



Les traitements antalgiques topiques locaux

Noémie DELAGE
CETD-CHU; UCA
Clermont Ferrand



Analgésie par topiques : De quoi parlons nous ?

- Application cutanée de principe actif
- Permettant une action ciblée sur la zone douloureuse
- Réduisant ainsi le risque d'effets indésirables systémiques et d'interactions médicamenteuses
- Champs d'applications : Douleurs localisées

Que disent les recommandations ?

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises

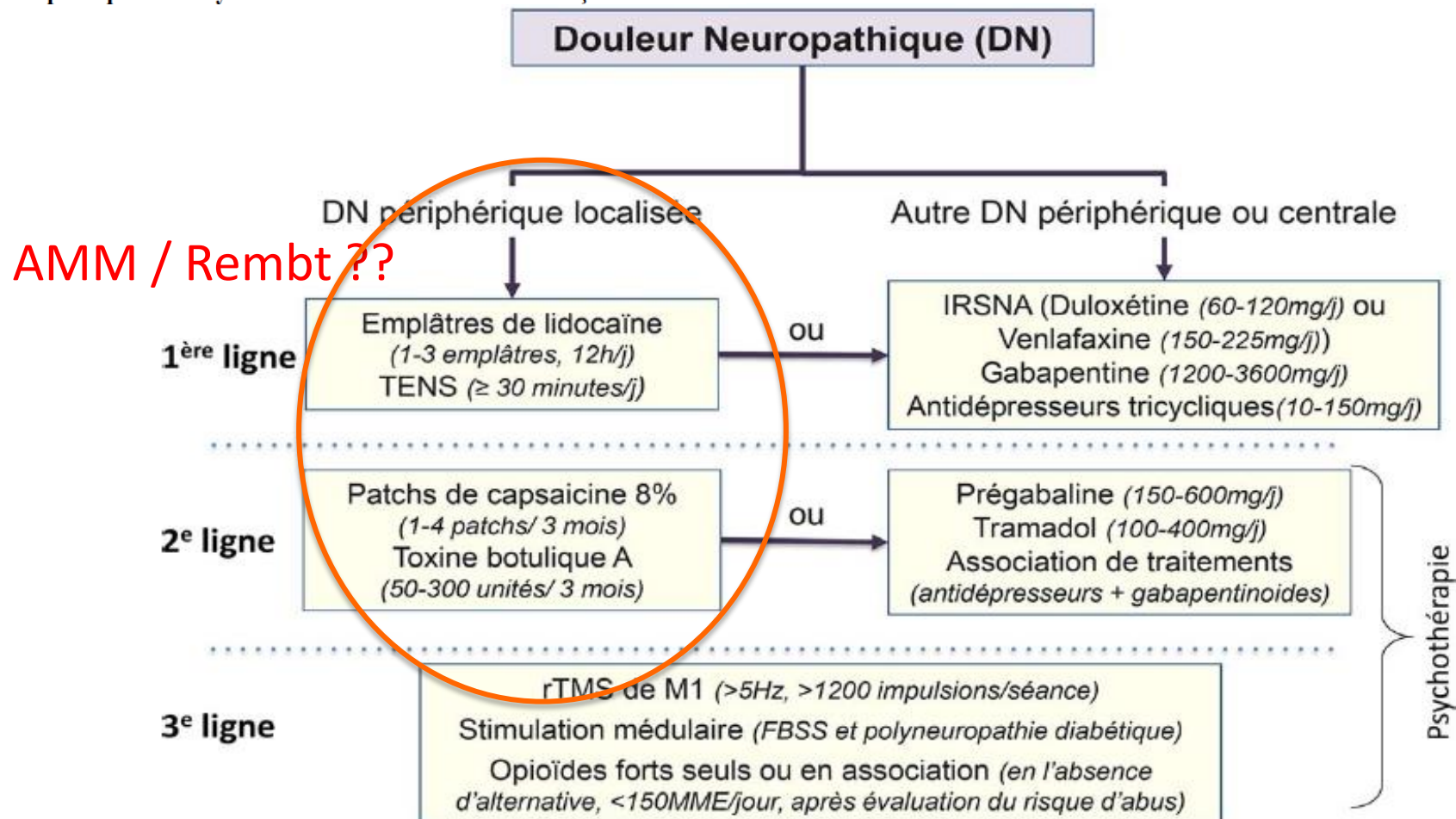


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

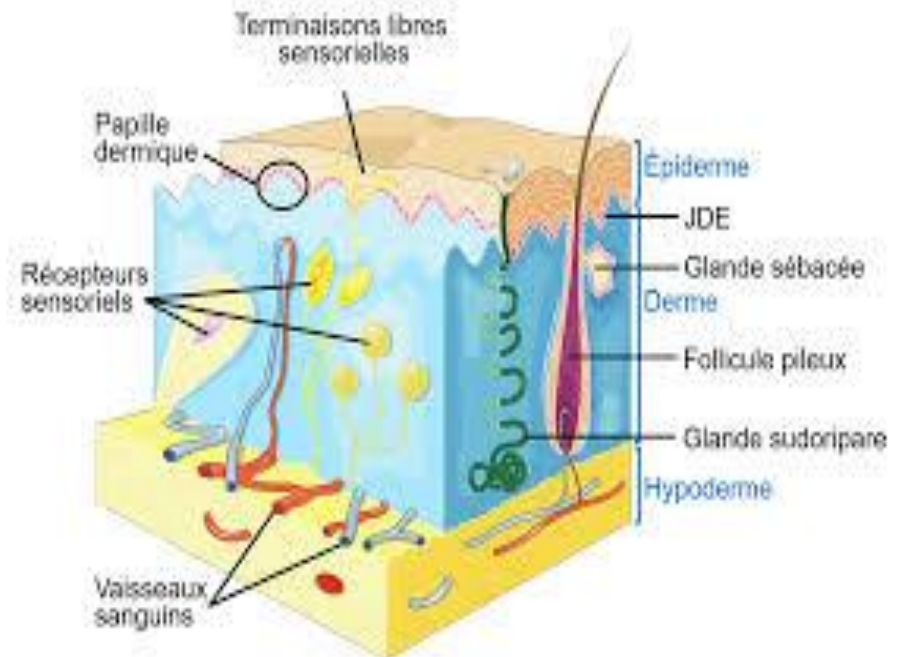
1- Emplâtre de lidocaïne est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ). **AMM**

2- Spécialités ne disposant pas d'indication dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

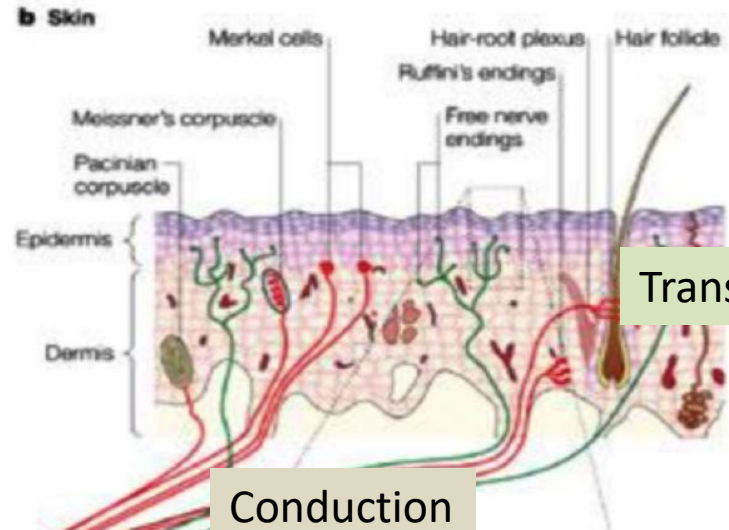
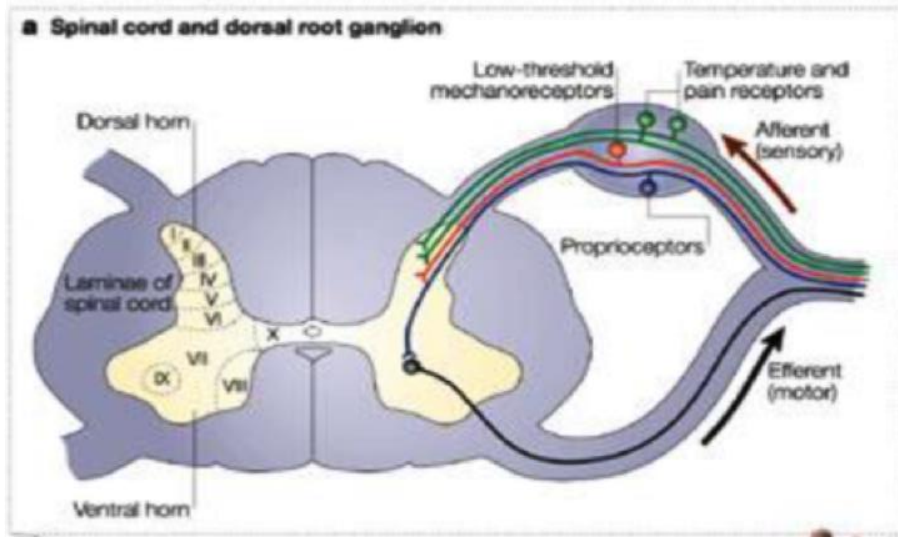
3-Capsaïcine 8% est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la douleur. **AMM**

Les topiques : principes :

- Molécule de petits poids <500 da
- Caractéristiques hydrophobe pour passer le stratum corneum puis hydrophile pour pénétrer dans l'épiderme
- Crème, patch, gel, Substance adhésive qui délivrent à un taux continu



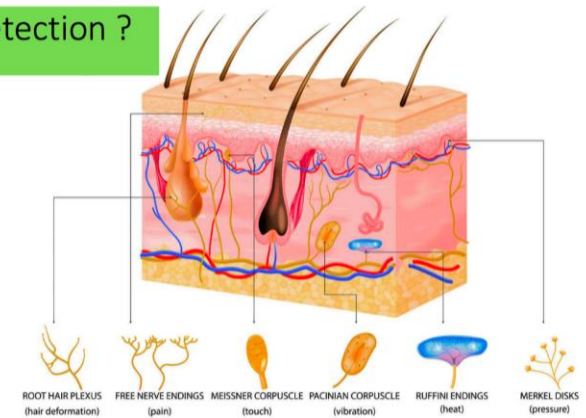
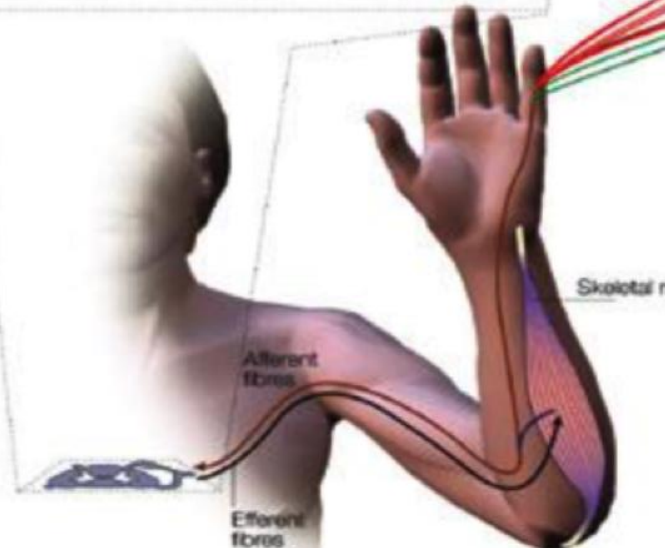
Detection



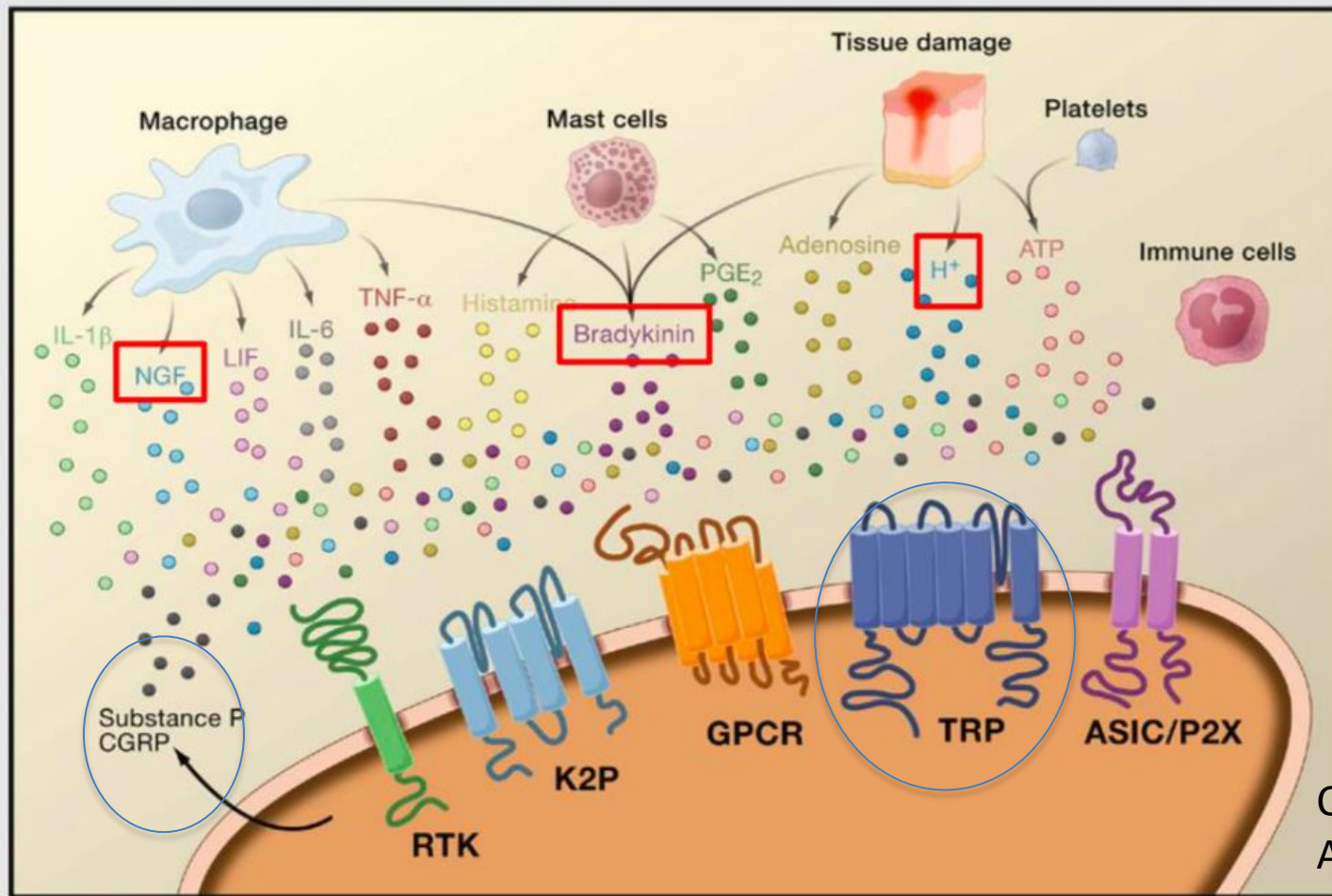
Transduction

Conduction

La détection ?

