

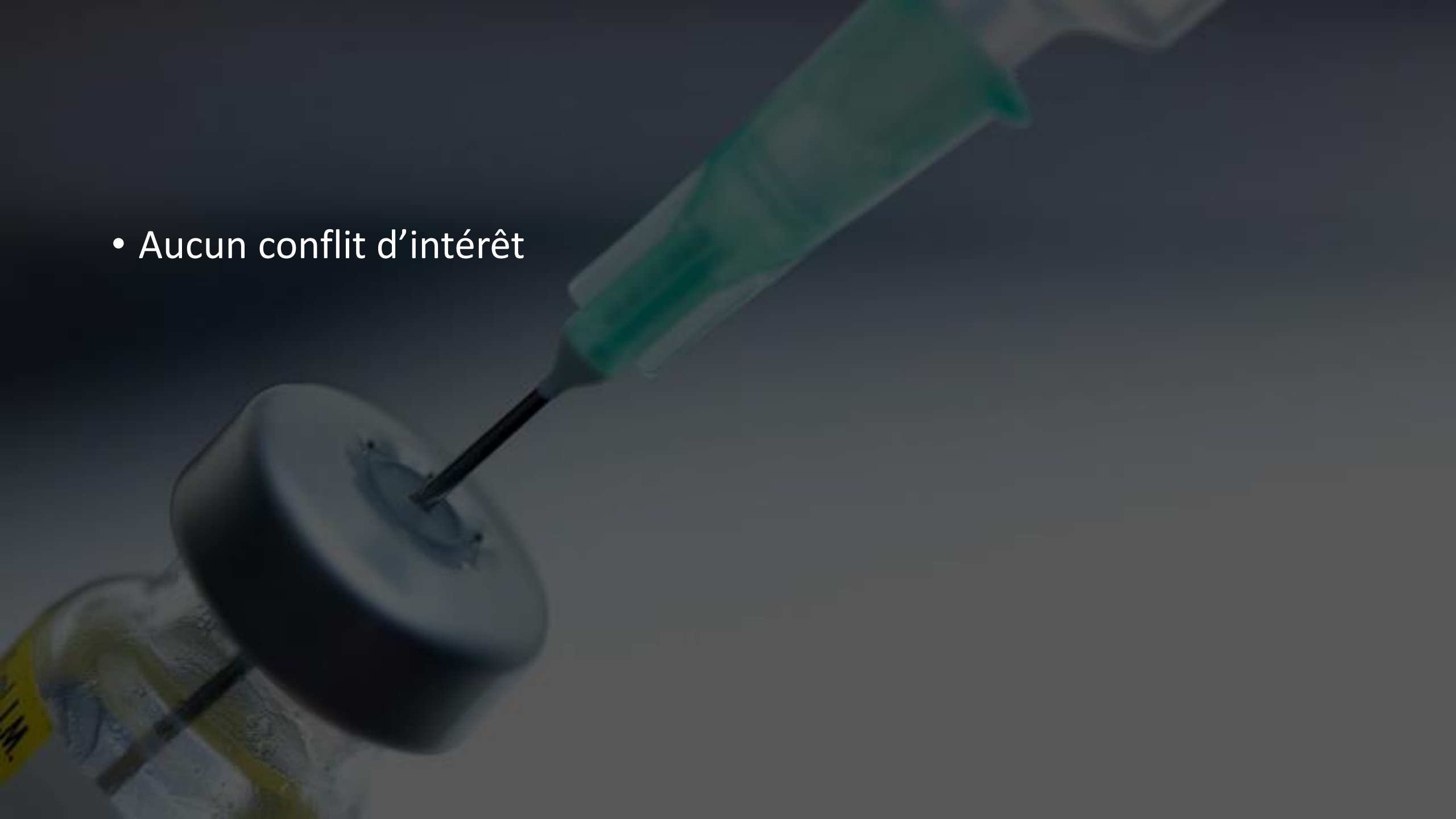
# L'infiltration de ketorolac dans les conditions musculosquelettiques, efficace?

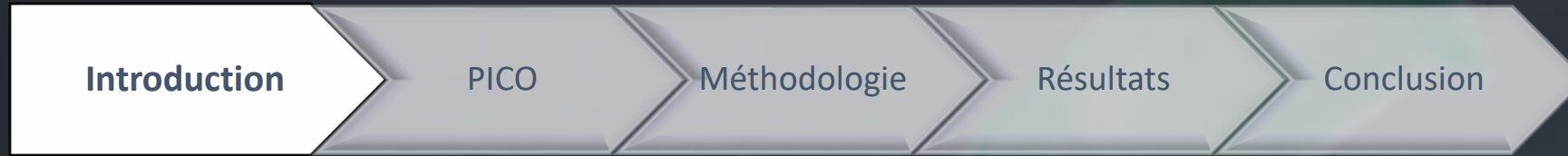
Andrée-Anne Lamarre

R1 en médecine familiale – GMF-U du Sud de Lanaudière

1<sup>er</sup> juin 2018

- Aucun conflit d'intérêt





- Infiltration de corticostéroïdes fréquemment utilisée
- Effets secondaires
  - Risque de rupture tendineuse et de fascia
  - Atrophie de la graisse sous-cutanée
  - Dépigmentation de la peau
  - Dommage au niveau du cartilage
  - Hyperglycémie
- Fréquence et nombre d'utilisations limités
- Effet anti-inflammatoire



Introduction

PICO

Méthodologie

Résultats

Conclusion

- Ketorolac de plus en plus utilisé, voie IV, PO, puis intra-articulaire
  - Supérieur en comparaison à la morphine et la bupivacaïne en post-op de ménisectomie par arthroscopie (Calmet et coll, 2004)
- Effets secondaires
  - Pas d'étude sur le ketorolac intra-articulaire
  - Pas d'augmentation significative du risque de saignement G-I et du risque d'IRA si utilisé  $\leq 5$  jours de suite (IV / PO / IM)



Introduction

PICO

Méthodologie

Résultats

Conclusion

- Sécuritaire au niveau de l'espace intra-articulaire ainsi que des tendons
  - Pas de différence p/r au salin sur cartilage et LCA après infiltration du genou chez le rat (Riggin et coll, 2014)
  - Augmentation de la viabilité cellulaire a/n tendon et cartilage humains après exposition à plasma riche en plaquette + ketorolac (Beitzel et coll, 2013)
  - Pas de différence a/n tendon après infiltration du genou, tendon patellaire et d'Achille chez le lapin (Shapiro et coll, 2007)
  - Modifications légères histopathologiques après infiltration a/n genou chez le lapin (Dogan et coll, 2004)

