

## **Le traitement de la douleur par des médicaments transdermiques.**

Les professionnels de la santé au Québec sont de plus en plus familiers avec les médicaments transdermiques. Ils sont disponibles commercialement sous forme de gels, de solutions, de timbres. Certains sont utilisés pour la douleur, l'inflammation, l'hormonothérapie, la vessie hyperactive, l'Alzheimer, l'angine et le mal des transports. Les Voltaren Emugel (diclofenac 1.6 %, Pennsaid (diclofenac 1.5 % + DMSO %), Duragesic (fentanyl), Estrogel (estradiol 0.06 %), Androgel (testostérone), Gelnique (oxybutynine 10 %), ExelonPatch (rivastigmine), Nitro-Dur (nitroglycérine) et TransdermV (scopolamine) en sont des exemples.

Avant leur commercialisation par l'industrie pharmaceutique, certains de ces médicaments étaient disponibles sous forme de préparations magistrales. Depuis le début des années 90, les pharmaciens préparent une multitude de médicaments transdermiques à la demande des médecins et de leurs patients. Ces médicaments sont très courants aux États-Unis à tel point que des « Compounding pharmacies » existent par centaines. Elles ne vendent que des magistrales, aucun médicament commercialisé par l'industrie pharmaceutique. Il en existe quelque unes au Canada dans les provinces de l'ouest et au Nouveau-Brunswick.

Au Québec, les professionnels de la santé sont très peu au courant de tout l'arsenal thérapeutique qui s'offre à eux grâce aux traitements transdermiques. Étant donné qu'à chaque semaine, il m'arrivait d'avoir des demandes d'information de la part de médecins sur ces traitements, j'ai fait ce résumé au meilleure de ma connaissance. Bien que les principes de base soient les mêmes pour tous les types de traitements transdermiques, ce document se limite au traitement de la douleur.

**Ce document est un condensé des lectures que j'ai lues, des conférences auxquelles j'ai assistées, des expériences cliniques de médecins, de pharmaciens, d'infirmières ayant un intérêt pour le traitement de la douleur avec qui j'ai collaboré.**

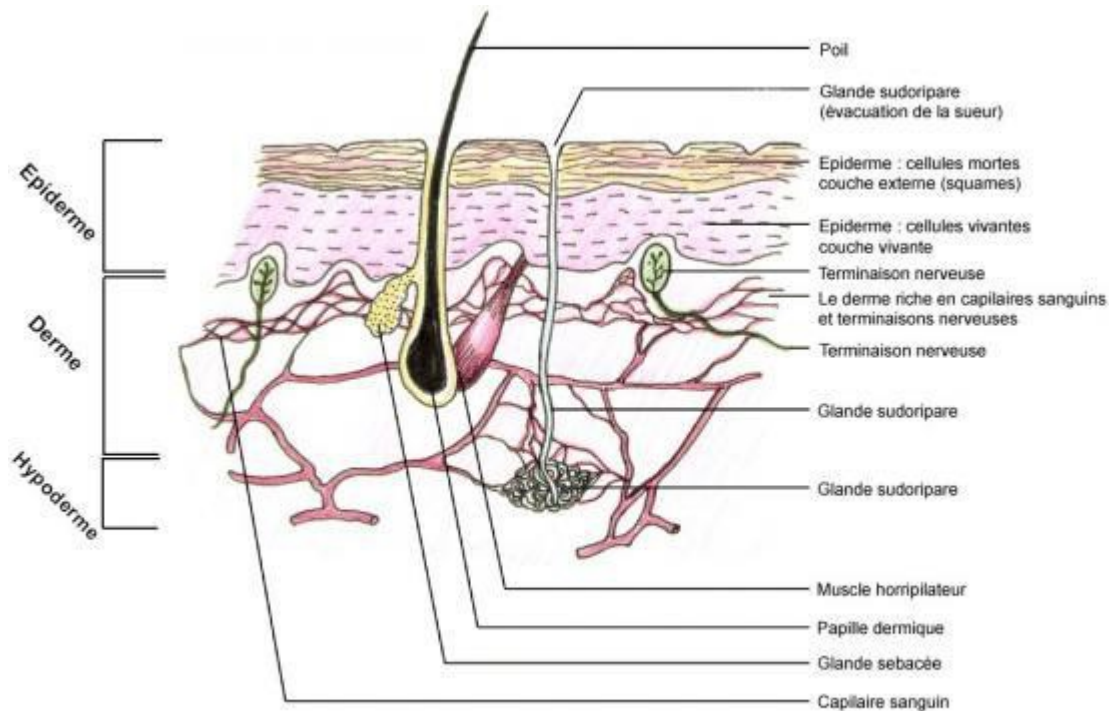
Objectifs :