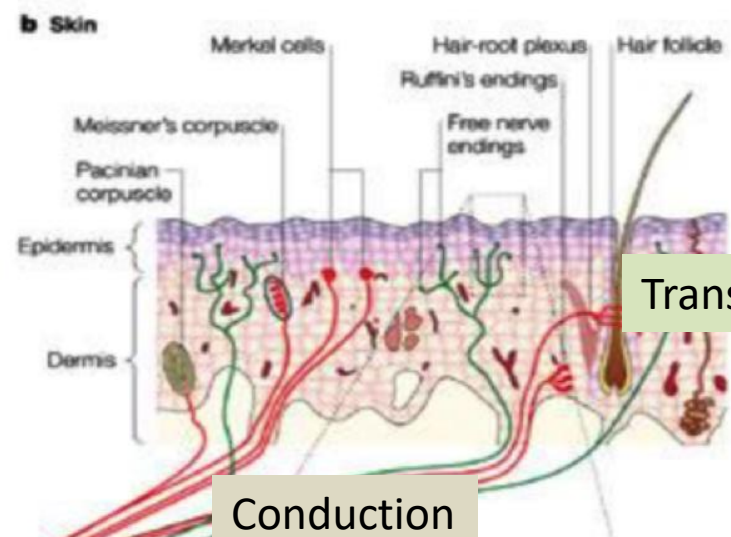
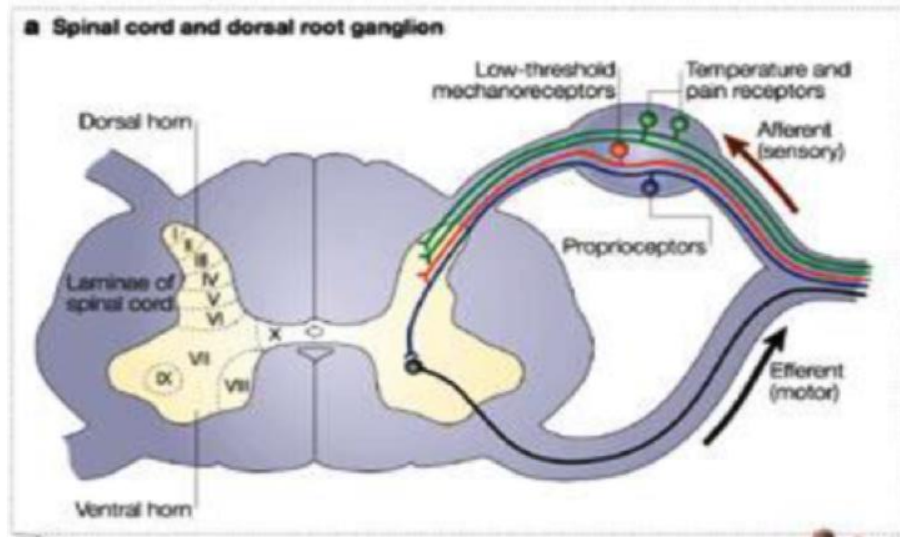


Detection du signal douleur



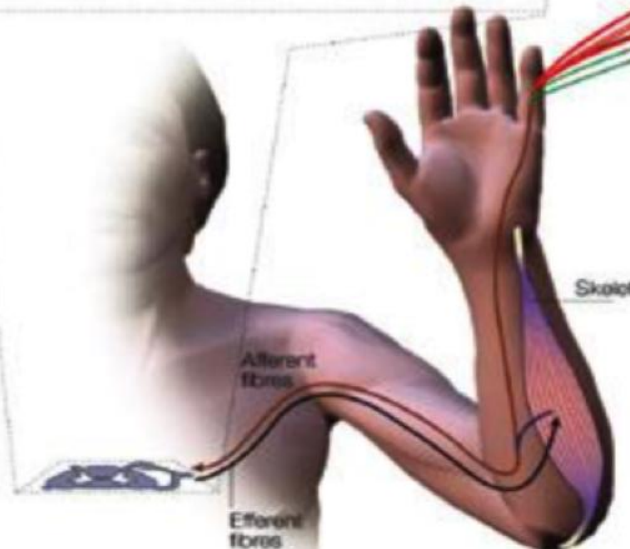
Capsaicine
Amitriptyline

Detection



Transduction

Conduction



	LOW THRESHOLD MECHANORECEPTORS (LTMRs)	NOCICEPTORS
TRANSDUCTION	PIEZO2 <i>Touch, Proprioception</i>	TRPV1 <i>Heat pain</i>
CONDUCTION		$N_{AV}1.7$ $N_{AV}1.8$

Ardem Patapoutian

David Julius

Nobel price of Medicine and Physiology 2021

TRPV1: une protéine périphérique

Transduction du message nociceptif
Implication dans inflammation neurogène
Rôle pro-inflammatoire

Dérivés lipidiques

THERMIQUE

>43°
Trpv1

Capsaïcine
pH < 6

CHIMIQUE

H⁺

ASIC

ATP

P2X3

MECANIQUE

mDEG

mDEG

Transduction

Canaux ioniques voltage dépendants

CONDUCTION
Canaux NAV

TTXs
TTXr

Na⁺

K⁺

Ca⁺⁺

Potentiels d'action

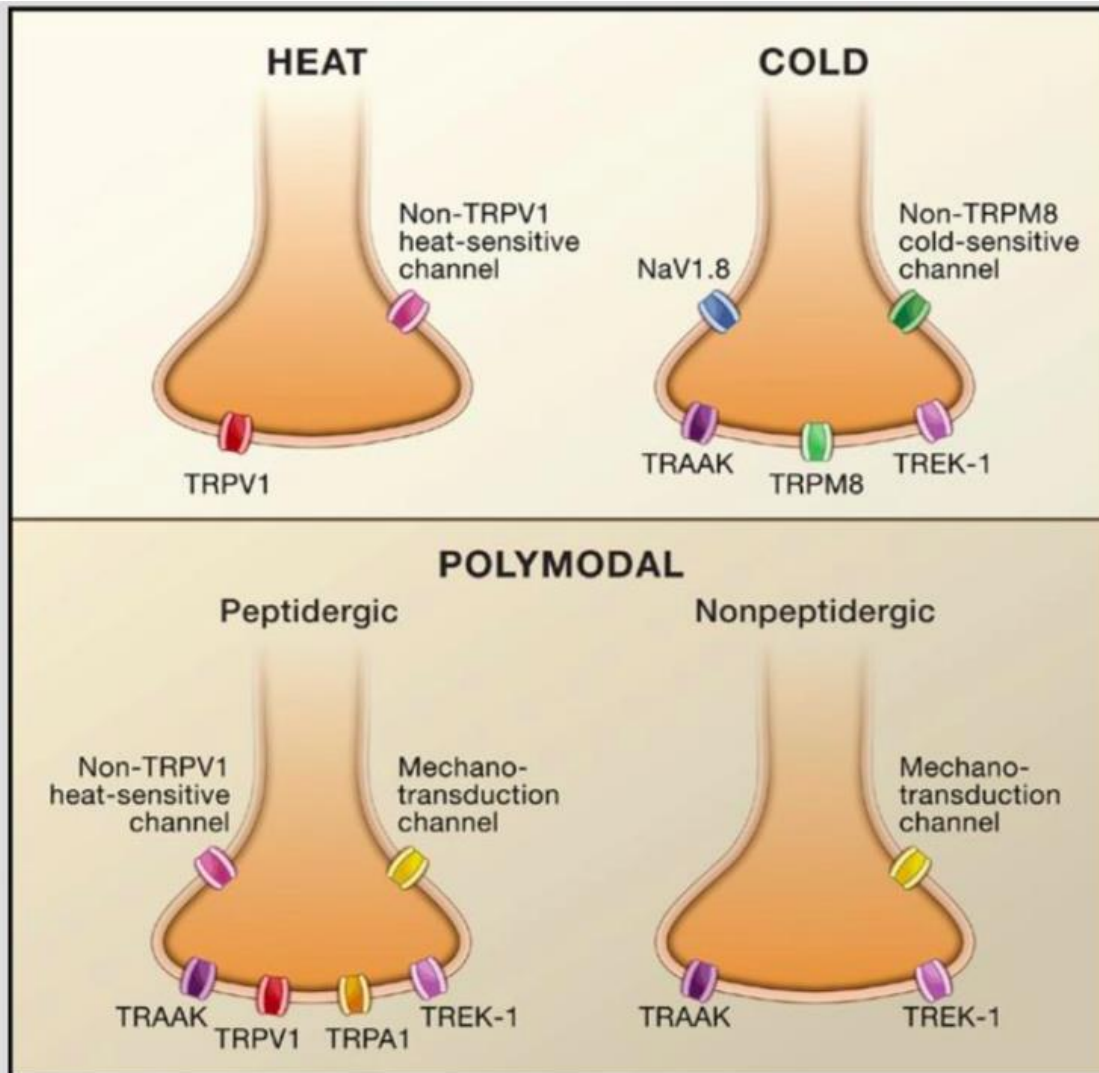
TTXr:
Na_v1.8
Na_v1.9

Ca_v1
Ca_v2
Ca_v3

TREK
TRAAK...

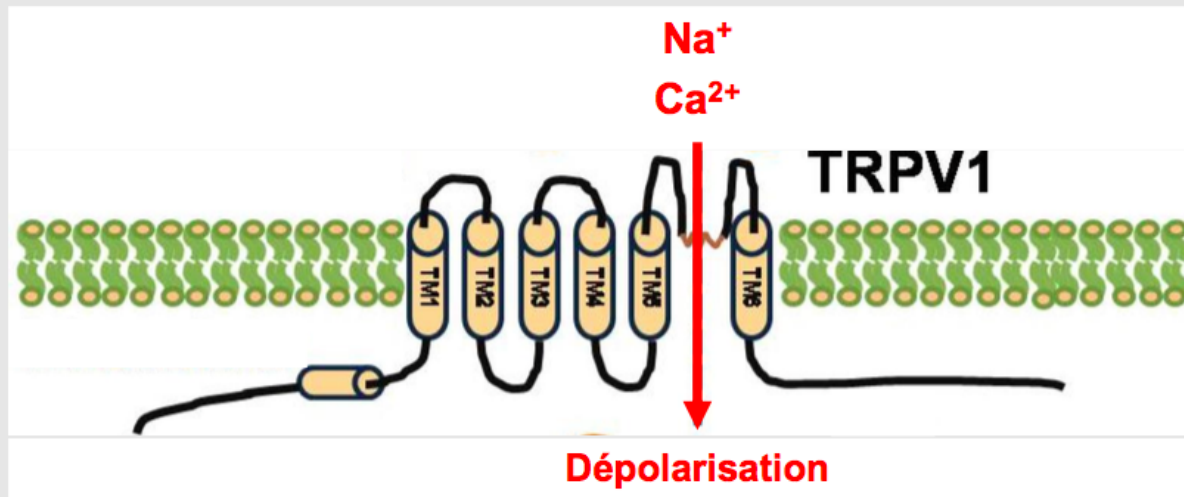
Génération
de potentiels

Canaux impliqués dans la Transduction du signal nociceptif



Terminaison libre
des nocicepteurs

Transient receptor vanilloid 1 (trpv1)



- Récepteur de type canal ionotrope, consistant en 6 domaines transmembranaires
- S'ouvre sous l'effet d'un stimulus thermique chaud ($>43^{\circ}\text{C}$)
- Laisse entrer calcium (Ca^{2+}) et, dans une moindre mesure, sodium (Na^+) dans le nocicepteur. Ce courant provoque la dépolarisation du nocicepteur et l'émission de potentiels d'actions

Transduction puis conduction du signal nociceptif

	LOW THRESHOLD MECHANORECEPTORS (LTMRs)	NOCICEPTORS
TRANSDUCTION	PIEZO2 <i>Touch, Proprioception</i>	TRPV1 <i>Heat pain</i>
CONDUCTION		NAV1.7 NAV1.8
Ardem Patapoutian David Julius <i>Nobel price of Medicine and Physiology 2021</i>		

TRPM8 : froid

TRPV1 :

Récepteur au chaud

Dépolarisation = entrée de calcium dans la cellule

Sensibilisable : ex coup de soleil : le canal va s'ouvrir pour une température plus faible

TRPM8 :

Récepteur au froid

Sensibilisable

Nav :

Contribue au potentiel d'action

Voltage dépendant

Dépolarisation = entrée de calcium

Nav1.8 :

Canal fondamental / Détection du froid/ chimio ++

TRPV = Transient recepteur vanilloïdes

TOPIQUES locaux: sites d'action ?

- « Anti-neuropathique »:
 - trois molécules utilisées en pratique courante :
 - **Lidocaïne** : Anesthésique local : **Inhibition de la conduction du signal nociceptif: Action sur les canaux NAV (sodiques) + Antiinflammatoire**
 - **Capsaïcine** : Inhibition de la transduction du signal nociceptif : **Blocage du R TRPV**
 - (Toxine botulique : actions x : sur la SP, le CGRP, le glutamate. Inactive les récepteurs Vanilloïdes (TRPV) => A injecter): pas vraiment un topique....
 - Autres :
 - **Amitriptyline** : faible niveau de preuve en administration topique :
 - **inhibe la transduction: le R TRPV1** => augmentation calcium intracellulaire
- « Anti-nociceptif »:
 - **Anti-inflammatoire locaux** : Oxicams (melo, piro, tenoxicams)
: Arthrose localisée: Action sur la réaction inflammatoire

Intérêt des topiques :

- Interagissent sur les mécanismes périphériques d'initiation ou d'entretien de la douleur.
- Délivrent de façon ciblée une concentration élevée de principe actif
 - ⇒ réduisent l'exposition systémique
 - ⇒ Réduisent le passage hépatique
 - ⇒ Diminuent les risques d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses
 - ⇒ avantage chez les sujets âgés
- Ne nécessitent aucune titration
 - ⇒ La dose efficace peut-être administrée d'emblée
 - ⇒ action antalgique plus rapide.
- Améliorent l'observance contrairement aux ttt systémiques qui ont des effets indésirables
- Maintien des traitements sur le long terme

Limite des topiques :

- Diffusion nécessaire au travers du « stratum corneum » : seulement pour les petites molécules < 500da
- La solution doit être à la fois aqueuse et lipophile
- Variabilité intra et interindividuelle dans la perméabilité de la peau (variation entre peau saine et peau malade)
- Enzyme cutanée modifiant le métabolisme du produit une fois absorbé et modifie l'efficacité
- Érythème et irritation cutanée possible

Que disent les recommandations ?