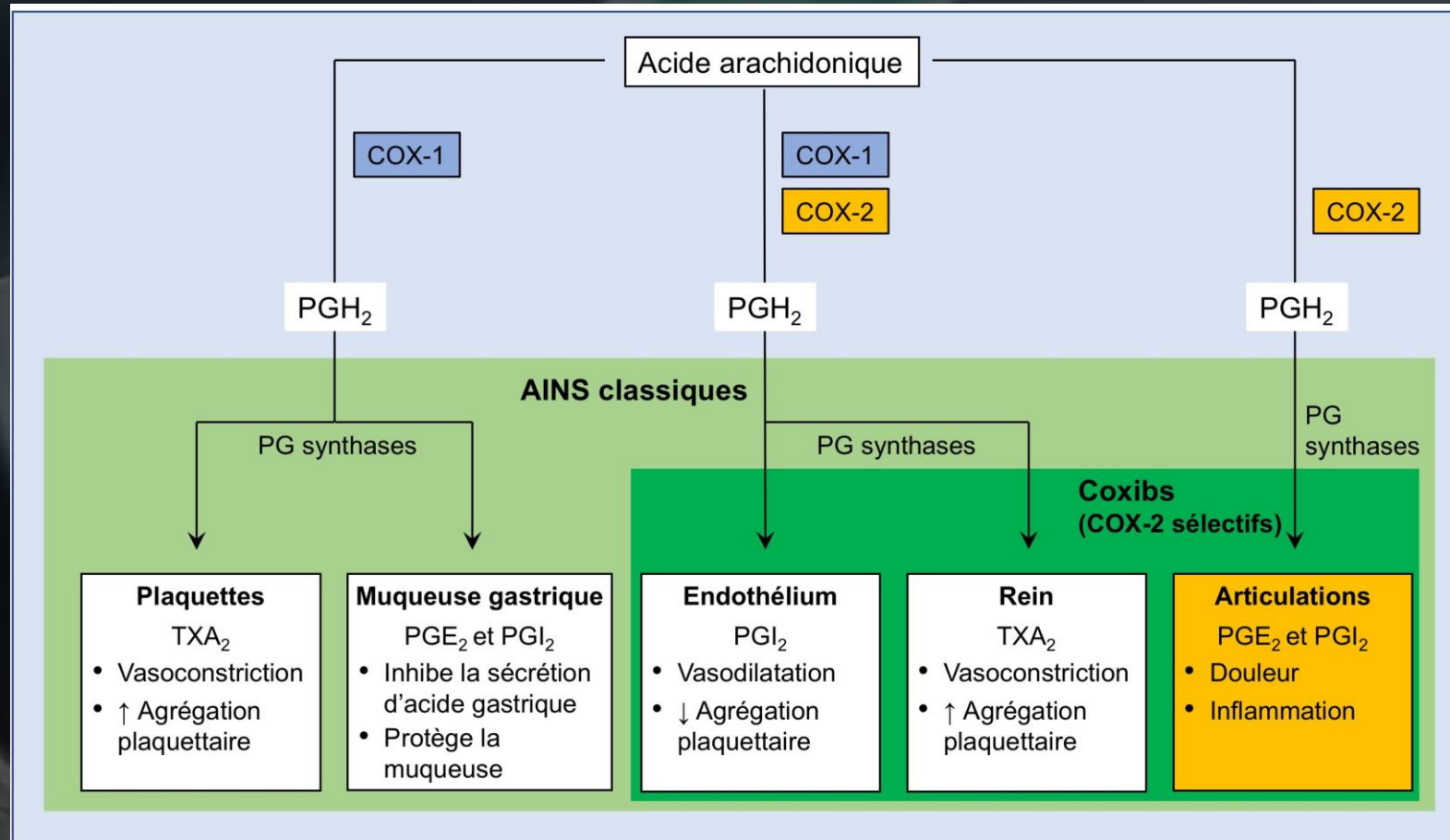
Introduction

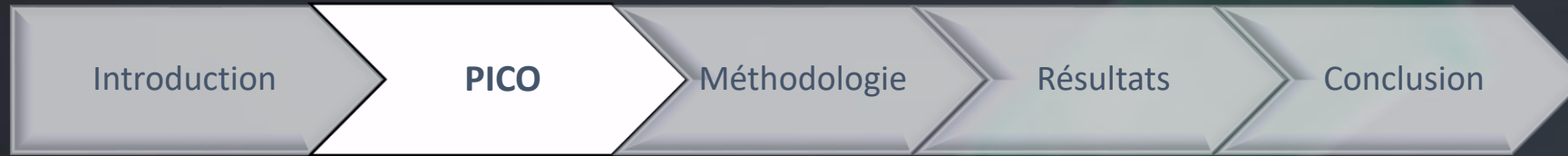
PICO

Méthodologie

Résultats

Conclusion





Chez des patients atteints de diverses pathologies musculosquelettiques, est-ce que l'infiltration de ketorolac, en comparaison à celle de corticostéroïdes, est efficace? De plus, est-ce que cette pratique est sécuritaire?

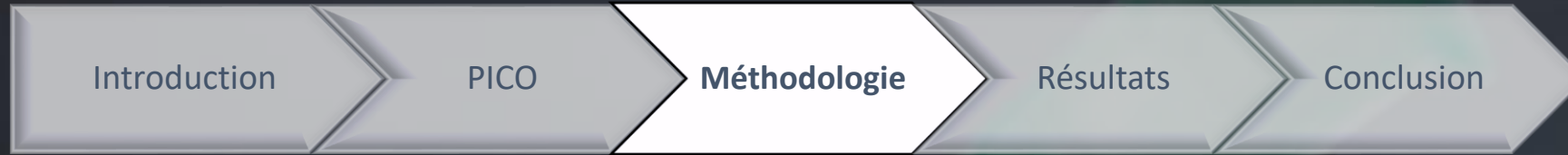
P: Patients atteints de diverses pathologies musculosquelettiques