- Comprendre la pharmacocinétique des médicaments transdermiques
- Avantages et inconvénients de la voie transdermique
- Mécanismes de la douleur
- Médicaments transdermiques utilisés pour la douleur
- Relation Patient -médecin-pharmacien

### **Pharmacocinétique**

Les voies orale et rectale sont bien connues. Le médicament sous différentes formes pharmaceutiques est absorbé par le tube digestif, métabolisé au foie, distribué dans la circulation systémique et dans tout le corps, transformé ou éliminé par le foie et les reins. Les voies parentérales tel que intradermale (ID), subcutanée (SC), intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM) nécessitent l'usage de seringues et d'aiguilles

ou de timbres cutanés pour libérer le médicament à différentes profondeurs dans les tissus. La voie ID permet une absorption de petits volumes d'environ 0.1ml. L'absorption est lente et le début d'action est long. La voie SC permet une absorption de moins de 2ml. Elle est plus rapide que la voie ID. La voie IM permet un volume de 2 à 5 ml. L'absorption est plus rapide que SC et peut être formulée sous forme de dépôt à libération retard. Finalement la voie IV permet de large volume de médicament sans absorption puisque le médicament est libéré directement dans la veine. Cette voie est immédiate et permet un accès total aux molécules de médicament. Les voies ID, SC et IM requièrent plusieurs étapes pour l'absorption. La vascularisation, la température, le pH, l'épaisseur de la peau vont tous avoir un impact sur l'absorption des médicaments via ces voies. La structure de la peau est l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

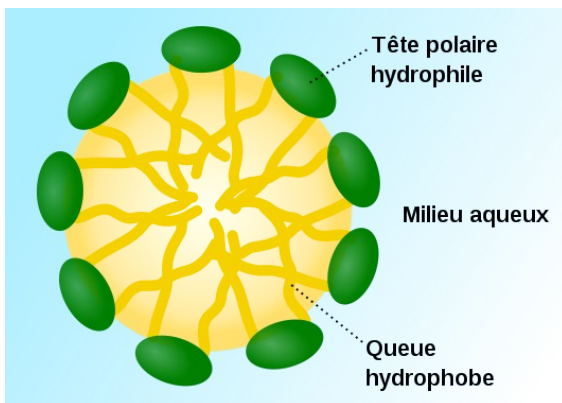


La première couche de l'épiderme est la couche cornée. Elle peut être comparée à une couche de briques et de mortier. Il y a de 10 à 15 épaisseurs de cellules aplaties qui forment les briques. Le liquide intercellulaire est **une matrice riche en lipides** qui constitue le mortier. Il forme une barrière efficace qui limite les pertes d'eau transdermale et l'entrée externe de produits chimiques. Si un médicament doit passer à travers la peau pour entrer dans la circulation systémique, il doit passer cette première barrière.

Lorsque la concentration d'un composé chimique est différente d'un côté à l'autre d'une membrane, cela crée un **gradient de concentration**. La diffusion passive du médicament se fait alors de la surface de la peau vers les couches profondes jusqu'à ce que les concentrations soient à l'équilibre. La circulation transcutanée de médicament à travers la couche cornée est directement proportionnelle au gradient de concentration. Plus la surface est grande et moins l'épiderme est épais, plus la vitesse d'absorption transdermique est grande.