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises

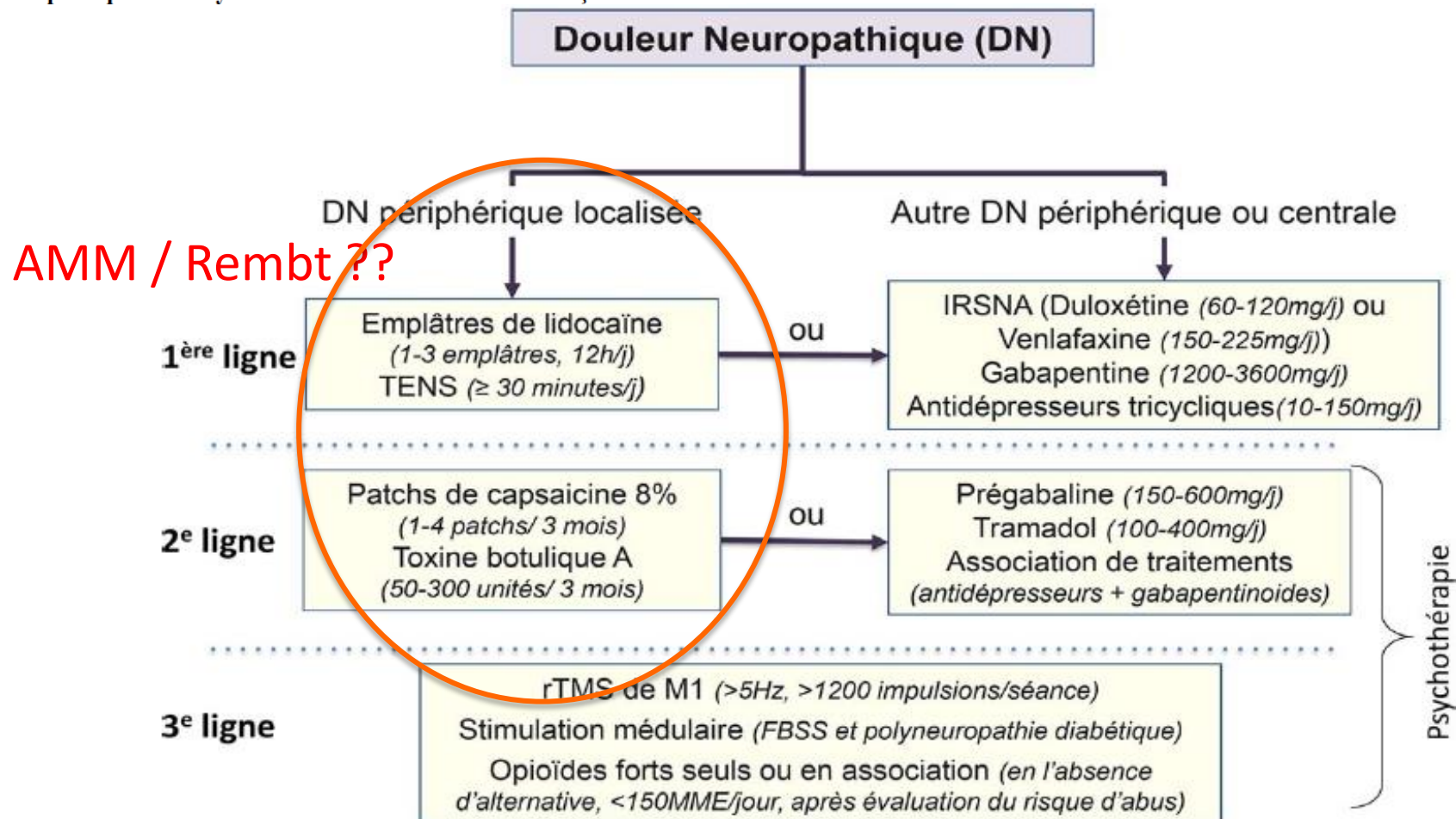


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

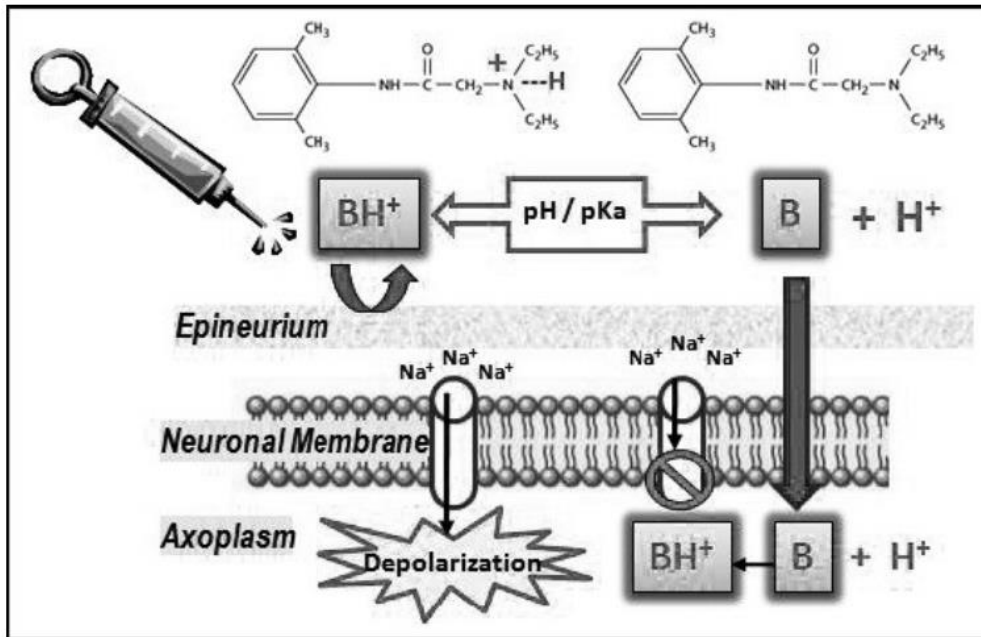
1- Emplâtre de lidocaïne est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ). **AMM**

2- Spécialités ne disposant pas d'indication dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

3-Capsaïcine 8% est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la douleur. **AMM**

Les anesthésiques locaux

Le mécanisme d'action



Blocage de la
conduction du PA

Par blocage du canal
sodique

Un anesthésique local injecté existe en équilibre sous forme de sel quaternaire (BH^+) et de base tertiaire (B). La proportion de chacun est déterminée par le pK_a de l'anesthésique et le pH du tissu. La base soluble dans les lipides (B) est essentielle à la pénétration de l'épineurium et de la membrane neuronale. Une fois que la molécule atteint l'axoplasme du neurone, l'amine gagne un ion hydrogène, et cette forme quaternaire ionisée (BH^+) est responsable du blocage effectif du canal sodique

Topiques anesthésiques locaux

- A LOCAUX = Propriétés bloquantes des canaux sodiques.
- En LOCAL : Avantages :
 - bonne tolérance locale
 - Principal effet indésirable: réaction cutanée locale (allergie ou irritation)
 - absence d'effets indésirables systémiques.
- Plusieurs formes :
 - Crème EMLA
 - Lidocaine gel : buccal, uréthral
 - Lidocaine en spray
 - Lidocaine patch : Versatis 5%
 - Mélange lidocaine capsaïcine

Crème « EMLA »

- Emulsion basique dans l'eau à 5% d'un mélange huileux de deux anesthésiques locaux en proportion égale : prilocaïne et lidocaïne (L: 125 mg P :125 mg)
- Sur peau saine l'absorption est faible et retardée
- Taux systémiques bas (60 G pendant 3 heures
- donnent 120 ng /ml de L. et 67 ng / ml de P.)
- La prilocaïne se dégrade en orthotoluidine qui peut induire une méthémoglobinémie.

Age	Posologie	Durée mini	Dose maxi	Durée maxi
Adulte , Enfant >12 ans	2 à 3 G 1,5 G / 10 cm²	1 H	50 G	4 H
6 ans à 12 ans	1 à 2 G	1 H	20 G	4H
< 12 mois	0,5g < 3mois 1à 2 g >3mois	1H	1 à 2 g< 3 mois 10 g > 3mois	1 H < 3mois 4 H > 3mois

Action analgésique de la crème Emla

- Ne dépasse pas 5mm de profondeur.
- Application au niveau de la zone intéressée en couche épaisse sous un pansement occlusif (Tegaderm).
- Temps de pose = élément capital du succès de l'analgésie qui apparaît après 30 à **60 minutes**
- Vitesse de pénétration
 - Fonction de l'épaisseur de la peau
 - Plus rapide au niveau de la face (peau fine) – Plus lent chez l'enfant à peau noire.
- **Temps de pose long de 2 heures=> Moins de variations individuelles d'efficacité**

EMLA: TOLERANCE /EFFETS SECONDAIRES

- Bonne tolérance cutanée.
 - paleur après 30 minutes d'application
 - rougeur après 2 heures, = corollaire de son action locale.
- Importante marge de sécurité
- Concentrations plasmatiques d'AL
 - Maximales entre 120 et 180 minutes
 - Taux plasmatiques maximaux de prilocaïne et de Xylocaïne dosés sont très inférieurs à ceux retrouvés après une anesthésie locorégionale
- Autorisée à partir de 1 mois.
- CNS: augmentation du taux de méthémoglobine, démontrée chez le nourrisson de moins de trois mois.
- Précautions: respect des doses.
- CI: association aux médicaments méthémoglobinisants : sulfamides.

Effets secondaires décrits avec EMLA

- Allergies cutanées
- Erythèmes
- Brûlures locales avec prurit (rares),
- Méthémoglobinémies (1 à 2 mg/ kg de bleu de méthylène)
- Accidents convulsifs chez le petit enfant
- Accidents de surdosage rares et surtout liés à l'utilisation sur des peaux non saines où le taux d'absorption n'est plus contrôlable.

Indication

- = Anesthésie locale cutanée et muqueuses
 - Prévention de la douleur induite par les soins
 - Pour la réalisation de gestes douloureux
- Ponction veineuse, circoncision, biopsie de muqueuses génitales, débridement des ulcères variqueux, drains, plaies de face,

Lidocaine spray et en gel

- Forme
 - liquide à différentes concentrations (xylocaine® 1% - 2% - 5%) 10 à 25 pulvérisations chez adulte ; 4 à 6 si âge < 6 ans
 - gel (xylocaine® 2%).
- Durée d'efficacité = environ 60 min sous forme liquide
- Indications :
 - Geste endoscopique oropharyngé
 - Douleur buccopharyngée (mais troubles de déglutition)
 - Geste endoscopique urologique
 - Pose de SNG
 - Douleur neuropathique localisée en appoint

Précautions

- Cumuler les doses des anesthésiques locaux si une anesthésie loco-régionale est associée à l'anesthésie topique afin de ne pas obtenir un surdosage accidentel.
- Eviter une anesthésie topique de tissus inflammatoires qui accélère la résorption du produit et donc le risque toxique par un pic plasmatique plus élevé.
- Liquide anesthésique au niveau oropharyngé exposent le patient aux troubles de la déglutition et aux possibles inhalations

Lidocaïne en compresse

- **Versatis 5%** = plaque adhésive de lidocaïne 5% –
Application pendant 12 h
– Efficacité 24 heures
– Meme precautions que les autres AL
- Lidocaïne : 700 mg
Contenu dans une base adhésive aqueuse
Pour une compresse imprégnée d'une surface :
10 x 14 cm = 1g de base adhésive contient 50 mg
de lidocaïne
Surface : 10 cm x 14 cm.

En pratique lidocaine compresse

- Appliquer **jusqu'à 3 compresses maximum** pour couvrir la zone douloureuse, en une fois par jour, **pendant 12 heures**. La compresse ne doit pas être appliquée plus de 12 heures.
- Il est nécessaire de respecter un intervalle de 12 heures avant l'application de la compresse suivante.
- La compresse doit être appliquée sur une peau saine. Les poils de la zone affectée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser).
- **Interrompre le traitement en cas d'inefficacité au bout de 2 à 4 semaines.**
L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans en raison du manque de données chez ces patients.

En pratique lidocaine compresse

- En pratique :
 - 1 à 3 emplâtre(s)/j selon l'étendue de la zone douloureuse
 - pendant 12 heures consécutives
 - sans titration.
 - Soulage la douleur mais ne traite pas le nocicepteur (contrairement à la capsaïcine) : donc est symptomatique mais pas curatif
 - **AMM pour les douleurs post-zostériennes**, en 2008 en Europe
 - Galer et al Pain 2002 ; Rowbotham Pain 1996
- ⇒ Amélioration de l'EVA de 50 % .
- ⇒ Action topique locale (taux systémique bas)
- Hors AMM : NR:
 - Neuropathie diverses: Efficacité chez 81% des patients traités (Galer Pain 2002)
 - Neuropathies périphériques (MeierPain2004) Lidocaine patch 5%
 - Réduction de la douleur spontanée/ allodynie
 - Efficace (8H) et durée prolongée : 7 jrs
 - NNT (4,4) (capsaïcine 5,3 , gabapentine 3,2-5)
 - Douleur neuropathique peripherique post traumatique (Gammaitoni 2004)
- => Attention aux prescriptions hors AMM : à spécifier sur l'ordonnance

	First-line drugs			Second-line drugs			Third-line drugs	
	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine	Tricyclic antidepressants	Pregabalin, gabapentin, gabapentin extended release or enacarbil	Tramadol	Capsaicin 8% patches	Lidocaine patches	Strong opioids	Botulinum toxin A
Quality of evidence	High	Moderate	High	Moderate	High	Low	Moderate	Moderate
Balance between desirable and undesirable effects								
Effect size	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Unknown	Moderate	Moderate
Tolerability and safety*	Moderate	Low-moderate	Moderate-high	Low-moderate	Moderate-high	High	Low-moderate	High
Values and preferences	Low-moderate	Low-moderate	Low-moderate	Low-moderate	High	High	Low-moderate	High
Cost and resource allocation	Low-moderate	Low	Low-moderate	Low	Moderate-high	Moderate-high	Low-moderate	Moderate-high
Strength of recommendation	Strong	Strong	Strong	Weak	Weak	Weak	Weak	Weak
Neuropathic pain conditions	All	All	All	All	Peripheral	Peripheral	All	Peripheral

GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the GRADE classification). *Common side effects: antidepressants: somnolence, constipation, dry mouth (particularly with tricyclic antidepressants), and nausea (particularly duloxetine); pregabalin or gabapentin: somnolence, dizziness, and weight gain; opioids (including tramadol): constipation, nausea, vomiting, tiredness, somnolence, dizziness, dry mouth, and itch; lidocaine patches: local irritation; capsaicin patches: local pain, oedema, and erythema; botulinum toxin A: local pain; see the appendix for further information about safety issues.

