

ANALGÉSQUES TOPIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR : REVUE D'UTILISATION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE PAR LE CENTRE UNIVERSITAIRE EN SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX DE LA CAPITALE-NATIONALE

Par Myriam Gagnon, Pharm.D, M. Sc.

Révisée par Annabelle Roy, Pharm.D, M.Sc.

6 juin 2024

L'utilisation des analgésiques topiques dans la prise en charge de différents types de douleur est d'intérêt pour plusieurs cliniciens. En effet, un analgésique topique permet de limiter les effets indésirables et secondaires souvent rencontrés avec l'utilisation d'agents systémiques et peut permettre de réduire les besoins en opioïdes d'un patient (1). Plusieurs molécules sont disponibles sous forme topique, et ce, à plusieurs teneurs différentes. Il s'agit par contre d'options thérapeutiques plus dispendieuses autant pour les établissements de santé que pour les patients. Il importe donc de s'assurer de bien cibler la clientèle pouvant bénéficier de ces options thérapeutiques et de bien cibler l'analgésique topique de choix pour celle-ci. Au Centre intégré universitaire en santé et services sociaux de la Capitale-Nationale (CIUSSSCN), plusieurs recettes différentes d'analgésiques topiques sont utilisées (voir **Tableau 1** ci-dessous). Le Département de pharmacie a dernièrement été interpellé puisque ces nombreuses préparations varient en termes d'ingrédients, de pourcentages et d'excipients. Cela entraîne des questionnements, une sous-traitance et le recours à la fabrication en laboratoire. Ainsi, une certaine uniformité aiderait à faciliter l'organisation du travail au sein du département. Afin de pallier cette problématique et dans le but de revoir l'offre de disponibilité des crèmes magistrales dans le CIUSSS de la Capitale-Nationale, l'équipe de l'usage optimal du médicament du Département de pharmacie a effectué une revue de la littérature à l'automne 2023 et une revue d'utilisation dans son établissement à ce sujet. La base de données PubMed a été interrogée à l'aide des différents mots-clés qui sont disponibles à l'**annexe 1**. Une recherche manuelle libre a aussi été effectuée et différents experts de contenu nous ont fourni des références sur le sujet. Les données des années 2000 à 2023 ont été sondées. Comme il sera possible de le constater à la lecture de ce document, la douleur est souvent difficilement évaluable dans les études cliniques en raison de plusieurs limites. C'est pourquoi différents experts de contenu ont été interrogés et invités à donner leur opinion sur les travaux de l'équipe de l'usage optimal du médicament lors d'une rencontre tenue le 17 janvier 2024.

Tableau 1 : Crèmes analgésiques disponibles au CIUSSSCN*

CRÈMES ANALGÉSQUES DISPONIBLES (selon indications)

Numéro d'inventaire pharmacie	Utilisation/type de douleur	INGRÉDIENTS ET POURCENTAGES					
		KÉTAMINE	LIDOCAÏNE	BACLOFÈNE (spasticité)	KÉTOPROFÈNE (inflammation)	PENTOXIFYLLINE ¹ (inflammation)	PHÉNYTOÏNE (neuropathie)
840293	Crème de base	7 %	7 %				
840261		7 %					
840270	Neuropathiques +/- AINS	7 %	7 %				10 %
840253		7 %	7 %		7 %		
840294		7 %	7 %		7 %		10 %
840278	Musculaires	7 %	7 %	3 %			
840272		7 %	7 %	3 %	7 %		
840295		7 %	7 %	3 %		5 %	
840276	Neuropathique + Musculaire	7 %	7 %	3 %			10 %
840302		7 %	7 %	3 %	3 % ²		10 %
840301	Ø Lidocaïne	7 %					10 %
840304		7 %		3%			
840254		7 %			7 %		
840266		7 %		3 %	7 %		
840305		7 %		3 %	7 %		10 %
840310		7 %			7 %		10 %
840309		7 %		3 %			10 %
840279		7 %		3 %		5 %	
840267	Ø Kétamine		7 %				10 %
844816			7 %	3 %	7 %		
840306			7 %	3 %	7 %		10 %
840249			7 %		7 %		
840298			7 %		7 %		10 %
840252			7 %	3 %			
840307			7 %	3 %			10 %
840308			7 %	3 %		5 %	

1 Pentoxifylline : Anti-TNF (Inhibe le facteur nécrosant tumoral) - effet anti-inflammatoire, utile lors contre-indication AINS topique (ex. : kétoprofène)

2 Kétoprofène 3% (et non 7%) pour respecter le maximum de 30% en ingrédients actifs

**Département de pharmacie, site Christ-Roi*

Plusieurs enjeux entourent l'utilisation des analgésiques topiques, remettant en doute leur efficacité. Plusieurs de ces enjeux sont identifiés dans l'article de revue d'un groupe d'experts du *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* « *Compounded Topical Pain creams : Review of Select Ingredients for Safety, Effectiveness, and Use (2020)* (2) ». Premièrement, plusieurs études voulant démontrer l'efficacité des crèmes analgésiques ne comportent pas de groupe placebo. Il est cependant reconnu que l'effet placebo occupe une grande importance dans le soulagement de la douleur, puisque le seul fait de s'attendre à un soulagement de celle-ci apporte parfois l'effet escompté. Pour certains types de douleur, il est aussi reconnu que le simple fait d'appliquer un frottement à une zone douloureuse apporte parfois un soulagement à celle-ci : il s'agit donc d'une limite même pour les études contrôlées avec groupe placebo. Également, les études portant sur des combinaisons de plusieurs ingrédients ne permettent pas de déterminer la performance de chaque ingrédient individuellement et limite donc l'interprétabilité des résultats. Dans le même ordre d'idées, le fait que de la lidocaïne soit souvent présente dans les combinaisons étudiées pose aussi une limite, puisque l'on sait qu'elle possède une indication reconnue comme anesthésique local topique. Une autre préoccupation concerne également les paramètres physicochimiques à prendre en considération lors de la préparation d'une crème magistrale. Chaque ingrédient possède ses propres propriétés physicochimiques pouvant affecter son absorption topique (poids moléculaire, constante d'acidité, etc.) et plus d'ingrédients sont combinés ensemble, plus de particularités doivent être prises en considération. À ce jour, les évidences sont malheureusement insuffisantes pour évaluer de façon exacte la quantité de médicament absorbé seul ou en association dans les crèmes magistrales. La quantité de médicament qui sera délivré avec succès au site d'action dépendra du pourcentage en ingrédient actif utilisé, de la quantité de crème appliquée, de la surface d'application et de la fréquence d'application. Par rapport à la fréquence d'application, les multiples applications ont démontré délivrer davantage de principe actif qu'une application simple, par exemple 1g en application 2 fois par jour (BID) ne délivre pas la même quantité de médicament que 2g en application une fois par jour (DIE). L'utilisation d'un excipient adéquat est aussi primordiale, puisqu'il joue un rôle dans la solubilité des ingrédients actifs, dans la viscosité de la crème, la pénétration cutanée de l'ingrédient actif, la stabilité de la formulation, etc. Différents excipients sont approuvés selon les normes USP (*United States Pharmacopeia*) pour leur identité et pureté.

Concernant les données de la littérature sur les analgésiques topiques, plusieurs critiques portent sur la faible méthodologie de la majorité d'entre elles, la courte durée de certaines études, le manque de données objectives ou de comparateur, etc. Finalement, l'utilisation de ces produits n'étant pas sans considération économique autant pour les établissements de santé que les patients, il importe de faire le point sur le sujet.

