

Analgésiques topiques en cas de douleurs arthrosiques

Prof. Dr méd. Robert Theiler, Dr méd. univ. (A) Gregor Freystätter

Klinik für Geriatrie, UniversitätsSpital Zürich



L'arthrose et les douleurs associées constituent un problème thérapeutique croissant au sein de la population des seniors. Le traitement de la douleur se concentre toujours encore sur l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, les analgésiques topiques étant recommandés comme traitement de premier choix. Ces dernières années, une utilisation croissante de préparations à base de plantes a été observée. Les nouveaux patchs chauffants n'ont pas d'action pharmacologique mais agissent via la production de chaleur au moyen d'une réaction chimique.

Contexte

Du fait de l'évolution démographique, les douleurs de l'appareil locomoteur faisant suite à des altérations arthrosiques sont en constante augmentation [1]. Outre les petites articulations des mains et de la colonne vertébrale, ce sont avant tout les articulations porteuses, telles que la hanche ou le genou, qui sont touchées [2]. Les données épidémiologiques, tout comme les données de registres orthopédiques, montrent de façon saisissante cette évolution [3, 4]. En tant que dernier recours, il ne reste souvent plus que le remplacement articulaire par une prothèse artificielle, et ce également chez les patients âgés voire très âgés. Pendant la phase de traitement conservateur, le problème d'un traitement adéquat de la douleur se pose tout particulièrement chez les seniors [5]. Le paracétamol équivaut à un traitement placebo, et il n'existe jusqu'à présent aucune preuve de l'efficacité du traitement de la douleur par métamizole, fréquemment employé dans les établissements médico-sociaux [6]. Les données les plus solides restent celles relatives aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), même si leur profil d'effets indésirables multiples (cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux) est également connu [7].

Il se pose ainsi la question de savoir quelle approche adaptée en fonction du risque et de niveau approprié le médecin clinicien doit suivre [8]. Un article de consensus a récemment été publié à ce sujet [9].

Comment les analgésiques topiques agissent-ils?

Les systèmes d'administration de médicaments par voie topique ont été développés pour traverser les couches de la peau. Les traitements de la douleur transdermiques et topiques poursuivent différents objectifs thérapeutiques. Les systèmes transdermiques (par ex. patch de fentanyl) ont pour objectif d'atteindre une absorption et une action systémiques, tandis que les formulations topiques déploient leur action par le biais de l'absorption locale du principe actif.

Les rubéfiants topiques se composent de substances telles que le menthol, le camphre, les salicylates et le nicotinate de benzyle. Ils entraînent une dilatation locale des vaisseaux sanguins associée à un érythème local. La sensation de chaleur masque la perception de la douleur. Etant donné que les syndromes douloureux s'accompagnent la plupart du temps également d'une hypertonie musculaire locale (par ex. rachis cervical, rachis lombaire), la réduction du tonus musculaire conduit également à une réduction secondaire de la douleur. En outre, des indices suggèrent que les rubéfiants topiques peuvent influencer sur les fibres nociceptives et donc également sur la transmission des impulsions douloureuses via les fibres C. Une grande étude sur les rubéfiants contenant du salicylate n'a toutefois montré qu'un faible effet dans le cadre des douleurs aiguës et chroniques [10].



Robert Theiler

Les nouveaux patchs chauffants utilisent un autre mécanisme de production de chaleur. Ils se composent d'un mélange de différents ingrédients qui réagissent au contact de l'oxygène présent dans l'air. Cette réaction chimique libère de la chaleur. Concernant les ingrédients, il s'agit majoritairement de poudre de fer, de charbon actif, de sel et d'eau. Ces patchs antidouleur n'agissent toutefois que de façon indirecte par réduction du tonus musculaire et n'exercent pas d'effet anti-inflammatoire. Ils peuvent néanmoins être mieux adaptés chez les patients allergiques.

Capsaïcine et kétamine topiques

La capsaïcine est une substance naturelle contenue dans le piment. La capsaïcine est également déclarée en tant que rubéfiant. Il avait tout d'abord été supposé que son mécanisme d'action faisant intervenir la substance P au niveau des terminaisons nerveuses. De nouveaux résultats d'étude montrent toutefois que la capsaïcine agit via le récepteur vanilloïde de type 1. L'application répétée de capsaïcine induit une modification du seuil de douleur et une réduction de la sensibilité à la douleur des récepteurs de la douleur [11].

