

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et
Pharmaceutique)

N° 6, Octobre 1999
Bip : 8 65 60

PLACE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS TOPIQUES EN GERIATRIE

I. INTRODUCTION

La personne âgée présente fréquemment des douleurs susceptibles d'être soulagées par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et ceux-ci sont largement prescrits. Ils sont utiles pour de nombreuses pathologies mais sont responsables d'un grand nombre d'effets secondaires (gastro-intestinaux, rénaux, ...) et il est parfois impossible d'utiliser cette classe de médicaments chez ces patients.

L'hypothèse d'une réduction de la toxicité des AINS est à la base de leur promotion en crèmes ou gels. Selon ce courant de pensée, l'avantage des AINS en usage topique résiderait dans leur diffusion directe dans les articulations et les tissus enflammés. Idéalement, les concentrations ainsi obtenues seraient thérapeutiques dans le tissu cible et basses dans la circulation systémique et devraient éviter les effets secondaires dose-dépendants des AINS oraux.

Cette hypothèse doit cependant être confirmée par plusieurs éléments:

- le **passage transcutané** du principe actif doit être suffisamment important pour atteindre des **concentrations efficaces** au niveau du tissu enflammé ;
- l'efficacité doit être démontrée par des **études de qualité** ;
- la **sécurité d'emploi** des AINS topiques doit être supérieure à celle des AINS oraux.

Une synthèse des données disponibles concernant chacun de ces éléments est présentée ci-dessous.

II. PHARMACOCINETIQUE

Plusieurs études de pharmacocinétique chez l'homme sont disponibles (notamment avec le diclofénac, le salicylate de méthyle et l'ibuprofène). Il est possible d'en tirer les observations suivantes [2-6]:

- la **concentration du principe actif au niveau de la peau** était plus élevée que la concentration dans la circulation systémique ;
- la **concentration dans le plasma** lors d'une application topique était nettement plus faible que lors de l'administration orale d'un AINS ;
- la **concentration dans les tissus adjacents à la peau** (muscle) était plus élevée que dans le liquide synovial ;
- lors de l'application sur les mains, la **concentration dans le liquide et le tissu synovial** était plus élevée que dans le plasma ;
- la **concentration dans le liquide synovial** était identique pour les deux genoux même si l'application d'un AINS topique n'avait lieu que sur un seul des genoux.

Il est possible d'en conclure que lors de l'utilisation d'un AINS topique, **une concentration thérapeutique est atteinte dans la peau, la graisse sous-cutanée et le muscle et résulte directement de l'application cutanée. Par contre, la concentration au niveau du liquide synovial est obtenue principalement suite à la distribution du principe actif dans la circulation systémique.** Il s'ensuit qu'aucun bénéfice clinique des AINS topiques n'est attendu lors d'atteinte articulaire si ce n'est, peut-être, pour les petites articulations.

III. EFFICACITE

Initialement, les AINS topiques ont été proposés pour traiter les traumatismes musculaires, ligamenteux et tendineux, particulièrement dans les lésions dues au sport. Ces indications se sont étendues aux douleurs résultant d'affections plus chroniques des tissus mous telles les épicondylites et finalement aux douleurs de l'arthrose. Plusieurs études ont été menées pour tester leur efficacité dans ces différentes pathologies.

Il faut noter qu'il est difficile d'estimer l'efficacité des AINS topiques. Dans de nombreuses études, **l'effet placebo est très important**: 40-60% des patients répondent au placebo et 65-80% au principe actif. Ceci laisse penser qu'il y a soit un effet du massage lors de l'application, soit une guérison spontanée des atteintes musculaires et articulaires. Cette hypothèse est corroborée par le fait que lors de traitement plus long, la différence entre l'effet du principe actif et l'effet du placebo disparaît. De plus, la mesure de l'efficacité dans le domaine de la douleur est subjective et la sévérité des douleurs entre les patients est très variable. Ceci rend les comparaisons entre les sujets et entre les études délicates.