Tableau 2 : Résumé des recommandations et conclusions de pratiques cliniques identifiées lors de la revue de littérature

Publication	Type d'article	Objectif	Types de douleur étudiés	Agents étudiés	Conclusion
Topical analgesics in the management of acute and chronic pain (3) 2013	Revue systématique (65 études incluses)	Décrire les résultats d'efficacité des analgésiques topiques dans la gestion des douleurs aiguës et chroniques.	- Blessure aiguë des tissus mous (n = 18) - Douleur neuropathique (n = 17) - Douleur expérimentale (n = 6) - Ostéoarthrite et autres douleurs articulaires (n = 5) - Ulcère jambe ou plaie (n = 5) - Douleur chronique au genou (n = 2)	- AINS (n = 27) - Lidocaïne (n = 9, surtout les timbres de 5%) - Capsaïcine (n = 6) - Amitriptyline (n = 5) - Nitroglycérine (n = 3) - Opioïdes (n = 2) - Menthol (n = 2) - Pimecrolimus (n = 2) - Phénytoïne (n = 2) L'AINS le plus étudié est le diclofénac (n = 14) suivi de l'ibuprofène (n = 5) et du kétoprofène (n = 4).	- Haut niveau d'évidences pour l'utilisation du diclofénac et de l'ibuprofène topiques dans le traitement des blessures aiguës des tissus mous et des douleurs articulaires telle que l'ostéoarthrite. - Les évidences supportent aussi l'utilisation de la lidocaïne dans le traitement de la névralgie post-herpétique et de la neuropathie diabétique. - Évidences limitées pour supporter l'utilisation de tous les autres analgésiques topiques dans la douleur aiguë et chronique. - Pour le kétoprofène, une étude a démontré qu'une formulation topique à 2,5% en application BID pendant 7 jours versus placebo a permis de réduire significativement la douleur aux jours 3 et 7 ($p < 0,001$) pour des douleurs aiguës. - Pour l'amitriptyline, les études n'ont pas réussi à démontrer de bénéfices avec des concentrations allant de 1 à 5%. Des concentrations de 5 et 10% pourraient toutefois être plus efficaces selon 2 rapports de cas (4). Peu de données supportent son utilisation. Il existe peu de données sur l'utilisation des autres agents comme la phénytoïne, faisant en sorte qu'il est impossible de faire des recommandations sur son usage.
Treatment for wound pruritus following burns(5) 2014	Article de revue	Revoir la littérature portant sur le traitement des démangeaisons et du prurit chez les grands brûlés.			Messages-clés La prise en charge et le traitement des brûlures varient selon l'intensité du prurit, sa durée, l'étiologie et les caractéristiques du patient. Peu d'outils ou de lignes directrices claires sont disponibles pour assister le clinicien dans sa prise de décision en regard des traitements proposés. L'algorithme de prise en charge proposé dans cet article de revue positionne en 4^e ligne de traitement les antihistaminiques topiques comme la doxépine (peu d'évidence sur leur efficacité dans le soulagement du prurit).

Tableau 2 : Résumé des recommandations et conclusions de pratiques cliniques identifiées lors de la revue de littérature (suite)

Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis (6) 2015	Type d'article	Objectif principal	Population	Agents étudiés	Conclusion
	Revue systématique et méta-analyse d'études randomisées, contrôlées et à double insu	Mesure d'efficacité primaire : Nombre nécessaire à traiter (NNT) pour diminution de 50% de la douleur.	Patients de tout âge confondu avec différents types de douleur neuropathique dont la polyneuropathie non diabétique, douleur : -Post-amputation -Post-traumatique -Post-chirurgicale -Centrale post AVC -Chez les blessés médullaires -En sclérose en plaques (au moins 10 patients par groupe).	Traitements systémiques et topiques (au moins 3 semaines d'utilisation).	- Aucune conclusion ne pouvant être portée sur l'utilisation de la clonidine topique et de la capsaïcine topiques. - Aucun résultat d'efficacité rapporté pour les agents topiques utilisés au CIUSSSCN (l'article porte davantage sur les traitements systémiques, les formulations topiques abordées sont les timbres de capsaïcine et de lidocaïne). - Les traitements topiques sont recommandés pour les douleurs neuropathiques périphériques avec générateur de douleur local présumé (ex. : névralgie postherpétique), les neuropathies post traumatiques et les polyneuropathies. - Les timbres de lidocaïne pourraient constituer une option lorsqu'il y a une problématique d'effets secondaires ou un enjeu de sécurité avec les premières lignes de traitement, particulièrement chez les personnes âgées fragiles. - Les agents topiques n'ont aucune pertinence reconnue en douleur d'origine centrale.
Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain (7) 2015	Revue systématique composée de 5 études randomisées contrôlées à double insu, 2 études non contrôlées et 5 rapports de cas			Différentes teneurs d'amitriptyline étudiées dans les études recensées, allant de 1 à 5% et différentes combinaisons avec kétamine topique.	- Dans les études cliniques contrôlées: l'amitriptyline n'est pas efficace dans le traitement de la douleur neuropathique. - Dans les études non contrôlées: elles supportent son efficacité, mais les données sont biaisées par la nature et la méthodologie employée. - Dans les rapports de cas: données limitées, car aucune comparaison avec placebo ou comparateur possible et la majorité des patients recevaient d'autres analgésiques de façon concomitante.
Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain (8) 2017	Revue narrative	Décrire l'offre d'agents topiques disponibles dans le traitement de douleur neuropathique localisée et adresser leur efficacité potentielle en lien avec la littérature.			- Peu des ingrédients disponibles pour formulation topique ont un niveau d'évidence assez élevé pour faire partie des recommandations systématiques. - Plus d'études sont nécessaires avant d'être en mesure d'émettre des recommandations claires sur leur utilisation.

Tableau 2 : Résumé des recommandations et conclusions de pratiques cliniques identifiées lors de la revue de littérature (suite)

PEER simplified chronic pain guideline: Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care (9) 2022	Guide de pratique clinique pour guider les décisions sur les traitements ; Basé sur 3 revues systématiques (285 études randomisées contrôlées).	11 questions cliniques adressées pour lesquelles il manque d'informations dans la revue systématique dont : <i>«Are topical TCAs, nitrates, ketamine, muscle relaxants, or combinations of these effective in chronic pain? »</i>	Types de douleur Douleur chronique incluant la douleur lombaire (sciatalgie et radiculopathies incluses), ostéoarthrite et douleur neuropathique.		Principaux résultats/conclusions - Traitements avec évidences et bénéfices clairs : Pourcentage de patients qui auront 30% de réduction de leur douleur : - 51% des patients avec AINS topiques en ostéoarthrite et 40% des patients avec rubéfiants comme capsaïcine topique en douleur neuropathique. - Traitements sans évidence/aucun bénéfice : Kétamine/amitriptyline, doxépine ou combinaisons topiques en douleur neuropathique. - Traitement avec bénéfice incertain : Nitrate topique en douleur neuropathique.
Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes (5^e édition)					Message-clé Les études sur les antidépresseurs topiques comme l'amitriptyline et la doxépine sont contradictoires. Il est difficile de conclure sur leur utilisation en raison de l'hétérogénéité dans les études : différentes populations, différents types de douleur neuropathique, surfaces d'application, traitement seul ou en association, etc.

