



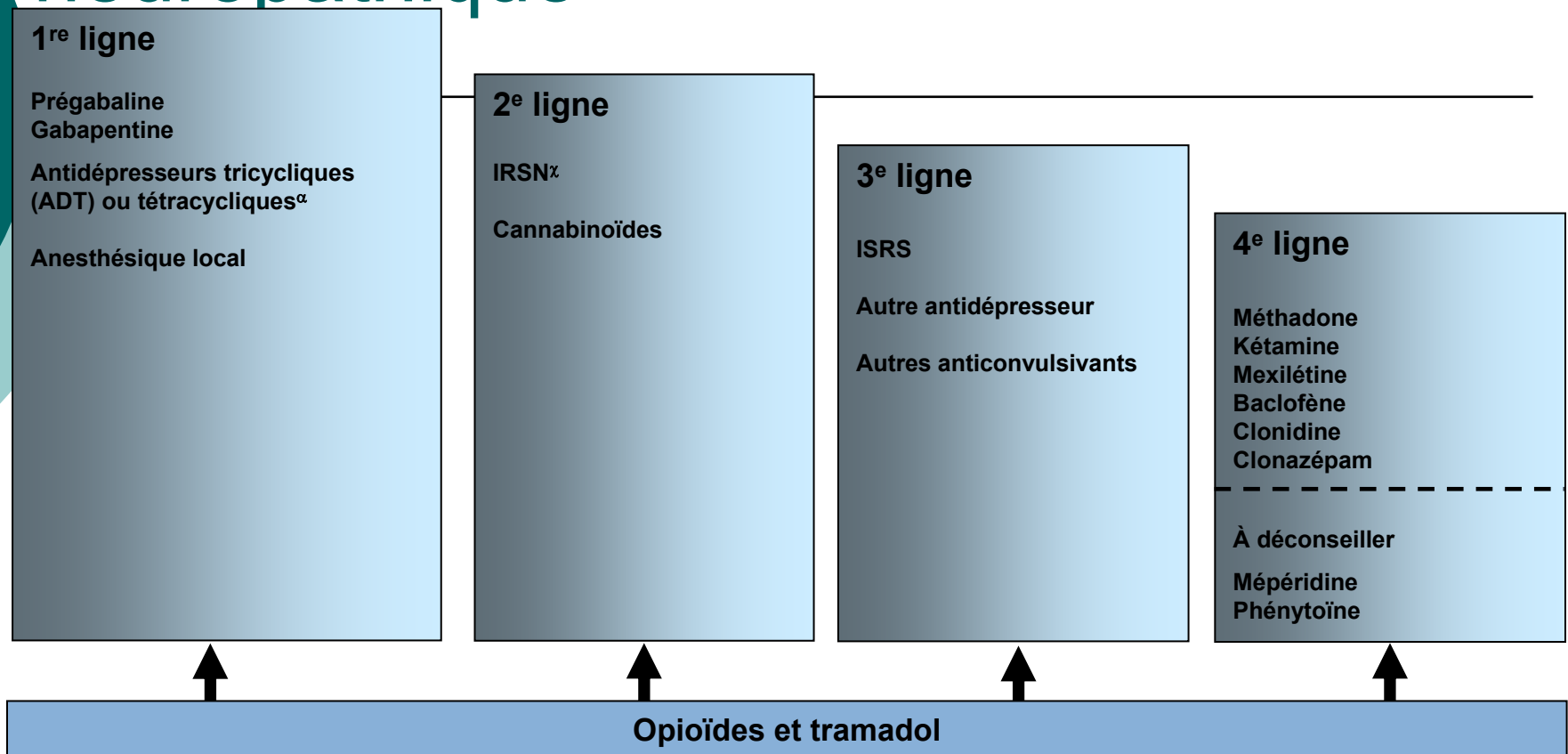
Analgésie topique: indications et recettes

Robert Thiffault
Pharmacien, CHUS

Plan de la présentation

- Algorithme québécois de la douleur neuropathique
- Les principaux agents topiques utilisés
 - Les analgésiques
 - Les opioïdes
 - La kétamine
 - La lidocaïne
 - Les antidépresseurs tricycliques
 - La nitroglycérine
- Les autres agents