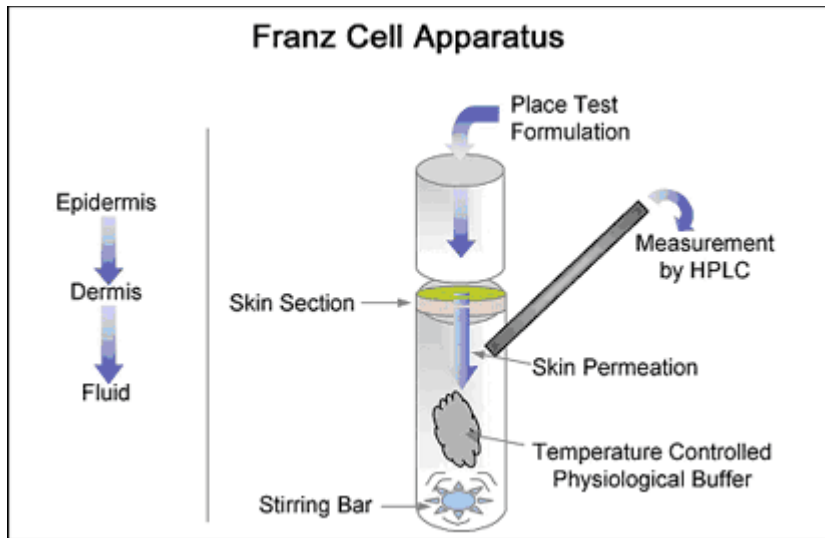
La première couche de la peau est riche en lipide alors que les couches plus profondes de l'épiderme et du derme sont riches en eau. Les médicaments très hydrophiles (composés ayant une affinité pour l'eau et tendance à s'y dissoudre) seront faiblement absorbés par la couche cornée et beaucoup mieux absorbés par les couches aqueuses de l'épiderme. Les médicaments lipophiles (composés ayant une affinité pour les lipides et tendance à s'y dissoudre) seront fortement absorbés par la couche cornée et beaucoup moins absorbés par les couches aqueuses de l'épiderme. Il faut donc trouver un véhicule idéal en fonction du type de médicament et du niveau d'absorption désirée. Pour les médicaments exclusivement utilisés pour traiter une condition de la peau, une diffusion passive à travers de la couche cornée peut être suffisante. Des bases telles que crème Glaxal ou onguent Vaseline peuvent être utilisées pour cette fin. Pour qu'un médicament soit libéré en profondeur dans la peau et même dans la circulation systémique, le mélange médicament-véhicule doit conserver une affinité pour les environnements aqueux et lipidiques pour une absorption efficace.

Au début des années 90, des pharmaciens américains ont mis au point le Pluronic Lecithin Organobase (PLO), un véhicule qui conserve cette affinité. Le pluronic est un polymère utilisé par l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Il est hydrophile. La Lecithine isopropyl palmitate est un surfactant qui a la propriété de se lier aux protéines altérant ainsi la surface de la couche cornée. Il est lipophile. En mélangeant sous pression ces deux produits et le médicament, ils obtenaient une phase amphiphile qui possède à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe contenant des micelles. Une micelle est un agrégat sphéroïdal de molécules possédant une [tête polaire hydrophile](#) dirigée vers le solvant et une chaîne hydrophobe dirigée vers l'intérieur. Une micelle mesure de 0,001 à 0,300 micron.



Ce PLO gel procure une excellente pénétration dans la peau. Il peut être mélangé à des médicaments lipophile ou hydrophile. Cependant, il donne une sensation grasseuse sur la peau, il dégage une odeur et peut se séparer en deux phases s'il est exposé au froid. Suite à la grande popularité de cette magistrale de PLO, des compagnies pharmaceutiques ont mis sur le marché des PLO améliorée et prêts à l'usage. Le Difusimax est le PLO commercialisé au Canada le plus connu. Plusieurs compagnies rivalisent maintenant d'ingéniosité pour commercialiser plusieurs bases amphiphiles tel que Lipoderm, Médisca Base transdermique pour la douleur. Elles ont même des études qui mesurent la quantité de médicaments qui traversent complètement la peau. Ces mesures sont faites avec un appareil de Franz Cell et un échantillon de peau de cadavre. Ces bases sont cosmétiquement plus élégantes, moins collante et moins odoriférante que les PLO initialement préparés en pharmacie. Elles sont moins sensibles au froid et les risques de rash cutané sont moindres. Ces bases peuvent être une alternative à l'iontophorèse et à la phonophorèse. Ces techniques utilisent un courant électrique ou des ultrasons pour

augmenter la pénétration de médicaments tels que les AINS, la lidocaïne, la dexaméthasone, le vérapamil, etc. Elles sont plutôt utilisées en médecine sportive.