I: Infiltration de ketorolac

C: Infiltration de corticostéroïdes

O: Efficacité et sécurité





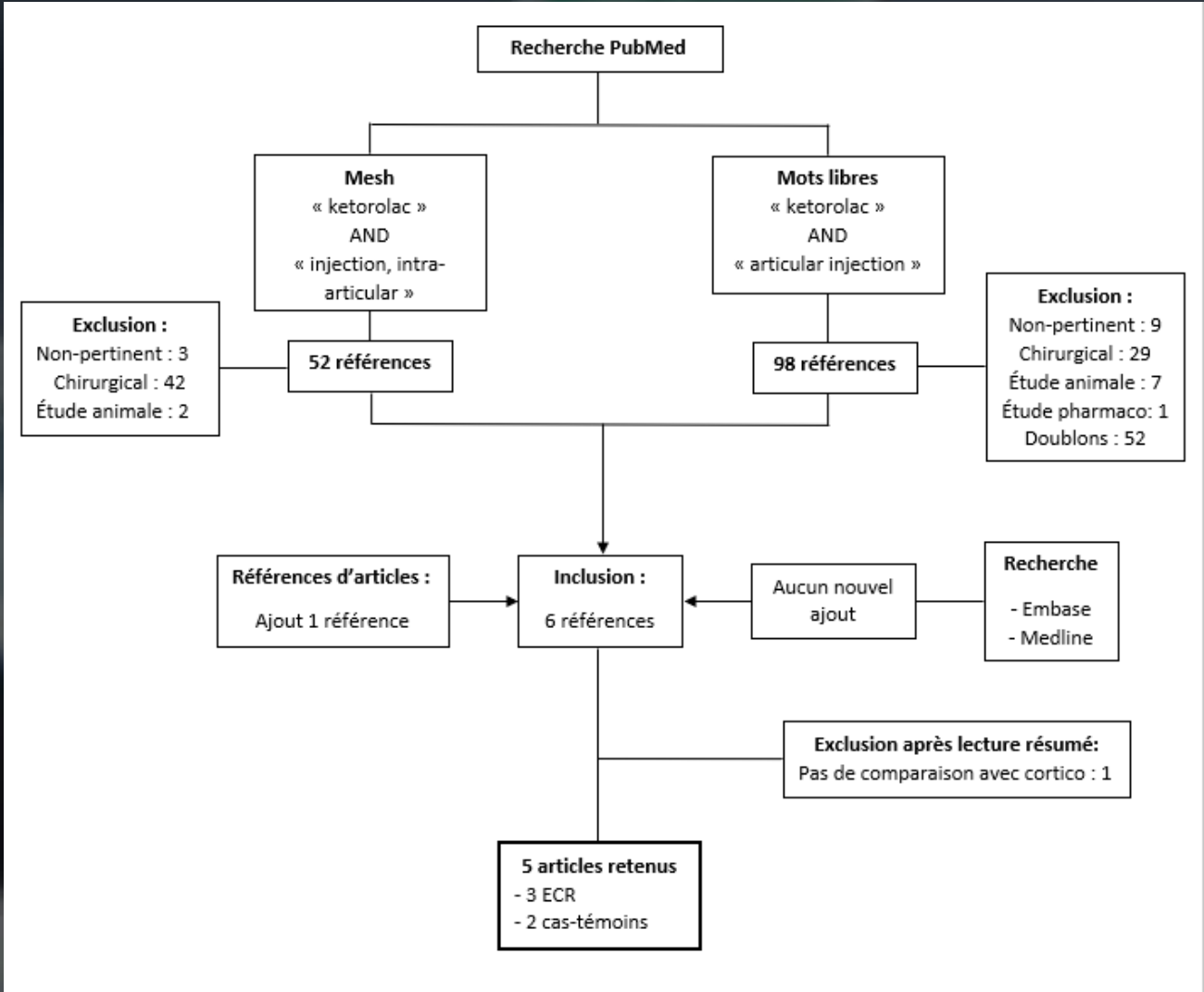
- Critères d'inclusion

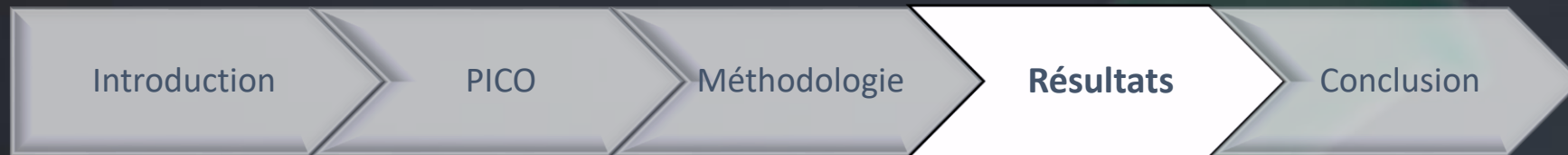
- Toute pathologie musculosquelettique
- Clientèle de tout âge
- Infiltration de ketorolac
- Groupe contrôle d'infiltration de corticostéroïdes
- Études en français ou anglais

- Critères d'exclusion

- Manipulation chirurgicale
- Étude animale







- 3 essais cliniques randomisés

# Economic Impact of Ketorolac vs Corticosteroid Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Prospective Study

Jaime L. Bellamy, DO, MS<sup>a</sup>, Brandon J. Goff, DO<sup>b</sup>, Siraj A. Sayeed, MD, MEng<sup>c,\*</sup>

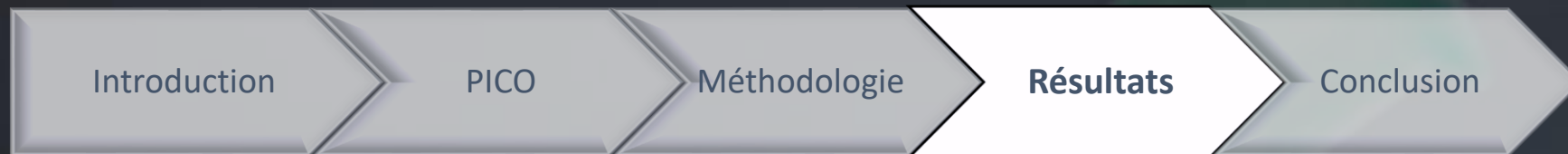
<sup>a</sup> Department of Orthopaedics and Rehabilitation, San Antonio Military Medical Center, Fort Sam Houston, Texas

