

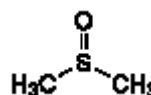
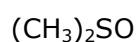
# ORDONNANCE SOUS LA LOUPE: USAGE TOPIQUE DE DMSO

*Les pharmaciens sont parfois amenés à réaliser des préparations topiques à base de DMSO. L'article ci-dessous vise à fournir un aperçu des indications, des concentrations utilisées et des effets indésirables du DMSO, ainsi qu'à donner quelques informations concernant la réalisation de préparations magistrales.*

## **1. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET PHARMACEUTIQUES:**

Le DMSO ou diméthylsulfoxyde est un solvant hautement polaire, tant pour les substances organiques qu'inorganiques. La *Pharmacopée Européenne* le définit de la manière suivante:

Le diméthylsulfoxyde est du sulfinylbisméthane:



Il s'agit d'un liquide incolore ou de cristaux incolores, hygroscopiques, miscibles à l'eau et à l'alcool.

## **2. INDICATIONS:**

Utilisations du DMSO:

- Comme *véhicule de transport*:
  - Crèmes et gels à 200-900 mg/g
  - Solutions à 500-950 mg/g

L'idoxuridine (agent antiviral actif contre le virus de l'Herpes Simplex types 1 ou 2 et contre le virus de l'Herpes Zoster), par exemple, est utilisé en combinaison avec du DMSO. L'idoxuridine est dissout dans le diméthylsulfoxyde qui pénètre dans la peau et conduit l'agent antiviral jusqu'aux couches les plus basses de l'épiderme où le virus se multiplie (cf. notice Virexen®).

Un autre exemple est celui d'une formule de gouttes otiques à base de lidocaïne, présente dans le *Neues Rezeptur Formularium* (DAC 2000/NRF,17. Ergänzung 2000).

- *Lors d'extravasation*: Le DMSO est utilisé en application locale en prévention de nécrose tissulaire lors de l'extravasation d'agents antinéoplasiques. Application de solutions à 1000 mg/g; également solutions à 900 mg/g en combinaison avec 100mg/g de dl- $\alpha$ -tocoférol.

▷ **Extravasation**: fuite d'une substance, en particulier d'un médicament, en dehors d'un vaisseau dans lequel elle est injectée. L'extravasation est une complication de l'injection intraveineuse d'un médicament anticancéreux. Beaucoup de ces produits sont caustiques et entraînent une inflammation sévère, voire une nécrose des tissus avec lesquels ils entrent en contact accidentellement.

- Lors de dystrophie post-traumatique : crèmes à 500 mg/g.

▷ **Dystrophie post-traumatique, dystrophie sympathique réflexe ou algodystrophie:** syndrome douloureux atteignant le plus souvent le pied, la main ou l'épaule. D'étiologie inconnue, il peut néanmoins être lié à différents facteurs tels que traumatisme local (fracture, chirurgie), affections cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques, etc. Il est caractérisée par des symptômes très variables, mais qui, classiquement, peuvent être classifiés en 3 stades :

- Stade I (phase chaude): douleur aggravée par le mouvement, troubles vasomoteurs pseudo-inflammatoires (rougeur, chaleur et œdème).
- Stade II (phase froide): douleur, ostéoporose, troubles trophiques (peau atrophiée, pâle et froide; anomalies des phanères: ongles friables, perte de poils ou hypertrichose).
- Stade III (phase de stabilisation): disparition totale ou partielle de la douleur, ankylose de l'articulation, rétractions tendineuses, ...

Rem : Malgré des preuves scientifiques très limitées, le DMSO a également été utilisé par voie topique dans certaines affections telles que: troubles cutanés (amyloïdose maculeuse) ou musculo-squelettiques, arthrite rhumatoïde, etc. Les preuves de son bénéfice dans ces indications sont très limitées. Pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, les études n'ont pas pu déterminer de façon adéquate l'efficacité du DMSO. Le DMSO aurait une action analgésique, mais il faut être conscient qu'il n'a pas de propriétés curatives et n'agit pas sur l'évolution de la maladie.