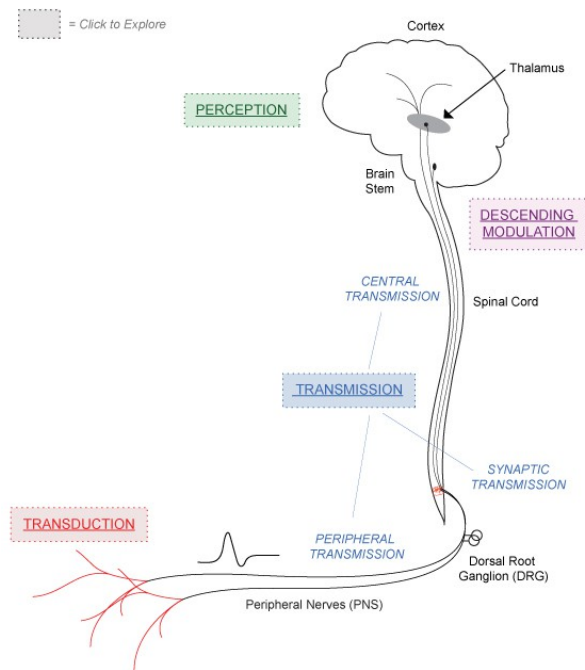
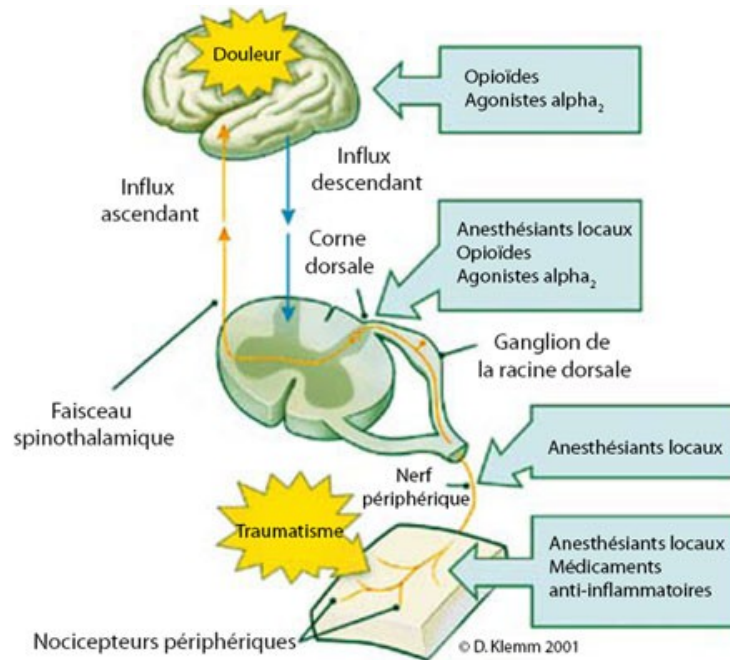
### Avantages et inconvénients de la voie transdermique

Lorsque la voie orale n'est pas souhaitable, la voie transdermique est une alternative dans les cas de mucosité, de difficulté à avaler, de nausées-vomissements, d'obstruction, de mauvais goût du médicament, de bouche sèche, d'agitation ou de refus d'avaler ou d'injecter quoi que ce soit. La voie transdermique peut produire un effet plus localisée et aussi être utilisée pour un usage systémique. Elle ménage le tube gastro-intestinal et le premier passage hépatique. Les effets secondaires systémiques sont réduits. La fidélité au traitement est augmentée. Elle permet aussi une augmentation de la concentration du principe actif au site d'application. En général, les concentrations plasmatiques sont de moins de 10 % en comparaison avec la voie orale. Par exemple, le Voltaren Emugel a une absorption systémique de 6 % environ

Les inconvénients sont les suivants. La peau étant très différente d'une personne à l'autre, la vitesse d'absorption peut varier et les doses peuvent nécessiter plus d'ajustements. Le rash cutané est l'effet secondaire le plus fréquent. L'utilisation d'une seringue topique pour mesurer la quantité de base à appliquer peut rebuter les patients ayant une mauvaise vue ou une faible dextérité. Les patients peuvent sous-estimer la puissance du médicament utilisé et dépasser la dose prescrite. Les patients ne réalisent pas toujours que la quantité de médicament contenu dans 3 grammes de base peut parfois représenter la dose maximale quotidienne du même médicament qu'ils auraient pris par la voie orale. Les gens ne doivent pas confondre une crème analgésique vendue en pharmacie sans ordonnance et un médicament transcutané prescrit par le médecin pour son patient.