Aperçu des données financières et d'utilisation des différentes crèmes magistrales dans le CIUSSSCN en 2022-2023

38 recettes différentes ont été utilisées dans les différents secteurs clinique (de La Malbaie jusqu'à Portneuf)	- La moitié des recettes n'ont servi que pour 1 seul patient; - Environ 80% des recettes (30) n'ont été utilisées que pour moins de 10 patients; - Le site ayant servi le plus grand nombre de recettes différentes est l'Institut de réadaptation en déficience physique de Québec (IRD PQ), soit 22 recettes différentes.
350 patients au total ont reçu une ordonnance au cours de l'année	- 44% des patients à l'IRD PQ (153) ont reçu au moins 1 service de crème magistrale; - Totalise 1774 services de crèmes magistrales.
55% des patients (193) ont reçu une magistrale de kétamine et lidocaïne (soit 4-10% ou 7-7%).	
71% des recettes disponibles dans le secteur Vieille-Capitale * ont été servies au moins 1 fois.	Parmi les recettes non servies, on retrouve : - Kétamine-Kétoprofène 7-7%; - Lidocaïne-Kétoprofène 7-7%; - Kétamine-Baclofène : 7-3%; - Kétamine-Baclofène-phénytoïne 7-3-10%; - Lidocaïne-Baclofène-phénytoïne 7-3-10%; - Lidocaïne-Baclofène-pentoxifylline 7-3-5%; - Lidocaïne-kétoprofène-phénytoïne 7-7-10%; - Kétamine-phénytoïne 7-10%.
Taux d'utilisation des différents ingrédients (% de patients)	- Kétamine 94,6% ; - Lidocaïne 94,9% ; - Phénytoïne : 22,9% ; - Kétoprofène : 18,9% ; - Baclofène : 15,7% ; - Pentoxifylline : 2,6%
Coûts pour le CIUSSSCN : 35 452,72\$ pour 1 an	- Le plus gros montant provient de l'IRD PQ, soit 21 428,02\$; - Le coût par service est d'environ 91,18\$ en moyenne pour l'IRD PQ contre 56,64\$ pour tout le reste du CIUSSSCN. Cela vient probablement du fait que plus d'ingrédients par recette sont prescrits à l'IRD PQ; - Ces coûts ne comprennent pas ceux reliés au temps de travail des assistantes techniques en pharmacie ainsi que ceux reliés à la tenue d'inventaire en matières premières, au matériel requis, etc.

* À noter que le secteur Vieille-Capitale est celui du CIUSSSCN qui est le plus grand prescripteur de crèmes magistrales, principalement puisqu'il comprend le site de l'IRD PQ qui lui est le centre prescrivait le plus de magistrales parmi tous les sites du CIUSSSCN.

Aperçu des données d'efficacité disponibles par agent topique

Kétamine

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate. Bien qu'elle possède plusieurs autres mécanismes d'action analgésiques, le blocage des récepteurs NMDA constitue son principal mécanisme d'action et lui procure ses propriétés antihyperalgésiques. Bien qu'il soit connu que les récepteurs NMDA sont localisés au niveau du système nerveux central, des données supportent le fait que ces récepteurs se retrouvent également au niveau du système nerveux périphérique et que tous les axones sensitifs et moteurs possèdent ce type de récepteur. Ceux-ci seraient également augmentés en présence d'inflammation, menant à de l'allodynie et hyperalgésie. La possibilité de retrouver des récepteurs NMDA en périphérie du système nerveux central supporte donc une utilisation efficace de la kétamine topique dans les cas de douleur neuropathique de type allodynie et hyperalgésie.

Au niveau des études cliniques, plusieurs limites sont cependant présentes. D'abord, plusieurs portent sur l'utilisation d'un faible pourcentage d'ingrédient actif, soit allant de 0,25 à 1,5%. Une étude in vitro, portant sur le pourcentage adéquat pour plusieurs ingrédients actifs dont la kétamine, a déterminé que 5% était le pourcentage idéal pour cet agent (10). Cela concorde aussi avec nos experts de contenu consultés qui déterminent que les pourcentages les plus courants pour cet agent varient de 4 à 6% jusqu'à un maximum de 10% en ingrédient actif. D'autres limites des études sont la courte durée de certaines et le fait que d'autres traitements analgésiques étaient parfois permis (élément confondant). Une étude avait aussi plusieurs limitations dont le paramètre d'évaluation de la douleur qui était la satisfaction du patient, soit un paramètre très subjectif (11). Le faible nombre de patients composant la majorité des études s'ajoute aussi aux limites identifiées. Voici d'autres données disponibles appuyant le peu d'évidences scientifiques sur le sujet :

Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine (12) 2009	Type article Étude randomisée contrôlée à double insu.	Objectif Déterminer les effets de la kétamine topique sur les perturbations sensorielles de 20 patients avec syndrome douloureux régional complexe (SDRC).	Mesures Différents tests sensoriels utilisés, comme des tests au toucher léger, à la pression, aux stimuli thermiques, etc.	Population 20 patients avec SDRC	Intervention Crème de kétamine 10%, tests sensoriels effectués avant et 30 minutes après l'application de la crème. Une semaine d'intervalle entre les tests pour le groupe actif et placebo.	Résultats Au niveau du membre symptomatique, réduction de l'allodynie de façon statistiquement significative ($p < 0,01$) en comparaison avec le groupe placebo et en comparaison avec le membre sain.
Analgésic effects of topical ketamine (13) 2015	Article de revue	Revoir les données concernant l'utilisation de la kétamine topique dans le traitement de la douleur.	Résultats <u>Polyneuropathie diabétique</u> - Étude randomisée, contrôlée à double insu de 27 patients avec gel de kétamine 5% versus placebo appliqué 3 fois par jour sur 1 mois (17 ont complété l'étude) : pas de différence statistiquement significative ; - Étude randomisée contrôlée à double insu de 226 patients sous kétamine 2% + amitriptyline 4% en application 2 fois par jour pour 4 semaines : réduction de la douleur sur une échelle numérique de 2,12 avec la crème magistrale versus 1,64 avec le placebo, $p = 0,083$; - Conclusion que kétamine à moins de 5% ne soulage pas la douleur neuropathique. <u>Neuropathie induite par la chimiothérapie</u>			

			- Étude contrôlée randomisée à double insu de 208 patients, 4 semaines d'utilisation de kétamine 1,5%-amitriptyline 3%-baclofène 0,75% contre placebo : tendance à l'amélioration sous traitement, mais valeur p de 0,053 (les auteurs mentionnent que c'est en raison du faible % des ingrédients) ; - Étude randomisée contrôlée à double insu de 462 patients sous kétamine 2%-amitriptyline 4% sur 6 semaines ne démontre pas une réduction statistiquement significative sur la douleur (en raison du faible % selon les auteurs). <u>Douleur neuropathique d'étiologie variée</u> Pas de donnée significative. <u>Syndrome douloureux régional complexe :</u> Kétamine 10% réduirait l'allodynie et l'hyperalgésie de façon significative dans différents rapports de cas (étude ci-haut).			
Topical amitriptyline and ketamine for post-herpetic neuralgia and other forms of neuropathic pain (14) 2016	Article de type « Drug Evaluation » - 4 études de phase 2 non abordées - 1 étude de phase 3 multicentrique, randomisée et à double insu retenue	Objectif Résumer les résultats d'études cliniques (publiées ou non) d'une combinaison topique d'amitriptyline et kétamine disponible commercialement, soit l'AmiKet.	Mesure Objectif primaire composé de la douleur, des sensations de brûlures et des sensations d'engourdissement.	Population 229 patients dans le groupe intervention contre 233 dans le groupe placebo. Les patients avaient des douleurs de type neuropathie induite par la chimiothérapie.	Intervention - Crème d'amitriptyline 4% - Kétamine 2% En application 2 fois par jour pour 6 semaines.	Résultats Aucune différence entre les 2 groupes à 6 semaines.