Algorithme de traitement de la douleur neuropathique



Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

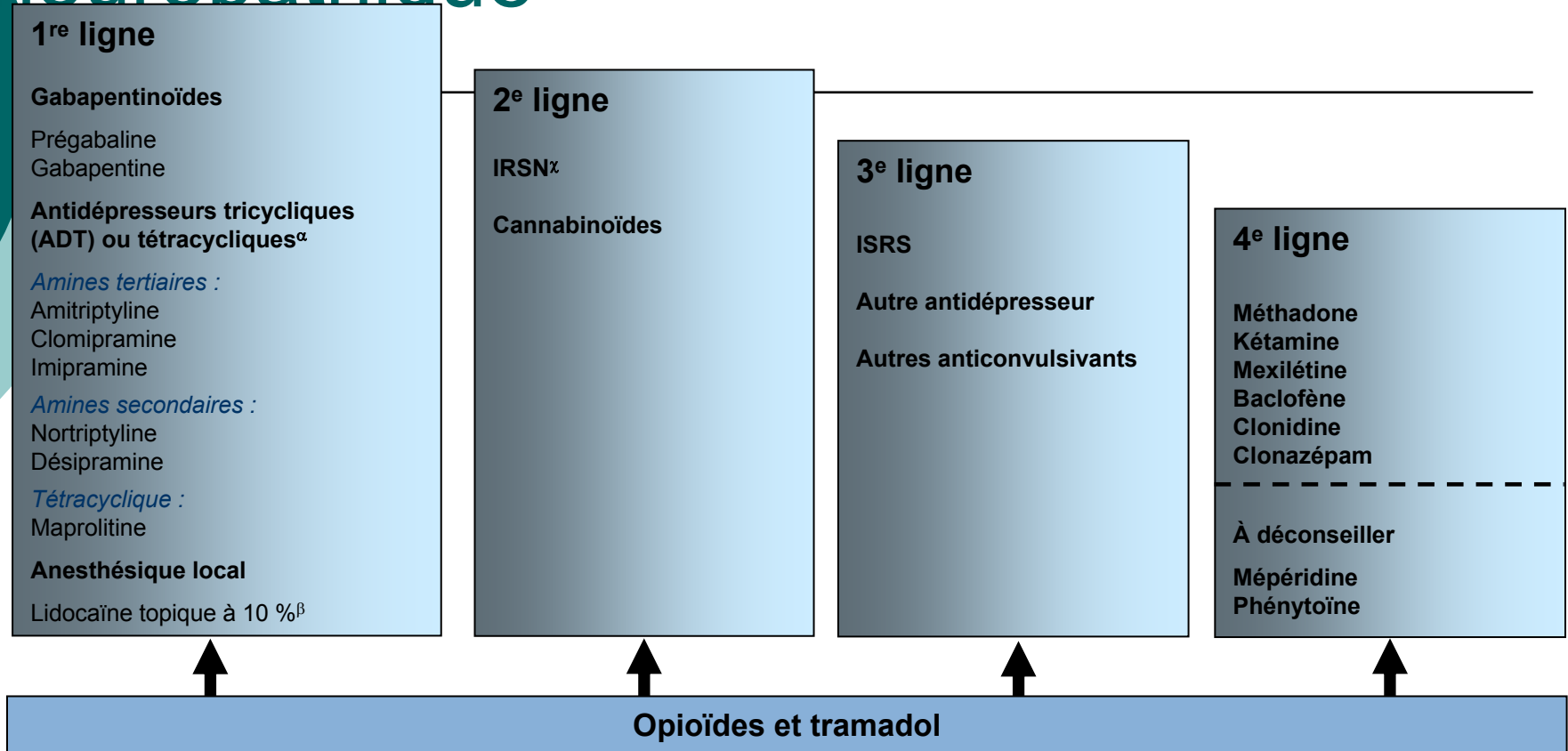
- soulagement rapide pendant la titration des agents de 1^{re} ligne (jusqu'à la posologie efficace);
- épisodes d'exacerbation grave de la douleur / douleur neuropathique aiguë / douleur neuropathique liée au cancer.

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

α, β, χ

Retour à la
table des matières

Algorithme de traitement de la douleur neuropathique



Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

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

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

α, β, χ

Retour à la
table des matières

La prégabaline (Lyrica)

○ En bref...