### Mécanismes de la douleur

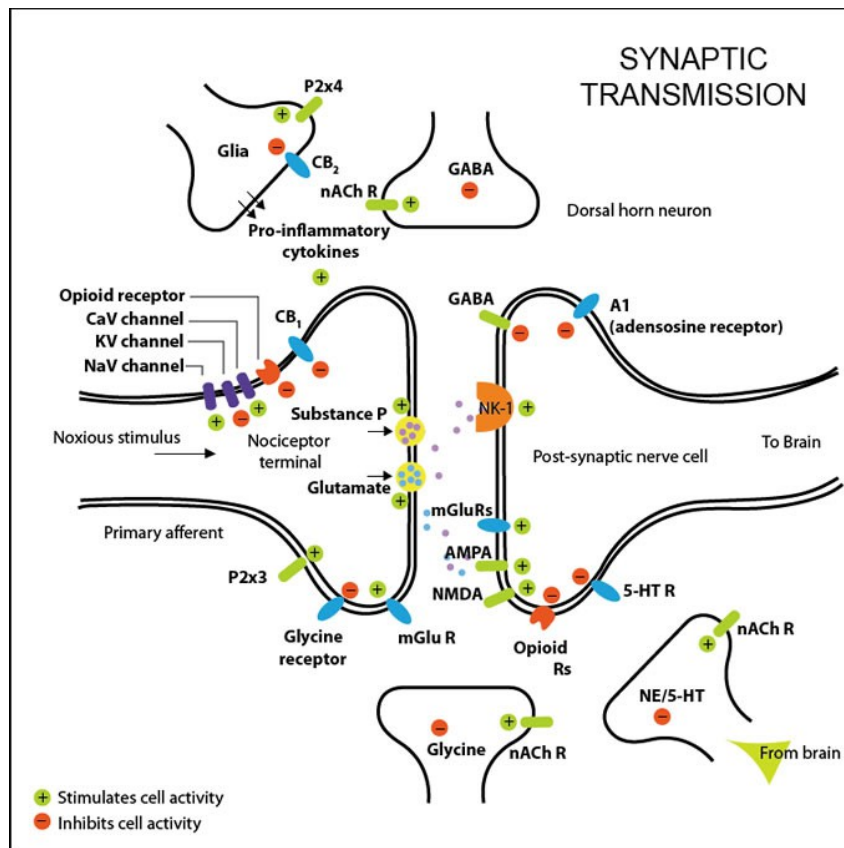
Les voies transmission de la douleur



La douleur est une sensation somatique désagréable qui comporte également une dimension émotionnelle. Elle est classée en quatre catégories. La **douleur nociceptive** est liée à des lésions viscérales ou somatiques de la peau, des muscles ou des articulations identifiables lesquelles, par pression, infiltration ou destruction, provoquent des lésions tissulaires. La **douleur neuropathique** est causée par la pression, l'invasion ou la destruction de tissus du système nerveux périphérique ou central, entraînant des remaniements complexes et une altération de la moelle épinière ou des processus nerveux thalamiques, ce qui a pour effet de produire une douleur soutenue. La douleur peut être différente selon le type de lésion en cause. Une compression de la racine de nerfs spécifiques peut

entraîner une douleur dermatomique (voir graphique des dermatomes). Des lésions progressives peuvent donner lieu à une douleur brûlante superficielle. On peut observer une **allodynie** (douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore), une **dysesthésie** (diminution ou exagération de la sensibilité qui peut se manifester par des sensations de douleurs, d'engourdissement, picotements ou de brûlures et être en rapport avec une lésion de la moelle épinière). Des changements vasomoteurs peuvent se produire. La douleur précède souvent la perte sensorielle et motrice. Il peut s'agir d'une douleur vive, en coup de poignard ou d'une douleur continue ou intermittente. La **douleur mixte** associe une composante des deux catégories précédentes. Finalement la **douleur régionale d'origine inconnue** est une douleur persistante dont la cause ne peut être établie à l'aide des antécédents et des examens.