<sup>b</sup> Department of Pain Management, San Antonio Military Medical Center, Fort Sam Houston, Texas

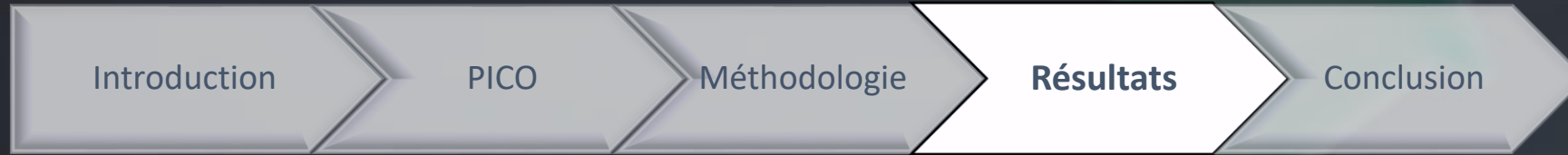
<sup>c</sup> South Texas Bone and Joint Institute, San Antonio, Texas

The Journal of Arthroplasty, 2016

Population	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Intervention Comparaison	Taille de l'échantillon	Puissance	Issue primaire	Issues secondaires
Texas <b>Gonarthrose</b>	≥ 18 ans Dx de gonarthrose (dlr à la MEC + évidence rx, Kellgren-Lawrence)	Arthropathie inflammatoire ou neuropathique Atteinte lig. coll. ou croisé Infection actuelle Infiltration récente (< 3 mois) a/n genou Grossesse ou allaitement Allergie Anticoagulant Incapacité de prendre décisions,- comprendre/lire anglais	I: <b>30 mg ketorolac thromethamine</b> + 8 cc de bupivacaïne hydrochloride 0,5% sans épi  C: <b>80 mg triamcinolone acetonide</b> + 8 cc de bupivacaïne hydrochloride 0,5% sans épi  Double aveugle Supérolatéral du genou, sous écho	39 patients dont 40 genoux - 17 groupe ketorolac - 23 groupe contrôle	80% (32 patients) pour différence de 1,6 sur échelle visuelle analogue p < 0,05	- Douleur sur échelle visuelle analogue - Score de WOMAC - Knee Society Score - Tegner/Lysholm Knee Scoring Scale - Short-Form 36 - University California Los Angeles activity score	Coût



- Amélioration significative de la douleur dans les deux groupes au suivi de 2 et 6 semaines et à celui de 3 mois et de 6 mois ( $p < 0,003$ )
  - Aucune différence entre les deux groupes ( $p = 0,98$ )
- Amélioration des scores pour les deux groupes sur l'échelle de WOMAC à 2 semaines ( $p < 0,003$ )
  - Meilleur score pour le groupe contrôle au suivi final (24 sem)
- Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour les autres échelles ( $p > 0,05$ )
- Coût injection de triamcinolone 12,28\$ vs 2,01\$ pour injection de ketorolac
  - = 12 601,29\$ en 3 ans



- **Points forts**

- Double aveugle
- Critères d'inclusion/exclusion adéquats
- Puissance adéquate (même si petit échantillon)
- Point de vue économique
- Utilisation de l'échographie confirme l'emplacement

- **Points faibles**

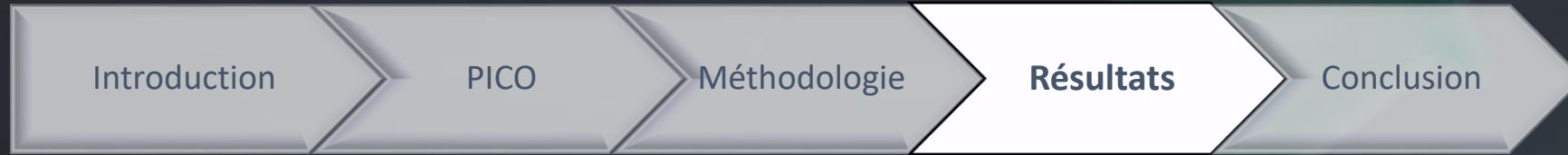
- Utilisation de l'infiltration sous échographie diminue la validité externe
- Aucun tableau de données, manque de valeurs dans les résultats

## Comparison of Subacromial Ketorolac Injection versus Corticosteroid Injection in the Treatment of Shoulder Impingement Syndrome

Parisa Taheri<sup>1</sup>, Farnaz Dehghan<sup>1</sup>, Sahar Mousavi<sup>1</sup>, Reza Solouki<sup>2</sup>

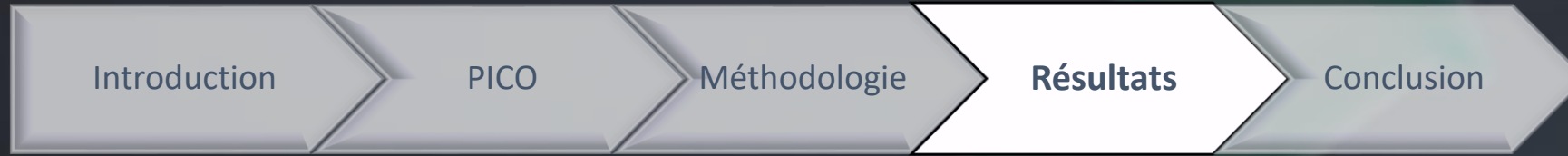
Journal of Research in Pharmacy Practice, 2017

Population	Critères inclusion	Critères d'exclusion	Intervention Comparaison	Taille de l'échantillon	Puissance	Issue primaire	Issues secondaires
Iran <b>Syndrome d'accrochage de l'épaule</b>	<p>≥ 18 ans</p> <p>Douleur à l'épaule lors abduction active et ou/passive</p> <p>Dx de bursite sous-acromiale (dlr palpation de l'acromion, Neer ou Hawkins + ou douleur RI de l'épaule)</p> <p>IRM: bursite sous-acromiale ou tendinite coiffe rotateurs</p>	<p>Autre pathologie causant douleur à l'épaule (arthrose G-H ou acromio-claviculaire, capsulite rétractile, fx, rupture majeure de la coiffe)</p> <p>Infiltration &lt; 2 mois</p> <p>Prise d'AINS ou cortico régulière</p> <p>C-I aux AINS ou cortico</p> <p>ATCD d'ulcères ou de troubles de saignement</p> <p>Infection locale</p> <p>Grossesse ou allaitement</p> <p>Impossibilité de faire suivi</p>	<p>I: <b>60 mg de ketorolac</b> + 1 ml de lidocaïne 2%</p> <p>C: <b>40 mg de methylprednisolone</b> + 1 ml de lidocaïne 2%</p> <p>Double aveugle</p>	40 patients	<p>Puissance?</p> <p>P = 0,05</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur sur l'échelle visuelle analogue</li> <li>- Évaluation fonctionnelle (score de Constant)</li> </ul>	- Effets secondaires