Il semble toutefois adéquat d'utiliser la kétamine topique dans le soulagement de la douleur neuropathique en raison de son mécanisme d'action expliqué précédemment. Comme le mentionne souvent les études, il faut porter une attention particulière à la concentration utilisée. La concentration préconisée est celle de 7% actuellement employée et avec laquelle les cliniciens ont acquis une expérience significative et qui est supportée par la littérature. Les autres concentrations prescrites seraient substituées à moins d'intolérance ou de demandes particulières. À noter qu'un essai thérapeutique d'au moins 4 semaines est nécessaire avant de conclure à son inefficacité ou non.

Recommandation :

Maintenir la disponibilité de la kétamine topique pour les patients du CIUSSSCN. Le pourcentage actuellement employé dans les recettes disponibles (soit de 7%) semble adéquat et est à conserver.

Lidocaïne

Une étude contrôlée, randomisée et à double insu de type chassé-croisé a évalué l'efficacité d'une crème analgésique de lidocaïne 5% versus amitriptyline 5% versus placebo chez 35 patients avec douleur neuropathique (15). Le résultat primaire d'efficacité portait sur la réduction de la douleur par rapport au temps 0 sur une échelle visuelle analogue. Une réduction statistiquement significative ($p < 0,05$) a été perçue avec la lidocaïne, mais pas avec l'amitriptyline ni le placebo. L'efficacité de la lidocaïne n'est pas surprenante, car elle possède déjà une indication reconnue par Santé Canada comme anesthésique topique local et une indication reconnue par la FDA pour la névralgie postherpétique pour la formulation en timbres. D'ailleurs, plusieurs études portent sur l'utilisation des timbres de lidocaïne 5% qui sont commercialement disponibles ailleurs dans le monde et témoignent de leur efficacité. Exerçant un blocage au niveau des canaux sodiques, présents au niveau des nocicepteurs du système nerveux périphérique, elle bloque de façon réversible la conduction nerveuse en empêchant la propagation d'un potentiel d'action. Nous croyons aussi que c'est la présence de lidocaïne dans plusieurs recettes qui permet l'effet immédiat de soulagement perçu par les patients suite à l'application d'une crème magistrale qui en contient.

Recommandation :

Maintenir la disponibilité de la lidocaïne dans les recettes de crèmes magistrales disponibles au CIUSSSCN. Après discussion avec des experts de contenu, la concentration de 7% employée actuellement nous semble adéquate. Par contre, le pourcentage idéal pour lequel l'efficacité est la plus perçue en pratique est de 10% et est considéré sécuritaire si conditionné via une pompe-doseuse.

Amitriptyline

Les données d'efficacité concernant l'amitriptyline dans le traitement de la douleur neuropathique engendrent plusieurs critiques, principalement en raison de la faible qualité méthodologique des études et de leurs limites nombreuses :

- Faible pourcentage de l'agent utilisé dans plusieurs formulations topiques (variant souvent de 1 à 2%) ;
- Courtes périodes à l'étude (souvent sur 1 semaine seulement) ;
- Autres traitements analgésiques permis en concomitance ;
- Types d'objectif d'évaluation incluant parfois des données subjectives comme la satisfaction du patient ;
- Faible taille d'échantillon et type de devis d'étude qui est souvent une série d'un cas ou de plusieurs cas.

Les résultats sont souvent non concluants selon quelques auteurs de par le faible pourcentage d'amitriptyline utilisée dans les formulations étudiées. Cette hypothèse concorde avec une série de 2 rapports de cas d'un patient avec neuropathie diabétique et d'un patient avec polyneuropathie axonale idiopathique chronique traités efficacement avec des formulations topiques d'amitriptyline à teneur plus élevée, soit 5 et 10% respectivement (4). Ces résultats vont dans le même sens que les études présentées dans le tableau en page suivante.

High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies (16) 2019	Type d'article Étude pilote prospective ouverte non contrôlée	Objectifs Investiguer l'effet d'une crème d'amitriptyline 10% sur le traitement de la douleur neuropathique. Objectif primaire : changement du jour 0 à la semaine 4 du score médian de douleur.	Échelle Échelle visuelle analogue pour l'objectif primaire d'efficacité. Intensité de la douleur évaluée à 1, 2, 4 semaines et à chaque mois pour 1 an.	Population N = 44 Patients avec tumeurs solides ou hématologiques avec neuropathies induites par la chimiothérapie au niveau des mains et des pieds. Un groupe avec durée de moins de 1 mois sans traitement antérieur et un groupe avec durée de plus d'un mois avec traitements antérieurs reçus. Sensations traitées : Engourdissements, brûlures, picotements, douleur. Critère d'exclusion (point fort) : Patients avec autres traitements reconnus efficaces en douleur neuropathique (limite les facteurs confondants).	Intervention Application d'amitriptyline 10% en crème 1g deux fois par jour via pompe-doseuse.	Résultats Le score médian de douleur est passé de 7 à 2 après 4 semaines de traitement topique. Résultat qui est statistiquement significatif avec une valeur p de $< 0,0001$. Point fort de l'étude : Posologie régulière et durée d'au moins 1 mois avant de mesurer un objectif d'efficacité.
Analgesic Effects of Topical Amitriptyline in Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanistic Insights From Studies in Mice (17) 2020 <i>(données présentées issues de la partie séries de cas chez l'humain de l'étude)</i>	Série de cas	Évaluer l'efficacité potentielle de hautes doses d'amitriptyline topiques chez une série de cas de patients avec neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie et investiguer si présence d'effets secondaires locaux ou systémiques.	Évaluation de la douleur neuropathique : Échelle DN4. Évaluation de l'intensité de la douleur : Échelle numérique.	- Total de 25 patients; - Moyenne de 18 mois de polyneuropathies induites par la chimiothérapie avant l'étude; - Région affectée concerne les pieds pour 36% des patients, 4% les mains et 60% les 2; - Doses de chimiothérapie inchangées durant l'étude. Facteur d'exclusion (point fort de l'étude) : Aucun autre analgésique ou traitement non pharmacologique de la douleur permis.	- Crème d'amitriptyline hydrochloride 10% (émulsion eau-huile) 1g BID en application avec une pompe-doseuse sur les aires où sont ressentis brûlements, engourdissement, picotements. - Dose totale variant de 2 à 4g/jour selon les surfaces affectées. - Applications sur mains et pieds seulement. Attendre 30 minutes après l'application avant de se laver les mains.	- Score DN4 : passé de 6 à 3/10 après le traitement; - Douleur sur échelle numérique passée d'une moyenne de 7 à 3/10. - Les 2 résultats ci-haut sont statistiquement significatifs avec une valeur $p < 0,001$ et mesurés après 1 mois de traitement. - Aucun effet secondaire local ni aucun effet secondaire semblable à ceux systémiques avec l'amitriptyline n'a été rapporté.

