

EFFETS ANALGÉSQUES DE LA CRÈME EMLA® ET DU PROTOXYDE D'AZOTE LORS DES INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES DE SYNAGIS® CHEZ LE NOURRISSON ANCIEN PRÉMATURÉ

Dr Richard Lenclen – Médecine néonatale, CHI Poissy-Saint Germain, Poissy

Dr Ralph Epaud, Dr Brigitte Fauroux

Pneumologie pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris

Dr Valérie Biran, Dr Francis Gold – Néonatalogie, Hôpital Trousseau, Paris

Dr Daniel Annequin – Unité fonctionnelle d'analgésie pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris

Patricia Cimerman, Dr Ricardo Carbajal – CNRD, Paris

INTRODUCTION

Les enfants de moins de 2 ans qui sont nés prématurément et qui présentent des séquelles respiratoires sont à risque élevé de développer une bronchiolite sévère au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) pendant la période hivernale. Afin de limiter ce risque d'infection grave, ces enfants reçoivent un traitement préventif par des injections intramusculaires mensuelles d'anticorps monoclonaux humanisés (Synagis®). Ces injections sont réalisées à partir du mois d'octobre et elles se poursuivent habituellement pendant 5 mois. Ces injections intramusculaires sont douloureuses et ne bénéficient pas systématiquement d'une analgésie. Quelques équipes appliquent la crème EMLA® lors de ces injections mais les rares études dans ce domaine ont montré que cette crème utilisée seule possède une efficacité modeste pour les injections intramusculaires, notamment pour les vaccinations. Il n'existe pas actuellement d'attitude clairement définie sur la prise en charge de la douleur induite par ces injections chez de jeunes nourrissons. Étant donné qu'elles sont fortement douloureuses, il semble nécessaire de trouver des moyens efficaces pour contrôler la douleur de ces injections répétitives.

BUT DE L'ÉTUDE

Le but de cette étude a été de comparer l'effet analgésique de la crème EMLA® à celui du mélange équimoléculaire protoxyde d'azote/oxygène (MEOPA, Kalinox®) ainsi qu'à celui de l'association crème EMLA® plus inhalation du MEOPA lors des injections intramusculaires de Synagis® chez le nourrisson.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

TYPE D'ÉTUDE ET LIEU

Cet essai thérapeutique a été réalisé entre octobre 2004 et mars 2006 dans 3 centres : le service de néonatalogie de l'hôpital d'enfants Armand Trousseau de Paris, l'unité de médecine

néonatale du Centre hospitalier Poissy Saint-Germain, site Poissy, et le service de pneumologie de l'hôpital d'enfants Armand Trousseau de Paris.

SUJETS

Les critères d'inclusion ont été les suivants : enfants recevant des injections intramusculaires de Synagis® dans le cadre de leur prise en charge habituelle de prévention des infections à VRS, âgés de moins de 24 mois et consentement éclairé des parents pour la participation de leur enfant.

Les critères d'exclusion ont été : antécédent de sensibilité ou d'allergie aux anesthésiques locaux, fièvre ou maladie aiguë, prise d'un analgésique ou médicament sédatif en dehors de ceux prévus par l'étude dans les 12 heures précédant l'injection de Synagis®, impossibilité parentale de comprendre le protocole d'étude en raison de barrières linguistiques ou pour d'autres raisons, notion d'une méthémoglobinémie chez l'enfant, et prise de sulfamide ou de métoprolamide le jour de l'inclusion chez les enfants de moins de 3 mois.

MODALITÉS D'INCLUSION ET DÉROULEMENT DE L'ESSAI

Chaque enfant inclus a participé dans l'essai à l'occasion de trois injections consécutives de Synagis® espacées de 1 mois. Lors de ces trois injections, chaque enfant a reçu d'une façon aléatoire trois interventions analgésiques différentes :

- **MEOPA.** Application 1 heure avant l'injection d'une « noisette » de crème placebo d'aspect identique à celui de la crème EMLA® et inhalation de MEOPA (Kalinox®) ;
- **EMLA.** Application 1 heure avant l'injection d'une « noisette » de crème EMLA® et inhalation du placebo (air) du MEOPA ;
- **MEOPA + EMLA.** Application 1 heure avant l'injection d'une « noisette » de crème EMLA® et inhalation de MEOPA (Kalinox®).

Chaque enfant a été son propre témoin lors de ces trois interventions. Une randomisation a défini l'ordre d'administration de ces trois interventions pour chaque enfant.

Les injections intramusculaires de Synagis® (0,15 mL/kg) ont été pratiquées au niveau des cuisses.

Tout le déroulement de l'injection a été filmé et les évaluations de la douleur ont été effectuées à partir de vidéos par des assistants de recherche clinique qui ne connaissaient pas les traitements administrés.

CRITÈRES DE JUGEMENT

Le critère principal de jugement de l'efficacité analgésique a été la cotation, lors de l'injection, de la douleur avec l'échelle comportementale *Modified Behavioral Pain Scale* (MBPS) qui est une modification de l'échelle CHEOPS et qui cote la douleur de 0 à 10 (0 : absence de douleur, 10 : douleur maximale).