- Amélioration significative de la douleur et de la fonction dans les deux groupes ( $p < 0,001$ )
  - Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes
- Aucune complication dans les deux groupes





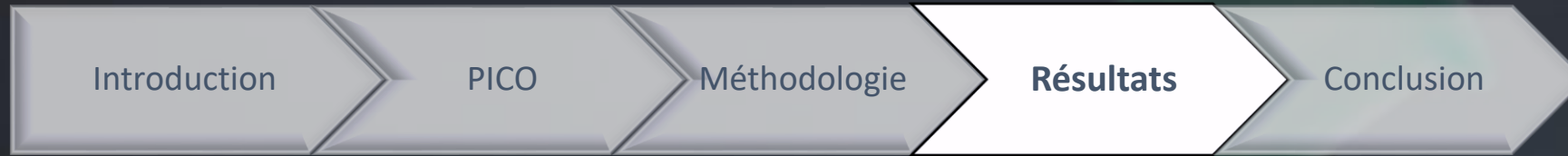
- Points forts
  - Double aveugle
- Points faibles
  - Aucune mention de la puissance, donc pas de différence statistiquement significative en raison du manque de puissance?
  - Utilisation de l'IRM dans les critères d'inclusion

**A double-blind randomized controlled trial comparing the effects of subacromial injection with corticosteroid versus NSAID in patients with shoulder impingement syndrome**

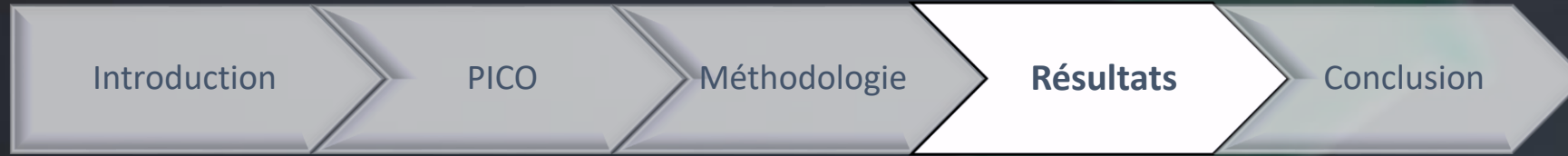
Kyong Su Min, MD<sup>a,\*</sup>, Patrick St. Pierre, MD<sup>b</sup>, Paul M. Ryan, MD<sup>a</sup>,  
Bryant G. Marchant, MD<sup>a</sup>, Christopher J. Wilson, MD<sup>c</sup>, Edward D. Arrington, MD<sup>a</sup>

Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 2012

Population	Critères inclusion	Critères d'exclusion	Intervention Comparaison	Taille de l'échantillon	Puissance	Issue primaire	Issues secondaires
États-Unis <b>Syndrome d'accrochage de l'épaule</b>	Douleur à l'épaule lors de l'abduction passive et/ou active dans l'arc douloureux Dx de bursite sous-acromiale (douleur à la palpation acromion, Neer ou Hawkins + ou dlr en RI)	< 18 ans Sx < 1 mois Infiltration < 3 mois Anomalie de l'acromion ou autre pathologie au rx (ex: arthrose) Rupture de la coiffe à l'IRM ou à l'histoire Condition inflam. systémique Accident de travail Chx ant à l'épaule Infection locale Capsulite rétractile ATCD d'ulcère G-I ou troubles hémat Instabilité à l'épaule	I: <b>60 mg de ketorolac</b> + 6 cc de lidocaïne 1% avec épinéphrine  C: <b>40 mg de triamcinolone</b> + 6 cc de lidocaïne  Double aveugle	48 patients, mais seulement 17 analysés dans groupe ketorolac et 15 dans groupe contrôle  (perte au suivi, expiration du consentement, déchirure coiffe des rotateurs à l'IRM)	80% (13 patients nécessaires dans chaque groupe) pour détecter différence de 8 points dans ULCA p < 0,05	- Fonction de l'épaule (UCLA shoulder rating scale)	- Douleur évaluée par échelle visuelle analogue - Mesures d'amplitude de l'épaule - Effets secondaires



- Amélioration significative du fonctionnement sur l'échelle UCLA dans les deux groupes
  - Amélioration significativement plus importante dans le groupe ketorolac pour force en flexion avant ( $p = 0,04$ ) et satisfaction du patient ( $p = 0,03$ )
- Amélioration de la douleur dans les deux groupes, sans différence entre les groupes
- Amélioration statistiquement significative de l'abduction passive dans le groupe ketorolac ( $p = 0,03$ )
- 1 complication groupe contrôle: réaction vagale