Néanmoins, dans une revue systématique, Moore et al. ont évalué l'efficacité des AINS topiques dans les douleurs aiguës et chroniques. Ils arrivent à plusieurs conclusions :

- les AINS topiques sont efficaces dans les douleurs aiguës et chroniques ;
- dans les douleurs aiguës, le ketoprofène (Fastum), l'ibuprofène (Dolgit, Ibugel), le felbinac (Dolo Target Gel) et le piroxicam (Felden) sont significativement plus efficaces que le placebo alors que la benzydamine et l'indométhacine (Elmetacin, Indocid) ne le sont pas ;
- dans les douleurs aiguës, les petites études exagèrent l'efficacité des AINS topiques ;

Cette revue ne fait malheureusement pas la distinction entre les problèmes articulaires et les atteintes des tissus mous dans les douleurs chroniques.

Les études sur les douleurs articulaires chroniques sont peu nombreuses et les résultats sont moins concluants que lors de douleurs chroniques des tissus mous. Quelques études seulement démontrent une efficacité par rapport au placebo. Un rôle thérapeutique dans ce domaine reste encore à prouver.

Il n'existe pas d'études qui comparent l'efficacité entre un AINS topique et d'autres alternatives, tels le paracétamol, les rubéfiants ou de simples interventions comme le repos, la glace, la contention et l'élévation du membre atteint.

Les études comparatives entre les différents types d'AINS ne permettent pas de conclure à une plus grande efficacité d'un principe actif en particulier, quel que soit le type de douleur.

IV. SECURITE D'EMPLOI

Les résultats des essais cliniques suggèrent que les AINS topiques provoquent **peu d'effets indésirables** et que ceux-ci sont de faible gravité. Ils surviennent néanmoins et peuvent être divisés en deux catégories : les réactions cutanées et les réactions systémiques.

Les **réactions cutanées** tels que dermatite de contact, prurit et érythème se manifestent dans 1-2% des cas mais disparaissent spontanément lors de l'arrêt du traitement. Des cas de photosensibilisation ont aussi été rapportés.

Les concentrations plasmatiques des AINS topiques sont faibles et laissent ainsi supposer que les effets indésirables dose-dépendants sont peu nombreux. Cependant, plusieurs éléments peuvent favoriser l'apparition d'**effets indésirables systémiques** comme, par exemple, l'application de grandes quantités d'AINS topique sur de larges surfaces, ou sur une peau mince ou lésée. En raison de l'atrophie cutanée et de la baisse de la fonction rénale liées à l'âge, les concentrations plasmatiques des AINS topiques tendent à être plus élevées chez les personnes âgées qui seraient ainsi sujettes à des effets secondaires plus fréquents.

Les effets indésirables répertoriés sont identiques à ceux qui surviennent lors de la prise orale d'AINS: asthme, bronchospasmes, effets secondaires gastro-intestinaux et toxicité rénale.

Certaines **précautions** peuvent être prises pour diminuer ces effets secondaires:

- ne pas appliquer d'AINS topique à des patients présentant une hypersensibilité à l'aspirine ou à un autre AINS ;
- ne pas appliquer sur une peau lésée, une muqueuse ou près des yeux ;
- éviter les applications sous occlusion ;
- éviter d'administrer en même temps des AINS par voie orale et topique car cela n'apporte pas de bénéfice supplémentaire ;
- ne pas appliquer d'AINS topique à des patients souffrant d'insuffisance rénale.

V. QUE RETENIR

La question est de savoir si l'emploi d'un AINS topique est efficace, sûr et bon marché.

- De plus en plus d'études prouvent l'efficacité des AINS topiques dans le traitement des douleurs aiguës et chroniques des tissus mous. Il n'y a pas d'évidence, par contre, pour une efficacité dans les cas d'atteintes de grosses articulations (genoux, épaules).
- Aucune étude ne compare l'efficacité d'un AINS topique avec le paracétamol ou avec le repos, la glace, la contention ou l'élévation du membre atteint qui sont des méthodes avec moins d'effets secondaires et nettement meilleur marché.
- Les études comparant différents AINS topiques entre eux n'ont pas désigné un AINS topique de référence en terme d'efficacité ou de sécurité d'emploi (restent les critères de facilité d'emploi et de coût). De fait, la Commission des médicaments des HUG propose le **Baume antidouleur HUG**, une préparation contenant du salicylate de méthyle (2,5%) et de l'acide salicylique (1%), comme AINS topique de référence.
- Les AINS topiques sont plus sûrs d'emploi que les AINS oraux mais ne sont pas dénués de risques et doivent être utilisés avec précaution chez les personnes âgées.