- Posologie
 - 25-600 mg/jour (en 2 à 3 prises)
 - Intervalle thérapeutique plus étroit...
 - Posologie selon la Cl Cr mais...
 - Débuter un Tx chez la personne âgée...
- Présentations disponibles
 - Capsules de 25-50-75-150-300mg
- Possibilité de Sx de retrait si Rx cessé brusquement...
- Efficacité
 - NNT ~ 3.6

Le gabapentin et Lévétiracétam

○ Gabapentin

- Interaction médicamenteuse: antiacide (diminution de l'absorption)
- Posologie: 600-3500 mg/jour
 - Débuter 300-400 mg hs + 100-200 bid

○ Lévétiracétam

- Médicament de dernière intention...
 - Très peu de données en douleur...
- Posologie: 500-4000mg/jour

Les antidépresseurs tricycliques

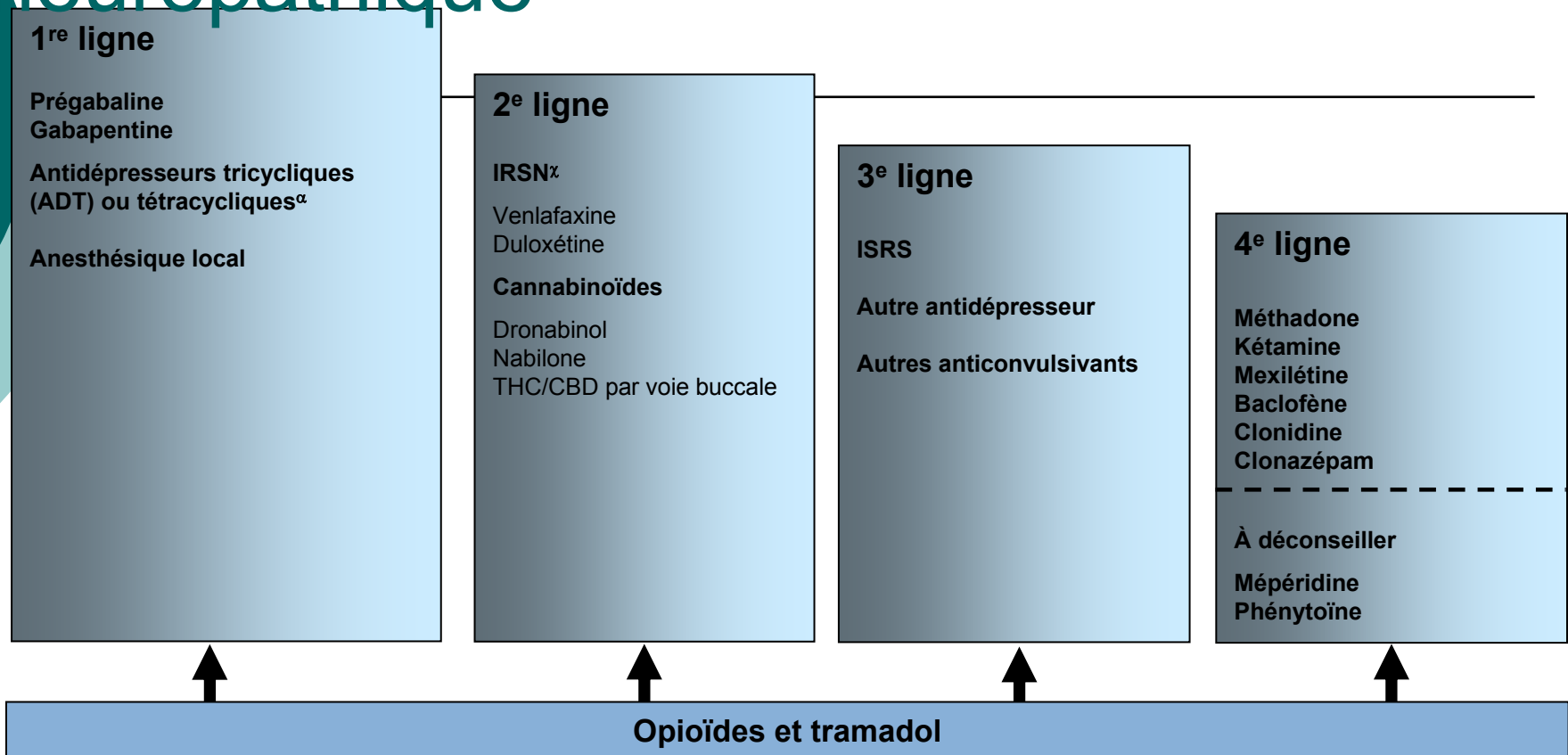
○ Agents utilisés

- Amitriptyline (Élavil et cie)
- Nortriptyline (Aventyl et cie)
- Imipramine (Tofranil et cie)
- Désipramine (Pertofrane, Norpramin et cie)