Table 3: Summary of GRADE recommendations

Préalables aux traitements des douleurs neuropathiques périphériques

- Diagnostiquer la douleur neuropathique => Questionnaire DN4
- Evaluer la douleur neuropathique et toutes ses caractéristiques => Questionnaire NPSI
- Distinguer anatomiquement les territoires radiculaires des territoires tronculaires
- Et traiter le territoire douloureux

Que disent les recommandations ?

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises

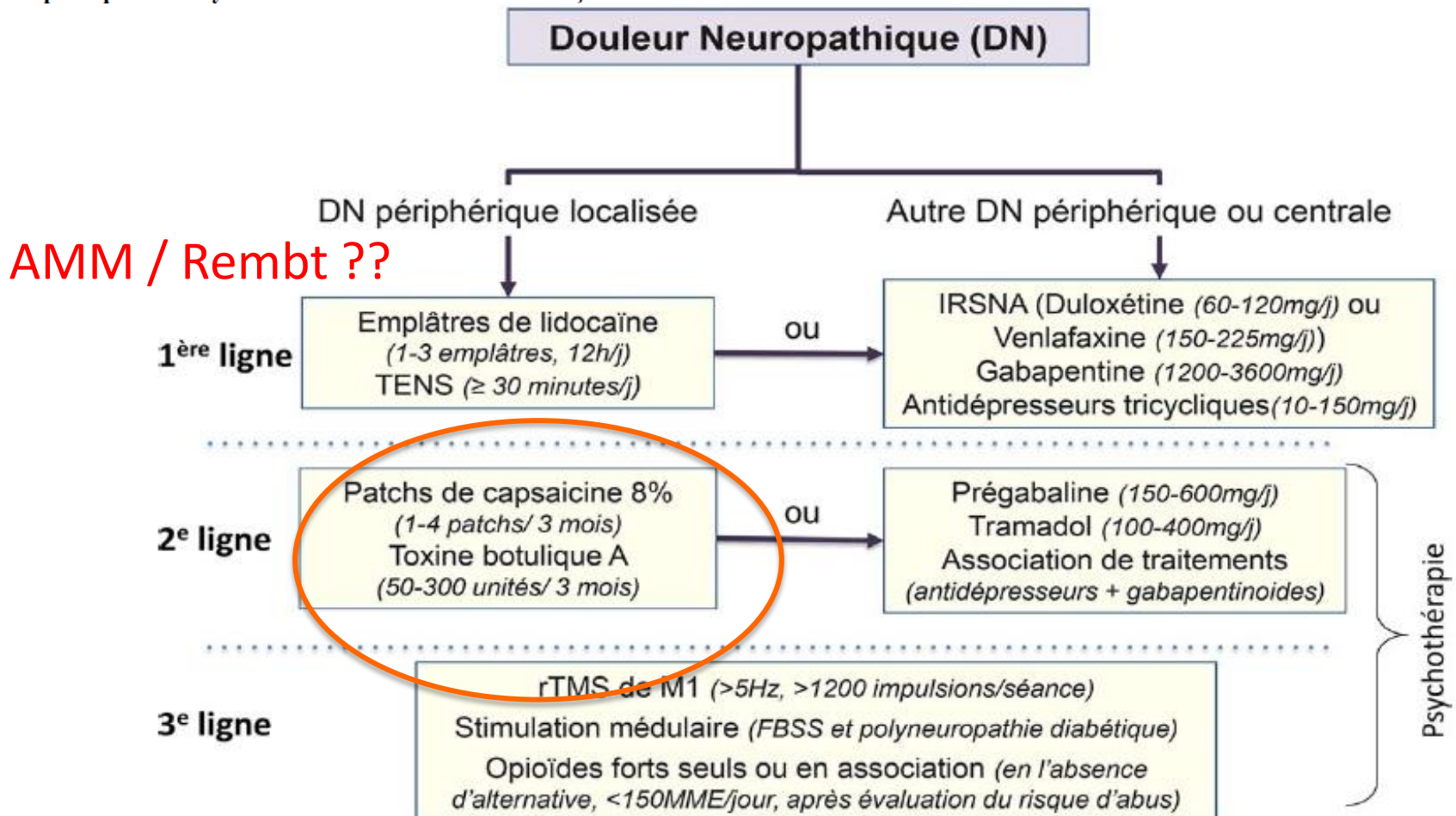


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

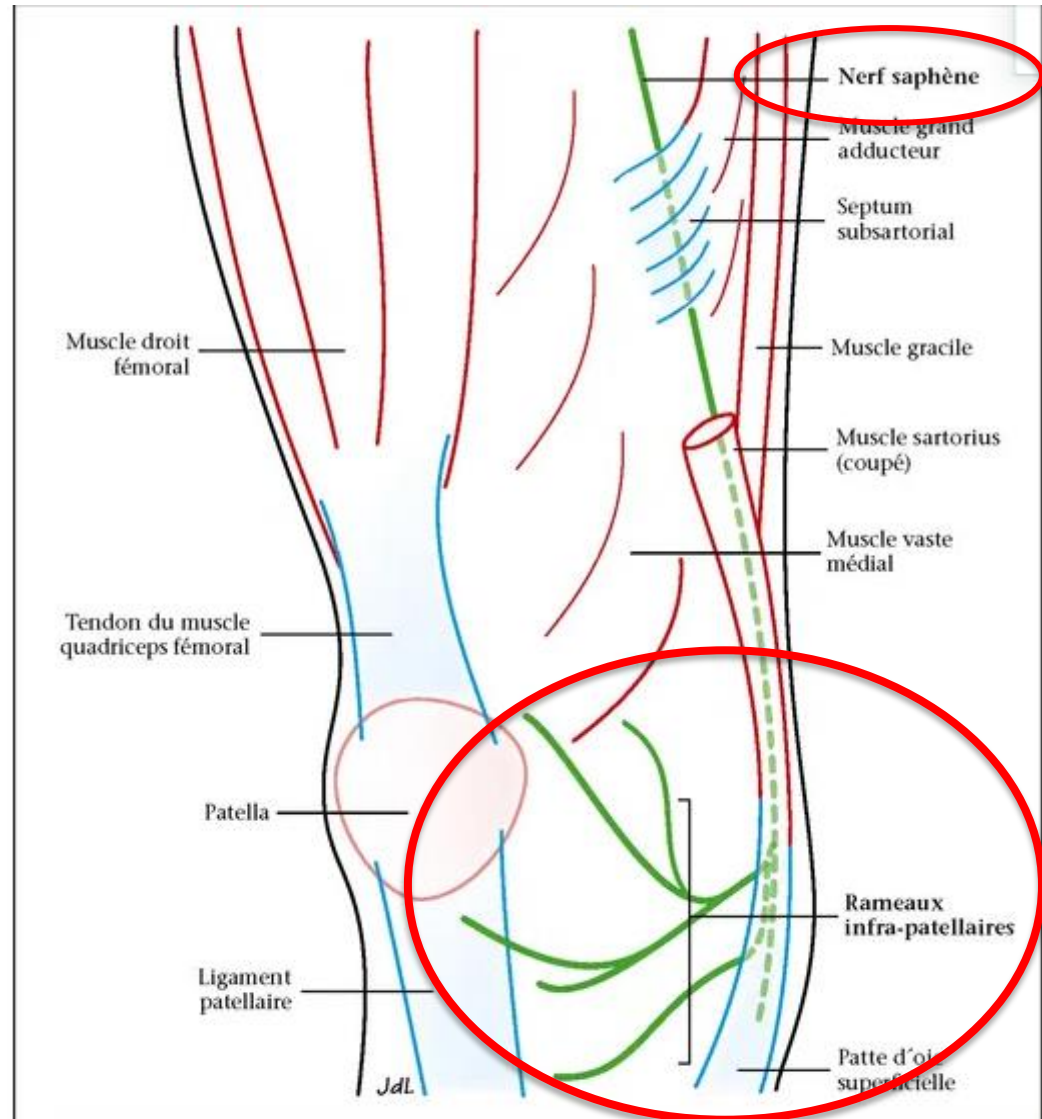
1- Emplâtre de lidocaïne est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ). **AMM**

2- Spécialités ne disposant pas d'indication dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

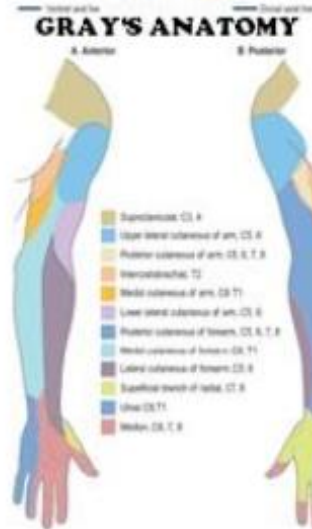
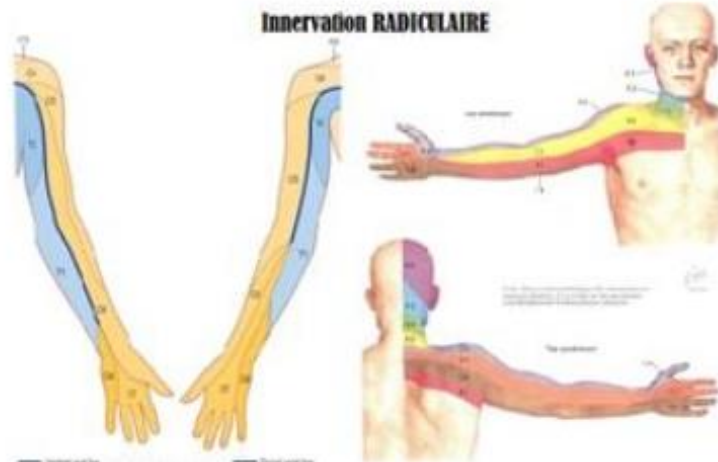
3-Capsaïcine 8% est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la douleur. **AMM**

Vignette clinique

- Homme de 72 ans opéré d'une PTG gauche 6 mois auparavant
- Douleurs persistantes
- Bilan chirurgical négatif
- Vous faites le diagnostic de douleurs neuropathiques post-chirurgicales

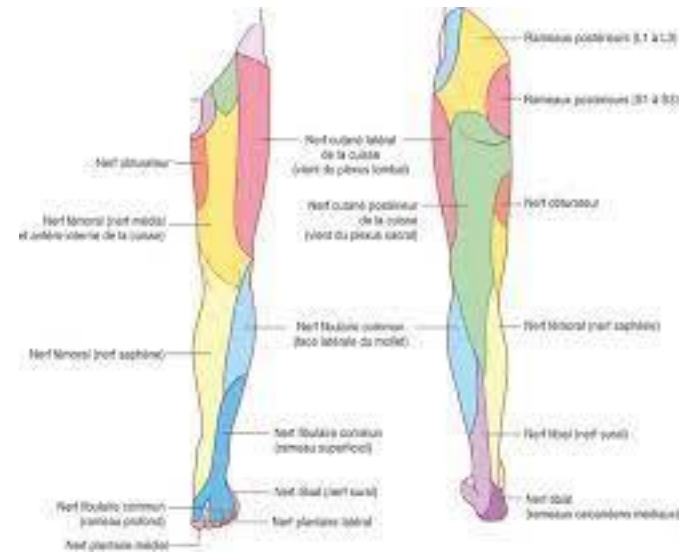
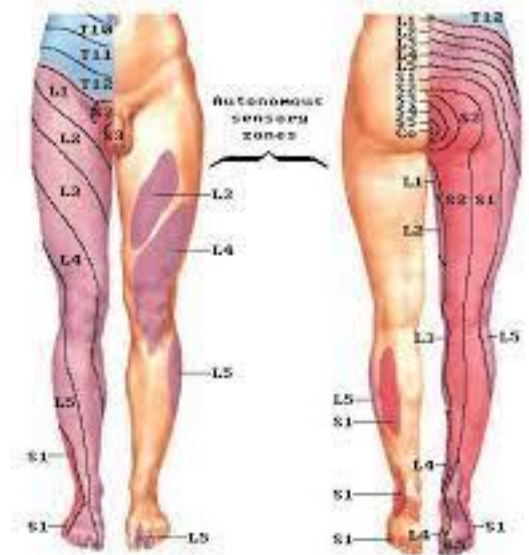