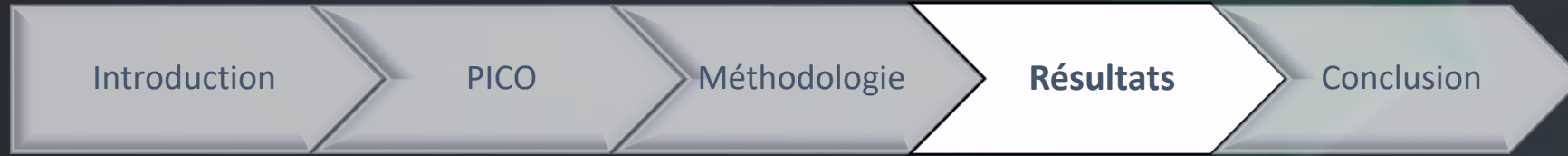


- **Points forts**

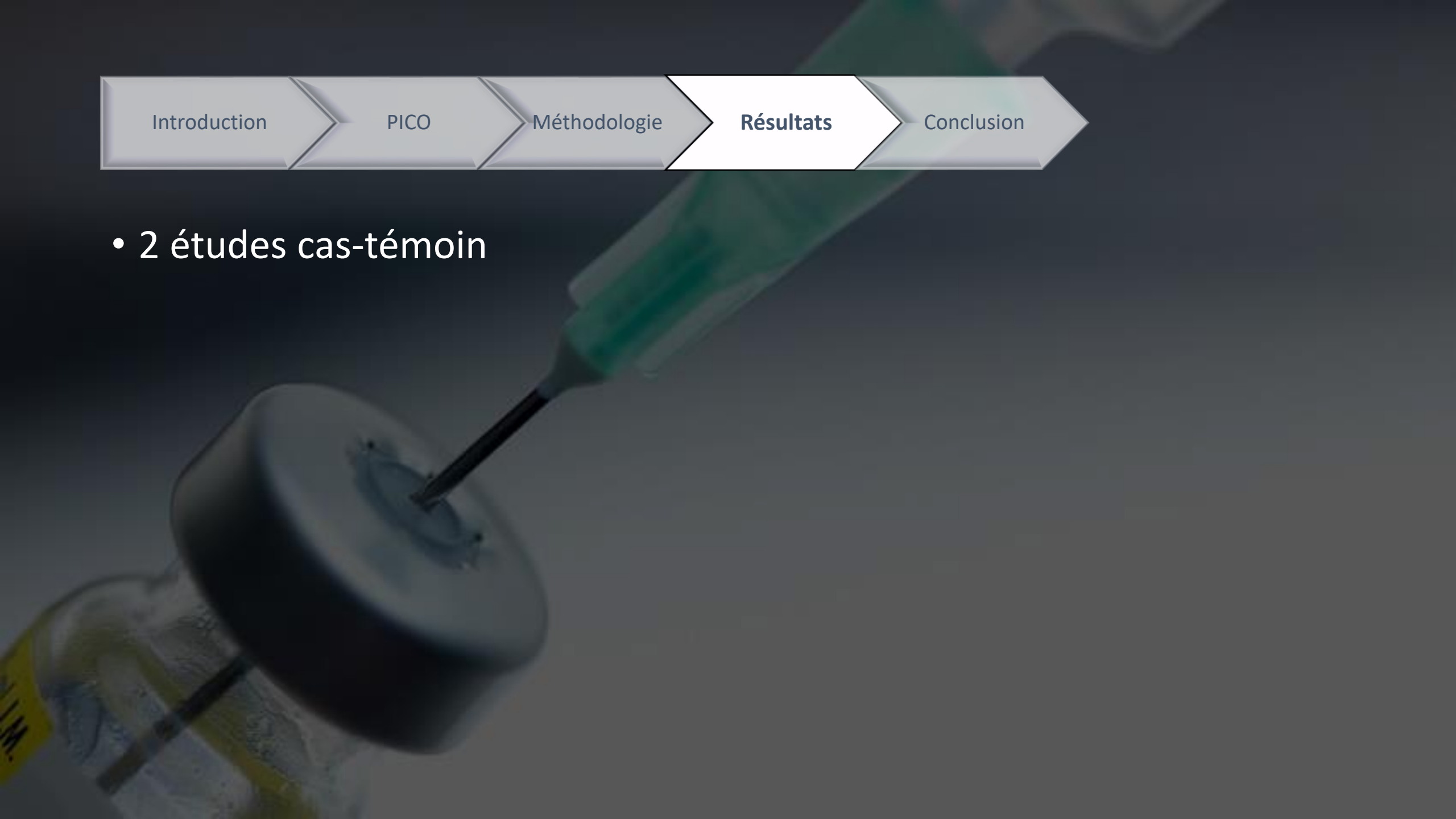
- ECR avec double aveugle
- Puissance adéquate

- **Points faibles**

- Plusieurs pertes au suivi
- Utilisation IRM dans les critères d'inclusion
- Court suivi (4 semaines)



- 2 études cas-témoin



# Effects of Ultrasound-guided intra-articular ketorolac injection with capsular distension

Jae Ki Ahn<sup>a</sup>, Jongwoo Kim<sup>b</sup>, Sang Jae Lee<sup>a</sup>, Yongbum Park<sup>a,\*</sup>, Byung Woo Bae<sup>c</sup> and Woo Yong Lee<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

<sup>b</sup>Department of Family Medicine, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, Seoul, South Korea

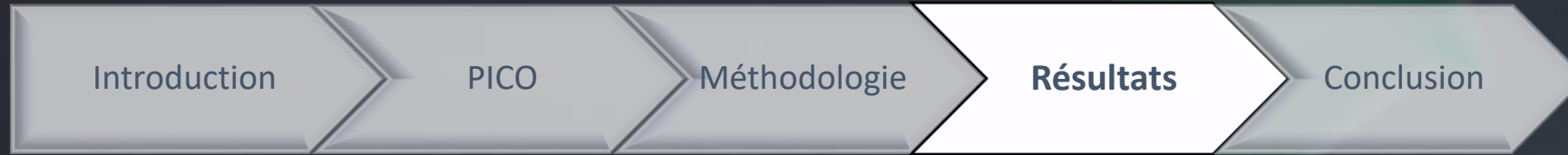
<sup>c</sup>Institute of Rehabilitation Medicine, SRC Rehabilitation Hospital Gwangju, Gyeonggi-do, South Korea

<sup>d</sup>Department of Anesthesiology, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, Seoul, South Korea

Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation, 2015

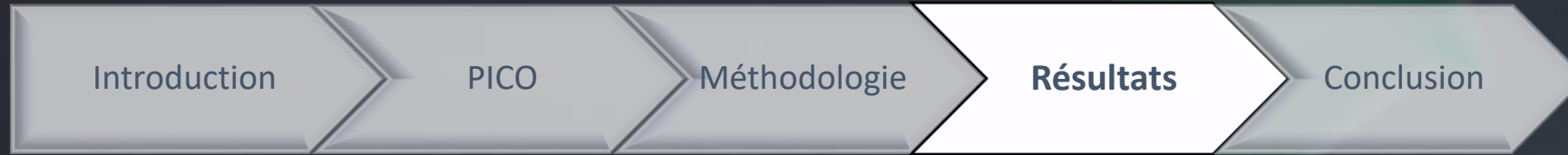
- De janvier 2009 à décembre 2012, en **Corée du Sud**
- Patients avec **capsulite rétractile de l'épaule**
- Inclusion: sx 3-9 mois, réduction d'amplitude passive d'au moins 30 degrés dans au moins 2 des mouvements suivants: flexion avant, abduction, RE
- Exclusion: rupture complète ou importante de la coiffe des rotateurs à l'échographie ou arthrose G-H significative au rx de l'épaule, maladie inflammatoire systémique, trauma à l'épaule, maladie neurologique
- I (57): **30 mg de ketorolac** + distension capsulaire 19 ml de lidocaïne 0,5%
- C (64): **40 mg de triamcinolone** + 4 ml de lidocaïne 0,5%





