

Efficacité et tolérance d'emplâtres de lidocaïne à 5 % dans les douleurs neuropathiques et dans les crises vaso-occlusives drépanocytaires chez la population pédiatrique : une étude clinique prospective multicentrique

Dr Vanessa Rousseau^{1,2}, Dr Cécile Arriuberge^{1,3}, Sylvie Chabaud⁴, Dr Valérie Launay^{1,2}, Dr Sandrine Thouvenin^{1,5}, Dr Barbara Tourniaire^{1,3}, Magali Morelle⁴, Dr Fabienne Roumenoff-Turcant^{1,6}, Séverine Metzger⁴, Dr Perrine Marec-Berard^{1,7}

¹ Pédiatres ² Service d'urgences et réanimation pédiatrique, hospices civils de Lyon, hôpital femme mère enfant, Bron ³ Unité d'analgésie pédiatrique, hôpital d'enfants Armand Trousseau, Paris ⁴ Direction de la recherche clinique et de l'innovation, Centre Léon Berard, Lyon ⁵ Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Saint-Étienne ⁶ Centre médico-chirurgical de réadaptation des Massues, Lyon ⁷ Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Centre Léon Bérard, Lyon

La douleur neuropathique est souvent associée à la pathologie cancéreuse de l'enfant [1, 2], due au cancer lui-même ou liée aux traitements et aux gestes de soins. En effet, les douleurs neuropathiques sont parmi les douleurs les plus fréquemment décrites dans les suites d'un traitement anticancéreux [3]. Bien que rares chez les enfants [4], elles peuvent nuire à la qualité de vie des patients, notamment en réduisant leurs capacités à pratiquer les activités normales de la vie quotidienne [5, 6].

Chez les patients pédiatriques, la gestion de la douleur est habituellement extrapolée à partir de celle de l'adulte. Ainsi, les antiépileptiques ou les antidépresseurs tricycliques sont couramment utilisés chez les enfants malgré l'absence de l'évaluation rigoureuse de telles thérapies en pédiatrie [7, 8]. Les nombreux effets secondaires de ces molécules, ainsi que le risque non négligeable d'interactions médicamenteuses, font que ces douleurs neuropathiques sont souvent mal soulagées chez l'enfant.

Chez l'adulte, la Société française d'évaluation et de traitement de la douleur recommande en 1^{re} intention l'utilisation d'emplâtres de lidocaïne à 5 % dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes [9, 10]. Ce traitement a montré son efficacité et sa bonne tolérance dans ce type spécifique de douleur [11-13]. Ces patchs contiennent 700 mg de lidocaïne [14], qui agit sur le nerf périphérique en diminuant l'activité des canaux sodiques le long des fibres A et C, principales fibres propagatrices de la douleur [15]. La lidocaïne posséderait également une action locale anti-inflammatoire par inhibition de la production d'oxyde nitrique au niveau des tissus sous-jacents [16]. Cette action locale nous conduit à émettre l'hypothèse de l'efficacité des patchs de lidocaïne dans les crises vaso-occlusives osseuses superficielles, en agissant sur les nerfs périphériques au niveau du périoste et en réduisant l'inflammation associée [17].

Actuellement et en l'absence de données, l'utilisation d'emplâtre de lidocaïne à 5 % n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. Cependant, dans une publication de 2008,

L'utilisation de ce traitement chez 5 adolescents souffrant de douleurs neuropathiques chroniques localisées a permis une amélioration de la symptomatologie dans 4 d'entre eux avec une bonne tolérance clinique [18]. Récemment, en 2013, une étude prospective chilienne chez 14 patients pédiatriques souffrant de séquelles de brûlures a montré une réduction significative de l'intensité de la douleur par une évaluation sur l'échelle des visages et par le score DN4 (Douleur neuropathique en 4 questions) [19].