○ Posologie

- 10 mg à 75 mg (en dose fractionnée)
- Désipramine administré le jour car possibilité d'insomnie si administré hs

Algorithme de traitement de la douleur neuropathique



Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

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

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

α, β, χ

Retour à la
table des matières

Les IRSN

- Agents utilisés et posologie journalière
 - Venlafaxime (Effexor XR) 37.5 à 225 mg die
 - Duloxétine (Cymbalta) 30 à 120 mg die

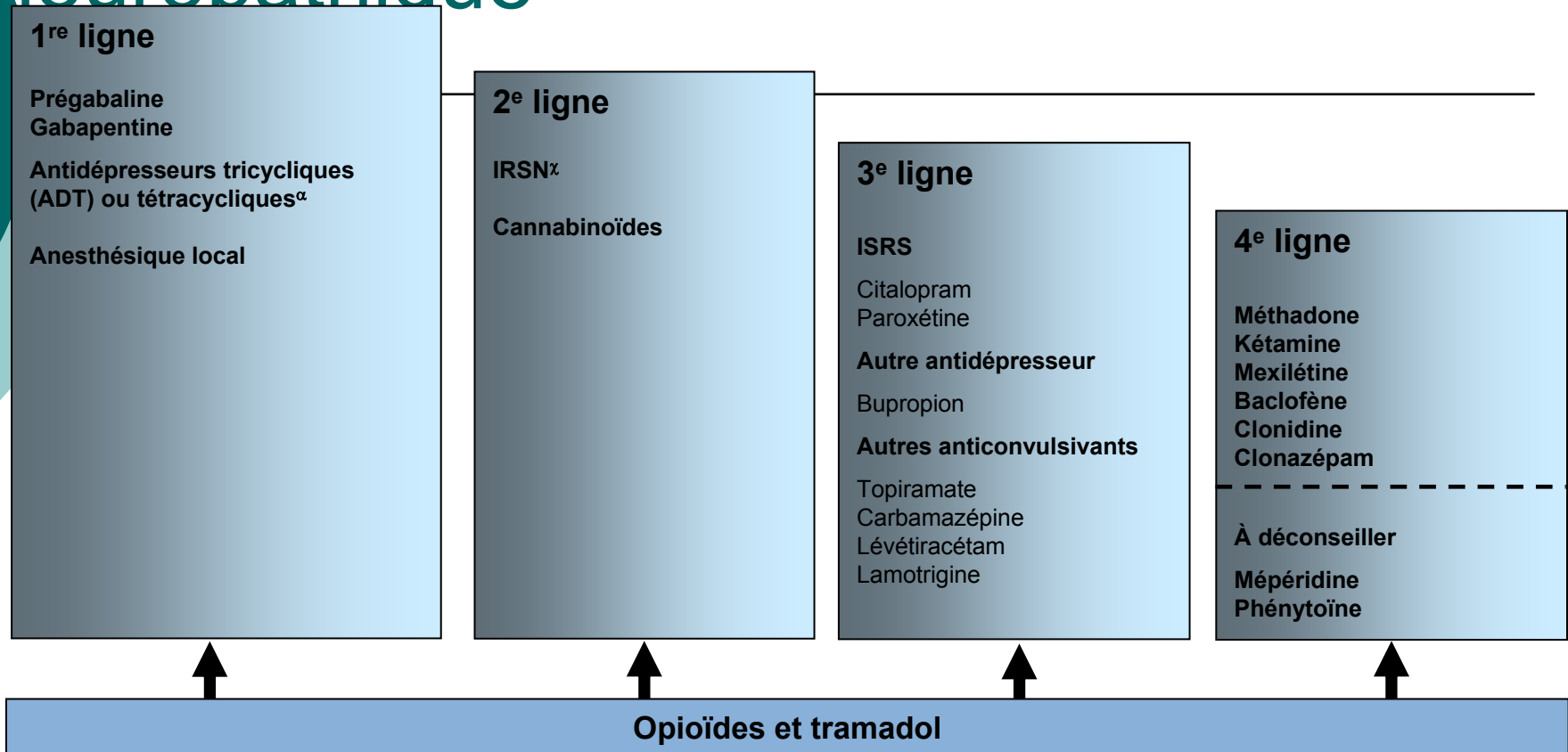
- Effets secondaires (liste partielle)
 - Nausées
 - Céphalée
 - Étourdissement et autres...