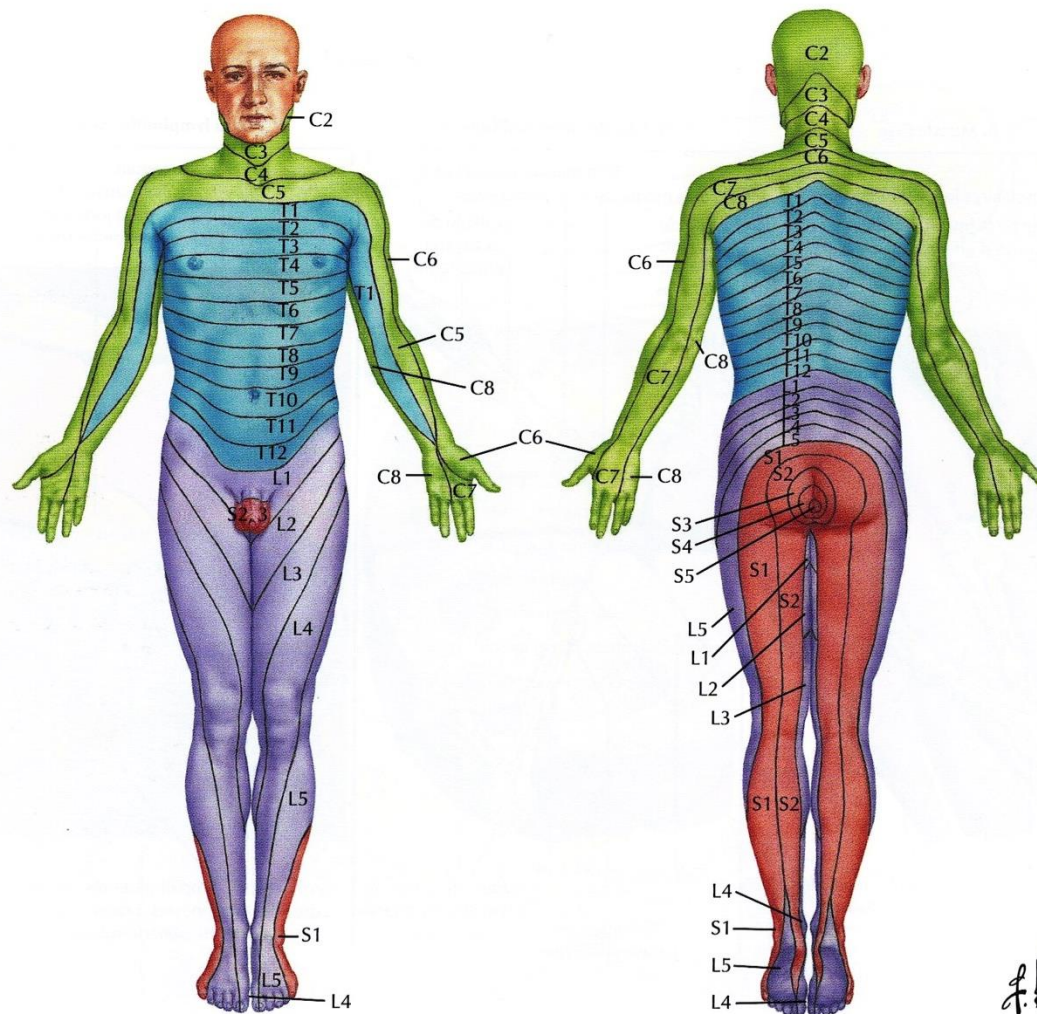
Distinguer innervation tronculaire et radiculaire



Innervation TRONCULAIRE

Dermatomes of Lower Limb Anterior and Posterior Views





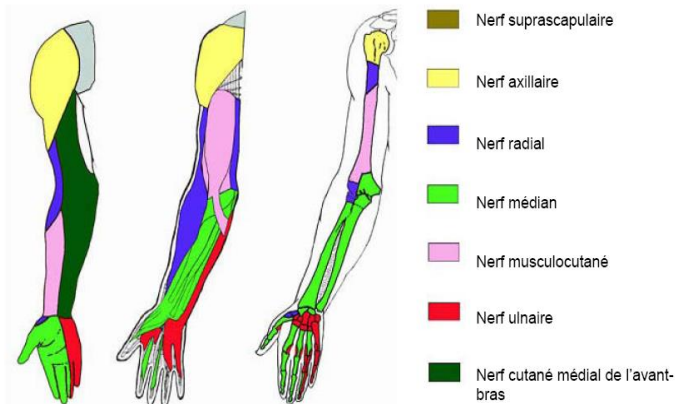
Niveaux des principaux dermatomes

C5	Clavicules
C5, C6, C7	Partie latérale des membres supérieurs
C8, T1	Partie médiale des membres supérieurs
C6	Pouce
C6, C7, C8	Main
C8	Annulaire et auriculaire
T4	Mamelons

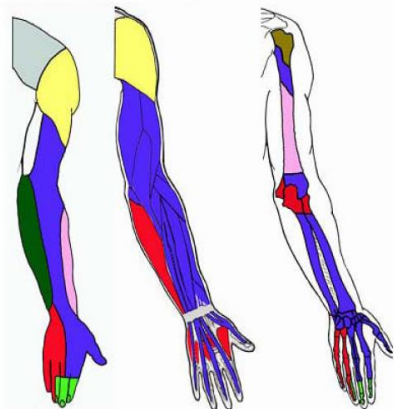
T10	Ombilic
T12	Région inguinale ou de l'aîne
L1, L2, L3, L4	Parties antérieure et interne des membres inférieurs
L4, L5, S1	Pied
L4	Partie interne du gros orteil
L5, S1, S2	Parties postérieure et externe des membres inférieurs
S1	Bord latéral du pied et du petit orteil
S2, S3, S4	Périnée

S3	Ombilic
S4	Région inguinale ou de l'aîne
S5	Parties antérieure et interne des membres inférieurs
L5	Pied
L1	Partie interne du gros orteil
L2	Parties postérieure et externe des membres inférieurs
L3	Bord latéral du pied et du petit orteil
S1	Périnée
S2	

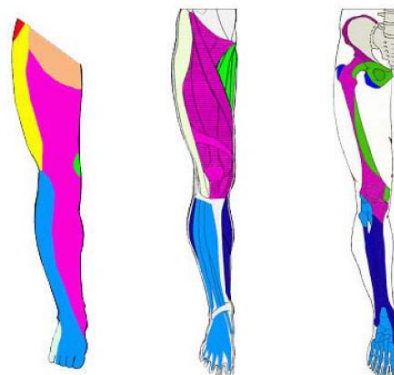
F. Netter
M.D.
© ION
LANSING
MICHIGAN



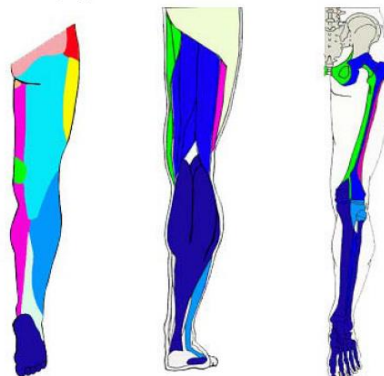
Dermatomes, myotomes et sclérotomes du membre supérieur : face ventrale



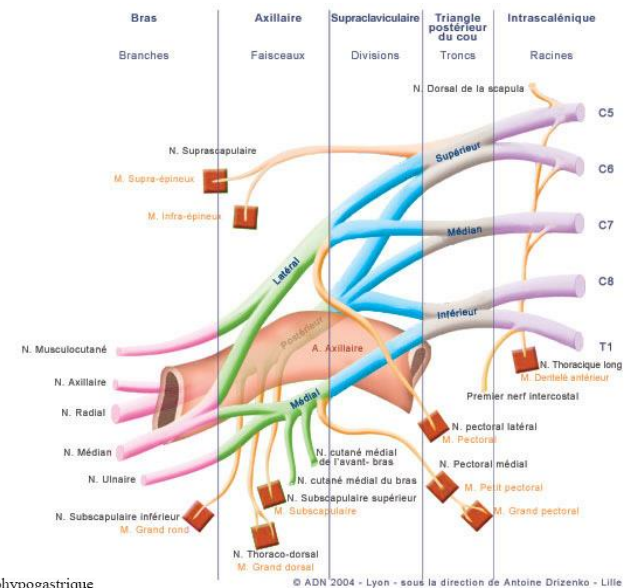
Dermatomes, myotomes et sclérotomes du membre supérieur : face dorsale



Dermatomes, myotomes et sclérotomes du membre inférieur : face ventrale

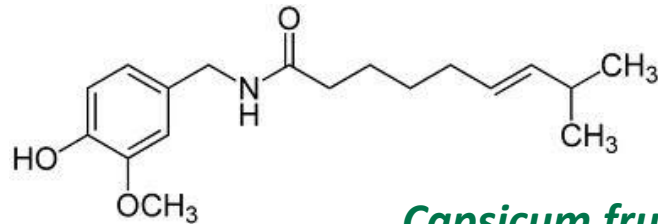


Dermatomes, myotomes et sclérotomes du membre inférieur : face dorsale





la Capsaïcine



Capsicum frutescens



- A d'abord existé sous forme de préparation à faible concentration (0,025 % et 0,075 %) dont l'efficacité est modérée et inconstante.
- Puis une nouvelle formulation en patch fortement dosé (8 % de capsaïcine) a été disponible qui permet d'obtenir un soulagement durable en une seule application.
 - **AMM Douleurs neuropathiques PERIPHERIQUES** non diabétiques
 - UE 2009, France 2011
 - Association autres traitements possible
 - Soulagement durable en une application
 - Extension d'AMM est en cours



Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al.

EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009revision. Eur J Neurol 2010;17:

	Comparisons*	Participants†	Active pain relief	Placebo	Number needed to treat (95% CI)
Tricyclic antidepressants	15	948	217/473	85/475	3.6 (3.0–4.4)
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors	10	2541	676/1559	278/982	6.4 (5.2–8.4)
Pregabalin	25	5940	1359/3530	578/2410	7.7 (6.5–9.4)
Gabapentin§	14	3503	719/2073	291/1430	7.2 (5.9–9.1)
Tramadol	6	741	176/380	96/361	4.7 (3.6–6.7)
Strong opioids	7	838	211/426	108/412	4.3 (3.4–5.8)
Capsaicin 8%	6	2073	466/1299	212/774	10.6 (7.4–18.8)
Botulinum toxin A	4	137	42/70	4/67	1.9 (1.5–2.4)

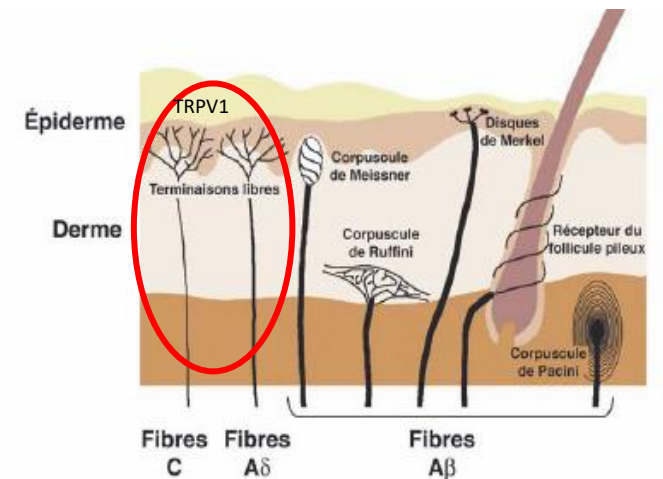
Total daily dose and dose regimen		Recommendations
Strong recommendations for use		
Gapabentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine*	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line†
Weak recommendations for use		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second line (peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line (peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (sub-cutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line (peripheral neuropathic pain) Reco 2020, seconde ligne
Strong opioids	Individual titration	Third line§

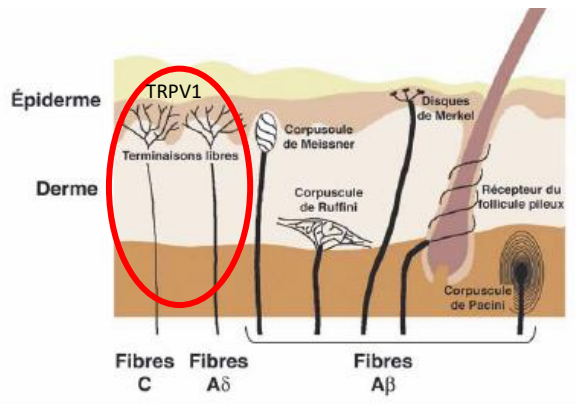
- Etudes initiales Capsaïcine 8% pour AMM
 - Types de douleurs neuropathiques : **D post- zostérienne (DPZ) et neuropathies associées au VIH (NA-VIH).**
 - Méthode :
 - une application unique d'un (ou plusieurs) patch de capsaïcine 8% versus patch placebo de capsaïcine (0,04%). Différentes durées d'application ont été évaluées : 30, 60 ou 90 minutes selon les protocoles.
 - quatre études pivot multicentriques randomisées en double insu
 - une étude de tolérance à long terme en ouvert
 - Critère principal d'efficacité : changement (en %) du score moyen de douleur sur l'échelle numérique entre la période avant l'application et celle après l'application.
 - Résultats = une application unique de Qutenza de 30 minutes (NA-VIH) ou 60 minutes (DPZ) **réduisait significativement la douleur d'environ 30%. Soulagement entre la 1^{re} et la 2^e semaine et maintenu pendant les 12 semaines d'étude.** C'est sur la base des résultats des études dans la NA-VIH, que le temps de pose de 30 minutes a été retenu pour une application sur les pieds.

- méta-analyse regroupant 7 études avec un total de 2118 patients (1313 DPZ et 801 NA-VIH) :
 - 43 % des patients étaient répondeurs à 30 %
 - 9 % ont ressenti un soulagement total de leur douleur
 - Le délai moyen d'apparition de la réponse est de 3,4 jours dans la DPZ et 6,5 jours dans la NA-VIH.
 - L'effet du traitement par Qutenza s'est maintenu pendant 5 mois en moyenne.