Les pommades à base de kétamine sont utilisées dans le cadre des douleurs neuropathiques, telles que le syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie), et ne jouent pour l'instant aucun rôle dans le traitement des douleurs arthrosiques, qui sont essentiellement nociceptives [12]. Aucune étude n'a été publiée sur ce thème.

Action des AINS topiques

Les AINS agissent via l'inhibition de la cyclooxygénase. Cette enzyme favorise la production de prostaglandines et de thromboxanes. Les prostaglandines sont pertinentes pour de nombreuses fonctions physiologiques, telles que la barrière muqueuse gastrique, la circulation sanguine rénale et le tonus vasculaire dépendant de l'endothélium [13]. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans les processus inflammatoires et nociceptifs. L'inhibition de la cyclooxygénase peut entraîner une réduction de la douleur et de la fièvre, ainsi qu'une inhibition de l'agrégation plaquettaire et de l'inflammation [14]. Les AINS topiques exercent le même effet que les médicaments oraux, mais avec un rayon d'action majoritairement localisé. Les AINS topiques entraînent une réduction de la douleur sur le site de l'inflammation, possiblement sans s'accompagner d'effets systémiques considérables [15]. Il existe néanmoins des données indiquant un effet systémique pertinent, en particulier au niveau rénal [16].

Quelles preuves de l'efficacité des AINS topiques par rapport au placebo?

Trois méta-analyses se sont intéressées à ces preuves. La différence entre ces analyses réside avant tout dans la durée des études incluses, qui allait de 2 à 12 semaines [13, 17, 18]. La dernière revue *Cochrane* de 2016 a analysé différents anti-inflammatoires, tels que le diclofénac, l'étoricoxib, le felbinac, l'acide flufenamique, le flurbiprofène, l'indométacine, l'ibuprofène, le kétoprofène, le nimésulide, le pikétoprofène et le piroxicam sous différentes formes galéniques, telles que des solutions, gels, crèmes ou patchs. Des données suffisantes pour réaliser une analyse combinée étaient uniquement disponibles pour le diclofénac et le kétoprofène [13]. La conclusion était la suivante: il existe des preuves suffisantes montrant que le diclofénac et le kétoprofène topiques peuvent entraîner une réduction de la douleur chez les patients âgés de plus de 40 ans atteints de gonarthrose.

Cette analyse s'est principalement basée sur des études longues, de 6–12 semaines, mais il convient de noter qu'un effet placebo considérable a été démontré par rapport à la substance active. De plus, aucune étude n'a clairement fait la distinction entre douleurs articulaires et douleurs périarticulaires.

En conséquence, différentes sociétés de discipline médicale à travers le monde, telles que l'«American College of Rheumatology» (ACR) ou l'«European League Against Rheumatism» (EULAR), ont recommandé d'utiliser les AINS topiques en tant que traitement de première ligne chez les patients de plus de 75 ans atteints d'arthrose de la main ou du genou dans le cadre de leurs lignes directrices [19, 20].

Quelles preuves pour les AINS topiques par rapport aux AINS oraux?

La revue *Cochrane* de 2016 a comparé 877 patients traités par AINS topiques (diclofénac, kétoprofène, piroxicam) avec 858 patients ayant reçu un traitement par AINS oraux (diclofénac, ibuprofène, célécoxib) (tab. 1). Sur la base de cette analyse à laquelle on attribue une qualité modérée, une réduction de la douleur de 50% a pu être atteinte chez 55% des patients traités par voie topique et chez 54% des patients traités par voie orale [13].

Différences relatives à l'absorption entre les AINS topiques

Pour atteindre son site d'action, un AINS topique doit traverser différentes couches cutanées: la couche cornée, les autres couches de l'épiderme, la membrane basale et le derme. Afin d'y parvenir, la substance nécessite des propriétés lipophiles et hydrophiles: les propriétés lipophiles afin de pénétrer l'épiderme et les

propriétés hydrophiles afin de traverser le derme. Ces propriétés sont mesurées au moyen du «log value» (coefficient de partage octanol/eau) [21]. Le kétoprofène en gel présente le plus haut degré de pénétration, soit 21%, contre 11,2% pour le diclofénac en gel, 4,4% pour l'acide niflumique en gel et 0,5% pour le piroxicam en gel. Les formulations du véhicule jouent un rôle central, les formulations en gel présentant des avantages considérables. Elles sont souvent combinées avec de l'alcool [22]. Une étude in vivo menée chez des patients avant une intervention chirurgicale du genou a montré que les concentrations locales étaient considérablement plus élevées dans le liquide synovial, la capsule et le tissu adipeux intra-articulaire que dans le plasma [23]. L'action en profondeur peut être renforcée par l'application d'ultrasons [24].