Cannabinoïdes disponibles

- Dronabilone (Marinol)
- THC (identique au cannabis)
- Durée de 4-6 heures
- Métabolites: durée de 2-3 jours
- Posologie 10 à 40 mg par jour
- Capsules de 2.5-5-10
- Non couvert par régie
- Nabilone (Césamet)
- Analogue THC
- Durée 8-12 hres
- Métabolites actifs: durée de – de 2 jours
- Posologie 0.25 à 4 mg par jour
- Capsule de 0.5-1 mg + sirop
- Couvert par la régie

Sativex: 4 à 12 vaporisations buccale ou sublinguale
Début d'action plus rapide que les autres cannabinoïdes
Possibilité d'utiliser le Sativex en ED des autres cannabinoïdes.

Algorithme de traitement de la douleur neuropathique



Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

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

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

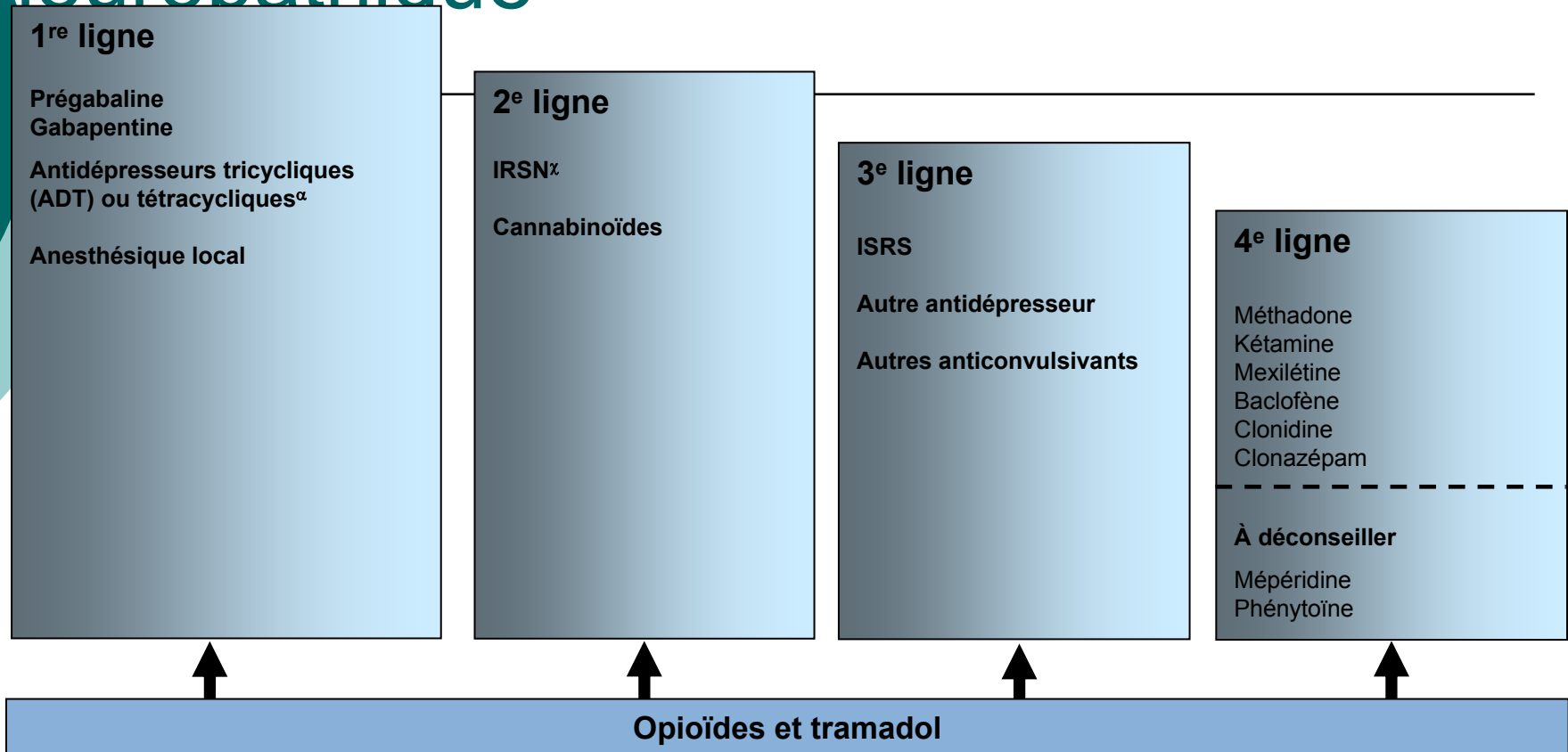
α, β, χ

Retour à la
table des matières

Les ISRS et autres antidépresseurs

- Agents utilisés et posologie journalière
 - Paroxétine (Paxil) 10 à 60 mg
 - Sertraline (Zoloft) 25 à 200 mg
 - Citalopram (Célexa) 10 à 40 mg
- Autres antidépresseurs
 - Mirtazapine (Reméron) 15 à 45 mg
 - Bupriopon (Welbutrin) 100 à 300 mg
 - Formulation SR 100 à 300 mg par jour
 - Formulation XL 150 et 300 mg die

Algorithme de traitement de la douleur neuropathique



Pour les opioïdes et tramadol:

Utiliser les courtes actions en 1^{re} ligne en association avec les autres agents de 1^{re} ligne en présence des situations suivantes :

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