### **3. MODE D'ACTION:**

- Substance hautement polaire possédant des propriétés solvantes autant pour les substances organiques qu'inorganiques (largement utilisé comme solvant industriel).
- Facilite la pénétration topique de nombreux médicaments. Le DMSO provoquerait une dissolution des fibres de collagène et une modification de la perméabilité de la peau, avec pénétration plus rapide et plus profonde dans les tissus. Cette capacité de pénétration est proportionnelle à la concentration de DMSO utilisée.
- Propriétés analgésiques, probablement par diminution de la conduction au niveau des nerfs périphériques (bloque partiellement et de façon réversible les fibres nerveuses de type C).
- Les propriétés suivantes auraient aussi été rapportées: effet anti-inflammatoire (discuté), vasodilatation et activité bactériostatique faible.
- Le DMSO provoquerait une libération d'histamine à partir des mastocytes, ce qui expliquerait les effets secondaires de type éosinophilie et hypersensibilité associés à son utilisation.

### **4.SÉCURITÉ D'EMPLOI ET EFFETS SECONDAIRES:**

- Odeur d'ail présente dans l'haleine (halitose) et au niveau cutané et troubles du goût (liés à un goût d'ail dans la bouche). Ces effets secondaires se présentent fréquemment et sont attribués à la formation de diméthylsulfide (voir "Pharmacocinétique").

- Les troubles cutanés sont les effets secondaires les plus courants lors de l'application de DMSO. Ils se manifestent par: sensation de brûlure, prurit (par histamino-libération), érythème, apparition de vésicules, urticaire, dessèchement de la peau et dermatite. Ces effets sont d'autant plus importants que la concentration de DMSO utilisée est élevée et apparaissent généralement à des concentrations supérieures à 700 mg/g. Néanmoins, elle peuvent parfois se produire avec des concentrations aussi faibles que 100 mg/g. En outre, le DMSO peut être irritant après plusieurs applications. Un usage prolongé peut provoquer un dessèchement et un épaississement de la peau ainsi que l'apparition de squames.

*A côté des effets secondaires locaux, des effets systémiques peuvent se produire lors de l'utilisation de doses importantes de DMSO:*

- Troubles du système nerveux: somnolence, céphalées, sédation. De même, des cas de neuropathie périphérique ont déjà été signalés.
- Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhées, constipation, maux de ventre et anorexie.
- Troubles oculaires: dans différentes études menées sur animaux, des troubles de la vue (opacification de la lentille, résultant en une myopie) ont été rapportés lors de l'utilisation de fortes concentrations de DMSO ou pendant une période prolongée. Même si ces effets n'ont pas été observés chez l'homme, les patients sous traitement à long terme doivent faire l'objet d'un suivi ophtalmique. Lors d'une utilisation à court terme, l'utilisation de DMSO ne provoquerait pas de toxicité oculaire.
- Troubles sanguins: des effets secondaires hématologiques (éosinophilie) ont été observés lors de l'utilisation topique de DMSO. Lors d'une utilisation prolongée, le profil sanguin doit faire l'objet d'un suivi.
- Le DMSO pouvant provoquer une libération d'histamine, il peut être à l'origine de réactions d'hypersensibilité (urticaire ou même apparition de vésicules; rarement, réactions anaphylactiques).
- Troubles du système respiratoire: syndrome de type pseudo-grippal, aggravation des symptômes d'asthme bronchique, dyspnée, sécheresse nasale, gorge sèche ou douloureuse et toux.
- L'utilisation de DMSO comme base pour la pénétration de médicaments administrés par voie topique peut provoquer un renforcement des effets secondaires (augmentation de la toxicité) de ces médicaments. De même, il est déconseillé d'appliquer d'autres médicaments par voie topique sur une zone traitée par le DMSO.

## **5. CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI:**

- La prudence est recommandée en cas d'anamnèse de troubles sévères de la fonction hépatique, rénale ou d'anomalies ophtalmiques.
- Les risques associés à l'utilisation prolongée de DMSO ne sont pas clairement établis. Des contrôles ophtalmique et sanguin sont en tout cas recommandés lors d'un usage à long terme.
- Il faut veiller à ce que le DMSO utilisé soit bien de qualité pharmaceutique (destiné à un usage médical) et à usage humain. Les DMSO industriel et à usage vétérinaire ne possèdent pas le même degré de pureté. Les impuretés ou les contaminants éventuellement présents dans le DMSO pourraient facilement être absorbés à travers la peau, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables potentiellement graves.
- Eviter le contact avec les vêtements synthétiques (le DMSO dissout certains polymères synthétiques). Lors d'une utilisation locale, il est conseillé de porter du coton ou de la laine.