Effets indésirables des AINS topiques

Dans la dernière revue *Cochrane* de 2016, 39 études dans lesquelles les patients ont été traités pendant au moins 2 semaines ont été analysées. Des données combinées ont uniquement pu être évaluées pour le diclofénac et le kétoprofène (tab. 2).

Les effets indésirables locaux consistaient surtout en des irritations cutanées. Les effets indésirables systémiques allaient quant à eux de céphalées, vertiges et diarrhées jusqu'à des dyspepsies gastro-intestinales. La fréquence des effets indésirables systémiques sous AINS topiques ne différait pas significativement de celle observée sous placebo (risque relatif [RR] 1,2). Des effets indésirables sévères ont rarement été déclarés, mais le nombre de sorties d'étude était plus élevé pour le diclofénac (RR 1,6) que pour le kétoprofène (RR 1,3). Dans les

Tableau 1: Aperçu des revues systématiques et méta-analyses sur les anti-inflammatoires non-stéroïdiens topiques par rapport au placebo pour le traitement des douleurs musculosquelettiques chroniques (avant tout de l'arthrose) (traduit de [9]: Rafanan BS Jr, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag.* 2018;8(2):115–28. Avec l'aimable autorisation de Pain Management et Future Medicine Ltd.).

Nombre d'études	Nombre de patients	Durée des études (semaines)	Critère d'évaluation primaire	Résultats	Références
14	1502	1–2	Succès clinique (réduction de la douleur de ≥50% au cours de la Semaine 2 ou valeur de mesure équivalente)	NNT 4,6 (IC à 95%: 3,8–5,9)	[17]*
13	1983	Jusqu'à 4	Réduction de la douleur (douleur globale, douleur au repos) par rapport à l'état de référence	Valeur réelle: 0,41 (IC à 95%: 0,16–0,66) après la Semaine 1 et 0,40 (IC à 95%: 0,15–0,65) après la Semaine 2. Pas de bénéfice par rapport au placebo après les Semaines 3 et 4.	[18]†
39	10631	2 à ≤6; 6–12	Succès clinique (réduction de la douleur de ≥50% au cours des Semaines 2–12 ou valeur de mesure équivalente)	Diclofénac topique (6 études, n = 2 343): NNT 9,8 (IC à 95%: 7,1–16) Kétoprofène topique (4 études, n = 2573): NNT 6,9 (IC à 95%: 5,4–9,3)	[13]

* Gonarthrose (n=567) ou autres douleurs musculosquelettiques (n = 935).

† Quatre séries d'essais sur les salicylates topiques.

NNT: nombre de traitements nécessaires pour le succès clinique («number needed to treat»).

Tableau 2: Anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques (AINS) pour les douleurs musculosquelettiques chroniques (arthrose des mains et du genou) chez l'adulte: analyse de sécurité (traduit de [9]: Rafanan BS Jr, Valdecañas BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag.* 2018;8(2):115–28. Avec l'aimable autorisation de Pain Management et Future Medicine Ltd.).

	Paramètre évalué	Traitement	Nombre de participants	RR (IC à 95%)	Qualité des preuves
AINS topiques vs placebo	Effets indésirables locaux	Diclofénac topique	3658	1,8 (1,5–2,2)	Modérée
		Kétoprofène topique	2621	1,0 (0,85–1,3)	
	Effets indésirables systémiques	Diclofénac topique	1266	0,89 (0,59–1,3)	Très faible
		Tous les autres AINS topiques	971	1,2 (0,77–1,8)	
AINS topiques vs AINS oraux	Interruptions en raison d'effets indésirables	Diclofénac topique	3552	1,6 (1,1–2,1)	Modérée
		Kétoprofène topique	2621	1,28 (0,92–1,8)	
	Effets indésirables locaux	AINS topiques	1651	3,7 (2,8–5,1)	Très faible
	Effets indésirables systémiques	AINS topiques	1961	0,66 (0,56–0,77)	Très faible
	Interruptions en raison d'effets indésirables	AINS topiques	1961	0,85 (0,68–1,1)	Très faible

RR: risque relatif
Données issues de [13].