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

α, β, χ

Retour à la
table des matières

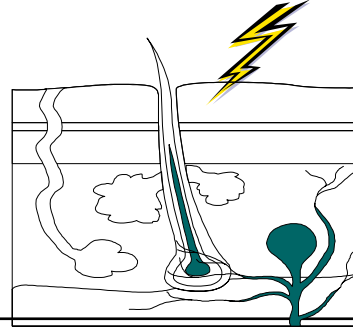
Les préparations topiques...

- Nous sommes loin de l'EBM... très loin sauf pour la lidocaïne
- Guide soins palliatifs indispensable pour le pharmacien ayant à préparer les différentes formulations...

Préparation topique Vs transdermique

- Préparation transdermique
 - Effet systémique important
 - Gel de clonidine pour hypertension
- Préparation topique
 - Effet local important avec absorption systémique faible 1-10% sauf si application au niveau d'une plaie ou peau ayant perdu ses propriétés
 - Absorption variable selon la région du corps
 - Scrotum > visage, cou > front > cuir chevelu, aisselles, abdomen > avant-bras > jambe > palme des peids

Étape 1 : Stimulation périphérique et sensibilisation des nocicepteurs



Agents topiques

Prostaglandines
Bradykinine
Histamine
Leucotriènes



Étape 2 : Transmission du signal



Substance P
Glutamate
Acide
aspartique
Oxyde nitrique



Étape 3 : Perception de la douleur



Encéphalines
Endorphines



Les analgésiques topiques

- Médicament commercialement disponibles
 - Diclofénac 1.5% (Pennsaid)
 - Voltaren en gel
- Capsaïcine 0.025 & 0.075% (zostrix et Cie)
 - Mode d'action: substance P
 - Nécessite l'utilisation continue sur 2 semaines afin de faire une déplétion de la substance P
 - Efficacité et effets secondaires
 - Les faibles concentrations sont bien tolérées mais les concentrations efficaces causent une sensation de brûlure...