- Issues primaires:
  - Soulagement de la douleur évaluée par échelle visuelle analogue (> 50%)
  - Fonctionnement (Shoulder Pain and Disability Index, SPADI) (> 20 points)
  - Mobilité passive
- Issues secondaires:
  - Effets secondaires
- Amélioration significative de la douleur, du fonctionnement et de la mobilité dans les deux groupes
  - Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes sauf pour l'amélioration de la rotation externe et de l'abduction qui était meilleure dans le groupe ketorolac ( $p < 0,05$ )
- 2 patients avec synovite 2<sup>nd</sup> à corticostéroïdes, 2 cas d'étourdissement avec faiblesse musculaire dans groupe ketorolac





- **Points forts**

- Critères d'inclusion et d'exclusion adéquats
- Utilisation de l'échographie

- **Points faibles**

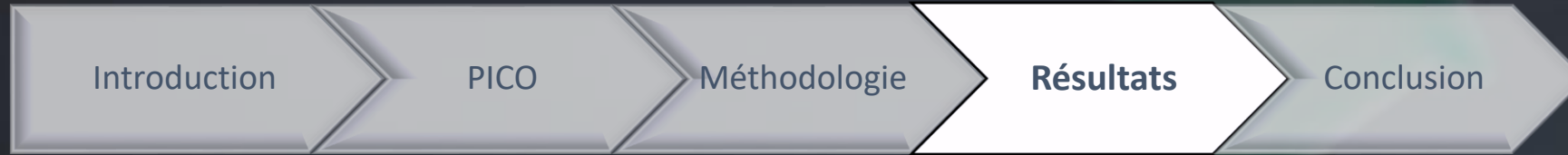
- Intervention très différente entre les deux groupes (effet de la distension?)
- Méthodologie rapportée de façon inadéquate (quel établissement?, comment l'intervention était-elle choisie?)
- Étude cas-témoin, rétrospective
- Aucune mention de la puissance
- Utilisation de l'échographie

**Ultrasound guided intra-articular ketorolac versus corticosteroid injection in osteoarthritis of the hip: a retrospective comparative study**

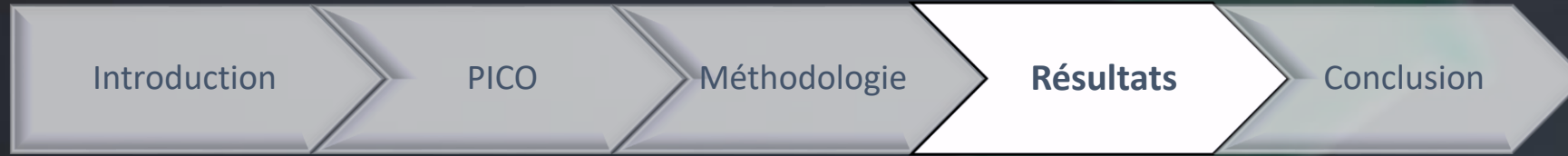
Ki Deok Park<sup>1</sup> • Tai Kon Kim<sup>2</sup> • Byung Woo Bae<sup>3</sup> • JaeKi Ahn<sup>4</sup> • Woo Yong Lee<sup>5</sup> • Yongbum Park<sup>4,6</sup>

Skeletal Radiology, 2015

- **Corée du Sud**
- Patients avec **coxarthrose**, ayant reçu infiltration de ketorolac ou de corticostéroïdes à leur choix, entre janvier 2011 et décembre 2013
- Inclusion: coxarthrose de grade II ou III (Kellgren-Lawrence), douleur  $\times \geq 3$  mois,  $\geq 40$  ans, échec au traitement conservateur (AINS, analgésique et physiothérapie  $\times \geq 4$  sem)
- Exclusion: comorbidités importantes (maladie rhumatologique, inflammatoire, auto-immune), trauma à la hanche, maladie neurologique, incapacité de s'exprimer par soi-même
- I (48): **30 mg de ketorolac** + 14 ml lidocaïne 0,5%
- C (50): **40 mg de triamcinolone** + 14 ml lidocaïne 0,5%



- **Issues primaires:**
  - Douleur sur l'échelle verbale numérique ( > 50%)
  - Fonctionnement (Harris Hip score) (> 20 points)
- **Issues secondaires:**
  - Effets secondaires
  - Prédicteurs de réussite
- **Amélioration significative dans les deux groupes pour la douleur et le fonctionnement**
  - Aucune différence entre les deux groupes
- **Aucun facteur indépendant prédicteur de succès**
- **4 patients avec effets locaux dans groupe ketorolac (sensation légère et transitoire de douleur et de lourdeur)**

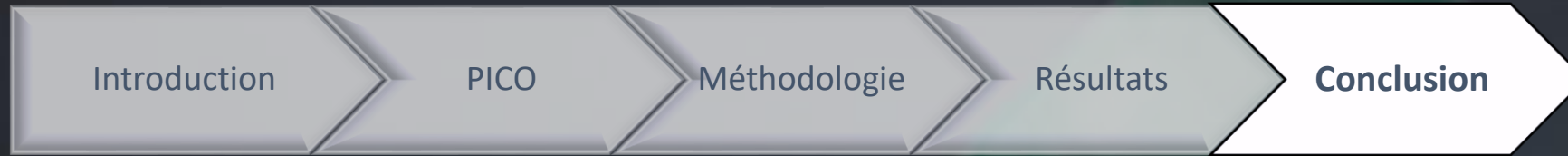


- **Points forts**

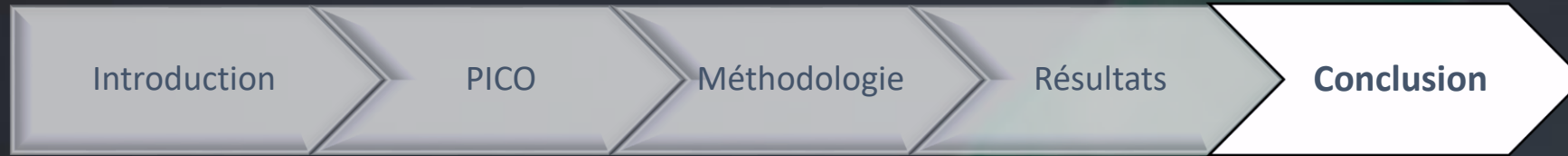
- Inclusion des patients après tentative de tx conservateur
- Utilisation de l'échographie