études ayant comparé les AINS topiques aux AINS systémiques, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux était plus élevée sous AINS systémiques que sous AINS topiques (26 vs. 17%). Par ailleurs, le nombre de patients qui sont sortis de l'étude était légèrement moins élevé sous traitement topique (12 vs. 15%). En raison de la complexité du plan de l'étude et des différentes formulations, il n'existe pas de données pouvant être évaluées pour une comparaison directe des différentes substances.

Une revue est arrivée à la conclusion que les effets indésirables gastro-intestinaux des AINS étaient vraisemblablement plus faibles en cas d'administration topique qu'en cas d'administration orale [16]. Il n'existe toutefois pas de recommandation sûre quant à la nécessité d'administrer également un traitement concomitant par inhibiteur de la pompe à protons chez les patients à risque dans le cadre de l'administration topique.

Il existe des rapports de cas isolés faisant état de réactions allergiques et de syndromes néphrotiques chez des patients avec un profil de risque rénal. En conséquence, il convient de traiter avec précaution les patients insuffisants rénaux. En cas de situation clinique incertaine, la surveillance de la fonction rénale (créatinine, clairance, micro-albumine urinaire) semble pertinente [25].

Une étude récente sur le flurbiprofène à différentes doses a montré une légère augmentation des valeurs de créatinine sur une période de 52 semaines. Ici égale-

ment, les auteurs recommandent la surveillance des paramètres de la fonction rénale en cas d'administration topique [26].

Analgsésiques topiques naturels/à base de plantes

Entrent dans cette catégorie les préparations telles que les pommades à base d'arnica ou de consoude officinale, l'acétate d'aluminium et les préparations d'association (par ex. Perskindol®). Il existe toutefois peu d'études contrôlées sur ces «préparations naturelles». Les données les plus pertinentes sont disponibles pour différents extraits de consoude, qui ont été évalués dans le cadre des entorses, des myalgies et des douleurs liées à l'arthrose du genou [27–30]. Les concentrations et formulations diffèrent toutefois également pour les préparations de consoude; seules les préparations sans alcaloïdes pyrrolizidiniques peuvent également être utilisées en cas de lésion cutanée superficielle. Cet aspect pourrait être pertinent dans le contexte post-opératoire, par exemple après l'implantation d'une prothèse totale du genou (tab. 3).

Il est dans tous les cas conseillé de lire la notice et de consulter un médecin lorsque l'application durant une certaine période s'avère infructueuse. Les données relatives à la dose et à la durée de traitement recommandée varient également très fortement.

Tableau 3: Pommades antidouleur sans ordonnance souvent utilisées.

	Phytothérapeutiques	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)					
Principe actif	Consoude	Diclofénac	Etofénamate	Ibuprofène	Kétoprofène	Piroxicam	Salicylate
Utilisation en cas de	Douleurs musculaires, arthro- et péri-arthropathies	Douleurs musculaires, arthro- et péri-arthropathies	Douleurs musculaires, arthro- et péri-arthropathies	Douleurs musculaires, arthro- et péri-arthropathies	Douleurs musculaires, arthro- et péri-arthropathies	Douleurs musculaires, arthro- et péri-arthropathies	Douleurs musculaires, arthro- et péri-arthropathies
Preuve du bénéfice	Faible	Suffisante	Ausreichend	Suffisante	Suffisante	Suffisante	Faible
Traitement à long terme							
<i>Selon l'information professionnelle [32]</i>	Informations variables pour les diverses préparations	Durée du traitement dépendant de l'indication et du succès du traitement (évaluer le traitement après 2 semaines)	Durée du traitement dépendant de l'indication et du succès du traitement (évaluer le traitement après 2 semaines)	Durée du traitement dépendant de l'indication et du succès du traitement (évaluer le traitement après 2 semaines)	Au cours d'un traitement à long terme, une sensibilisation ou une irritation locale peut survenir	Utilisation sur une longue durée ou une large surface sous surveillance médicale	Durée du traitement dépendant de l'indication et du succès du traitement (évaluer le traitement après 2 semaines)
<i>Durée de traitement dans les études</i>	Jusqu'à 8 semaines [33]	Jusqu'à 12 semaines [9]	Pas de preuves suffisantes disponibles	Jusqu'à 2 semaines [34]	Jusqu'à 12 semaines [35]	Jusqu'à 2 semaines [36]	Jusqu'à 4 semaines [6]
Effets indésirables	Réactions allergiques	Peau irritée, rougeurs, prurit, insuffisance rénale	Eruption cutanée, insuffisance rénale	Eruption cutanée, prurit, insuffisance rénale	Réactions phototoxiques et photoallergiques locales, hypersensibilité	Eruption cutanée, prurit, insuffisance rénale	Rougeurs, prurit; attention: insuffisance rénale