### La chimie et les récepteurs associés à la douleur

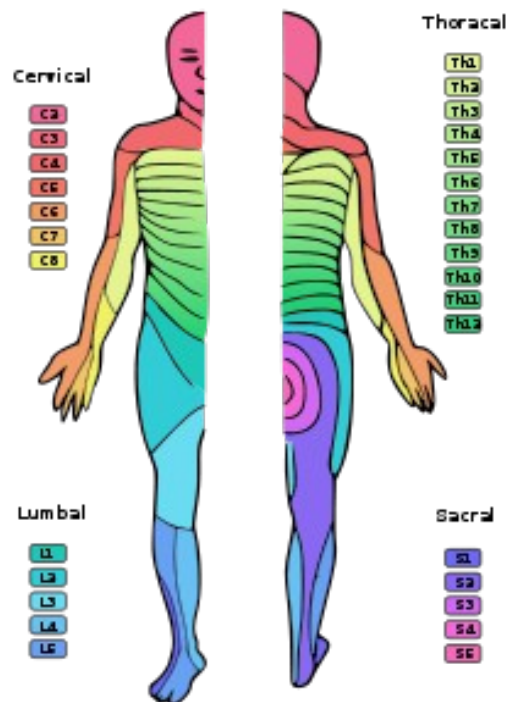


La douleur est associée à une quantité très variée de neurotransmetteurs et de récepteurs qui sont présents de la périphérie jusqu'au cerveau en passant par la moelle épinière. Lors de dommages, d'altérations tissulaires ou d'inflammation, il y a libération d'un grand nombre de neurotransmetteurs par les terminaisons nerveuses: ions ( $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Na$ ,  $Ca$ ), histamine, bradykinines, prostaglandines, leukotriènes, **substance P**, glutamate, cytokines, etc. Voici quelques récepteurs: **GABA** (gamma-aminobutyric acid agoniste), **NMDA- $Ca^{2+}$**  (N-méthyl-D-aspartate), **AMPA- $Na^+$**  ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-



methyl-4-isoxazolepropionic acide), **NET**(norepinephrine transporter), Kainate, **MU** (opioïde), **Alpha<sup>2</sup> et<sup>1</sup>**, etc. Les médicaments vont avoir des effets sur ces neurotransmetteurs et /ou sur ces récepteurs. Certains sont déjà très utilisés par voie orale : opioïdes, anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, agonistes du GABA (ex. Gabapentin, Lyrica). Plusieurs autres médicaments non commercialisés par l'industrie pharmaceutique sont utilisés pour traiter la douleur ou des pathologies qui causent de la douleur. Plusieurs médicaments bien connus et commercialisés depuis des décennies sont maintenant disponibles sous forme de principes actifs en poudre pure. Elles doivent respecter des normes USP ou BP strictes. Par exemple, les médicaments qui bloquent les canaux NMDA-Ca<sup>+</sup> sont la kétamine (le plus puissant), l'orphénadrine, l'amantadine, le dextrométhorphan, le magnésium, la méthadone, etc. Les bloqueurs des canaux AMPA-Na<sup>+</sup> sont les anticonvulsivants tels que la gabapentine, la carbamazépine et les antiarythmiques tels que la lidocaïne, la tétracaine, la mexilitine.

Le **dermatome** est une aire de la peau à laquelle ne contribue qu'une racine dorsale.



Les principaux dermatomes :

C5	Clavicules
C5,6,7	Parties latérales de membres supérieurs
C8, T1	Parties médianes de membres supérieurs
C6	Pouce
C6,7,8	Main
C8	Annulaire et auriculaire
T4	Niveau des mamelons
T10	Niveau de l'ombilic
T12	Région inguinale
L1,2,3,4	Parties antérieures et interne des membres inférieurs
L4	Partie médiane du gros orteil
S1,2, L5	Parties postérieure et externe des membres inférieurs

S1 Bord latéral du pied et du petit orteil  
S2,3,4 Périnée

Voici quelques principes de base lorsqu'un médicament transdermique est utilisé :