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique impliqué dans la modulation du signal nerveux au niveau des voies inhibitrices descendantes. En effet, l'amitriptyline inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, deux neurotransmetteurs impliqués dans la modulation de la transmission nociceptive au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Ainsi, exerçant son principal mécanisme d'action au niveau de la moelle épinière, il est peu probable qu'une utilisation topique localisée de cet agent permette un soulagement de la douleur neuropathique. Par contre, l'amitriptyline a aussi la capacité de bloquer les canaux sodiques qui eux sont présents au niveau des neurones excitateurs en périphérie et pourrait donc expliquer une certaine efficacité lorsqu'appliquée de façon topique.

Bien que peu de données d'efficacité issues d'études de bonne qualité méthodologique soient disponibles et que son principal mécanisme d'action s'exerce au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, il n'en demeure pas moins que l'amitriptyline est la molécule qui ressort le plus comme agent topique à utiliser dans le traitement de douleur neuropathique. Par contre, les experts de contenu s'entendent pour dire qu'à une teneur élevée, la majorité des patients présenteront des effets secondaires systémiques de somnolence et qu'à moins de 10% de concentration l'efficacité clinique est effectivement remise en question.

Phénytoïne

La revue de littérature n'a permis d'identifier aucune étude portant sur la phénytoïne utilisée comme analgésique topique, et ce, malgré une utilisation clinique préconisée par des experts d'opinions. Une recherche manuelle a cependant permis d'identifier différents papiers provenant des auteurs Kopsky et Keppel Hesselink, tous deux ayant des conflits d'intérêts déclarés puisqu'ils possèdent deux brevets portant sur une formulation topique contenant de la phénytoïne. L'un des articles publiés en 2017 ne porte que sur 3 rapports de cas traités avec une crème à 5 et 10% (18), tandis qu'un autre article publié en 2018 porte sur 70 rapports de cas ou une réduction statistiquement significative de la douleur neuropathique sur une échelle numérique de 11 points de l'ordre de 4,5 points a été notée ($p < 0,01$) avec une crème à 5 et 10% également (19). Un autre article publié en 2018 fait mention d'un test de réponse en simple aveugle contrôlé par placebo (SIBRET pour single-blind placebo-controlled response test) utilisé pour identifier les patients répondant le mieux à une crème de phénytoïne 10%. Les données d'efficacité de cette étude sont tirées des 15 patients considérés comme répondeurs selon ce test, ce qui représente un biais de sélection selon nous (20). Le même type d'étude a été réalisé en 2020 avec cette fois-ci un test en double-aveugle (DOBRET pour double-blind placebo-controlled response test) et sur 12 patients seulement (21). Finalement, une étude est présentement en cours, mais l'objectif primaire nous semble biaisé puisque portera sur l'évaluation de l'intensité de la douleur neuropathique sur une période de 2 semaines entre une crème de phénytoïne 20% et un placebo chez les patients considérés comme répondeurs au test de réponse DOBRET (22). Pour ce qui est des experts de contenu consultés, une expérience clinique favorable a toutefois été acquise au cours des années avec la phénytoïne topique en douleur neuropathique. En plus d'avoir un début d'action rapide de 30 minutes à une heure, ses taux sanguins sont indétectables lors d'une utilisation topique, ce qui en fait une molécule sécuritaire à utiliser.

Recommandation :

Il semble approprié de continuer d'offrir aux patients une alternative de traitement topique pour le soulagement de la douleur neuropathique. Suite à une discussion entre cliniciens, la phénytoïne est retenue et ce au pourcentage de 10% actuellement employé.

Gabapentine

Très peu de données d'efficacité sont disponibles concernant la gabapentine utilisée comme analgésique topique. La revue de littérature a permis d'identifier seulement une série de 20 cas de patients avec diverses formes de douleur neuropathique (névralgie postherpétique, douleur post-chirurgicale, SDRC, polyneuropathie diabétique, vulvodynie et névralgie du trijumeau) (23). Les données disponibles sont peu fiables et l'évidence est jugée faible. Ce peu de données sur son utilisation ne nous permet donc pas de se positionner à son sujet. D'autant plus qu'agissant au niveau des canaux calciques du système nerveux central, une efficacité topique semble peu plausible.

Recommandation

Maintenir la décision actuelle, soit de ne pas offrir la gabapentine topique à la clientèle du CIUSSSCN pour le soulagement de la douleur neuropathique.

Pentoxifylline

Très peu de données d'efficacité sont disponibles sur son utilisation. Une étude avec aussi peu que 13 patients avec SDRC a étudié son efficacité dans la réduction de la douleur associée (24). Plusieurs limites à cette étude sont identifiées, dont le faible nombre de patients et que la pentoxifylline 6% était aussi associée avec de la kétamine 10%, de la clonidine 0,2% et du diméthylsulfoxyde 6 à 10% (il est donc impossible d'isoler l'effet seul de la pentoxifylline). Aucun seuil de significativité n'est rapporté dans les résultats de l'étude et d'autres traitements analgésiques étaient permis chez les patients. De plus, lors de l'année 2022 à 2023, son taux d'utilisation dans tout le CIUSSS de la Capitale-Nationale s'élève à aussi peu que 2,6%.

Recommandation

Retirer les 3 recettes de crèmes magistrales topiques offerts aux patients du CIUSSSCN comportant de la pentoxifylline 5%.

Kétoprofène

Étant un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), le kétoprofène inhibe les cyclooxygénases 1 et 2 (COX1 et COX2) impliqués dans l'inflammation et présente dans presque tous les tissus concernant la COX1. La grande majorité des données d'efficacité en faveur du kétoprofène topique sont pour le soulagement des douleurs aiguës telles que les entorses, foulures ou autres blessures sportives. Pour les cas de douleurs chroniques, il s'agit surtout de douleur de type ostéoarthrite. Une revue systématique Cochrane de 2017 portant sur le traitement topique des douleurs aiguës et chroniques fait aussi ressortir le fait que le kétoprofène possède des données d'efficacité dans les douleurs aiguës, mais au même titre que le diclofénac topique, qui lui, possède le NNT le plus faible, soit de 1,8 (25). Des résultats allant dans le même sens sont présentés dans la 2^e étude du tableau ci-dessous. Il en va de même pour les résultats de la revue systématique de Argoff présentés plus haut dans le tableau 1 (3).

Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis (26) 2004	Type d'article Revue systématique et méta-analyse	Objectif Une réduction de 50% de la douleur à 1 semaine était considérée comme un critère d'efficacité.	Échelle Échelle catégorique allant de : - aucun soulagement ; - soulagement léger ; - bon soulagement à excellent soulagement au repos ou en mouvement.	Population Adulte avec douleur aiguë suite à entorse, foulure ou blessure sportive.	Intervention Comparaison d'AINS topique versus placebo (entre autres kétoprofène). Aucun pourcentage des crèmes mentionné.	Résultats 19 des 26 études avec AINS topiques versus placebo montrent que les AINS sont significativement meilleurs, bénéfice relatif de 1,6 (Intervalle de confiance (IC) 95% : 1,4 à 1,7) et NNT de 3,8. Voir diagramme de Forest : 7 études kétoprofène versus placebo, total de 203 patients sous traitement et 101 sous placebo, statistiquement significatif, ne croise pas l'intervalle.
Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults (27) 2015	Type article Revue systématique du groupe Cochrane.	Objectif Déterminer l'efficacité et la sécurité des anti-inflammatoires topiques utilisés dans les douleurs aiguës musculosquelettiques chez l'adulte.	Population Patients avec différents types de douleur étudiées : foulure, entorse, blessure sportive ou de type surmenage.		Interventions Différentes formulations topiques incluant : diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, piroxicam, indométhacine.	Résultats Diclofénac emulgel détient le NNT le plus faible à raison de 1,8 (95% IC 1,5-2,1) dans 2 études pour une réduction de 50% de l'intensité de la douleur comme objectif. Données insuffisantes pour comparer les AINS entre eux ou avec le même AINS de forme systémique. Bon niveau de soulagement obtenu dans des conditions aiguës, mais probablement similaire à ce que l'on obtiendrait avec les agents oraux.