Capsicum : amide extraite du piment rouge

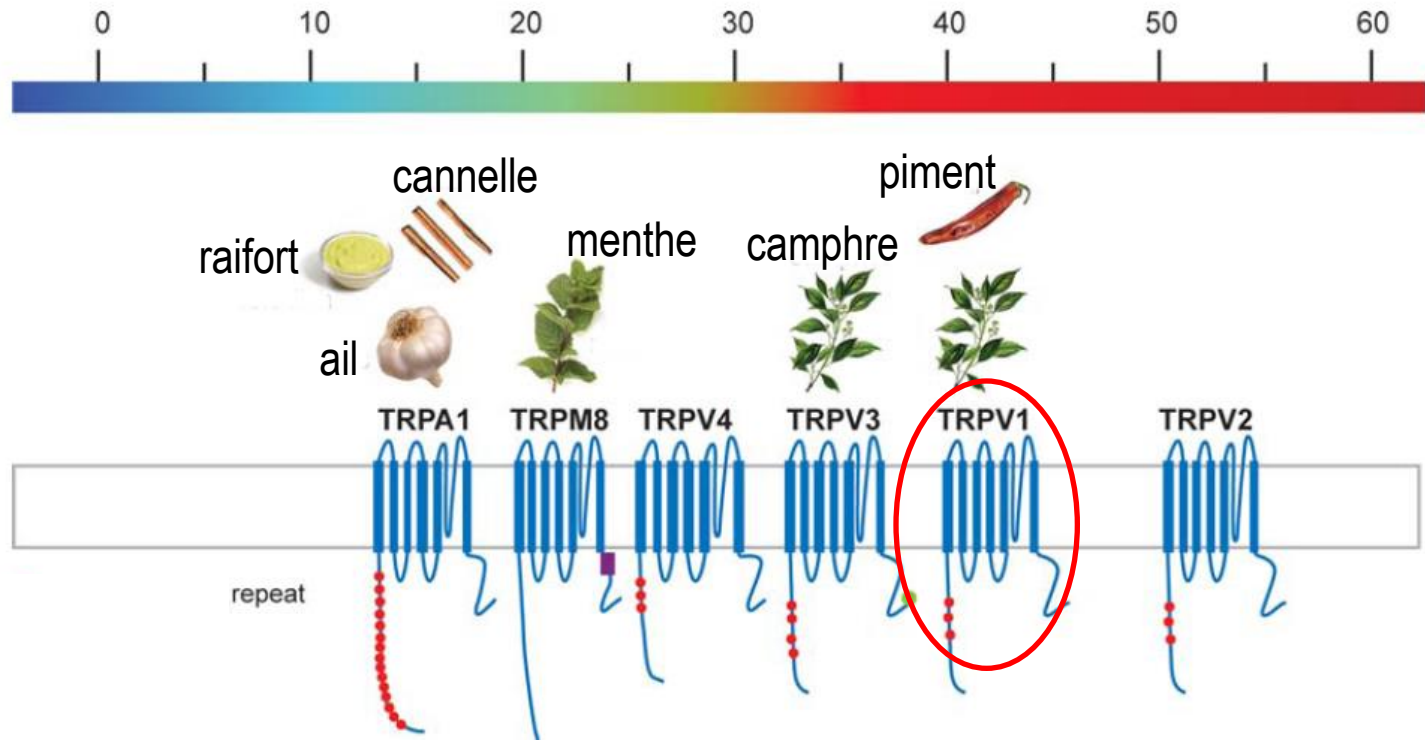
- Propriétés analgésiques sur les **fibres nociceptives C**
 - **Agoniste** du récepteur vanilloïde spécifique **TRPV1** :





Récepteurs TRPV: transduction chimique et thermique.

TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8 et TRPA1 sont sensibles à la température



TRPV1: une protéine périphérique

Transduction du message nociceptif
Implication dans inflammation neurogène
Rôle pro-inflammatoire

Dérivés lipidiques

THERMIQUE

>43°
Trpv1

Capsaïcine
pH < 6

CHIMIQUE

H⁺

ASIC

ATP

≡

P2X3

MECANIQUE

mDEG

mDEG

Transduction

Canaux ioniques voltage dépendants

TTXs
TTXr

Na⁺

Ca⁺⁺

K⁺

C, Aδ

Potentiels d'action

TTXr:
Na_v1.8
Na_v1.9

Ca_v1
Ca_v2
Ca_v3

TREK
TRAAK...

Génération
de potentiels

TRPV1: une protéine périphérique

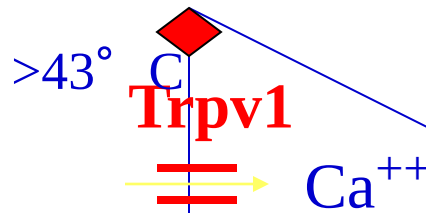
Transduction du message nociceptif
Implication dans inflammation neurogène
Rôle pro-inflammatoire

Implication dans physiopathologie douleur neuropathique :

- * diabète, neuropathie périphérique: activité accrue de TRPV1, down-regulation
- * douleur des métastases osseuses: activation et sensibilisation de TRPV1
- * modèles d'arthrite: sur-expression de TRPV1
- * implication dans les douleurs vésicales

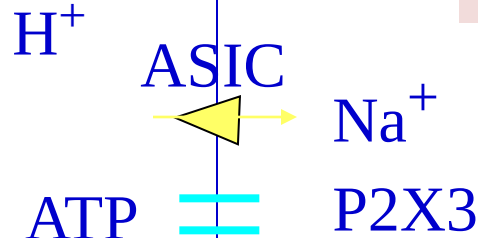
Dérivés lipidiques

THERMIQUE

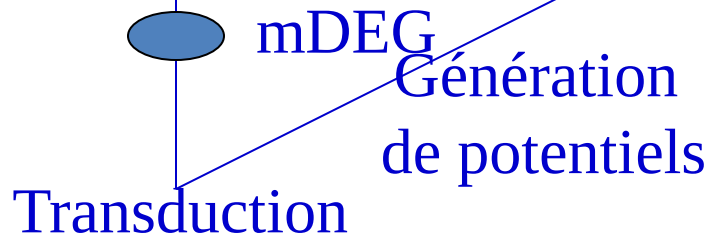


Capsaïcine
pH < 6

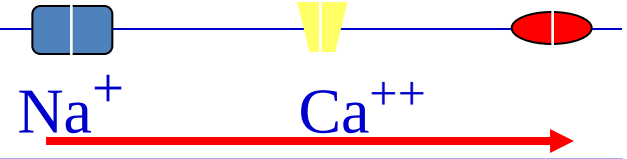
CHIMIQUE



MECANIQUE



C, A δ



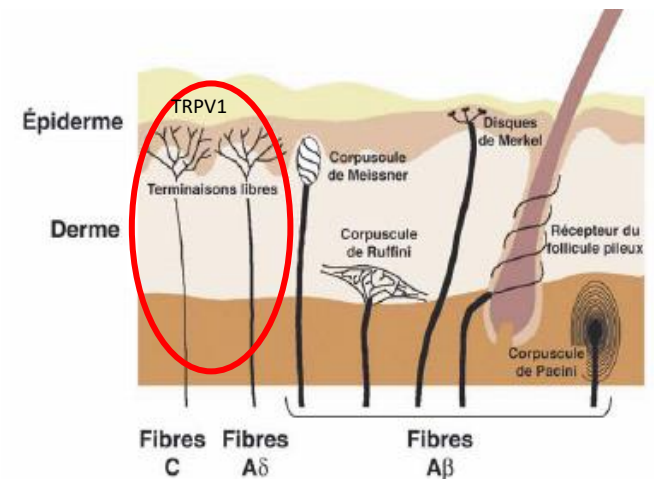
TTXr:
Na_v1.8
Na_v1.9

Ca_v1
Ca_v2
Ca_v3

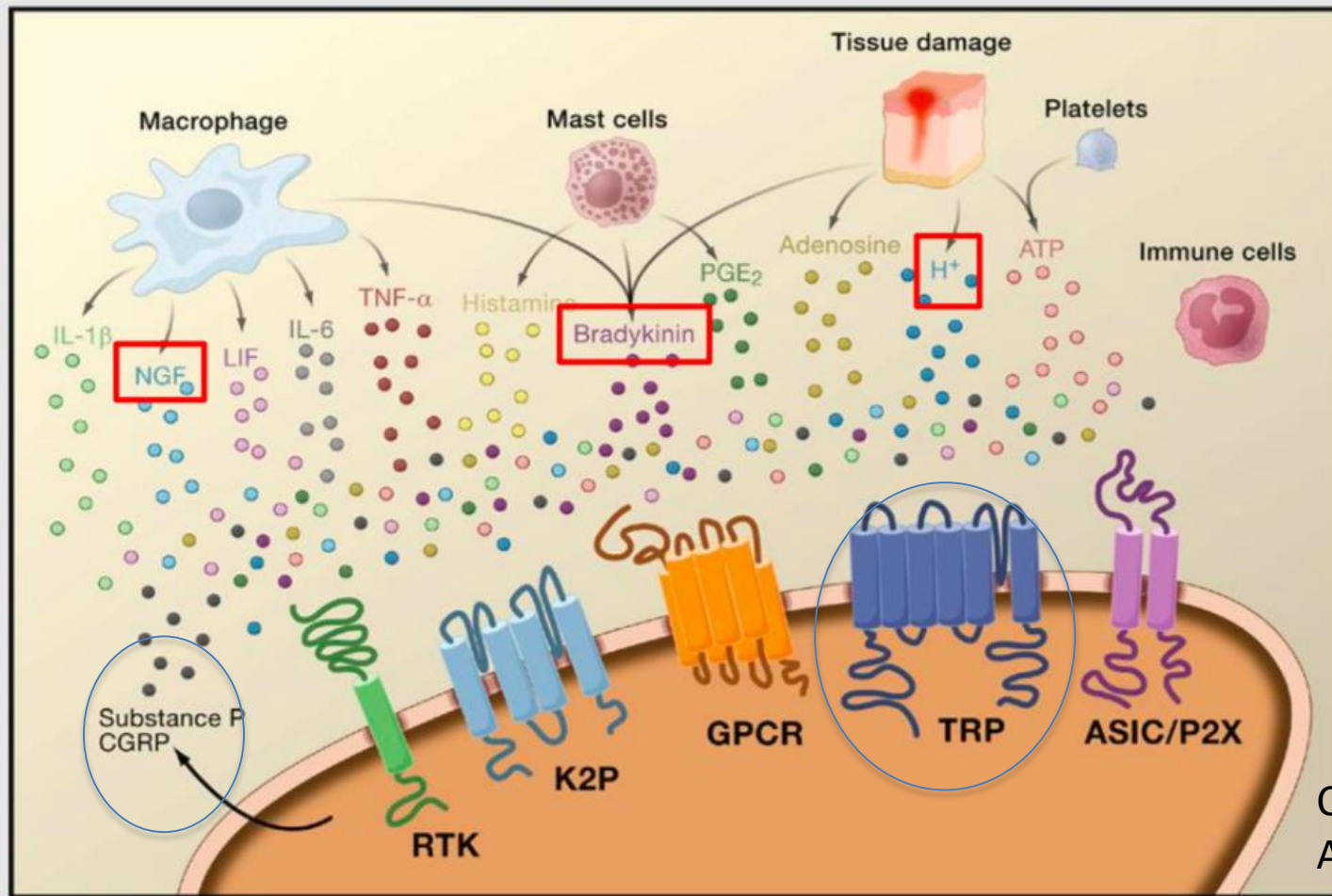
TREK
TRAAK...

Capsicum : amide extraite du piment rouge

- Propriétés analgésiques sur les **fibres nociceptives C**
 - **Agoniste** du récepteur vanilloïde spécifique **TRPV1** :
!!! PARADOXE
 - **1.Excitation initiale** des nocicepteurs cutanés
=>libération de neuropeptides vasoactifs =>
Immédiatement après administration, une phase
d'inflammation neurogène impliquant SP et CGRP =>
chaleur, brûlure, sensation de pique, démangeaisons,
irritation des muqueuses, oeil.



« soupe inflammatoire »



Capsaicine
Amitriptyline

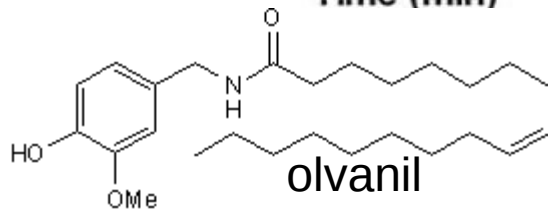
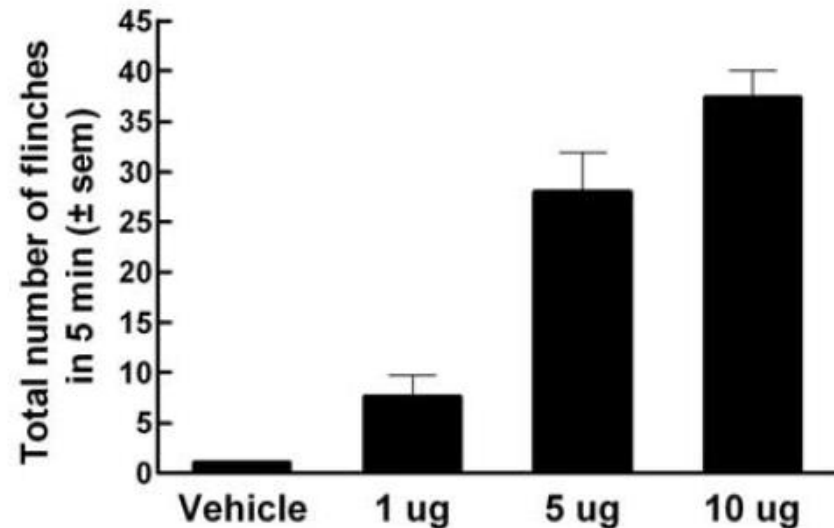
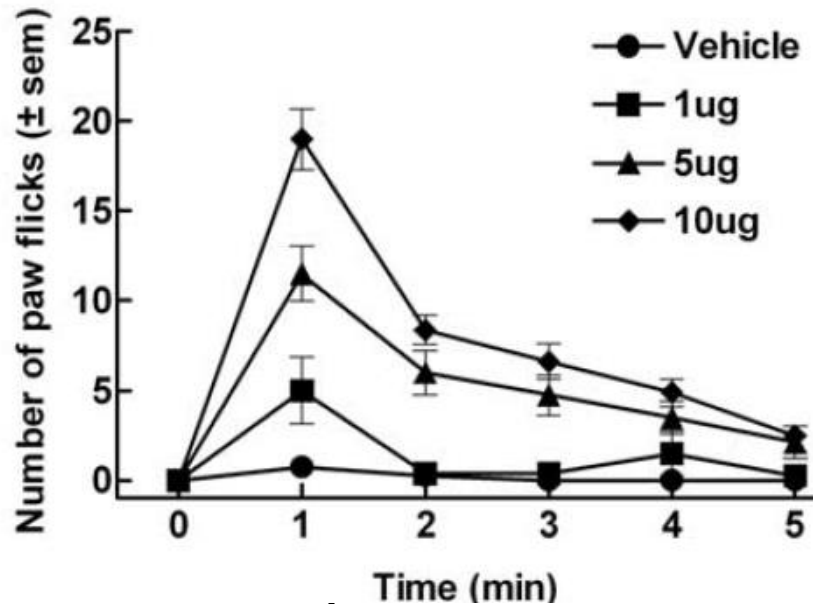
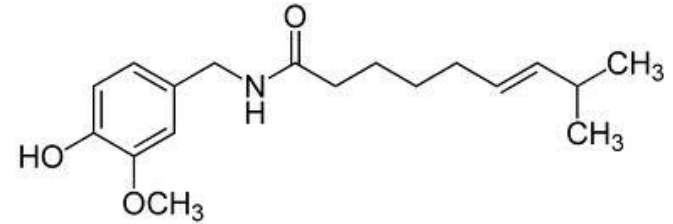
1. Excitation initiale :

Immédiatement après administration, une phase **d'inflammation neurogène** impliquant SP et CGRP =>

chaleur, brûlure, sensation de pique, démangeaison, irritation des muqueuses, yeux.