Le but de l'étude est de montrer que les emplâtres de lidocaïne à 5 % sont efficaces et bien tolérés dans la population pédiatrique et qu'il existe un intérêt à les intégrer dans l'arsenal thérapeutique disponible chez l'enfant.

Matériel et méthodes

Type d'étude

Il s'agit d'une étude ouverte, prospective, multicentrique, non randomisée, de phase II, évaluant l'efficacité et la tolérance des patchs de lidocaïne à 5 % chez les patients pédiatriques souffrant de douleurs neuropathiques ou de crises vaso-occlusives osseuses superficielles drépanocytaires. L'essai a été mené conformément à la Déclaration d'Helsinki et a reçu l'approbation du Comité de protection de personnes de la région Rhône-Alpes et de l'Afssaps.

Les enfants et leurs parents ont été informés oralement par le médecin responsable et trois feuilles d'information différentes étaient disponibles : une pour les parents, une pour les enfants âgés de moins de 12 ans, et une autre pour les adolescents et les jeunes adultes. Un consentement éclairé a été obtenu par chaque patient et leurs parents avant l'entrée dans l'étude.

Cette étude était inscrite dans la base de données de l'essai clinique sous la référence NCT01314300.

Critères d'éligibilité

La population d'étude était constituée d'enfants âgés de plus de 6 ans (âge minimum requis pour une estimation fiable de la douleur par l'Échelle visuelle analogique EVA) à 21 ans (âge maximum des soins dans le principal centre investigateur) et souffrant de douleurs neuropathiques, pures ou mixtes, localisées et superficielles, insuffisamment soulagées par les traitements couramment utilisés (niveau II ou III analgésiques et/ou antiépileptiques et/ou neuroleptiques) et avec un score DN4 supérieur ou égal à 4 [20]. Les patients drépanocytaires souffrant de crises vaso-occlusives osseuses avec des douleurs localisées et superficielles pouvaient également être inclus.

Les critères d'exclusion étaient :

- score de Glasgow < 12 ;
- état clinique ne permettant pas à l'auto-évaluation par l'EVA ;
- zone douloureuse trop grande pour la surface corporelle :
- supérieure à la surface d'un patch de lidocaïne à 5 % pour une surface corporelle < 1 m²,
- supérieure à la surface de deux patchs pour une surface corporelle entre 1 et 1,5 m²,
- ou supérieure à la surface de 3 patchs pour une zone de surface corporelle > 1,5 m² ;
- présence de toute contre-indication à l'utilisation d'emplâtre de lidocaïne à 5 % telle que définie dans le résumé des caractéristiques du produit.

Intervention

Les emplâtres médicamenteux de lidocaïne à 5 % pour application cutanée sont constitués d'une base d'hydrogel collée à un support de téréphtalate de polyéthylène embossé « Lidocaïne 5 % » [21]. Chaque emplâtre (taille 10 × 14 cm) contient 700 mg de lidocaïne, un anesthésique local de la classe des amines. L'emplâtre était appliqué sur la zone la plus douloureuse (si plusieurs zones douloureuses) pendant une période de maximum 12 h/24. La durée d'application était d'au moins 3 jours. Les patchs étaient appliqués sur peau saine et sèche, de façon à couvrir l'ensemble de la zone la plus douloureuse et leur nombre était limité par la surface corporelle du patient (un patch maximum pour une surface corporelle < 1 m², deux patchs pour une surface corporelle entre 1 et 1,5 m² ou 3 patchs pour une zone de surface corporelle > 1,5 m²). Si nécessaire, les emplâtres pouvaient être découpés à la taille de la zone algique avant d'enlever le film protecteur.

