

La capsaïcine à haute concentration

Quelle place dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques ?

■ La capsaïcine à haute concentration vient d'être commercialisée au travers de la spécialité pharmaceutique Qutenza®, qui possède une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (hormis celles secondaires à une neuropathie diabétique) et dont l'intérêt est de mettre à la disposition des praticiens un nouveau moyen thérapeutique topique n'induisant que peu d'effets indésirables systémiques et pouvant induire un effet thérapeutique prolongé sur trois mois après une seule application. Cette mise au point a pour objectif de revenir sur le prérequis du développement de cette nouvelle spécialité pharmaceutique, de préciser les données factuelles qui ont permis son AMM, de décrire ses modalités d'utilisation et de poser les questions que ne manquera pas de soulever son arrivée dans l'arsenal thérapeutique des douleurs neuropathiques.

Michel Lantéri-Minet*

PRÉREQUIS : TRPV1, NOCICEPTION ET ANTALGIE

LES RÉCEPTEURS TRP

La super-famille des récepteurs TRP (pour *Transient Receptor Potential*) regroupe des canaux perméables aux cations exprimés de la levure à l'homme (1). Sur la base d'homologies structurelles, cette super-famille est divisée en sept sous-familles, dont six représentées chez les mammifères (TRPC : TRP canonique ; TRPV : TRP vanilloïde ; TRPM : TRP melastatine ; TRPP : TRP polycystine ; TRPML : TRP mucolipine ; TRPA :

TRP ankyrine) et une qui ne l'est pas (TRPN : TRP NO-mécano-sensible) (2).

Le rôle des TRP est essentiel pour que l'organisme intègre les informations issues du monde extérieur en se comportant comme des "senseurs" cellulaires capables de détecter les caractéristiques de l'environnement (3). Ce rôle explique l'implication de certains de ces récepteurs dans de nombreux processus sensoriels, dont la détection des stimulations nociceptives et thermiques. Ainsi, quatre membres de la sous-famille des TRPV (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4) sont sensibles aux stimulations thermiques chaudes, alors qu'un membre de la sous-famille TRPM (TRPM8) et un membre

de la sous-famille TRPA (TRPA1) sont sensibles aux stimulations thermiques froides (Fig. 1) (4). Ces six récepteurs exprimés par les nocicepteurs sont considérés comme jouant un rôle important dans la nociception. Trois autres membres de la sous-famille TRPM (TRPM2, TRPM4 et TRPM5) sont également sensibles aux stimulations thermiques chaudes, mais ne jouent probablement pas un rôle majeur dans la nociception car ils ne sont pas exprimés par les nocicepteurs (revue dans : 5).

TRPV1 ET NOCICEPTION

Au sein des TRP impliqués dans la nociception, le mieux connu est le TRPV1 (5).

Le TRPV1 est le premier des récepteurs TRP à avoir été cloné (6) et il

*Département d'évaluation et Traitement de la Douleur-Médecine Palliative, Pôle des Neurosciences cliniques, Hôpital Pasteur, CHU de Nice, et Unité INSERM 929, Faculté de Chirurgie Dentaire de Clermont-Ferrand

reste à ce jour le mieux caractérisé de ces récepteurs. Il s'agit d'un canal ionique cationique non-sélectif, avec néanmoins une préférence pour le calcium. TRPV1 a d'abord été décrit comme un récepteur susceptible d'être activé par la capsaïcine (composé lipophile à l'origine de la saveur piquante des extraits de piment) et la chaleur nociceptive (7, 8). Cependant, son activation est beaucoup plus polymodale (9) puisque, outre la capsaïcine, TRPV1 peut être activé et/ou sensibilisé par les protons (et donc la diminution du pH), d'autres composés lipophiles exogènes que la capsaïcine comme certaines toxines végétales (resiniferatoxine) et animales (venins d'araignée) (10) et des ligands endogènes tels les endocannabinoïdes (11), les polyamines (12) ou les produits de la lipoxygénase (13).

La mise en jeu du TRPV1 peut être spécifique (comme celle produite par la capsaïcine qui induit une sensation uniquement par l'activation du TRPV1) ou non spécifique (comme celle produite par l'acidité sachant que le TRPV1 n'est sensible qu'à d'importantes variations du pH, alors que les canaux ASIC qui sont les autres senseurs cellulaires sensibles aux protons sont activés par une acidose très modérée). Ses modalités d'activation et son expression prévalente par les afférences nociceptives des ganglions rachidiens dorsaux (et par extension des afférences trigéminées) (14, 15) font du TRPV1 un acteur moléculaire clef de la nociception (16).