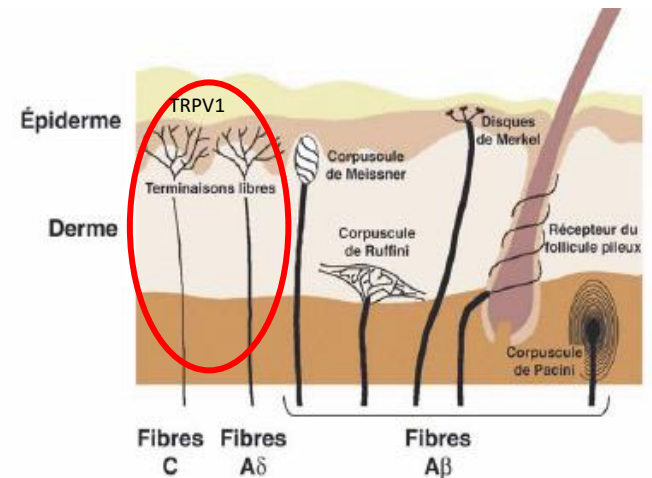
Affinité nanomoléculaire



Fioravanti et al
1999

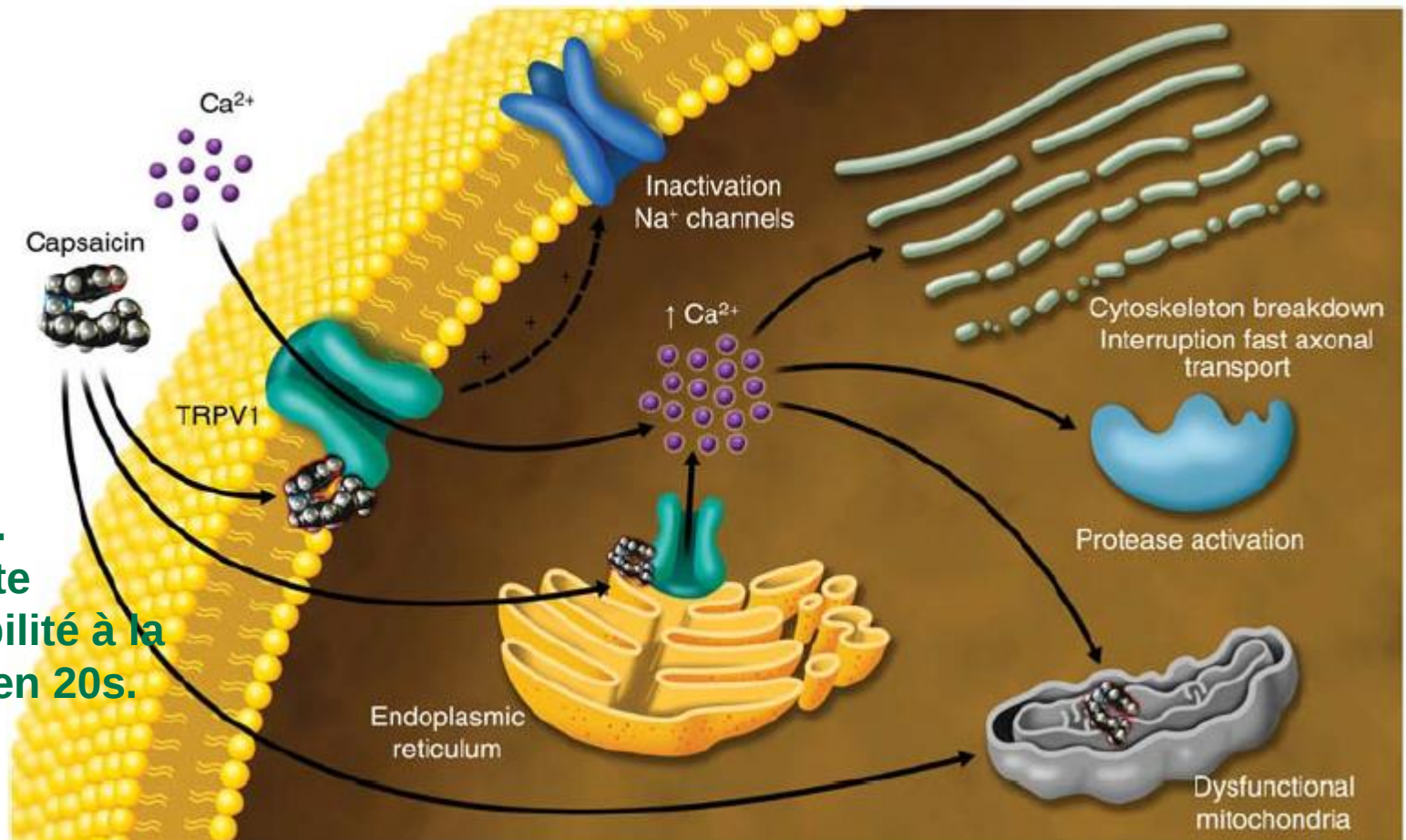
Capsicum : amide extraite du piment rouge

- Propriétés analgésiques sur les **fibres nociceptives C**
 - **Agoniste** du récepteur vanilloïde spécifique **TRPV1** :
- !!! **PARADOXE**
- **1. Excitation initiale** des nocicepteurs cutanés => libération de neuropeptides vasoactifs => Immédiatement après administration, une phase d'inflammation neurogène impliquant SP et CGRP => chaleur, brûlure, sensation de pique, démangeaisons, irritation des muqueuses, oeil.
- 2. Appliquée de façon répétée, par voie cutanée ou muqueuse => **désensibilisation des neurones sensoriels** / déplétion de substance P => défonctionnalisation des nocicepteurs => dim des réponses nociceptives



2. désensibilisation des neurones sensoriels / déplétion de substance P
⇒ défonctionnalisation des nocicepteurs => dim des réponses nociceptives
⇒ Analgésie due à une défonctionnalisation des nocicepteurs

Capsaïcine forte concentration ou exposition répétée ➔ **Défonctionnalisation**
Blocage conduction du PA



How the intervention might work

Capsaicin is the active compound present in chilli peppers, responsible for making them hot when eaten.

It binds to nociceptors (sensory receptors responsible for sending signals that cause the perception of pain) in the skin, releasing proinflammatory neuropeptides, such as substance P, which cause neurogenic inflammation.

There is an initial excitation of the neurons and a period of enhanced sensitivity to noxious stimuli, usually perceived as itching, pricking or burning sensations. Enhanced sensitivity is followed by a refractory (unresponsive) period with reduced sensitivity and, after repeated applications, persistent desensitisation.

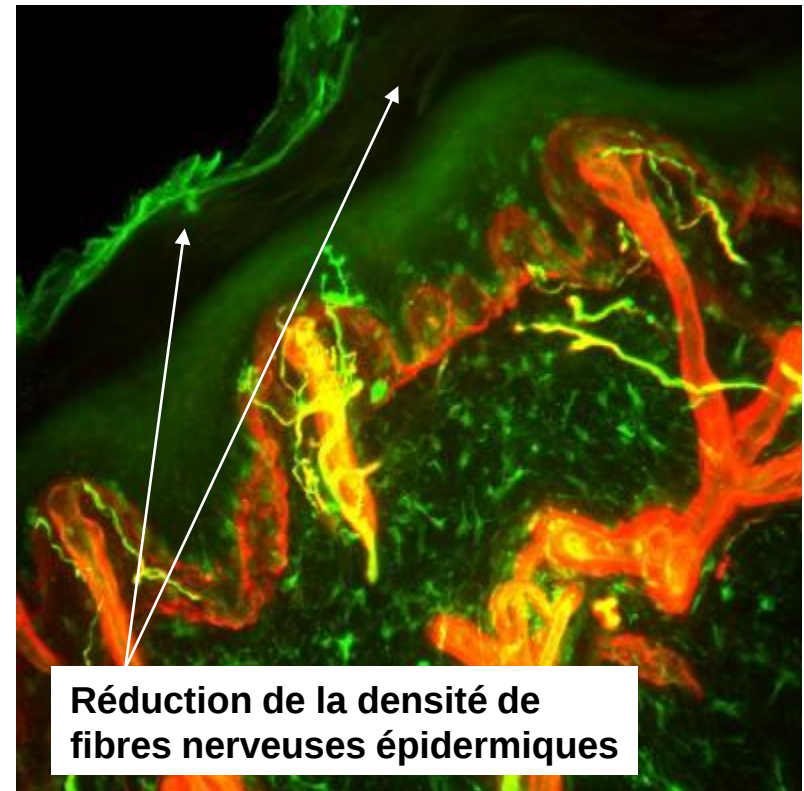
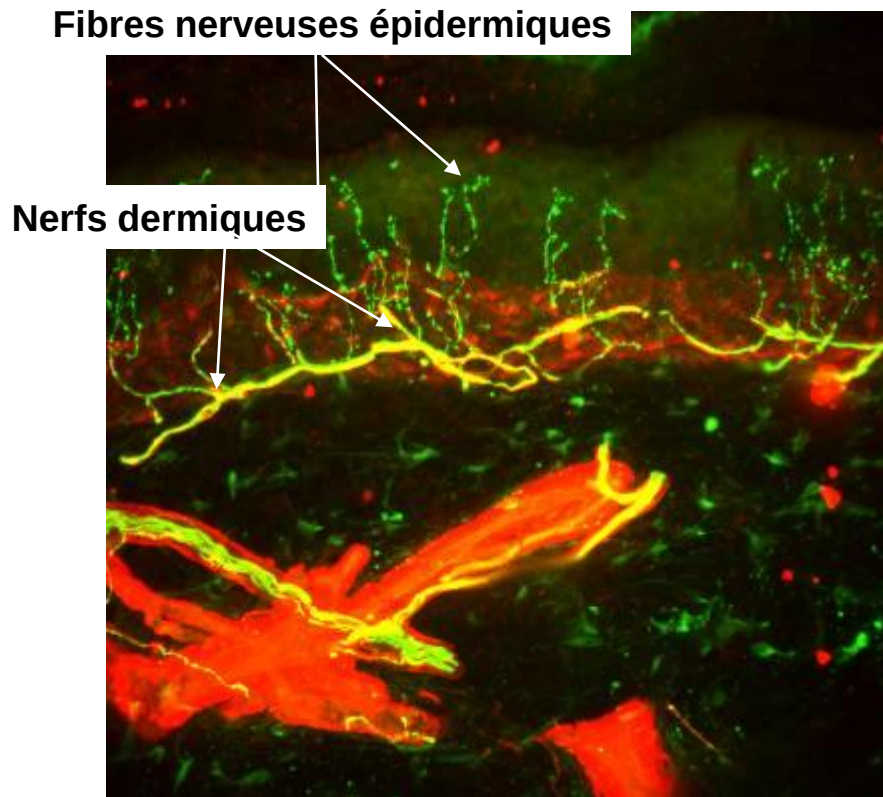
The mechanisms of desensitisation remain unclear.

It is thought that degenerative changes in the primary sensory neuron result in loss of peripheral or central nociceptor-specific macromolecules and receptors, and that these **degenerative changes can affect distant parts of the primary sensory neuron** ([Jancso 2008](#)). The resulting reduction of sensation is associated with **degeneration of epidermal nerve fibres,** which is at least partially reversible ([Nagy 2004](#); [Nolano 1999](#); [Simone 1998](#)). It is the theoretical ability of capsaicin to desensitise nociceptors that is exploited for therapeutic pain relief ([Holzer 2008](#)).

Capsaïcine 8%: désensibilisation des nerfs périphériques (marquage histochimique de PGP 9.5)

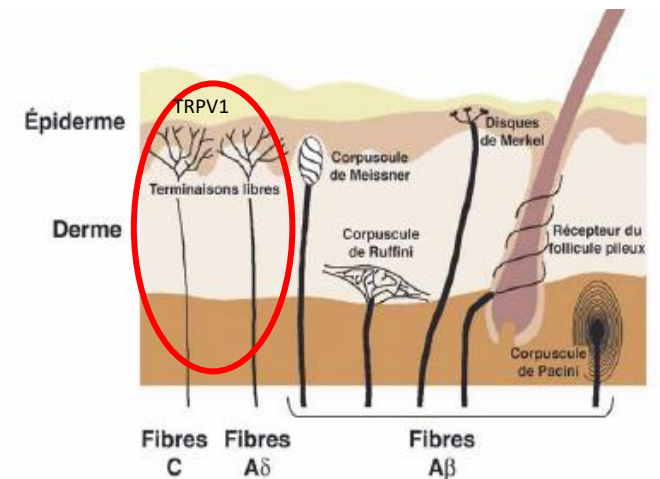
Avant traitement

Après 7 jours de traitement



Capsicum : amide extraite du piment rouge

- Propriétés analgésiques sur les **fibres nociceptives C**
 - Agoniste du récepteur vanilloïde spécifique TRPV1 : PARADOXE...
 - **Prédisposition génétique** à l'expression de ce récepteur TRPV1



Capsicum : amide extraite du piment rouge

- Propriétés analgésiques sur les **fibres nociceptives C**
 - Agoniste du récepteur vanilloïde spécifique TRPV1 :
PARADOXE
 - Prédilection génétique à l'expression de ce récepteur TRPV1
 - Diffusion de la Capsaïcine :
 - Présence cutanée prolongée
 - Diffusion systémique limitée (importante lipophilie) et une diffusion difficile par voie sanguine
 - Métabolisme hépatique rapide par CYP

En pratique : Formes galéniques



- Préparation Magistrale

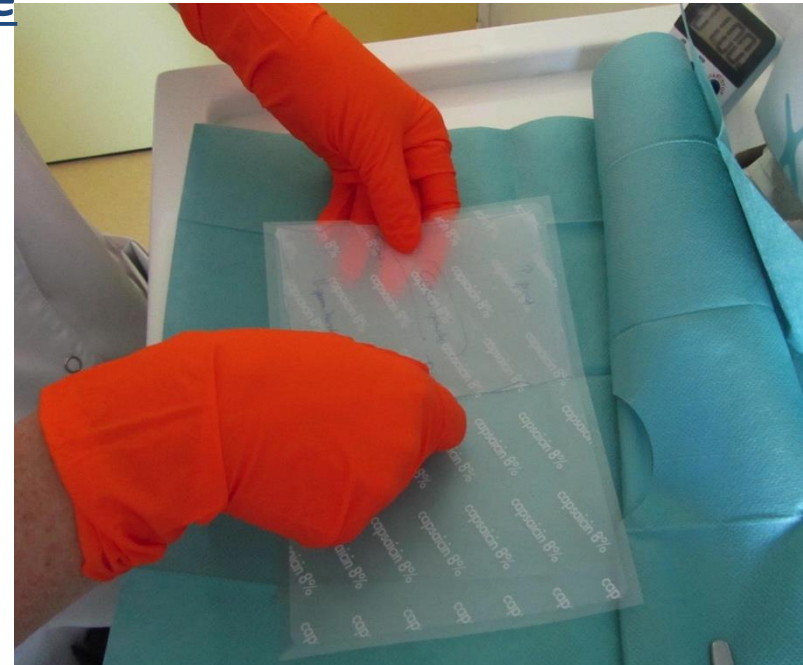
- Concentration 2% en H Essentielle
- Avec lidocaine 2%
 - Douleurs orofaciales, muqueuses
 - Attente/Alternative patch ?