Le score de douleur était mesuré par auto-évaluation sur l'EVA, calibrée de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur maximale). Les horaires pour l'évaluation du score de douleur s'effectuaient au moment de l'application de l'emplâtre (T0), puis 6 (T6) et 12 h plus tard (T12) au cours des 3 jours consécutifs. Les traitements antalgiques prescrits avant l'inclusion de l'étude n'étaient pas modifiés pendant les 3 jours de l'évaluation si possible. Dans le cas d'une augmentation significative de la douleur (augmentation de l'EVA d'au moins 2 points), l'utilisation d'un nouvel analgésique était autorisée après avis de l'investigateur (antalgiques de niveau II ou III, antiépileptiques ou antidépresseurs).

Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était défini par la proportion des patients présentant une diminution significative de la douleur (c'est-à-dire ≥ 2 points sur l'EVA) entre T0 et T12 durant au moins 2 jours consécutifs sur 3 de traitement.

Les critères de jugement secondaires étaient d'une part la proportion des patients présentant une diminution significative de la douleur entre T0 et T6 durant au moins 2 jours consécutifs sur 3 de traitement, et d'autre part la tolérance, déterminée par le taux de patient présentant des effets secondaires locaux et/ou généraux. Les effets indésirables étaient classifiés selon les critères du *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria* (NCI-CTCAE) version 4.0.

Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé selon un plan de Fleming-A'Hern en une étape [22], avec P0 = 60 % et P1 = 80 %. En supposant un alpha unilatéral de 0,05 et une puissance de 85 %, 39 patients ont dû être recrutés dans l'étude. Un minimum de 29 succès était nécessaire afin de pouvoir conclure que le traitement était suffisamment prometteur pour des tests supplémentaires. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant la version 9.3 de SAS (SAS Institute, Cary, NC). Les résultats sont exprimés par un taux avec intervalle de confiance (IC). Pour être en conformité avec la conception de l'étude, le critère d'évaluation principal était associé à un IC unilatéral à 95 % tandis que les autres critères ont été associés à un IC bilatéral de 95 %.

Par convention, si un patient a quitté l'hôpital avant le 3^e jour de l'évaluation de la douleur en raison d'une disparition totale de celle-ci, tous ses scores d'EVA suivants ont été cotés à 0 (« aucune douleur »). En outre, tous les patients avec un score d'EVA égal à 0 ou 1 à T0 sur un jour donné et ne présentant pas d'augmentation à T6 ou T12 ont été considérés comme un « succès » sur cette journée.

Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques

Entre juillet 2011 et juillet 2014, 40 patients ont été inclus dans l'étude dans 4 centres investigateurs pédiatriques en France. Trente-neuf patients ont été évalués (les données pour un patient étaient toutes manquantes). Les caractéristiques cliniques et démographiques de ces patients sont détaillées dans le tableau 1. L'âge moyen était de 12,7 ans (DS : 3,5 ans). Il y avait 18 garçons (46,2 %) et 21 filles (53,8 %). Quarante et un pour cent des patients souffraient de douleurs neuropathiques et 59 % de douleurs de crises vaso-occlusives osseuses. Le nombre de zones douloureuses présentées par les patients allait de 1 (60,5 % des cas, n = 23) à 6 (2,6 %, n = 1).

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et démographiques (n = 39).

Âge (années)	
Moyen (DS)	12,7 (3,5)
Médiane (min-max)	12,6 (7,4-20,7)
Sexe, n (%)	
Masculin	18 (46,2 %)
Féminin	21 (53,8 %)
Taille (m)	
Moyenne (DS)	1,48 (0,17)
Médiane (min-max)	1,52 (1,03-1,80)
Poids (kg)	
Moyenne (DS)	42,0 (15,2)
Médiane (min-max)	42,0 (20,0-84,0)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	3 (7,7%)
1	22 (56,4%)
2	14 (35,9%)

La douleur était localisée dans les cuisses dans 27 % des cas, dans les vertèbres dans 26,3 % des cas et dans les jambes de 24,3 % des cas. Les caractéristiques de la douleur sont détaillées dans le tableau 2. Au moment de l'inclusion, les patients étaient traités essentiellement avec des antalgiques (48,7 % de niveau I, 50 % de niveau II et 42,1 % de niveau III). Les antiépileptiques étaient utilisés pour 42,1 % des patients et les antidépresseurs pour 5,3 % d'entre eux.