## **6. INTERACTIONS:**

- Les risques d'interactions médicamenteuses n'ont pas fait l'objet d'études. Les résultats d'essais menés sur animaux portent à croire que le DMSO utilisé par voie topique pourrait potentialiser l'action de nombreux médicaments.
- L'usage de DMSO pendant un traitement au sulindac (Clinoril®) peut provoquer une diminution de l'effet pharmacologique du sulindac. De plus, quelques cas de neuropathie périphérique (partiellement réversible) ont été rapportés lors de l'usage concomitant de ces deux médicaments pendant une période prolongée. Il est préférable d'utiliser un autre anti-inflammatoire non stéroïdien lors d'un traitement au DMSO.
- En cas de diabète: l'administration topique de DMSO semblerait potentialiser les effets de l'insuline. La prudence est donc requise dans ce cas. Un suivi plus attentif de la glycémie ainsi qu'une adaptation de la dose d'insuline peuvent s'avérer nécessaires.

## **7. UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT:**

- L'utilisation du DMSO pendant la grossesse n'a pas fait l'objet d'études contrôlées et son utilisation doit être évitée. Trop peu d'informations fiables quant à l'utilisation pendant cette période sont disponibles. Les essais sur animaux ont démontré une toxicité (tératogénicité).
- En raison de l'absence de données quant au passage du DMSO dans le lait maternel, l'utilisation de celui-ci est à éviter pendant l'allaitement.

## **8. PHARMACOCINÉTIQUE:**

Le DMSO pénètre rapidement la peau. Il est distribué facilement dans presque tous les tissus. Après absorption, le DMSO est en partie métabolisé en diméthylsulfone (par oxydation). Une moindre fraction est métabolisée (par réduction) en diméthylsulfide. Le DMSO et le diméthylsulfone sont principalement éliminés via les urines et, dans une moindre mesure, dans les fèces. Le diméthylsulfide est éliminé par l'air expiré et par la sueur. Il est responsable de l'odeur caractéristique d'ail de l'haleine et de la peau.

## **9. PRÉPARATION MAGISTRALE ET FORMES GALÉNIQUES:**

- Pour le traitement de la dystrophie sympathique réflexe, la forme pharmaceutique la plus adaptée semble être la crème. Celle-ci offre la meilleure tolérance et permet d'éviter un dessèchement de la peau trop important.
- L'utilisation d'autres bases telles qu'un gel au carbomère, au carboxyméthylcellulose ou à l'hydroxypropylcellulose semble moins appropriée. Ces formes galéniques sont moins bien tolérées (plus grande fréquence d'irritation cutanée) et provoquent un dessèchement de la peau.
- Si la peau est trop douloureuse pour permettre l'application d'une crème, une solution à 50% dans l'eau peut être appliquée à l'aide d'un spray (en fine couche). L'inconvénient de ce mode d'application est que le médicament est moins facilement dosable et que la peau environnante est exposée. Il est parfois conseillé, après avoir laissé agir 10 minutes, d'éliminer le restant de DMSO par tamponnement ou au moyen d'une douche.

**Formule de crème au DMSO 50% décrite dans le *Formularium Der Nederlandse Apothekers* pour le traitement de la dystrophie sympathique réflexe aiguë:**

*Diméthylsulfoxyde 50% in vaselinecétomacrogolcrème:*

Diméthylsulfoxyde .....	50	g
Carbomère 974P .....	1	g
Vaseline blanche .....	3	g
Crème vaseline-cétomacrogol FNA (1) .....	46	g

Mode opératoire: Disperser le carbomère dans la vaseline blanche. Ajouter le mélange carbomère-vaseline à la crème vaseline-cétomacrogol. Ajouter le DMSO à cette base par fractions, tout en mélangeant.