ANTAGONISTES ET AGONISTES DU TRPV1

Ce rôle clef dans la nociception a fait du TRPV1 une cible importante de la recherche de nouveaux antalgiques, d'autant que le phénotype d'une souris *TRPV1 knock-*

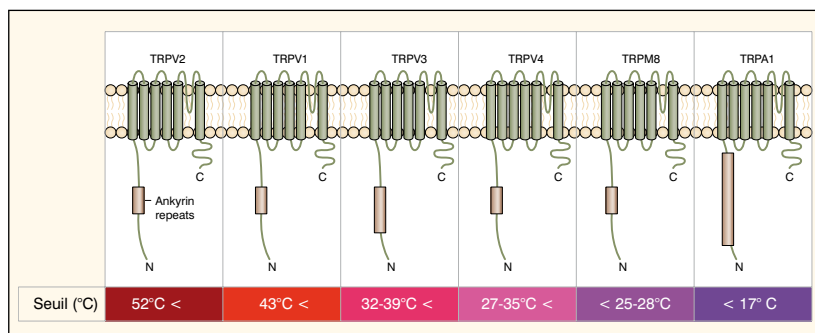


Figure 1 - Seuils d'activation des récepteurs TRP sensibles aux stimulations thermiques et exprimés au niveau des afférences nociceptives (d'après 4).

out n'exprimant pas ce récepteur se caractérise par une réduction significative de l'hyperalgésie thermique induite par l'inflammation (7, 8). Par ailleurs, une sur-expression de ce récepteur a été démontrée dans de nombreuses situations pathologiques s'accompagnant de douleur (pour revue : 17) sachant que, dans des modèles de douleur neuropathique, il a été observé une réduction de la densité de ce récepteur au niveau des afférences nociceptives lésées et une surexpression de ce récepteur par les afférences nociceptives intactes (18). De nombreux antagonistes du TRPV1 se sont ainsi avérés avoir le potentiel de significativement réduire le comportement douloureux dans de nombreux modèles animaux de douleur (revue dans : 17).

Ces antagonistes du TRPV1 ne sont cependant pas encore venus enrichir notre arsenal thérapeutique antalgique, leur développement clinique butant sur deux difficultés. La première concerne leur potentiel thérapeutique qui semble nécessiter un blocage des trois principales et distinctes voies d'activation de ce récepteur (capsaïcine, chaleur, acidité), la seconde concernant la sécurité d'emploi de ces antagonistes qui exposent à un risque d'hyperthermie par un mécanisme (périphérique ou central)

pas encore parfaitement compris (revue dans : 19).

La mise au point d'agonistes du TRPV1 dotés d'un potentiel antalgique a été la seconde piste de recherche de l'industrie pharmaceutique. En effet, les agonistes du TRPV1 induisent une désensibilisation de ce récepteur (20) permettant de faire disparaître certaines réactions comportementales douloureuses chez le rat (21) et chez l'homme (22). Ce potentiel explique l'utilisation de la capsaïcine en topique depuis de très nombreuses années dans le traitement de la douleur, notamment d'origine neuropathique, sachant que cette utilisation était limitée par un effet antalgique relativement faible et l'induction d'une sensation de brûlure à chaque application de la capsaïcine (23). L'utilisation d'une haute concentration est apparue comme un moyen d'induire une désensibilisation plus rapide permettant d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de réduire les effets indésirables de la capsaïcine en topique. Cela a abouti à la mise au point d'une forme de capsaïcine topique à une concentration de 8 % avec la spécialité pharmaceutique *Quenza*[®] qui vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques.

riques autres que diabétiques (24), chez les patients en échec aux traitements conventionnels des douleurs neuropathiques et dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur, compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application.

EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ D'EMPLOI DE LA CAPSAÏCINE TOPIQUE À HAUTE CONCENTRATION

L'ensemble des données factuelles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de la capsaïcine topique à haute concentration (8 %) dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques est contenu dans les dossiers de la spécialité pharmaceutique Qutenza® déposés à l'EMA (*European Medicines Agency*) (24) et à la Commission de Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) (25) respectivement par le laboratoire NeurogesX UK Ltd et le laboratoire Astellas Pharma SAS qui assure la commercialisation de cette spécialité pharmaceutique en Europe.

LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DE QUTENZA®

Hormis les études précliniques et les études de phase I chez les volontaires sains, ces dossiers comprenaient douze études de phase II ou III. Quatre de ces douze études sont des études non comparatives (C106, C109, C111 et C118) et huit sont des études comparatives, randomisées en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'un patch de Qutenza® (capsaïcine à 8 %), seul ou en association à la prise en charge habituelle (antidépresseurs, antiépileptiques, opioïdes) à celles d'un patch de capsaïcine à 0,04 % (l'utilisation d'un bras

comparateur avec un patch à faible concentration de capsaïcine a été préférée car la sensation de brûlure fréquemment induite par l'application topique de capsaïcine aurait rendu le maintien de l'aveugle difficile si ces études avaient été conçues selon un dessin expérimental avec un bras placebo). Cinq de ces huit études comparatives ont été réalisées dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes avec deux études pivot de phase III (C116 et C117), deux études de phase III supportant les études pivot (C108 et C110) et une étude de phase II n'ayant inclus que 28 patients (C102). Les trois autres de ces huit études comparatives ont été réalisées dans les douleurs neuropathiques liées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec deux études pivot de phase III (C107 et C119) et une étude de phase III supportant les études pivot mais qui a été interrompue pour des problèmes de réalisation (C112).

EFFICACITÉ DE QUTENZA® DANS LES ÉTUDES COMPARATIVES

Les données d'efficacité obtenues dans les études comparatives de phase III contenues dans le plan de développement de Qutenza® et ayant pu être conduites à leur terme sont synthétisées dans le **tableau 1** pour les études sur les douleurs neuropathiques post-zostériennes et dans le **tableau 2** pour les douleurs neuropathiques liées au VIH.