Intervention

La durée moyenne du traitement était de 5 jours (DS : 4 jours). Treize patients ont poursuivi le traitement au-delà des 3 jours prévus par le protocole (entre de 2 et 11 jours supplémentaires). Les durées moyennes d'application des patchs étaient respectivement à J1, J2 et J3 de 12,7 (DS : 2,1), 12,9 (DS : 2,7) et 11,5 (DS : 3,1) h. Pour 7 patients, la durée de l'application du patch (12 h/jour) n'a pas été rigoureusement respectée. Les raisons invoquées étaient « le respect du sommeil de l'enfant » (n = 4), un « oubli » (n = 1) et un « problème de la formation des soignants » (n = 1).

Dix patients sont sortis de l'hôpital avant le 3^e jour de l'étude : 8 d'entre eux en raison d'un soulagement total de la douleur, 1 patient est rentré chez lui avec le patch à la demande de la famille (mais les données n'ont pas pu être recueillies au domicile) et, dans le dernier cas, l'application du patch a été oubliée à J3 par l'équipe de soins.

Tableau 2. Caractéristiques de la douleur (n = 39).

Type de douleur, n (%)	
Douleur neuropathique pure	11 (28,2 %)
Douleur neuropathique mixte	5 (12,8 %)
Douleur de crise vaso-occlusive osseuse	23 (59,0 %)
Pathologie, n (%)	
Drépanocytose	23 (59,0 %)
Tumeur solide	13 (33,3 %)
Leucémie	2 (5,1 %)
Sciatique	1 (2,6 %)
Âge au diagnostic, (années)	
Moyen (SD)	6,9 (5,9)
Médian (min-max)	8,5 (0-15,5)
Douleur secondaire à une chirurgie, n (%)	
Oui	5 (12,8 %)
Non	34 (87,2 %)
Douleur secondaire à une radiothérapie, n(%)	
Oui	0 (0 %)
Non	39 (100 %)
Douleur secondaire à une chimiothérapie, n(%)	
Oui	3 (7,7 %)
Non	36 (92,3 %)

Efficacité et tolérance

Trente-cinq patients ont pu être évalués pour critère principal (données manquantes, n = 4) et 32 pour le critère secondaire d'efficacité (données manquantes, n = 7). Une diminution d'au moins 2 points de l'EVA entre T0 et T12 sur 2 jours consécutifs (tableau 3) a été observée chez 17 patients sur 35 (48,6 % ; IC 95 % unilatéral = [33,8 %, -]). De la même manière, l'EVA a diminué d'au moins 2 points chez 15 patients/32 entre T0 et T6 sur 2 jours consécutifs (tableau 3), ce qui correspond à un taux de 46,9 % de réussite (IC 95 % = [29,1-65,3 %]).

Tableau 3. Résumé de l'efficacité (n = 39).

	6 h après l'application du patch	12 h après l'application du patch
Diminution d'au moins 2 points du score de douleur		
À J1, n(%)	19 (57,6%)	23 (59%)
À J2, n(%)	19 (55,9%)	20 (54,1%)
À J3, n(%)	20 (64,3%)	20 (67,5%)
Diminution du score de douleur pendant au moins 2 jours consécutifs, n(%)	15 (46,9%)	17 (48,7%)

Le premier jour du traitement (J1), le score médian de la douleur à l'application sur l'échelle EVA était de 5 (min/max : 2 à 10). Ce paramètre a diminué significativement à une médiane de 4, variant de 0 à 8 (moyenne = 3,5, DS : 2,8) après 6 h, et de 0 à 9 (moyenne 3,2, DS : 2,8) après 12 h (test classé Signé ; p = 0,0001). Cela correspond à une réduction d'au moins 2 points pour 57,6 % des patients à T6 (IC 95 % = [39,2-74,5 %]) et pour 59,0 % des patients à T12 (IC 95 % = [42,1-74,4 %]) (tableau 4).