Les opioïdes topiques

Opiïdes administrés par voie topique

- Récepteurs opioïdes périphériques
 - Présents en petite quantité (situation normale)
 - 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 dans la corne postérieure
 - Synthèse + migration axonale nécessite plusieurs jours

Opioïdes administrés par voie topique

- Administration topique d'un opioïde
 - Inhibition de la propagation du potentiel d'action
 - Effet analgésique antagonisé par la naloxone topique

- Conditions nécessaires pour l'effet analgésique
 - Plaie inflammatoire
 - Plaie présente depuis quelques jours ???
 - Absence d'épithélium

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% - 0.2% ad 1% ???(w/w) préparée dans le gel intra Site, glaxal base ou Diffusimax
- 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
- Morphine 0.01% dans sulfadiazine d'argent
- Coût de la préparation: très variable selon la formulation et les ingrédients

Opioïdes administrés par voie topique

- Caractéristiques (Morphine 10 mg/ml en vaporisation)
 - Effet analgésique
 - Effet manifeste au bout de quelques minutes
 - Légère sensation de brûlure initiale parfois présente
 - Débuter l'application sur une petite surface afin de vérifier...
 - Durée de l'effet 6 à 24 heures
 - Efficacité surprenante...

Opiïdes administrés par voie topique

○ Caractéristiques

- Aucun effet secondaire (sauf possibilité de sensation de brûlure)
 - Ø nausées, Ø constipation
 - Absorption faible selon les auteurs
 - Peut nécessiter de diminuer les opioïdes systémiques
- Aucune tolérance pour l'effet analgésique
- Innocuité sur la cicatrisation des plaies

Opioides 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

Opioïdes administrés par voie topique

- Utilité clinique (suite)
 - Douleur chronique
 - Présence de plaie inflammatoire...
 - Beaucoup moins efficace si aucune plaie
 - Besoin d'associer la morphine à d'autres substances...
 - Douleur post-opératoire
 - Plaie chirurgicale présente depuis???
 - Considérer le type de chirurgie
 - Chx orthopédique
 - Chx plastie

Opioïdes administrés par voie topique

○ Limitation

- Plaies suintantes

- Concernant l'analgésie, il est préférable de ne pas recouvrir une plaie d'une préparation occlusive
- 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

Opioïdes 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 de d'autres opioïdes ???
 - Possible avec hydromorphone 0.06%
 - Méthadone 1% dans stomahesive

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 cm² de plaie
- Sensation initiale possible d'une légère brûlure puis début de l'effet analgésique en quelques minutes

Opioïdes administrés par voie topique

- Si la dose d'essai a été efficace...
 - Répéter l'administration de 1 à 3 fois par jour
 - Solution de morphine 10mg/ml + seringue
 - Peu dispendieux et facilement réalisable en établissement de la santé
 - Gel ou crème de morphine à une concentration de 0.1 à 0.2% (poudre de morphine disponible)

Opioïdes administrés par voie topique

- Si la dose d'essai a été efficace ...(suite)
 - Vaporisateur contenant une solution de morphine de 10 mg/ml préparée dans de l'eau stérile (plus pratique pour le domicile)
 - 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)



La Kétamine

La Kétamine

○ Mécanisme d'action

- Systémique: antagoniste du récepteur NMDA
- Topique: effet sur les canaux Na et K ce qui réduirait la transmission de l'efférence (Gammaitoni Pain Medecine 2000;1(1):97-100).
 - Utilisé pour le traitement de la douleur nociceptive et neuropathique
 - Utile pour traiter la démangeaison (effet anesthésique local intéressant)
 - Préparation pour mucosite

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...
 - La kétamine est souvent associée à la lidocaïne...

La Kétamine

o Posologie

- Gel, crème 1- 10 % (2-5% sont les concentrations les plus utilisées) 1 à 4 fois par jour avec ou sans occlusion
- Mucosite: Mettre 20 mg (utiliser l'injectable 50 mg/ml) dans 5 ml de salive artificielle gargariser pendant 1 minute puis cracher



La lidocaïne

La lidocaïne

- Mécanisme d'action
 - Systémique: effet sur les canaux Na
 - Topique: effet sur les canaux Na ce qui réduirait la transmission de l'efférence
- Préparations commerciales nombreuses
 - Gelée 2%, liquide (visqueuse 2%)
 - Crème, onguent à différente concentration ad 5%
 - Préparation stérile 1 et 2%

La lidocaïne

- Contexte clinique d'utilisation
 - Douleur chronique bien localisée ~ nociceptive et douleur de type neuropathique
 - Effet local rapide mais aussi de courte durée...
 - Souvent associée à la kétamine

La lidocaïne

- Contexte clinique d'utilisation
 - Aspect sécuritaire (lidocaïne 5-10%):
l'absorption systémique doit être considéré dans certaines circonstances...
 - Application sur une surface de plus de 100cm²
 - Nombre d'application par jour
 - **Utilisation de l'occlusion**
 - Présence d'inflammation
 - Personnes âgées ou jeunes enfants...