(1) Crème vaseline-cétomacrogol FNA:

Cire émulsifiante au cétomacrogol .....	15	g
Paraffine liquide.....	12,5	g
Propylèneglycol .....	10	g
Vaseline blanche.....	22,5	g
Aqua purificata .....	40	g

Mode opératoire: Chauffer, d'une part, la cire émulsifiante au cétomacrogol, la paraffine liquide et la vaseline blanche jusqu'à 70°C. D'autre part, mélanger le propylène glycol à l'eau purifiée et porter à 70°C. Ajouter la phase aqueuse à la phase huileuse et mélanger jusqu'à refroidissement. Compenser les pertes d'eau jusqu'au poids.

**Autre formule proposée par le professeur Kinget sur le site du *Laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie de la K.U.L.* (voir références ci-dessous):**

DMSO.....	50	g
Carbopol .....	1	g
Vaseline.....	3	g
Onguent émulsifiant non ionique FN V (2) ..	46	g

(2) Onguent émulsifiant non ionique FN V:

Polysorbate 80.....	7	g
Sorbitol .....	15	g
Alcool cétylique.....	17	g
Vaseline.....	25	g
Eau .....	ad 100	g

Conseils d'utilisation: appliquer sur une peau propre et bien sèche (une réaction avec production de chaleur peut se produire lors de l'application sur peau humide). Eviter le contact avec les vêtements synthétiques et avec les matières plastiques.

- Préparation à usage otique: comme excipient dans les « gouttes otiques à la lidocaïne 10% » du *Neues Rezeptur Formularium* (DAC 2000/NRF,17. Ergänzung 2000).

## **10. AUTRES UTILISATIONS DU DMSO:**

- Comme solvant industriel.
- En instillation vésicale pour le traitement symptomatique de la cystite interstitielle.
- Pour la cryoconservation de certains tissus utilisés à des fins de transplantation.

## **11. CONCLUSION:**

- L'utilisation topique de DMSO est réservée au traitement de certaines pathologies bien définies pour lesquelles d'autres alternatives thérapeutiques sont restées sans succès (ex. prévention de nécroses tissulaires lors d'extravasation et dystrophie sympathique réflexe). Son utilisation n'est pas étendue à d'autres désordres musculo-squelettiques pour lesquels des preuves d'efficacité font défaut et la balance bénéfiques/risques pourrait être défavorable.
- L'automédication ne peut pas être envisagée. En effet, trop de questions restent en suspens quant à la sécurité d'emploi et aux effets indésirables lors d'une utilisation prolongée. Les essais cliniques rigoureux et les bases pharmacologiques solides font défaut. De plus, les risques d'interactions médicamenteuses n'ont pas été évalués.
- Les effets secondaires peuvent parfois être sérieux.
- Il faut s'assurer que le DMSO utilisé soit bien de qualité pharmaceutique.

## **12. RÉFÉRENCES:**

- Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, (Edition expires [06/04])
- Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [06/04])
- Informatorium Medicamentorum, WINAp, KNMP, 2005
- Formularium der Nederlandse Apothekers, WINAp, Eerste druk 1997
- Pharmacopée Européenne 4
- DAC 1998/Neues Rezeptur Formularium 15
- Het dilemma van dimethylsulfoxide-behandeling bij posttraumatische dystrofie" Pharm Weekbl 1994;129(3):81-82
- Monografie DMSO (Dimethylsulfoxide), Natural Medicines Comprehensive Database, 10/2004, [www.naturaldatabase.com](http://www.naturaldatabase.com)
- «What is the evidence for the safety and efficacy of Dimethyl sulfoxide and methylsulfonylmethane in pain relief? » Pharm Journal 2002;269(7223):685-687
- «Dimethylsulfoxide(DMSO) 50% bij acute reflexdystrofie» Gebu Prikbord 1994;28:nr 7
- Notice du Virexen®
- Site du Laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie de la KULeuven: <http://www.farm.kuleuven.ac.be/pharbio/vrboxs.htm> Consulté le 25/03/2005.

*Claire Huyghebaert*  
Centre d'Information Pharmaceutique  
e-mail : [docugroup@mail.apb.be](mailto:docugroup@mail.apb.be)  
Date de rédaction: avril 2005