Considérant le critère principal d'efficacité représenté par le changement (en pourcentage) de l'intensité de la douleur mesurée par une échelle numérique entre la période pré-randomisation et la huitième semaine faisant suite à l'application du patch, l'EMA a considéré que Qutenza® avait dé-

montré une supériorité statistique au patch de capsaïcine à 0,04 % dans deux études consacrées aux douleurs neuropathiques post-zostériennes (C116 et C117) et dans une des études consacrées aux douleurs neuropathiques liées au VIH (C107) (24). Néanmoins, reprenant les résultats en valeur absolue, il a été noté que Qutenza® avait induit une réduction de l'intensité douloureuse inférieure à 2 points, seuil qui est retenu pour considérer une réduction de l'intensité douloureuse comme cliniquement pertinente (26). Considérant l'ensemble de ces données, l'EMA a donc demandé une méta-analyse *post-hoc* de l'ensemble des résultats de ces études afin de réévaluer l'efficacité de Qutenza® versus le patch de capsaïcine à 0,04 % après une application de 60 minutes dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes et après une application de 30 minutes dans le traitement des douleurs neuropathiques liées au VIH (24). Le **tableau 3** synthétise les données d'efficacité de cette méta-analyse qui ont permis à Qutenza® d'obtenir son AMM par la procédure centralisée européenne (24).

SÉCURITÉ D'EMPLOI ET TOLÉRANCE DE QUTENZA®

Le développement clinique de Qutenza® a conduit à exposer 1 696 sujets à cette spécialité pharmaceutique et 661 à de la capsaïcine topique à 0,04 %. Dans toutes les études, les effets indésirables (notamment les effets indésirables locaux potentiellement secondaires à l'application topique de capsaïcine), les paramètres biologiques, les signes vitaux et les données d'examen clinique ont été colligés. Dans des études spécifiques, d'autres données ont été colligées au travers de l'électrocardio-

Tableau 1 - Efficacité de Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes (d'après 24 et 25).

Etude	Phase	Type	Méthodologie	Résultats critère principal
C116	III	Pivot	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 60' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 402 (8 % : 206 / 0,04 % : 196)	-29,6 (2,0) vs -19,9 (2,1) p = 0,0010
C117	III	Pivot	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 60' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 416 (8 % : 212 / 0,04 % : 204)	-32,2 (2,1) vs -24,4 (2,1) p = 0,0108
C108	III	Support	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 30', 60' et 90' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 299 (8 % : 222 / 0,04 % : 77)	- 30' : -27,7 (3,6) vs -17,3 (3,6) ns - 60' : -25,6 (3,6) vs -17,3 (3,6) ns - 90' : -27,8 (3,7) vs -17,3 (3,6) p = 0,0438
C110	III	Support	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 60' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 155 (8 % : 102 / 0,04 % : 53)	-36,5 (3,7) vs -29,9 (5,1) ns

Tableau 2 - Efficacité de Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques liées au VIH (d'après 24 et 25).

Etude	Phase	Type	Méthodologie	Résultats critère principal
C107	III	Pivot	- Qutenza® versus Patch 0,04 % - Application patch : 30', 60' ou 90' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 307 (8 % : 225 / 0,04 % : 42)	- 30' : -27,7 (3,6) vs -10,7 (3,4) p = 0,0007 - 60' : -15,8 (3,4) vs -10,7 (3,4) ns - 90' : -24,7 (3,5) vs -10,7 (3,4) p = 0,0046
C119	III	Pivot	- Qutenza® versus Patch 0,04 % - Application patch : 30' ou 60' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 484 (8 % : 322 / 0,04 % : 82)	- 30' : -26,1 (2,4) vs -19,1 (3,6) ns - 60' : -32,8 (2,4) vs -30,1 (3,3) ns

gramme, de l'évaluation psychophysique (permettant de réaliser une quantification des sensibilités), de l'électromyogramme (permettant de réaliser une mesure des vitesses de conduction nerveuse) et de la mesure des concentrations plasmatiques de la capsaïcine et de ses métabolites.

Au travers de cette évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance, le Qutenza® est apparu es-

sentiellement associé à des effets indésirables locaux secondaires à l'application topique de capsaïcine. Ces effets indésirables localisés au site d'application étaient pour les plus fréquents (fréquence $\geq 1/10$) une douleur et/ou un érythème et, à un moindre degré (fréquence $\geq 1/100$ et $< 1/10$), un prurit, des papules, des vésicules, un œdème, un gonflement ou une sécheresse. Ces effets indésirables étaient d'intensité mineure à mo-

dérée et, dans toutes les études contrôlées, le taux de patients ayant arrêté prématurément le traitement en raison de réactions indésirables était de 0,8 % chez les patients traités par Qutenza® et de 0,6 % chez les patients traités par la capsaïcine topique à 0,04 %. Ces effets indésirables ont été spontanément résolutifs dans les sept jours faisant suite à l'application de la capsaïcine.