Recommandations

Il est clair que le kétoprofène topique possède sa place dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des douleurs aiguës. Par contre, considérant que l'établissement possède une alternative reconnue tout aussi efficace pour ce type de douleur, soit le diclofénac topique, nous recommandons de ne plus offrir **systématiquement** le kétoprofène topique aux patients du CIUSSSCN. En plus d'être réputé efficace pour les douleurs aiguës, le diclofénac topique est disponible commercialement sous le nom de Voltaren Emulgel, et ce, à un faible coût (moins d'une vingtaine de dollars) par tube de 100 grammes, ce qui permettra des économies en comparaison avec la préparation d'une magistrale de kétoprofène en impartition par une pharmacie préparatrice. Le kétoprofène topique devrait donc être utilisé en 2^e intention pour les douleurs inflammatoires en cas d'inefficacité au diclofénac topique ou être utilisé lorsqu'un anti-inflammatoire doit être combiné avec d'autres analgésiques topiques afin d'en faciliter l'administration par le personnel infirmier (utilisation d'une seule pompe-doseuse contenant tous les ingrédients requis dont le kétoprofène). Le pourcentage à favoriser est de 10% lorsque possible.

Baclofène

Très peu de données d'efficacité sur l'utilisation du baclofène topique en monothérapie sont présentes dans la littérature (souvent étudié en combinaison avec d'autres agents topiques). Seulement 2 rapports de cas de son utilisation en monothérapie sont disponibles, dont un cas de neuropathie reliée à une acromégalie et un cas de neuropathie secondaire à une hernie lombaire. Il s'est toutefois avéré efficace dans ces 2 rapports de cas et était utilisé à un pourcentage de 5% (8). Une étude contrôlée randomisée à double insu porte sur son utilisation en douleur postopératoire d'hémorroïdectomie et s'avère efficace (28), mais il ne s'agit toutefois pas d'un type de clientèle pour laquelle le baclofène est actuellement utilisé au sein de notre établissement (presqu'exclusivement utilisé pour le contrôle de la spasticité chez la clientèle des blessés médullaires). Au niveau de son mécanisme d'action, le baclofène agit en tant qu'agoniste des récepteurs gabaergiques GABA_B. Il entraîne donc un potentiel postsynaptique inhibiteur en hyperpolarisant la cellule et entrave la production d'un potentiel d'action. Il agit spécifiquement à l'extrémité spinale des motoneurones supérieurs pour provoquer une relaxation musculaire. À noter qu'on retrouve des récepteurs de type GABA_B en fortes concentrations au niveau du cortex cérébral, du thalamus et de la corne dorsale de la moelle épinière entre autres. Une efficacité topique est donc questionnable, quoi qu'il serait possible de retrouver des récepteurs gabaergiques GABA_B en périphérie du système nerveux central également. Les différents cliniciens consultés s'entendent pour dire qu'en pratique, une efficacité est perçue lorsqu'utilisé pour des spasmes musculaires associés à une douleur nociceptive.

Recommandation

Continuer d'offrir le baclofène topique pour les cas de douleurs musculosquelettiques afin de traiter les spasmes associés à la zone endolorie. Le pourcentage de 3% semble adéquat puisque l'expérience clinique a été acquise avec celui-ci.

Naltrexone

La revue de littérature a permis d'identifier une seule étude portant sur l'efficacité de la naltrexone 1% topique, et ce, dans le traitement du prurit sévère associé à la dermatite atopique (29). Malgré un effet global de 29,4% en faveur de la naltrexone sur les démangeaisons, 2 grandes limites ont été identifiées, soit que le faible nombre de patients (40) et le fait qu'ils étaient libres d'appliquer la crème de la façon dont ils le souhaitaient en dehors des crises de prurit.

À l'IRD PQ, une recette de crème analgésique ne figurant pas dans le tableau de la page 2 comprend de la naltrexone 0,5% combiné avec de la doxépine 0,5%, du kétotifène 0,05% et de la lidocaïne 5% pour le soulagement de la douleur/prurit associé aux grands brûlés.

Recommandations

Compte tenu de la quasi-inexistence de données d'efficacité disponibles sur l'utilisation de la naltrexone dans la prise en charge du prurit (et encore moins du prurit associé aux grands brûlés), nous recommandons le retrait de la naltrexone des recettes de crèmes magistrales disponibles dans le CIUSSSCN. Dans le cas où une alternative topique serait désirée pour la prise en charge du prurit, nous recommandons d'offrir comme alternative aux patients une crème de doxépine 5% en monothérapie (voir prochaine section).

Doxépine

La doxépine fait partie de la classe des antidépresseurs tricycliques et parmi ceux-ci, elle possède l'effet antihistaminique le plus marqué au niveau des récepteurs H1 et H2. On lui porte donc un intérêt clinique dans le soulagement du prurit. À l'IRD PQ, elle est utilisée principalement pour soulager le prurit associé aux patients grands brûlés. Il est généralement conseillé de ne pas dépasser une surface d'application de 10% de la surface corporelle et de ne pas l'appliquer sur une peau non épithélialisée. Les données d'efficacité sont peu nombreuses et datent de plusieurs années. Toutefois, l'étude présentée ci-dessous possède une bonne méthodologie. Bien que la population à l'étude soit atteinte de dermatite atopique et non de prurit associé aux grands brûlés, il semble plausible de pouvoir généraliser son efficacité dans le soulagement du prurit en général, d'autant plus que les experts dans le domaine reconnaissent percevoir une efficacité clinique chez leurs patients. D'ailleurs, une étude plus récente de 2003 menée chez des grands brûlés vient confirmer le fait qu'une crème de doxépine 5% en application 3 fois par jour en comparaison avec les soins usuels (diphenhydramine, hydralazine, crèmes hydratantes) permet de diminuer de façon significative le prurit et l'érythème chez cette population (moyenne de 20 jours post-événement) (30).

Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream (31) 1994	Devis d'étude	Objectif	Échelles de mesure	Population	Interventions	Résultats
	Étude randomisée, contrôlée et à double insu.	Comparer l'efficacité et la sécurité d'une crème topique de doxépine 5% au placebo dans le soulagement du prurit associé à la dermatite atopique.	- Intensité du prurit jugée par le clinicien allant de léger, modéré à sévère ; - Échelle visuelle analogue (VAS) de 100mm allant de aucun prurit au pire prurit imaginable.	- Patients avec prurit d'intensité modérée à sévère à au moins 1 semaine avant l'entrée à l'étude ; - Aucune prise de corticostéroïdes systémiques au moins 4 semaines avant l'entrée à l'étude ; - Aucune médication anti-prurit ou affectant le système nerveux central 1 semaine avant l'entrée à l'étude ; - Aucune médication topique pour l'eczéma 2 semaines avant l'entrée à l'étude. N = 137 pour le groupe intervention. N = 138 pour le groupe placebo.	Crème de doxépine 5% appliquée BID le jour de l'évaluation puis 4 fois par jour (QID) pour 7 jours.	- À chaque visite, l'évaluation du clinicien démontre un soulagement significatif du prurit dans le groupe doxépine ($p < 0,01$) ; - Après 7 jours, 85% des patients dans le groupe doxépine ont eu une résolution de leur prurit contre 57% dans le groupe contrôle (aucune valeur p rapportée pour ce résultat) ; - Meilleure réduction du prurit à tous les moments de l'étude ($p < 0,01$) selon le score VAS dans le groupe doxépine ;

				Moyenne de 33 ans et davantage de femmes que d'hommes. Environ 13,8% de la surface corporelle d'atteinte.		- Davantage de somnolence dans le groupe doxépine, mais transitoire.
--	--	--	--	--	--	--

Recommandation

Bien que l'efficacité de la doxépine topique 5% est supportée par la littérature, les cliniciens sont d'avis que son utilisation comporte des enjeux de sécurité liés aux effets secondaires systémiques ressentis par les patients avec son utilisation. C'est pourquoi il a été décidé de ne pas offrir systématiquement de doxépine topique 5% à la clientèle du CIUSSSCN. Son utilisation devrait être analysée au cas par cas.

Conclusion

Les recommandations des guides de pratique clinique, les articles de revue, les avis d'experts ainsi que les données probantes nous démontrent que les analgésiques topiques se positionnent en dernière ligne de traitement en raison du peu de données de bonne qualité méthodologiques disponibles à leur sujet. Certaines molécules comme la lidocaïne, la kétamine et le kétoprofène possèdent quant à elles davantage de données soutenant leur efficacité clinique et leur mécanisme d'action permette de soutenir cette potentielle efficacité. Les recettes de crèmes magistrales disponibles dans le CIUSSSCN ont donc été revisitées et sont disponibles à l'annexe 2 via l'ordonnance individuelle standardisée « Analgésiques topiques » qui a été créée de concert avec cette revue de littérature et d'utilisation.

Bibliographie

1. Gudín JA, Brennan MJ, Harris ED, Hurwitz PL, Dietze DT, Strader JD. Reduction of opioid use and improvement in chronic pain in opioid-experienced patients after topical analgesic treatment: an exploratory analysis. *Postgrad Med* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2023 Dec 12];130(1):42–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224410/>
2. Schwinn DA, Jackson LM. Compounded Topical Pain Creams: Review of Select Ingredients for Safety, Effectiveness, and Use. *Compounded Topical Pain Creams* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2023 Dec 12];1–319. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780578/>
3. Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 12];88(2):195–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374622/>
4. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. High doses of topical amitriptyline in neuropathic pain: two cases and literature review. *Pain Pract* [Internet]. 2012 [cited 2023 Dec 12];12(2):148–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21676162/>
5. Richardson C, Upton D, Rippon M. Treatment for wound pruritus following burns. *J Wound Care* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 12];23(5):227–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810306/>
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 12];14(2):162–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575710/>
7. Thompson DF, Brooks KG. Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Dec 12];40(5):496–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26059975/>
8. Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Dec 12];21(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271334/>
9. Korownyk CS, Montgomery L, Young J, Moore S, Singer AG, MacDougall P, et al. PEER simplified chronic pain guideline: Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. *Can Fam Physician* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Dec 12];68(3):179–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292455/>
10. Bassani AS, Banov D. Evaluation of the Percutaneous Absorption of Ketamine HCl, Gabapentin, Clonidine HCl, and Baclofen, in Compounded Transdermal Pain Formulations, Using the Franz Finite Dose Model. *Pain Med* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Dec 12];17(2):230–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352507/>
11. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *J Pain* [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Dec 12];6(10):644–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16202956/>
12. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Dec 12];146(1–2):18–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703730/>

13. Analgesic effects of topical ketamine - PubMed [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847738/>
14. Sawynok J, Zinger C. Topical amitriptyline and ketamine for post-herpetic neuralgia and other forms of neuropathic pain. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2023 Dec 12];17(4):601–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809783/>
15. Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. Clin J Pain [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Dec 12];24(1):51–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180637/>
16. Rossignol J, Cozzi B, Liebaert F, Hatton S, Viallard ML, Hermine O, et al. High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies. Support Care Cancer [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Dec 12];27(8):3053–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30607681/>
17. Genevois AL, Ruel J, Penalba V, Hatton S, Petitfils C, Ducrocq M, et al. Analgesic Effects of Topical Amitriptyline in Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanistic Insights From Studies in Mice. J Pain [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Dec 12];22(4):440–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227509/>
18. Kopsky DJ, Hesselink JMK. Topical phenytoin for the treatment of neuropathic pain. J Pain Res [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2023 Dec 12];10:469–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280381/>
19. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. Phenytoin Cream for the Treatment for Neuropathic Pain: Case Series. Pharmaceuticals (Basel) [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Dec 12];11(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29843362/>
20. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. Single-Blind Placebo-Controlled Response Test with Phenytoin 10% Cream in Neuropathic Pain Patients. Pharmaceuticals (Basel) [Internet]. 2018 Nov 12 [cited 2023 Dec 12];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424471/>
21. Kopsky DJ, Vrancken AFJE, Hesselink JMK, van Eijk RPA, Notermans NC. Usefulness of a Double-Blind Placebo-Controlled Response Test to Demonstrate Rapid Onset Analgesia with Phenytoin 10% Cream in Polyneuropathy. J Pain Res [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 12];13:877–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431536/>
22. Kopsky DJ, van Eijk RPA, Warendorf JK, Keppel Hesselink JM, Notermans NC, Vrancken AFJE. Enriched enrollment randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial with phenytoin cream in painful chronic idiopathic axonal polyneuropathy (EPHENE): a study protocol. Trials [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 12];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36273216/>
23. Hiom S, Patel GK, Newcombe RG, Khot S, Martin C. Severe postherpetic neuralgia and other neuropathic pain syndromes alleviated by topical gabapentin. Br J Dermatol [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Dec 12];173(1):300–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524254/>
24. Russo MA, Santarelli DM. A Novel Compound Analgesic Cream (Ketamine, Pentoxifylline, Clonidine, DMSO) for Complex Regional Pain Syndrome Patients. Pain Pract [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Dec 12];16(1):E14–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547813/>

25. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 May 12 [cited 2023 Dec 12];5(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497473/>
26. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2004 May 17 [cited 2023 Dec 12];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15147585/>
27. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2023 Dec 12];2015(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068955/>
28. Ala S, Alvandipour M, Saeedi M, Mansourifar M, Monajati M, Shiva A. Effect of Topical Baclofen 5% on Post-Hemorrhoidectomy Pain: Randomized Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Dec 12];24(2):405–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783957/>
29. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Ruffli T, Büchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 Dec 12];56(6):979–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320241/>
30. Demling, R.H. & DeSanti, L.. (2003). Topical doxepin significantly decreases itching and erythema in the chronically pruritic burn scar. *Wounds*. 15. 195-200
31. Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1994 [cited 2023 Dec 12];31(4):613–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8089287/>
32. Beaulieu, Pierre. 2013. *La Douleur: Guide Pharmacologique Et Thérapeutique*. Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal
33. Tortora, Gerard J., Bryan Derrickson, and Bryan Derrickson. 2009. *Manuel D'anatomie Et De Physiologie Humaines*. Bruxelles: De Boeck.
34. AMITRIPTYLINE ET BACLOFENE. Dans: DRUGDEX® [En ligne]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics; c2023. [Consulté le 13 décembre 2023]. Disponible : <http://www.micromedexsolutions.com/>
35. Beaulieu E, Beaulieu I, Belley R, Bergeron-Boies MH, Berteau M, Blais P, et al. *Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres Symptômes* [En ligne]. Québec (CA): A.P.E.S.; 2017. [consulté le 13 décembre 2023]. Pagination p.562 Disponible sur accès seulement.