- Chaque traitement doit être individualisé.
- La douleur doit être évaluée, décrite et mesurée avec des échelles de douleur afin d'assurer un bon suivi et d'ajuster le traitement.
- La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser la dose maximale orale connue.
- Une concentration de 1 % égale 1000mg par 100ml ou 10mg par ml. 1ml = 1gr environ
- La base transdermique ou topique choisie influence grandement la profondeur de pénétration du principe actif.
- Si un patient a des points sensibles (Trigger points), il doit appliquer la préparation sur ces points. Ces points sensibles sont souvent spasmodiques, enflés et durs au toucher. L'ajout d'un relaxant musculaire (baclofène, cyclobenzaprine) et d'un AINS (diclofénac, kétoprofène, ibuprofène, piroxicam) est recommandé.
- L'application de la préparation sur les dermatomes doit être privilégiée ou du moins essayée dans les cas de douleur neuropathique. Par exemple, le patient applique le médicament sur le dermatome C6 dans le haut du dos pour une douleur au pouce.
- La base de crème, de gel ou de mousse doit être acceptable pour le client.
- Plusieurs principes actifs peuvent être combinés dans la même base afin de cibler différents récepteurs ou d'avoir un effet synergique. Les concentrations des principes actifs sont ajustées selon les réévaluations de la douleur. (Pain assessment)
- Si un médicament per os a été essayé sans succès, il est fort probable qu'il ne soit pas efficace par une voie transdermique. Par exemple, ne pas ajouter de gabapentine au traitement transdermique si le patient n'a eu aucun résultat avec de hautes doses per os de Neurontin ou de Lyrica. L'inverse s'applique aussi. Un patient qui répondait très bien à un AINS mais qui a dû le cesser en raison d'effets secondaires gastro-intestinaux aurait intérêt à essayer un AINS transdermique en application locale. Un effet plus local avec moins d'effet systémique peut faire la différence.
- Les principes actifs doivent être purs à 100 %, idéalement micronisés.
- Les principes actifs doivent idéalement être mélangés mécaniquement avec un pilon mécanique ou moulin électrique afin de favoriser la dispersion des principes actifs et la formation de micelles.
- Le coût du médicament doit être acceptable pour le patient.
- La stabilité de ces préparations est en général de 30 jours.
- Les ordonnances de substances contrôlées ou narcotiques tel que Kétamine et morphine peuvent être fractionnées.
- Bien que certaines préparations font effet presque instantanément, il se peut qu'un délai de 4 à 7 jours soit nécessaire avant de réévaluer les choix et les concentrations des principes actifs.
- Le médecin doit réévaluer la douleur (« pain assessment » en anglais)
- Les risques d'interactions médicamenteuses sont possibles puisqu'il y a une faible absorption systémique.
- La relation patient-médecin-pharmacien doit être maintenue tout au long du traitement afin de conserver le droit d'utiliser, de prescrire et de préparer un médicament magistral.



Principe actif	Mode d'action	Concentration	Voie	Posologie
Amantadine	NMDA -Ca <sup>2+</sup> antagoniste	10 à 20 %	transdermique	1g tid
Amytriptyline	NE inhibiteur recaptation	1 à 4 %	transdermique	1g tid
Baclofen	GABA agoniste	2 à 5 %	transdermique	1g tid
Bupivacaine	inhibiteur canaux Na	0.25 % à 10 %	transdermique&topique	
Capsaïcine	bloqueur substance P	0.025 à 0.1 %	transdermique	1g tid-qid
Carbamazepine	AMPA-Na antagoniste	10 %	transdermique	1g tid
Clonidine	alpha2 agoniste	0.1 à 0.3 %	transdermique	1g tid
Cocaïne	Bloqueur canaux Na & vasoconstricteur	3 à 5 %	topique	1ml q4h
Cyclobenzaprine	relaxant musculaire	1 à 4 %	transdermique	1g bid-tid
Desipramine	NE inhibiteur recaptation	2 à 10 %	transdermique	1g tid
Dextrométhorphan	NMDA-Ca <sup>2+</sup> antagoniste	10 %	transdermique	1g tid-qid
Diclofenac sodique	AINS (inh. Cyclooxygénase)	2 à 10 %	transdermique	1g tid
Diphenhydramine	Bloqueur des canaux Na et Ca	5 à 10 %	transdermique	1g tid-qid
Doxépine	5-HT <sub>2</sub> , Alpha1, muscarinic, H1&H2	3 à 8 %	transdermique	1g bid
Flurbiprofène	AINS (acide propionique long T <sup>1/2</sup> )	5 %	transdermique	1g bid
Gabapentin	AMPA antagoniste	5 à 10 %	transdermique	1g tid -qid
Glucosamine	supplément	10 %	transdermique	1g tid
Guiafenesine	relaxant musculaire	5 à 10 %	transdermique	1g tid-qid
Ibuprofène	AINS (acide propionique)	10 à 30 %	transdermique	1g tid
Indométhacine	AINS (indole méthylé)	10 à 20 %	transdermique	1g bid
Kétamine	NMDA-Ca <sup>2+</sup> antagoniste	0.5 à 16 %	transdermique	1g bid-qid
Kétoprofène	AINS (acide propionique)	5 à 15 %	transdermique	1g tid
Lidocaine	inhibiteur canaux Na	1 à 10 %	transdermique	1g
qidLopéramide	Mu opioïde agoniste	5 à 10 %	transdermique	1g tid
Mexilitine	AMPA antagoniste	2 %	transdermique	1g tid
Morphine sulfate	Mu opioïde agoniste	10 à 30mg	transdermique	tid-qid
Naproxène sodique	AINS (acide propionique)	10 à 20 %	transdermique	1g bid-tid
Nifédipine	Non NMDA canaux Ca antagoniste	2 à 16 %	transdermique	1g tid
Orphenadrine	NMDA antagoniste	10 %	transdermique	1g bid-qid
Oxycodone	Mu opioïde agoniste	10 à 30mg	transdermique	tid-qid
Pentoxifylline	TNFoinhibiteur, vasodilatateur	5 à 10 %	transdermique	1g tid
Piroxicam	AINS (oxicam )	0.5 à 3 %	transdermique	1g bid
Tétracaine	inhibiteur canaux Na	0.5 à 5 %	transdermique	1g bid