Une augmentation transitoire de

la pression artérielle (PA) a également été observée et a été considérée comme secondaire à la douleur induite au site d'application du Qutenza®. Cette augmentation de la PA a été en moyenne inférieure à 8 mm Hg mais elle impose la surveillance de la PA pendant et après l'application du traitement. Le développement clinique du Qutenza® s'est accompagné d'une incidence d'effets indésirables sévères d'origine cardiaque plus importante chez les patients randomisés avec cette spécialité pharmaceutique (16 patients, 1,2 %) que chez ceux randomisés avec la capsaïcine topique à 0,04 % (4 patients, 0,5 %) mais l'imputabilité n'a pas été retenue (survenue de ces effets indésirables chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires, délai de survenue souvent long après l'application du traitement, absence de corrélation avec la durée et la surface d'application du traitement). En dépit de cette absence d'imputabilité, le risque d'effets indésirables cardiovasculaires dus au stress potentiel de la procédure doit être pris en considération avant de commencer le traitement par Qutenza® chez les patients souffrant d'une hypertension artérielle instable ou mal contrôlée ou ayant un antécédent récent d'événements cardiovasculaires. L'évaluation neurologique a plus long terme (12 mois) réalisée chez 365 patients (185 avec douleurs neuropathiques post-zostériennes et 180 avec douleurs neuropathiques liées au VIH) traités avec plus d'une application et celle réalisée chez 90 patients (52 avec douleurs neuropathiques post-zostériennes et 38 avec douleurs neuropathiques liées au VIH) exposés à de multiples applications (maximum 8 sur 43 mois) n'ont pas mis en évidence de toxicité neurologique du Qutenza®.

Tableau 3 - Résultats de la méta-analyse des données d'efficacité obtenues lors du développement clinique de Qutenza® demandée par l'EMA (24).

DOULEURS NEUROPATHIQUES POST-ZOSTERIENNES Méta-analyse des études C108, C110, C116 et C117
<ul style="list-style-type: none"> • L'application 60' de Qutenza® est efficace pour réduire l'intensité douloureuse de la 2^e à la 12^e semaine et statistiquement supérieure à l'application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle (p = 0,002). • L'application 60' de Qutenza® induit une réduction de l'intensité douloureuse rapide (dès la 1^e semaine) et qui se maintient durant 12 semaines. • 45 % des patients traités par une application 60' de Qutenza® décrivent une réduction de l'intensité douloureuse supérieure à 30 % de la 2^e à la 12^e semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle) et 40 % de ces sujets décrivent une réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 2 points sur l'EN de la 2^e à la 12^e semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle). • 61 % des patients traités par une application 60' de Qutenza® décrivent une amélioration au travers du questionnaire PGIC contre 48 % des sujets traités par une application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle.
DOULEURS NEUROPATHIQUES LIEES AU VIH méta-analyse des études C107 et C119
<ul style="list-style-type: none"> • L'application 30' de Qutenza® induit une réduction de l'intensité douloureuse de la 2^e à la 12^e semaine comparable à celle induite par l'application 60' de Qutenza® (-27,0 % et 27,5 % respectivement). • L'application 30' de Qutenza® est statistiquement supérieure à l'application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle (p = 0,0026). • L'application 30' de Qutenza® induit une réduction de l'intensité douloureuse rapide (dès la 1^e semaine) et qui se maintient durant 12 semaines. • 39 % des patients traités par une application 30' de Qutenza® décrivent une réduction de l'intensité douloureuse supérieure à 30 % de la 2^e à la 12^e semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle) et 37 % de ces sujets décrivent une réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 2 points sur l'EN de la 2^e à la 12^e semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle). • 65 % des patients traités par une application 30' de Qutenza® décrivent une amélioration au travers du questionnaire PGIC contre 42 % des sujets traités par une application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle.

Cette bonne sécurité d'emploi semble confortée par l'évaluation psycho-physique répétée chez 37 patients avec douleurs neuropathiques liées au VIH, sachant que les autorités sanitaires européennes et françaises ont demandé, dans le cadre du plan de gestion de risque de cette nouvelle spécialité pharmaceutique, une étude post-enregistrement d'évaluation de la sécurité d'emploi neurologique lors d'applications répétées de Qutenza® (cf. chapitre Les questions à résoudre dans le futur).

UTILISATION DE QUTENZA® EN PRATIQUE

UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE RÉSERVÉE À L'USAGE HOSPITALIER

Qutenza® appartenant à la liste hospitalière, sa dispensation ne peut se faire que dans le cadre d'une hospitalisation. L'avis de la transparence initial allait même jusqu'à réserver cette spécialité aux centres d'évaluation et traitement de la douleur (25) ce qui

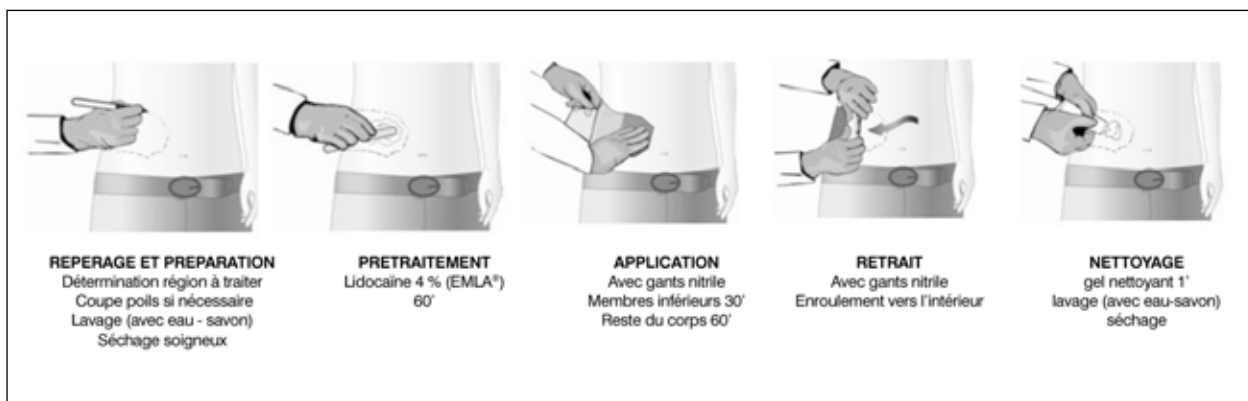


Figure 2 - Protocole d'utilisation du Qutenza® (adapté de 29).