La lidocaïne

- Contexte clinique d'utilisation
 - Plaies douloureuses au niveau de la bouche
 - Utilisation de « l'onguent 5% » application à l'aide d'un « Q-tips » ou d'une tige montée directement sur la plaie ou l'ulcère...
 - Utilisation d'une solution à 5 ou 10% (préparée avec la poudre de lidocaïne monohydrate et non base = car peu soluble)
 - Application de petite quantité (attention à la déglutition !!!) avec une tige montée
 - Autres application ?

La lidocaïne

○ Posologie

- Crème 5 à 10%
 - Ne pas utiliser d'occlusion si possible
 - Application locale 2 à 4 fois par jour sur la zone douloureuse
 - Utiliser en combinaison avec kétamine
 - Utilisation à domicile: aviser le patient des dangers si utilisation sur de grandes surfaces...Diminuer la concentration à 5% et combiner avec des concentrations plus élevées de kétamine
 - Ex lido 5% + kétamine 5%

La lidocaïne

○ Posologie

- Ulcères et plaies de la bouche
 - Onguent 5% (peu dispendieux) ou solution 5 ou 10%
 - Application au moins 4 fois par jour car courte d'urée d'action
 - Attention à la déglutition si utilisée avant les repas (chez les patient ne pouvant s'alimenter en présence de douleur)
 - Utiliser alternativement la lidocaïne et morphine topique (sirop 1 mg/ml) pour ce type de douleur...



Les anti-inflammatoires (AINS)

Les anti-inflammatoires

○ Particularités

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

○ Études dans ostéoarthrite + PAR

- Petites études plus ou moins convaincantes
 - Modèles d'études peu rigoureux...
 - Efficacité très variable : 18-92%

Les anti-inflammatoires

- Agents les plus utilisés
 - Diclofénac 1-20%
 - Kétoprofène 2.5-20%
 - Ibuprofène 5 à 20% (gel)
 - Naproxène 5 à 10% (gel)

Les anti-inflammatoires

- Les effets secondaires les plus fréquents...
 - Rash
 - Prurit
 - Les effets secondaires des AINS per os sont aussi possibles mais moins problématiques...



La Nitroglycérine

La Nitroglycérine

○ Mécanisme d'action

- Systémique: effet vasodilatateur
- Analgésique: ion nitrosium (NO^+) pourrait diminuer l'activité NMDA
- NTG ressemble à NO^+

○ Utilisation clinique

- Douleur ischémique
- Fissures anales
- Guérison post hémorroïdectomie

La Nitroglycérine

- Aspects cliniques à considérer
 - Effets secondaires systémiques possibles
 - Céphalée
 - Hypotension
 - Tachycardie...
- Potentiel clinique à explorer...
 - Douleur/inconforts chez les patients souffrant de Raynaud (NTG en prophylaxie)

La Nitroglycérine

- Préparation 0.2-0.8%

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

Quelques autres préparations...

- Baclofène 2% dans PLO
 - Douleur neuropathique
 - Douleur musculaire (combinaison ou pas avec ibuprofène 5 à 10%)
- Clonidine 0.1-0.2%
 - Douleur neuropathique
 - Douleur dystrophique
- Diltiazem 2% PLO
 - Fissures anales

Quelques autres préparations...

- Gabapentine 4-6% PLO
 - Douleur neuropathique
- Nifédipine 0.2-0.3% vaseline
 - Fissures anales
- Nifédipine 3% vaseline
 - Améliore guérison des plaies (appliquer au pourtour de la plaie intacte seulement)
- Nifédipine 8-10% PLO
 - Plaies diabétiques

Combiner les agents ?

- Combinaison d'agents...
 - Oui si des agents en monothérapie ont apporté un soulagement partiel
- Combinaison la plus utilisée
 - Kétamine 2% + lidocaïne 10%
- Il existe plusieurs formules où les agents sont combinés (cf guide de soins pall.)
 - Efficacité améliorée ?
 - Coût de ces préparations...

Combiner les agents?

- 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 (pénétration plus faible)
- 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 élevé ...



Conclusion