Cette liste est très partielle. Elle contient les molécules les plus couramment utilisés dans les préparations transdermiques et cutanées pour le traitement de douleur. Les pharmaciens peuvent aussi préparer des suppositoires rectaux réguliers ou en forme de fusée (Rectal Rocket <sup>MD</sup>), des suppositoires vaginaux, des mousses topiques ou vaginales, des vaporisateurs nasales, des capsules, des gouttes sublinguales ou des pastilles. Des milliers de possibilités, de combinaisons, de formes pharmaceutiques s'offrent aux médecins qui sont parfois limités par ce que l'industrie pharmaceutique peut leur offrir. Les préparations transdermiques et topiques ne sont pas payées par l'assurance médicament du Québec alors qu'elles le sont au Nouveau-Brunswick et dans certaines provinces. Quelques assurances privées les remboursent. Le patient doit en faire la demande manuellement. Elles ne peuvent être réclamées par informatique en pharmacie.

Voici quelques exemples de préparations prescrites par les médecins :

### **Douleur arthritique :**

Lorsque le VoltarenEmugel (diclofenac 1.6 %), l'analgésique transdermique sans ordonnance le plus vendu au monde et le Pennsaid (diclofenac 1.16 % + DMSO X %) ne donnent pas de résultats, le médecin peut décider de prescrire des traitements plus spécifiques à leur patient.

Diclofenac 2 à 10 % avec au besoin ajout de 2 à 5 % d'amitriptyline (douleur osseuse), ajout de 0.025 à 1 % de capsaïcine (bloqueur de la Substance P), ajout de gabapentin 6 à 10 % (douleur neuropathique), ajout de lidocaïne 2 à 10 % (bloqueur des canaux Na). Si le patient a des irritations de la peau, le diclofénac peut être remplacé par le kétoprofen.

### **Douleur Sciatique :**

crème transdermique Gabapentin 6 % + clonidine 0.1 % + diclofenac 2 % + lidocaïne 2 %

### **Douleur post Zona :**

crème transdermique ketamine 5 à 10 % + amitriptyline 2 à 5 % + loperamide 5 à 10 % + lidocaïne 2 à 10 % , vaporisateur nasal de kétamine 5 à 10 % + bupivacaïne 0.3 à 0.75 % ou kétamine 5 à 10 % + morphine sulfate 4 %

### **Syndrome de Douleur myofasciale :**

chlorure de magnésium 10 % dans Difusimax ou Lipoderm BID sur toute la région musculaire sensible. Peut causer de la diarrhée. Ajout de pyridoxine 5 % pour diminuer le seuil de douleur.

### **Douleur neuropathique du diabétique :**

crème de kétamine 5 à 15 % + amitriptyline 2 à 5 % + clonidine 0.1 à 0.3 % + nifedipine 2 % + diclofenac 2 à 4 %. Pour les sensations de brûlure, crème d'acide alpha lipoïque 0.5 à 3 %

### **Fibromyalgie :**

Crème de kétoprofen 10 % + cyclobenzaprine 3 % + lidocaïne 5 %  
Crème d'amitriptyline 5 % + baclofen 2 % + diclofenac 2 % + lidocaïne 2 %  
Crème de kétoprofen 10 % + baclofen 5 % + lidocaïne 5 % + gabapentin 5 %

### **Douleur orale :**

Gel oral de kétoprofen 5 % + lidocaïne 0.5 %  
Lollipops de tétracaine 0.5 % aromatisé (aussi efficace contre le réflexe de haut-le-cœur chez le dentiste)

Ce document est destiné aux professionnels de la santé seulement.