- **Points faibles**

- Étude cas-témoin, rétrospective
- Critères d'inclusion très restreints: élimination des patients avec coxarthrose sévère
- Puissance non mentionnée
- Utilisation de l'échographie

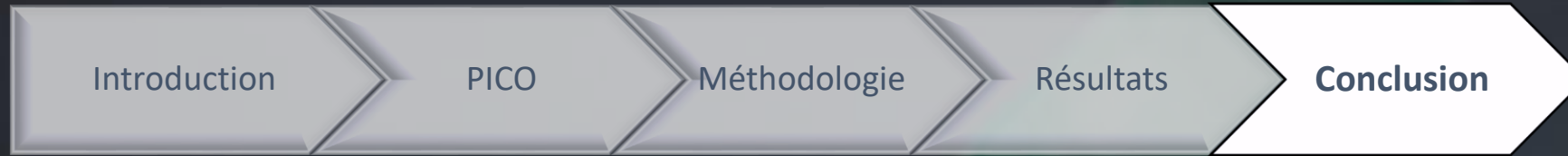


- Très peu de littérature sur le sujet, études en cours
- Surtout des études chirurgicales
- L'infiltration de ketorolac semble être non inférieure aux corticostéroïdes du moins pour gonarthrose, coxarthrose ainsi que syndrome d'accrochage sous-acromial.
- Pas beaucoup d'effets secondaires
- Intéressant d'un point de vue financier, surtout à grande échelle
  - Toradol © (ketorolac) 30 mg: 0,83\$ \*
  - Depo-Medrol © 40 mg: 3,40\$
  - Kenalog © 40 mg: 5,03\$
- Facilement applicable en bureau



- Une étude récente sur la chondrotoxicité in vitro du ketorolac
  - Abrams et coll, décembre 2017
  - Démontre une augmentation de la mort cellulaire en comparaison avec du salin
  - Première étude avec ces conclusions, étude en laboratoire





- Nécessité d'avoir d'autres études plus complètes avant de recommander son utilisation
  - Inclusion des patients avec facteurs de risque de saignement (ATCD d'ulcère G-I, trouble de coagulation)
  - Mesure des effets secondaires potentiels: IRA – saignement
  - Puissance adéquate
  - Infiltrations répétées
  - Doses adéquates?
- Intéressant comme projet de recherche futur



# Questions?



# Merci



- Dr Daniel Cousineau
- Dr Hugues De Lachevrotière
- Mme Valérie Levert, pharmacienne CHPLG
- Mme Nancy Gadoury, bibliothécaire CISSS de Lanaudière

# Références

- Abrams GD, Chang W, Dragoo JL. In Vitro Chondrotoxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Opioid Medications. *Am J Sports Med.* 2017 Dec;45(14):3345-3350
- Ahn JK, Kim J, Lee SJ, Park Y, Bae B, Lee W. Effects of Ultrasound-guided intra-articular ketorolac injection with capsular distension. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015;28(3):497-503
- Bellamy JL, Goff BJ, Sayeed SA. Economic impact of ketorolac vs corticosteroid intra-articular knee injections for osteoarthritis: a randomized, double-blind, prospective study, *The Journal of Arthroplasty*, 2016 Sep; 31 (9 Suppl):293-297
- Beitzel K, McCarthy MB, Cote MP, Apostolakos J, Russell RP, Bradley J, ElAttrache NS, Romeo AA, Arciero RA, Mazzocca AD. The effect of ketorolac tromethamine, methylprednisolone, and platelet-rich plasma on human chondrocyte and tenocyte viability. *Arthroscopy.* 2013 Jul;29(7):1164-74
- Calmet J, Esteve C, Boada S, Giné J. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2004, 12: 552-555

# Références

- Dogan N, Erdem AF, Gundogdu, Kursad H, Kizilkaya M. The effects of ketorolac and morphine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2004, 82: 502-505, 2004
- MacDonald K, Sanmartin C, Langlois K, Marshall DA. Apparition des symptômes, diagnostic et gestion de l'arthrose, *Statistique Canada*, 2009
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, Ward RJ. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1967-1975
- Min KS, St Pierre P, Ryan PM, Marchant BG, Wilson CJ, Arrington ED. A double-blind randomized controlled trial comparing the effects of subacromial injection with corticosteroid versus NSAID in patients with shoulder impingement syndrome. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 May;22(5):595-601
- Nichols AW. Complications associated with the use of corticosteroids in the treatment of athletic injuries, *Clin J Sport Med*. 2005 Sep;15(5):370-5

# Références

- Park KD, Kim TK, Bae BW, Ahn J, Lee WY, Park Y. Ultrasound guided intra-articular ketorolac versus corticosteroid injection in osteoarthritis of the hip: a retrospective comparative study. *Skeletal Radiol.* 2015 Sep;44(9):1333-40
- Shapiro PS, Rohde RS, Froimson MI, Lash RH, Postak P, Greenwald AS. The effect of local corticosteroid of ketorolac exposure on histologic and biomechanical properties of rabbit tendon and cartilage, *HAND*, 2007, 2:165-172
- Riggin CN, Tucker JJ, Soslowsky LJ, Kuntz AF. Intra-articular tibiofemoral injection of a nonsteroidal anti-inflammatory drug has no detrimental effects on joint mechanics in a rat model, *J Orthop Res.*, 2014, 32(11): 1512-1519
- Taheri P, Dehgan F, Mousavi S, Solouki R. Comparison of subacromial ketorolac injection versus corticosteroid injection in the treatment of shoulder impingement syndrome, *J Res Pharm Pract*, 2017 Oct-Dec; 6(4): 223-227
- Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, Jolly S, Kodumudi V, Maria M, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr. Ketorolac tromethamine – Routes and clinical implications, *Pain Practice*, 2015 Feb; Volume 15, Issue 2, 175-193