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES

Le critère principal de jugement a été le score de douleur MBPS. Selon les études réalisées avec la crème EMLA®, nous attendions une différence d'au moins 1 point entre les moyennes des groupes EMLA et celles des groupes MEOPA, et EMLA + MEOPA avec une déviation standard de 2. Nous avons effectué une approximation du nombre de sujets nécessaires pour une analyse en mesures répétées d'ANOVA par une comparaison des moyennes pour des groupes appariés. Ainsi, le calcul réalisé avec le logiciel PASS 2000 en utilisant ces données pour un risque α de 0,05, une puissance de 90 %, a montré qu'il fallait inclure au moins 45 enfants. Nous avons inclus 55 enfants afin de pallier d'éventuelles sorties de l'étude.

SAISIE ET ANALYSE DES DONNÉES

Toutes les données ont été saisies à l'aide d'un masque réalisé avec le Logiciel EPIDATA et à partir de données figurant dans le cahier d'observation de chaque patient. L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS 14.

RÉSULTATS

Cinquante-cinq enfants dont 31 garçons ont été inclus dans l'étude. Les données démographiques des enfants inclus sont montrées dans le tableau 1. Le tableau 2 montre les âges réels et corrigés lors des injections.

Tableau 1. Données démographiques des 55 enfants inclus dans l'étude

	Min	Max	Moy	DS
Âge gestationnel (SA)	25,0	41,5	30,6	4,7
Poids de naissance (g)	640	4 180	1 594	946
État d'éveil* avec EMLA®	1	5	3,93	0,663
État d'éveil* avec MEOPA	1	5	3,82	0,905
État d'éveil* avec EMLA® + MEOPA	1	5	3,80	0,755

* L'état d'éveil a été évalué sur 5 niveaux de 1 à 5 (1 = yeux fermés avec respiration régulière et pas de mouvements ; 5 = yeux ouvert ou fermés et pleurs)

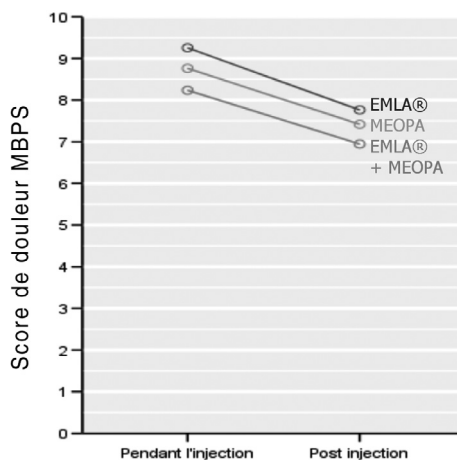
Tableau 2. Âges réels et corrigés des 55 enfants inclus dans l'étude

	Âge à la 1 ^{re} injection (mois)	Âge à la 2 ^e injection (mois)	Âge à la 3 ^e injection (mois)	Âge corrigé* à la 1 ^{re} injection (mois)	Âge corrigé* à la 2 ^e injection (mois)	Âge corrigé* à la 3 ^e injection (mois)
N Valide	55	55	55	55	55	55
Manquante	0	0	0	0	0	0
Moyenne	7,68	8,71	9,81	5,53	6,56	7,66
Médiane	7,23	8,15	9,30	4,73	5,71	6,80
Écart-type	5,53	5,51	5,53	5,79	5,78	5,80
Minimum	0,95	2,10	3,02	-1,99	-0,84	0,08
Maximum	22,34	23,26	24,41	21,09	22,11	23,03
Centiles 25	3,12	4,50	5,36	0,92	1,84	2,76
50	7,23	8,15	9,30	4,73	5,71	6,80
75	9,00	10,35	11,63	7,23	8,31	9,81

* Un âge négatif indique les mois manquants pour que l'enfant soit à terme (40 SA)

Les moyennes (DS) de scores de douleur selon l'échelle MBPS pendant l'injection lors de l'utilisation de la crème EMLA®, du MEOPA, et de l'EMLA® + MEOPA ont été respectivement de 9,25 (0,96), 8,76 (1,18), et 8,24 (1,8) ; pendant la phase post-injection, ces chiffres ont été de 7,76 (1,7), 7,42 (1,9), et 6,95 (2,4). La figure 1 montre l'ensemble de ces scores. L'analyse en mesures répétées montre qu'il existe un effet temps ($p < 0,001$) et un effet traitement ($p < 0,001$) en faveur des groupes MEOPA et EMLA + MEOPA.

Fig. 1. Moyennes de scores de douleur pendant l'injection et pendant les 30 secondes après l'injection avec chacun de trois traitements analgésiques donnés à 55 nourrissons lors des injections de Synagis®.



CONCLUSION

Lors des injections de palivizumab (Synagis®), le MEOPA a une meilleure efficacité analgésique que l'EMLA® et l'association EMLA® + MEOPA est plus efficace que le MEOPA seul. Ces deux dernières stratégies analgésiques devraient être utilisées fréquemment. Cependant, étant donné la forte intensité de la douleur engendrée par les injections de Synagis®, il semble nécessaire de continuer à chercher d'autres moyens analgésiques permettant de soulager d'avantage la douleur créée par ces injections.

RÉFÉRENCES

- [1] Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999 ; 282 (15) : 1440-6.
- [2] Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001 ; 183 (1) : 16-22.
- [3] The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* 1998 ; 102 (3) : 531-7.
- [4] Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 (2 Suppl) : S46-54.
- [5] Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 (6) : 540-5.
- [6] Carbonell-Estrany X. Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infeccion Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial (IRIS) Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 (2 Suppl) : S55-7; discussion S57.
- [7] Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, Ludington SL, Wollan PC, Poland GA. Making vaccines more acceptable--methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine* 2001 ; 19 (17-19) : 2418-27.