n'est pas inscrit dans son AMM (24). Une application stricte de cette réserve aux seuls centres d'évaluation et traitement de la douleur s'avérait trop limitative, puisqu'elle excluait les patients suivis en consultations et en unités d'évaluation et traitement de la douleur. La Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur a alerté la Commission de Transparence, ce qui a permis de modifier l'avis de la transparence en élargissant la prescription à l'ensemble des structures spécialisées de prise en charge de la douleur. Néanmoins, la réserve de cette spécialité pharmaceutique aux seules structures spécialisées de prise en charge de la douleur risque de s'avérer difficile. En effet, elle prive de l'accès à cette spécialité pharmaceutique les patients souffrant de douleurs neuropathiques pris en charge hors de ces structures. De tels patients sont nombreux, si l'on considère que la prévalence française des douleurs neuropathiques justifiant une prise en charge médicale est d'environ 6 % (27), alors que la file active annuelle des structures d'évaluation et traitement de la douleur a été estimée à environ 200 000 patients toutes douleurs chroniques confondues (28).

UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE NÉCESSITANT UN PROTOCOLE D'UTILISATION

Si l'on se réfère au RCP de cette spécialité :

« Qutenza® doit être appliqué sur les régions cutanées les plus douloureuses, en utilisant jusqu'à 4 patchs au maximum. La région douloureuse doit être déterminée par le médecin et délimitée par un marquage sur la peau. Qutenza® doit être appliqué sur une peau intacte, non irritée et sèche, et laissée en place pendant 30 minutes pour les pieds et 60 minutes pour les autres parties du corps. Les traitements par Qutenza® peuvent être répétés tous les 90 jours, si la persistance ou le retour de la douleur le justifie. »

Au-delà de ces éléments, l'utilisation de Qutenza® nécessite le respect d'un protocole (Fig. 2) (29).

L'utilisation de Qutenza® doit se faire dans le cadre d'une séance d'hôpital de jour avec une surveillance de la pression artérielle pendant et après le traitement. Le patch de Qutenza® doit être appliqué par un médecin ou un professionnel des soins de santé sous la supervision d'un médecin. Il faut porter des gants nitrile pour appliquer le patch, les gants de latex ne protégeant pas suffisamment et le patch ne doit pas être placé près

des yeux et des muqueuses. Si nécessaire, les poils couvrant la(les) région(s) à traiter doivent être coupés à ras (ne pas les raser), afin de faciliter l'adhérence du patch. La(les) région(s) à traiter doit(vent) être lavée(s) doucement avec de l'eau et du savon. Une fois lavée(s), la(les) région(s) à traiter doit(vent) être soigneusement séchée(s).

La région d'application doit être prétraitée par un anesthésique topique avant l'application de Qutenza® dans le but de réduire la douleur pouvant être induite par cette application. Le RCP de Qutenza® ne précise pas les modalités de ce prétraitement anesthésique et l'usage est de reproduire le prétraitement utilisé dans les études cliniques à savoir de la lidocaïne topique à 4 % (EMLA®) pendant 60 minutes. Ce prétraitement anesthésique doit être appliqué de façon à couvrir la totalité de la région à traiter par Qutenza® et à la dépasser de 1 à 2 cm. Qutenza® est un patch à usage unique et peut être coupé aux dimensions et à la forme de la région à traiter.

Il faut couper le patch de Qutenza® avant de retirer le film de protection qui ne doit être enlevé qu'au dernier moment juste avant l'application. Une partie de ce film

de protection doit être décollée et pliée et la face adhésive du patch imprimé placée sur la région à traiter. Le patch doit être maintenu en place. Le film de protection est ensuite décollé par en-dessous lentement et avec précaution d'une main, pendant que le patch est simultanément lissé sur la peau de l'autre main. Pour s'assurer que le(s) patch(s) de Qutenza® reste(nt) en contact avec la région à traiter, il est possible d'utiliser des chaussettes extensibles ou une bande de gaze.

Un fois le temps d'application terminé, le(s) patch(s) doit(vent) être retiré(s) en le(les) enroulant vers l'intérieur afin de minimiser le risque d'aérosolisation de la capsaïcine. Après le retrait, du gel nettoyant doit être appliqué généreusement sur la région traitée et laissé en place au moins une minute avant d'être essuyé avec une gaze sèche pour éliminer toute trace de capsaïcine sur la peau. Une fois le gel nettoyant essuyé, la région traitée doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon.

Les patchs utilisés et non utilisés et tous les autres matériels qui ont été en contact avec la zone traitée doivent être éliminés en les plaçant dans un sac en polyéthylène pour déchets médicaux qui doit être scellé et déposé dans une poubelle appropriée pour déchets médicaux.

En cas de contact du patch avec les yeux et/ou des muqueuses (du patient ou du personnel), il convient de les rincer avec de l'eau. En cas de contact du patch avec une zone cutanée non douloureuse (du patient ou du personnel) il convient de nettoyer avec le gel nettoyant puis de laver à l'eau savonneuse (29).

UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE POUVANT INDUIRE UNE DOULEUR AIGUË LORS DE SON APPLICATION

Qutenza® peut induire une douleur aiguë qui est secondaire à la stimulation des récepteurs TRPV1 qu'induit la capsaïcine lors de son application cutanée. Cette douleur aiguë décrite en termes de "brûlure" et qui survient en fin d'application du traitement n'est malheureusement pas toujours prévenue par le prétraitement par lidocaïne topique à 4 % prévu dans le protocole d'utilisation du Qutenza®. Cette éventualité doit conduire à prévoir un protocole antalgique pouvant être immédiatement appliqué en cas de nécessité. Le RCP de Qutenza® ne précise pas en détail les modalités de ce protocole antalgique. En pratique, il peut faire appel à un refroidissement local par application d'une compresse froide (mais ce moyen ne peut être utilisé qu'après le retrait), à un mélange gazeux d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA®) et/ou à un opioïde oral à action rapide. Dans le cadre de ce protocole antalgique, il est important de rappeler que les patients prenant de fortes doses d'opiacés peuvent ne pas répondre à un opioïde à action rapide ce qui peut conduire à mettre en place une stratégie alternative de réduction de la douleur avant de traiter par Qutenza® les patients chez lesquels une forte tolérance aux opiacés est suspectée.

PLACE DE QUTENZA 8%® DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE FACE À UNE DOULEUR NEUROPATHIQUE

UNE AMM RELATIVEMENT LARGE

Si l'on se réfère à son AMM, Qutenza® a une indication assez large puisqu'il est « indiqué pour

le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur » (24).

Considérant cette AMM, Qutenza® peut être utilisé pour traiter toute douleur neuropathique périphérique, à l'exception de celle en rapport avec une neuropathie diabétique douloureuse car l'EMA a considéré que les données d'efficacité et de sécurité d'emploi étaient trop limitées dans cette dernière situation clinique. Considérant cette même AMM, Qutenza® peut être indiqué d'emblée ou chez les patients en échec des traitements oraux conventionnellement utilisés dans les douleurs neuropathiques (gabapentinoïdes, antidépresseurs, voire opioïdes) ou de la lidocaïne topique (Versatis®) en ce qui concerne les algies post-zostériennes. Cette AMM rappelle par ailleurs qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, que le risque d'interactions médicamenteuses est improbable et qu'en raison de l'absence de données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents l'utilisation de cette spécialité pharmaceutique n'est pas recommandée chez ces derniers (24).

UN AVIS DE LA TRANSPARENCE PLUS RESTRICTIF

Si l'on se réfère à l'avis de la Commission de Transparence, l'indication du Qutenza® doit être limitée aux patients en échec aux traitements conventionnels des douleurs neuropathiques (25). Afin d'argumenter cette limitation et l'ASMR de niveau V donné à Qutenza®, la Commission de Transparence insiste sur l'absence d'étude comparative avec les traitements conventionnels des douleurs neuropathiques.

DES AVIS VARIABLES À LA LECTURE DES RECOMMANDATIONS

A la lecture des recommandations les plus récentes fondées sur les mêmes données factuelles, il apparaît que la place de Qutenza® dans la stratégie thérapeutique à adopter devant des douleurs neuropathiques n'est pas encore clairement définie.

Ainsi, les recommandations françaises faites par la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur insistent sur l'intérêt de cette spécialité pharmaceutique résidant en la faible incidence d'effets indésirables systémiques et la durée d'effet prolongé (sous réserve de données sur son utilisation répétée) sans pour autant bien la positionner dans la stratégie thérapeutique (30). C'est également le cas des recommandations européennes qui viennent d'être récemment actualisées par l'*European Federation of Neurological Societies* (31). Par contre, les recommandations internationales, également actualisées il y a peu par le *Neuropathic Pain Special Interest Group* de l'*International Association for the Study of Pain*, proposent un positionnement très proche de celui de l'avis de la Commission de Transparence en tant que traitement de deuxième ligne à réserver chez les patients en échec aux traitements conventionnels (32).

LES QUESTIONS À RÉSOLVRE DANS LE FUTUR

EXISTE-T-IL UN PROFIL DE RÉPONDEURS À LA CAPSAÏCINE À HAUTE CONCENTRATION

L'éventuelle existence de facteurs prédictifs de réponse en fonction du phénotype douloureux est une question récurrente dès lors que

l'on discute du traitement des douleurs neuropathiques et l'absence de recherche systématique de tels facteurs est un des défauts des développements cliniques des nouveaux traitements (31). La question se pose d'autant plus avec la capsaïcine si l'on considère les données précliniques ayant permis de préciser le rôle du TRPV1 dans la transduction nociceptive, comme le fait que la souris KO pour le récepteur TRPV1 a un phénotype qui se caractérise par une réduction des réponses aux stimulations thermiques mais pas de celles aux stimulations mécaniques (6). Cette question devrait donc inciter à mettre en place une étude dans laquelle le phénotype douloureux des patients serait évalué au travers d'une quantification des sensibilités selon le protocole récemment proposé par le réseau allemand de recherche sur les douleurs neuropathiques (33) ou du questionnaire NPSI validé par Bouhassira et al. (34).

QUEL SERA L'EFFET D'APPLICATIONS RÉPÉTÉES DE CAPSAÏCINE À HAUTE CONCENTRATION ?

