliatifs 4^e édition*, sous la dir. Néron A, p. 133-152. Québec : APES.
- AINS:
 - Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD007402.
 - Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 May;34(2):415-32.
 - Sekiya I, Morito T, Hara K, Yamazaki J, Ju YJ, Yagishita K, Mochizuki T, Tsuji K, Muneta T. Ketoprofen absorption by muscle and tendon after topical or oral administration in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *AAPS PharmSciTech.* 2010 Mar;11(1):154-8. Epub 2010 Jan 20.
 - Zimmerman J, Siguencia J, Tsvang E. Upper gastrointestinal hemorrhage associated with cutaneous application of diclofenac gel. *Am J Gastroenterol.* 1995 Nov;90(11):2032-4.
 - Kashiwabara K, Nakamura H. Analgesic-induced asthma caused by 2.0%ketoprofen adhesive agents, but not by 0.3% agents. *Intern Med.* 2001Feb;40(2):124-6.

Références

- Opioides:
 - Krajnik M, Zylicz Z, Finlay I, Luczak J, van Sorge AA. Potential uses of topical opioids in palliative care--report of 6 cases. *Pain*. 1999 Mar;80(1-2):121-5.
- Lidocaine:
 - Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. *J Pharm Sci*. 2002 May;91(5):1343-50.
 - Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD004846.
 - Argoff CE, Galer BS, Jensen MP, Oleka N, Gammaitoni AR. Effectiveness of the lidocaine patch 5% on pain qualities in three chronic pain states: assessment with the Neuropathic Pain Scale. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 2:S21-8.
 - Kivitz A, Fairfax M, Sheldon EA, Xiang Q, Jones BA, Gammaitoni AR, Gould EM. Comparison of the effectiveness and tolerability of lidocaine patch 5% versus celecoxib for osteoarthritis-related knee pain: post hoc analysis of a 12 week, prospective, randomized, active-controlled, open-label, parallel-group trial in adults. *Clin Ther*. 2008 Dec;30(12):2366-77.
- Antidépresseurs tricycliques:
 - McCleane G. 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. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;49(6):574-9.