Annexe 1

Liste des différents mots-clés utilisés dans la base de données PubMed

Ketamine OR lidocaine OR phenytoin OR baclofen OR ketoprofen OR pentoxifylline OR amitriptyline OR doxepin OR clonidine OR naltrexone OR nitroglycerin OR morphine OR analgesics, opioid

AND

Administration, topical OR drug compounding

AND

Neuralgia OR pain OR acute pain OR chronic pain OR nociceptive pain OR musculoskeletal pain OR muscle spasticity OR pruritus

N = 71 articles analysés, dont 31 retenus dans le cadre de cet article.

Annexe 2



Cette case doit contenir : N° dossier, nom, prénom, date de naissance, NAM, nom de la mère, prénom de la mère, nom du père, prénom du père

ANALGÉSIIQUES TOPIQUES
ORDONNANCE INDIVIDUELLE STANDARDISÉE

Direction clinique _____ Programme _____ Site _____

Allergies _____ Réactions _____

Intolérances _____ Réactions _____

Agent payeur en externe : ☐ RAMQ ☐ SAAQ ☐ CNESST ☐ IVACQ ☐ Assurances privées ☐ Autres : _____

☐ Je m'engage à effectuer les démarches d'autorisation de paiement à l'organisme concerné pour la poursuite en externe

☐ L'utilisateur accepte les coûts pour la poursuite en externe

☐ Non applicable (usager hébergé en longue durée ou utilisation qui sera restreinte à la durée de l'hospitalisation)

☐ Les traitements systémiques de première intention sont insuffisants, non tolérés ou contre-indiqués

Posologie

☐ 0,5 g ou ☐ 1 g en application ☐ BID ou ☐ TID au niveau de _____

Durée de traitement : ☐ 28 jours et je réévaluerai par la suite ☐ Durée indéterminée, je réévaluerai en cours de traitement

☐ Douleur neuropathique (1 ^{er} choix)	Kétamine 7 %	Lidocaïne 10 %			
☐ Douleur neuropathique (2 ^e choix)	Kétamine 7 %	Lidocaïne 10 %	Phénytoïne ¹ 10 %		
☐ Douleur mixte (neuropathique et musculaire/nociceptive)	Kétamine 7 %	Lidocaïne 10 %	Phénytoïne ¹ 10 %	Baclofène ¹ 3 %	
☐ Douleur mixte (inflammatoire et musculaire/nociceptive)	Kétamine 7 %	Lidocaïne 10 %	Kétoprofène 10 %	Baclofène ¹ 3 %	
☐ Douleur mixte (neuropathique, inflammatoire et musculaire/nociceptive)	Kétamine 7 %	Lidocaïne 10 %	Phénytoïne ¹ 10 %	Kétoprofène 5 %	Baclofène ¹ 3 %
☐ Douleur inflammatoire (en cas d'inefficacité ou intolérance au diclofénac topique ²)	Kétamine 7 %	Lidocaïne 10 %	Kétoprofène 10 %		

Commentaires _____

Date _____ Signature _____ Profession _____ Numéro de permis _____

aaaa/mm/jj

¹ Phénytoïne, baclofène : utilisation reposant sur l'expérience clinique principalement, l'utilisation topique n'étant pas supportée par la littérature.

² Douleur inflammatoire : favoriser l'utilisation du diclofénac topique qui s'avère aussi efficace que le kétoprofène topique.

CN00687 (2024-06-06)

ANALGÉSIIQUES TOPIQUES
ORDONNANCE INDIVIDUELLE STANDARDISÉE

Dossier usager
D.I.C.: 3-4-4
Page 1 de 2

Nom :

N° dossier :

Directives

Si prescription d'une autre recette d'analgésiques topiques que celles identifiées en page 1

- Remplir le formulaire Demande de nécessité médicale particulière disponible sur la zone CIUSSS;
- Retourner le formulaire à l'adresse courriel pharmacie.ciusscn@ssss.gouv.qc.ca pour approbation avant de prescrire l'analgésique topique. Si la demande est approuvée, numériser à la pharmacie une copie du formulaire signé par le responsable du département de pharmacie en même temps que l'ordonnance d'analgésiques topiques.

Chaque préparation d'analgésiques topiques sera à moins d'avis contraire:

- Délivrée avec une pompe-doseuse dont 1 pression équivaut à 0,5g de préparation;
- Conçue à l'aide de la base VersaPro crème dont le contenu maximal en ingrédients actifs est de 35 %.

Si réaction allergique d'hypersensibilité à la préparation d'analgésiques topiques

- Si kétoprofène contenu dans la préparation:
 - Agent photosensibilisant. Si réaction cutanée suite à une exposition au soleil, conseil à faire auprès du patient de se protéger du soleil lors des sorties extérieures;
 - Possibilité de represcrire l'analgésique topique en spécifiant de retirer le kétoprofène dans le champ Commentaires au recto. Une demande de nécessité médicale particulière n'est pas requise dans ce cas;
- Si absence de kétoprofène ou si réaction malgré le retrait de celui-ci de la préparation:
 - Se référer au pharmacien clinicien pour une approche individualisée. Des réactions locales à la lidocaïne sont aussi possibles.

Messages clés

- Un essai jugé optimal comprend une application régulière de l'analgésique topique pour une période de minimum 4 semaines en raison du délai d'efficacité de la kétamine topique;
- Les applications multiples délivrent davantage de principe actif que les applications uniques;
- Éviter dans la mesure du possible l'utilisation d'analgésiques topiques en PRN, favoriser les applications régulières;
- Utilisation sur une peau saine uniquement;
- Utilisation sur la plus petite surface possible à l'endroit où la douleur est la plus importante;
- Les données probantes sur l'utilisation des analgésiques topiques pour les douleurs neuropathiques concernent les neuropathies périphériques;
- La présence d'allodynie semble être un facteur favorable à l'efficacité de la lidocaïne topique en douleur neuropathique.

Approuvée par le comité de pharmacologie le 24 avril 2024

Légende

% : pourcentage
BID : deux fois par jour
CIUSSS : Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CNESST : Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail
g : gramme

IVACQ : Indemnisation des victimes d'actes criminels
PRN : au besoin
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec
SAAQ : Société de l'assurance automobile du Québec
TID : trois fois par jour

Section réservée pour la signature électronique

CN00687 (2024-06-06)

ANALGÉSIIQUES TOPIQUES
ORDONNANCE INDIVIDUELLE STANDARDISÉE

Dossier usager
D.I.C.: 3-4-4
Page 2 de 2