Cette question se pose essentiellement en termes de sécurité d'emploi et elle n'est pas théorique si l'on considère le risque potentiel de lésions irréversibles des afférences nociceptives secondaires à un influx trop important de calcium intracellulaire pouvant induire des lésions mitochondriales et une libération de cytochrome C et favoriser ainsi les mécanismes d'apoptose (35, 36). Cette question a été clairement posée par l'EMA et la Commission de Transparence faisant qu'une étude post-enregistrement à long terme (52 semaines) afin d'évaluer la tolérance d'applications répétées de patches de Qutenza® (y compris sur la

fonction sensorielle) a été demandée dans le cadre du plan de gestion de risque de cette spécialité pharmaceutique (37). Cette étude (étude STRIDE) est en cours et devrait inclure 336 patients (dont 56 en France) dans 72 centres (dont 6 en France).

QUTENZA® EST-ELLE UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE "VIABLE" SUR LE PLAN ÉCONOMIQUE ?

Dans la nouvelle règle de la tarification à l'activité, cette question se posera forcément. Si l'on se place dans le cadre d'une lecture très stricte des données réglementaires concernant Qutenza®, cette spécialité pharmaceutique doit être administrée au sein d'un hôpital de jour rattaché à une structure spécialisée dans la prise en charge de la douleur, faisant qu'elle se fera dans le cadre d'une séance affectée du codage R52.1 (douleur chronique rebelle) "rapportant" 440 €. Cette somme est déjà supérieure au coût de deux patches de Qutenza® faisant que la "rentabilité" de cette approche thérapeutique risque d'être discutée dans certains établissements, d'autant que certains patients (notamment ceux souffrant de polyneuropathie distale) justifient de l'application de quatre patches.

LA CAPSAÏCINE À HAUTE CONCENTRATION A-T-ELLE UN INTÉRÊT AU-DELÀ DU TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ?

Une extension de l'utilisation peut s'envisager non plus dans le traitement mais dans la prévention des douleurs neuropathiques. En effet, la désensibilisation des récepteurs TRPV1 pourrait en théorie permettre la prévention d'une sensibilisation périphérique dans certaines situations à risque de

développement d'une douleur neuropathique chronique (comme le zona en phase immédiatement post-éruptive ou certaines interventions chirurgicales dans les suites desquelles l'incidence des douleurs neuropathiques est élevée). Une autre extension serait d'envisager l'utilisation de la capsaïcine à haute concentration dans le traitement de douleur chronique d'origine inflammatoire. A ce titre, il est important de rappeler que

les études précliniques ont mieux démontré l'implication du TRPV1 dans l'hyperalgésie thermique induite dans des modèles de douleur inflammatoire que dans des modèles de douleur neuropathique (5). De telles pistes thérapeutiques sont intéressantes pour le futur mais elles ne doivent pas conduire à des dérives de prescription hors AMM et leur éventuelle validation ne peut passer que par des travaux de recherche clinique. ■

Correspondance :

Dr Michel Lanteri-Minet
Département d'évaluation et Traitement de la Douleur
Hôpital Pasteur
30 av. de la Voie Romaine
06002 Nice cedex 2
E-mail : lanteri-minet.m@chu-nice.fr

Mots-clés :

Douleurs neuropathiques, Capsaïcine, Patch, Qutenza, Nociception, Récepteurs TRP, Antagonistes de TRPV1

Déclaration d'intérêts :

M. Lanteri-Minet est membre d'un comité scientifique (avec compensation financière) mis en place par le laboratoire Astellas Pharma SAS qui commercialise le Qutenza® et participe en tant qu'investigateur principal (avec compensation financière personnelle et du Département qu'il dirige) de l'étude STRIDE mise en place par Astellas Pharma SAS dans le cadre du Plan de Gestion de Risque de cette spécialité pharmaceutique demandé par les autorités sanitaires européennes et françaises. Dans le domaine des douleurs neuropathiques, M. Lanteri-Minet a par ailleurs des liens d'intérêts (compensations financières à titre personnel ou pour le Département qu'il dirige) dans le cadre d'activités de conseil ou de recherche clinique avec : AstraZeneca, BMS, Grünenthal, Lilly, Pfizer. Enfin, MLM a été le président du comité d'organisation des recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques de la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur.