• ~~Pommade a disparu~~

— Concentration entre 0,025 et 0,075 %

- Patch fortement dosé à 8% de capsaïcine

⇒ QUTENZA®



Préparation magistrale de capsaïcine et lidocaïne

- INDICATIONS

- Névralgie dentaire
- Douleur visage et muqueuse
- Douleur localisée lorsque l'on préfère effectuer une désensibilisation lente



CHU
CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
CLERMONT
FERRAND

CHU GABRIEL MONTPIED

58 rue Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
Tel. : 04 73 750 750



Pôle MNDO

Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
Tél. 04.73.17.84.30 et 07.73.17.84.31 Fax. 04.73.17.84.39

Chef de Service
Professeur Nicolas AUTHIER
N° RPPS



Prescripteur
Docteur Noemie DELAGE
N° RPPS



OMETZ JEAN PAUL
Né(e) le : 19/04/1947
Age : 76 ans

Date : 03/04/2024

Poids (Kg) :	70
Taille (cm) :	1
IMC (Kg/m ²) :	NR

Préparation magistrale à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible

Extrait de Capsaïcine 2% = quantité 0.25g (quantité à peser 2.5g)

+

Xylocaïne visqueuse à 2% = quantité 19.75g (quantité à peser 197.5 g)

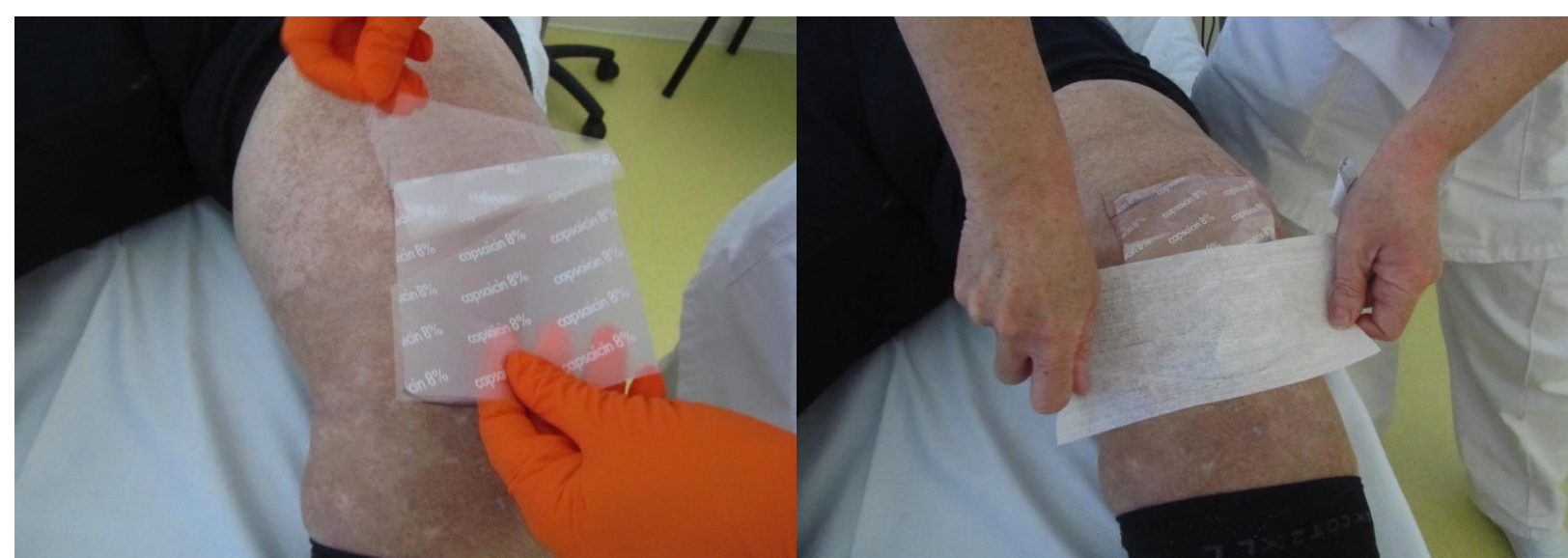
Conditionnement : tube de 50 g

1 application d'une noix par jour (pas d'exposition au soleil)

AR ...6.... fois

Capsaïcine 8% = QUTENZA®, en pratique

- PATCH cutané 14x20cm, capsaïcine contenue dans des microréservoirs permettant le découpage
- Maxi 4 patchs simultanés pdt durée de 30 à 60 min
- Tous les 3 mois = > 2 mois
- Sauf Visageen théorie.....
- Réserve hospitalière => utilisation HJ ou H°
- Avis de la commission de transparence : initialement réservé aux structures douleur...mais c'est étendue
- Plus de pré-anesthésie à la lidocaïne, refroidissement si douleur induite



Patch de Capsaïcine 8%

tolérance et effets indésirables

- Fréquemment : réactions cutanées au site d'application du patch: douleur, érythème, parfois œdème et prurit.
 - Le plus souvent transitoires et d'intensité modérée.
 - CAT : **REFROIDIR RAPIDEMENT** pendant l'application
 - Le taux de patients ayant retiré prématurément le patch <1% (étude princeps dans les 2 groupes).
 - **peut nécessiter un traitement antalgique.**
 - Initialement, l'application de crème EMLA® (lidocaïne/prilocaine) était recommandée avant la pose. Aujourd'hui, sur la base de deux études, il est clairement établi que pré-anesthésier la peau avant la pose est sans bénéfice sur la douleur induite et la pratique a montré que le refroidissement local pendant et/ou après la pose de Qutenza® est le traitement le plus efficace.
- La tolérance à long terme sur 1 an a montré que les applications répétées de Qutenza® n'entraînaient pas d'altération de la sensibilité cutanée.

Association Qutenza + TTT DN

- Epargne médicamenteuse du Qutenza :
l'association de Qutenza® aux traitements habituels de la douleur neuropathique permettait, trois mois après la pose, de diminuer, voire d'arrêter la prise des autres traitements
- Il paraît important de préciser que, dans tous les cas, la prescription des patchs de capsaïcine doit être envisagée avant l'instauration des opioïdes forts.

Patch de Capsaïcine haute concentration , en pratique

- Du fait de son statut de médicament de réserve hospitalière, l'application doit être réalisée dans le cadre d'une hospitalisation de jour ou conventionnelle.
- Etendue au delà des structures douleurs.

Patch de Capsaïcine haute concentration , en pratique

- Les patchs, d'une surface de 14 × 20 cm, doivent recouvrir la zone à traiter et 4 patchs maximum peuvent être appliqués simultanément.
- La durée d'application est de 30 minutes au niveau des pieds et de 60 minutes sur les autres parties du corps (à l'exception du visage).
- Elle peut être répétée tous les 3 mois= > Une nouvelle recommandations orienterait depuis peu vers une application tous les 2 mois, trois fois puis espacer les applications

TOPIQUES AINS LOCAUX

- Utilisation très large et des formes très différentes
- Etudes contrôlées manquantes
- Littérature : Heyneman Drugs 2000
 - Dose plasmatique apres administration topique= 10% de la voie orale donc moins de toxicité
 - Delai de C max (variable de 2,2 à 23 heures soit 10 fois plus de temps que par la voie orale donc efficacité apres 2 à 5 jours d'une administration répétée

Métaanalyse de Moore

- 86 Essais randomisés = 10160 Patients
- Indications : traumatisme , tendinite , entorse, douleur aiguë .;
- NNT 3,9 douleur aiguë
- NNT 2,6 (ketoprofène) 3 (Felbinac) 3,5 (ibuprofène) 4,2 piroxicam
- = Placebo Benzylamine Indocid
- Mais aussi des études négatives +++

Autres topiques

COCAINE

- alcaloïde de la feuille de coca découvert en 1857
- propriétés anesthésiques et vasoconstrictives locales
- (inhibition du recaptage local de la noradrénaline)
- durée d' action anesthésique = 30 à 45 min
- Trois concentrations disponibles 4%, 10% ou 33%,
- seules ou associées à du phénol ou du menthol (liquide de Bonain), voire à de l'adrénaline. La concentration à 4% est la plus utilisée en France
- Application de cocaine sur la muqueuse nasale est associée à un pic plasmatique survenant 30 à 60 min plus tard et reste détectable localement trois heures après. .

Cocaine topique, indication

- Anesthésie des muqueuses ORL pour geste endoscopique et chirurgie endonasale
- Intérêt en association avec le menthol et le phénol (liquide de Bonain) lors de l'attouchement du ganglion sphéno-palatin dans le traitement de l'algie vasculaire de la face

Cocaine topique, EI

- Surtout si surdosage (8 à 10mg/Kg ou association avec un vasoconstricteur (adrénaline , phényléphrine)
- Evènements indésirables cardiovasculaires :
Arythmie ventriculaire,
vasospasme coronarien,
infarctus du myocarde
- EI neurologiques : excitation, logorrhée , accident vasculaire cérébral
- glaucome aigu par fermeture de l'angle
- Doses à ne pas dépasser
= 3mg/Kg de cocaine avec un maximum de 300 mg chez l'adulte

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises

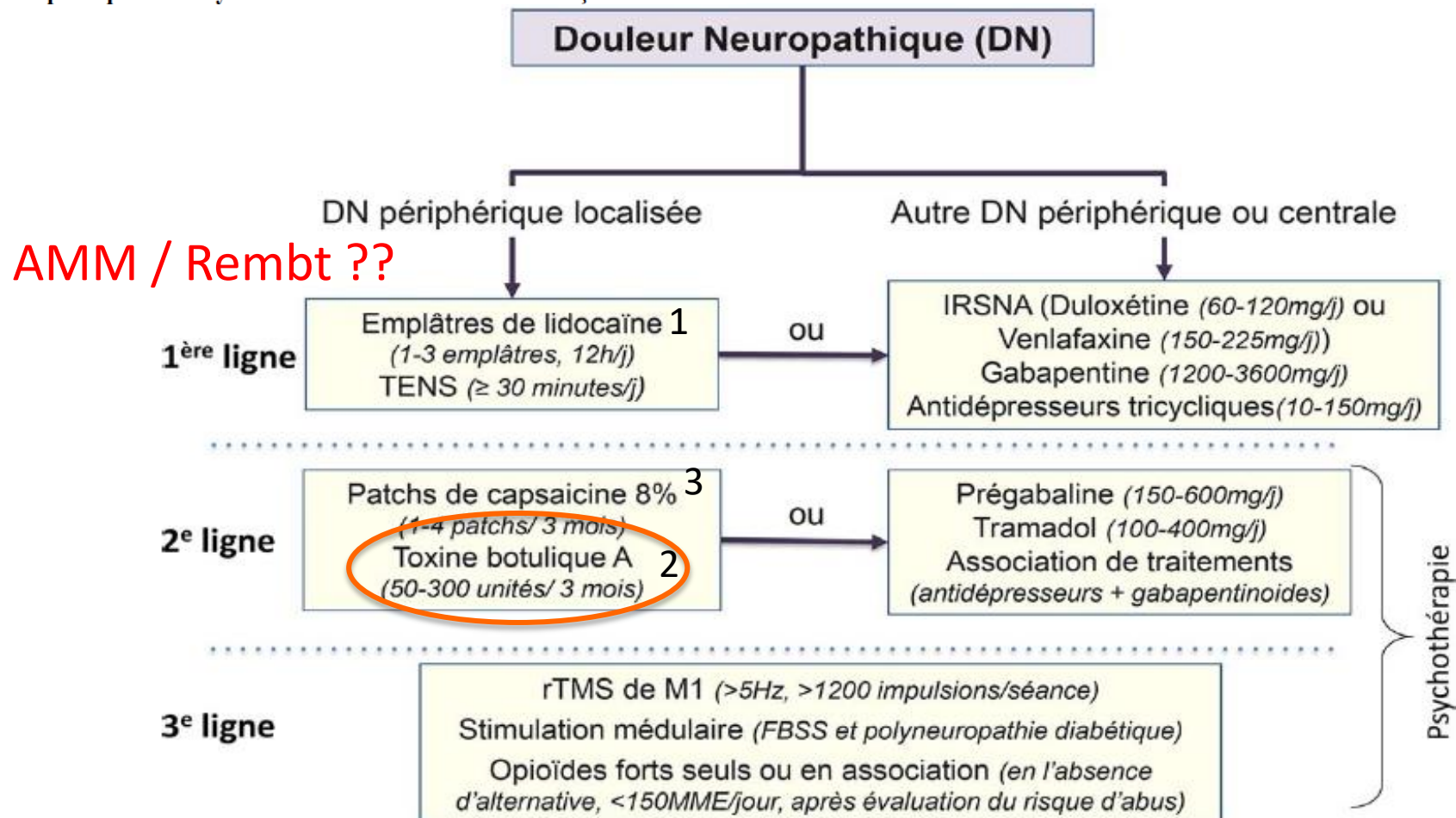


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

1- Emplâtre de lidocaïne est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (DPZ). **AMM**

2- Spécialités ne disposant pas d'indication dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

3-Capsaïcine 8% est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la douleur. **AMM**

Autres, empiriques sans preuves nombreuses

- Amitriptyline local 10%
 - => TRPVA1 :
 - Augm cc° calcium intracellulaire
- Mépyramine 20%
 - => action sur les réponses thermiques et mécaniques
- Ambroxol 25%
 - => Inhibition canal Nav 1.8
- DN localisées en échec des autres traitements, en préparation magistrale
 - La lettre du neurologue Juin 2022 C Greco
 - The journal of pain, 2021 AL Genevois



SARADOL

Société Auvergne Rhône-Alpes de la Douleur

www.saradol.org

2 journées

3 soirées dans l'année

Cotisation 15euro pour participer aux activités