En pratique, une place semble exister en gériatrie pour l'utilisation des AINS topiques. Son utilisation est décrite dans le tableau 1, qui **distingue le traitement des douleurs des tissus mous et des petites articulations, de celui des grosses articulations**. En outre, on tiendra compte de la **vulnérabilité individuelle du patient aux effets indésirables des AINS**. Rappelons que les facteurs de risques sont : l'insuffisance rénale, l'hypertension, les antécédents ulcérohémostatiques, l'anticoagulation, l'hypersensibilité à l'aspirine et un âge de plus de 75 ans.

Des paliers thérapeutiques se dégagent ainsi :

1. Il est conseillé, chez tous les patients, d'utiliser en premier **le repos, la glace, la contention, l'élévation du membre malade et le paracétamol**.
2. Si ces mesures ne suffisent pas, et que le patient ne présente pas de facteur de risque pour les complications des AINS, de faibles doses d'un **AINS par voie orale** peuvent être prescrits (p.ex celecoxib : Celebrex, 2x100mg/j, en particulier si douleur chronique ou ibuprofène : Brufen, 3x400mg/j).
3. Chez les patients qui présentent des risques accrus d'effets secondaires, notamment les personnes âgées de plus de 75 ans, l'application d'un **topique** rubéfiant et salicylé (tel que le Baume antidouleur HUG) est justifiée en cas de douleur des tissus mous ou des petites articulations.
4. Pour traiter des grosses articulations chez des patients à risque et pour traiter les douleurs résistantes aux AINS, un **opiacé** peut être nécessaire. A cet égard, rappelons que la buprénorphine (Temgesic) ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale, contrairement à la morphine.

Tableau 1 : Paliers thérapeutiques proposés chez le patient âgé.

	PATIENT A FAIBLE RISQUE D'EFFET SECONDAIRE SUR AINS	PATIENT A FORT RISQUE D'EFFET SECONDAIRE SUR AINS
TISSUS MOUS ET PETITES ARTICULATIONS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Repos, glace, contention, élévation et/ou paracétamol (3x1g/j). 2. AINS topique (p.ex Baume antidouleur HUG) 3. AINS oral à la dose la plus faible possible (Celebrex 2x100mg/j en particulier si douleur chronique ou Brufen 3x400mg/j) et/ou paracétamol (3x1g/j). 4. Buprénorphine ou morphine et/ou paracétamol. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Repos, glace, contention, élévation et/ou paracétamol (3x1g/j). 2. AINS topique (p.ex Baume antidouleur HUG) avec prudence 3. Buprénorphine ou morphine et/ou paracétamol.
GROSSES ARTICULATIONS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Repos, glace, contention, élévation et/ou paracétamol (3x1g/j). 2. AINS oral à la dose la plus faible possible (Celebrex 2x100mg/j en particulier si douleur chronique ou Brufen 3x400mg/j) et/ou paracétamol. 3. Buprénorphine ou morphine et/ou paracétamol. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Repos, glace, contention, élévation et/ou paracétamol (3x1g/j) 2. Buprénorphine ou morphine et/ou paracétamol.

VI. REFERENCES

1. Anonymous. MeReC Bulletin (NHS) 1997;8(8):29-32. 2. Cross SE et al. Br J Clin Pharmacol 1998;46:29-35. 3. Tegeder I et al. Clin Pharmacol Ther 1999;65:357-368. 4. Grahame R. Br J Clin Pract 1995;49(1):33-35. 5. Radermacher J et al. Br J Clin Pharmacol 1991;31(5):537-541. 6. Vaile JH et al. Drugs 1998;56(5):783-799. 7. Anonymous. Lancet 1989;2:779-780. 8. Duerden M et al. BMJ 1998;317:280-281. 9. Moore RA et al. BMJ 1998;319:333-316. 10. Baudot S et al. Thérapie 1998;53:137-144. 11. O'Callaghan CA et al. BMJ 1994;308:110-111. 12. Fernando AHN et al. BMJ 1994;308:533. 13. Evans JMM et al. Drug Aging 1996;9(2):101-108.