BIBLIOGRAPHIE

- Venkatachalam K, Montell C. TRP Channels. *Annu Rev Biochem* 2007 ; 76 : 387-41
- Owsianik G, Talavera K, Voets T et al. Permeation and selectivity of TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006 ; 68 : 685-717.
- Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003 ; 426 : 517-24
- Tominaga M. The role of TRP channels in thermosensation. In : TRP Ion channel function in sensory transduction and cellular signalling cascades. Liedtke WB, Hellers S, eds. Boca Raton (FL) : CRC Press, 2007 : Chapter 20.
- Papapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Disc* 2009 ; 8 : 55-68
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. The first cloning of a nociceptive TRP ion channel, TRPV1, and the demonstration that it is both the capsaicin receptor and a noxious heat detector. *Nature* 1997 ; 389 : 816-24
- Caterina MJ, Leffer A, Malmberg AB et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000 ; 288 : 306-13.
- Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000 ; 405 : 183-7.
- Tominaga M, Catarina MJ, Malmberg AB et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998 ; 21 : 531-43.
- Siemens J, Zhou S, Piskorowski R et al. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. *Nature* 2006 ; 444 : 208-12.
- Van Der Stelt M, Di Marzo V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. *Eur J Biochem* 2004 ; 271 : 1827-34.
- Ahern GP, Wang X, Miyares RL. Polyamines are potent ligands for the capsaicin receptor TRPV1. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 8991-5.
- Hwang SW, Cho H, Kwak J et al. Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 6155-60.
- Michael GJ, Priestley JV. Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 1844-54.
- Sanchez JF, Krause JE, Cortrigh DN. The distribution and regulation of vanilloid receptor VR1 and VR1 5' splice variant RNA expression in rat. *Neuroscience* 2001 ; 107 : 373-81.
- Immke DC, Gavva NR. The TRPV1 receptor and nociception. *Semin Cell Dev Biol* 2006 ; 17 : 582-91.
- Szallasi A, Cortright DN, Blum CA et al. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 357-72.
- Hong S, Wiley JW. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of the vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 618-27.
- Wong GY, Gavva NR. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesic: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev* 2009 ; 60 : 267-77.
- Novakova-Tousova K, Vyklicky L, Susankova K et al. Functional changes in the vanilloid receptor subtype 1 channel during and after acute desensitization. *Neuroscience* 2007 ; 149 : 144-54.
- Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999 ; 51 : 159-212.
- Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *Clin J Pain* 2008 ; 24 : 142-54.
- Hautkappe M, Roizen MF, Toledano A et al. Review of the effectiveness of capsaicin for painful cutaneous disorders and neural dysfunction. *Clin J Pain* 1998 ; 14 : 97-106.
- European Medicines Agency. CHMP assessment report for Qutenza®. Procedure N°EMA/H/C/000909. May 15, 2009. www.ema.europa.eu
- Haute Autorité de Santé. Avis de la transparence sur Qutenza®. 15 décembre 2010. www.has.fr
- Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001 ; 94 : 149-52.
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008 ; 136 : 380-7.
- Direction Générale de l'Offre de Soins. Enquête concernant l'année 2009 sur les structures de prise en charge de la douleur chronique. www.sante.gov
- Qutenza® (capsaicin) 8 % patch. Highlights of prescribing information. www.dailymed.nlm.nih.gov
- Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lanteri-Minet M. Les douleurs neuro-

► BIBLIOGRAPHIE

pathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleur Analg* 2010 ; 11 : 3-21.

31. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: revision 2010. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 1113-23.

32. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010 ; 85 (Suppl) : S3-S14.

33. Rolke R, Baron R, Maier C et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuroptahic pain (DFNS): standardized proto-

col and reference values. *Pain* 2006 ; 123 : 231-43.

34. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004 ; 108 : 248-57.

35. Amantini C, Mosca M, Nabissi M et al. Capsaicin-induced apoptosis of glioma cells is mediated by TRPV1 vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation. *J Neurochem* 2007 ; 102 : 977-90.

36. Athanasiou A, Clarke AB, Turner AE et al. Cannabinoid receptor agonists are mitochondrial inhibitors: a unified hypothesis of how cannabinoids modulate mitochondrial function and induce cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 ; 364 : 131-7.

37. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Qutenza Astellas Pharma SAS. Juin 2011. www.afssaps.fr

13^{es} RENCONTRES DE NEUROLOGIES

12-13-14 DÉCEMBRE 2011

PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS • PORTE MAILLOT



ATELIER "NEURO-OPHTALMOLOGIE"

Mercredi 14 décembre - de 9h30 à 12h00

Coordination : Laurent Laloum (Paris)

Les solutions pour y voir plus clair

Cette année, l'atelier de neuro-ophtalmologie sera consacré à des cas interactifs, complexes ou plus banals, avec toujours le même souci d'être didactique et de proposer des conduites réalistes également adaptées à la pratique de ville.

Cela pourra concerner des lésions de SEP sans SEP et des cas simples destinés à raviver les bons réflexes et à confirmer certains aphorismes clés, tels que :

- **Anisocorie** : les pupilles, c'est comme les spermatozoïdes, c'est celle qui bouge le moins qui est pathologique.
 - **Claude Bernard-Horner** : c'est de la pénombre que jaillit la lumière (nombre de CBH ne sont pas visibles en pleine lumière).
 - Un Claude Bernard-Horner douloureux est une dissection de la carotide.
 - **Un III extrinsèque et intrinsèque** est un III compressif. Et s'il est douloureux, c'est une rupture d'anévrisme.
 - Un **ptôsis** peut en cacher un autre (le premier geste à faire lors de l'examen d'un ptôsis est de soulever la paupière avec le doigt pour voir si l'autre paupière tombe alors).
 - Une **neuropathie optique toxique** qui s'aggrave après arrêt de l'intoxication est une maladie de Leber.
 - Il existe des **névrites optiques** indolores, des névrites optiques avec IRM normale, ou encore des névrites optiques qui ne récupèrent pas. Mais si une névrite optique indolore avec IRM normale ne récupère pas, alors c'est une erreur diagnostique.
- Et comme tous les ans, à la fin de cet atelier, votre vision des choses aura radicalement changé !

**Pour plus de renseignements sur les 13^{es} Rencontres de Neurologies,
rendez-vous sur www.neurologies.fr**

**Retrouvez le programme des 13^{es} Rencontres de Neurologies
assemblé à ce numéro**