Correspondance:
Prof. Dr méd. Robert Theiler
Klinik für Geriatrie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
robert.theiler[at]usz.ch

Discussion

Le traitement de la douleur des patients arthrosiques âgés représente un défi thérapeutique. Il est en conséquence recommandé de suivre une approche adaptée en fonction des risques. Les douleurs arthrosiques se subdivisent en douleurs aiguës et en douleurs chroniques. Dans ce contexte, il convient de déterminer si le tableau clinique est causé par des douleurs intra- ou périarticulaires. En cas d'arthrose active, il s'agit de douleurs intra-articulaires, souvent associées à un épanchement articulaire, par ex. en raison d'une arthrite cristalline. En cas de douleurs arthrosiques chroniques, il s'agit plutôt de syndromes douloureux périarticulaires; les insertions tendineuses et les bursites jouent alors un rôle. Dans les deux cas, des infiltrations ciblées avec des anesthésiques locaux ou des stéroïdes (intra- ou périarticulaires) peuvent déployer une ac-

tion analgésique et anti-inflammatoire rapide (si elles sont réalisées par un rhumatologue ou un spécialiste de la douleur expérimenté) [31]. Le bénéfice à long terme n'est toutefois pas démontré.

En cas de structures périarticulaires facilement accessibles comme dans le cadre d'une polyarthrose digitale ou d'arthrose du genou ou de l'épaule, après l'information du patient et l'évaluation d'une infiltration, il convient donc d'essayer un traitement analgésique topique avant un traitement par AINS oraux. Chez les patients avec un profil de risque gastro-intestinal, un inhibiteur de la pompe à protons doit être prescrit. Chez les patients insuffisants rénaux, outre les valeurs initiales, une surveillance périodique des paramètres de la fonction rénale doit être mise en œuvre.

Le traitement oral par AINS ne doit être initié qu'après l'échec du traitement topique de la douleur. Ce faisant, le profil d'effets indésirables doit comme d'habitude être évalué en fonction de la situation de risque individuelle. Pour les préparations d'AINS topiques, les preuves les plus solides sont disponibles pour le diclofénac et le kétoprofène; pour les préparations à base de plantes, les meilleures preuves sont disponibles pour les formulations à base de consoude à des concentrations élevées (par ex. Traumaplast®).

La recommandation est valable pour les syndromes douloureux avec douleurs nociceptives, neuropathiques et nociceptives/neuropathiques mixtes. La recommandation n'est pas valable pour les syndromes douloureux somatoformes.

Remerciements

Nous remercions le Prof. R. Saller pour la relecture du manuscrit et ses précieux commentaires.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08354>.

L'essentiel pour la pratique

- Les préparations analgésiques topiques pour l'arthrose se composent de différentes formulations d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Les preuves d'efficacité les plus solides sont disponibles pour le diclofénac et le kétoprofène. Il existe également des patchs antidouleur chauffants réduisant le tonus musculaire, qui ne contiennent pas de principe actif médicamenteux.
- Etant donné que les analgésiques topiques peuvent également avoir des effets systémiques, il convient de prendre en considération le risque gastro-intestinal et rénal.
- Chez les patients âgés insuffisants rénaux, il convient de surveiller la fonction rénale également sous traitement topique.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont les irritations cutanées locales.
- Il existe des études de faible qualité sur des préparations à base de plantes (principalement sur les préparations à base de consoude). Ces dernières montrent également une efficacité analgésique. Le profil d'effets indésirables semble, hormis les irritations cutanées, faible.