De façon intéressante, on constate que la modification absolue du score d'EVA entre T0 et T12 à J1 n'est pas significativement liée au type de la douleur (p = 0,599).

Tableau 4. Description de l'évolution de la douleur par auto-évaluation par l'EVA à J1.

	Entre T0 et T6 N = 33	Entre T0 et T12 N = 39
Diminution d'au moins 2 points sur l'EVA n (%)	19 (57,58%)	23 (59,97%)
Diminution d'1 point sur l'EVA, n(%)	2 (6,06%)	5 (12,82%)
Pas de changement sur l'EVA, n(%)	5 (15,15%)	4 (10,26%)
Augmentation d'au moins 1 point sur l'EVA, n(%)	7 (21,21%)	7 (17,94%)

Huit patients ont nécessité l'administration d'un antalgique supplémentaire à J1. Toutefois, on remarque que l'existence d'une diminution d'au moins 2 points de l'EVA entre T0 et T12 n'est pas significativement associée à l'utilisation de ce traitement supplémentaire (test exact de Fisher ; $p = 0,23$).

Le nombre de traitements concomitants contre la douleur variait de 2 à 6. Il s'agissait d'antalgiques dans 89,7 % des cas (35,9 % de niveau III, 43,6 % de niveau II et 10,3 % de niveau I), d'antiépileptiques dans 38,5 % des cas, et antidépresseurs dans 7,7 % des cas.

En ce qui concerne la tolérance, seuls 3 patients sur 39 (7,7 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (de grade 1 ou 2) (IC 95 % = [1,6-20,9 %]), avec seulement 2 événements probablement liés à l'application de patch (un érythème localisé et un prurit au site d'application). Une éruption cutanée généralisée a été notifiée mais n'était probablement pas imputable au traitement. Aucun événement indésirable grave n'a été observé (tableau 5).

Tableau 5. Effets indésirables.

Patient	Effets indésirables	Grade NCI-CTAE	Imputabilité	Ablation prématurée du patch	Local et/ou général
1	Érythème local	1	Probable	Non	Effet indésirable local à J1
2	Rash cutané généralisé	2	Non imputable	Non	Effet indésirable général à J1
3	Prurit	1	Probable	Non	Effet indésirable local à J2

Discussion et conclusion

Les douleurs neuropathiques de l'enfant s'intègrent généralement dans le cadre de pathologies lourdes, notamment neurologiques ou cancéreuses [1, 2]. Comme souvent dans les affections pédiatriques, le peu d'études réalisées sur le traitement de la douleur neuropathique chez les enfants n'apporte pas de preuves probantes sur l'efficacité des traitements actuels [4]. Les recommandations actuelles, extrapolées à partir de la littérature disponible chez l'adulte, préconisent l'utilisation en première intention d'antidépresseurs tricycliques et de certains anticonvulsivants [7, 9, 10], avec des effets secondaires souvent mal tolérés. En 2006, une revue de la littérature sur l'usage antalgique des antiépileptiques dans la population pédiatrique a montré qu'il n'existait aucune étude publiée évaluant l'innocuité ou l'efficacité de ces traitements chez les enfants [23]. Cet article souligne la nécessité d'identifier d'autres traitements efficaces pour améliorer la gestion de la douleur neuropathique en pédiatrie.

Les premiers travaux sur l'utilisation des emplâtres de lidocaïne dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes ont été menés par Rowbotham et al. [13, 24]. En 1999, Galer et al. ont montré dans une étude en double aveugle contre placebo portant sur 32 patients une diminution de la douleur dans 78 % des cas [11]. Par la suite, plusieurs études ont confirmé l'efficacité des emplâtres de lidocaïne à 5 % dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes, que ce soit seuls ou en association avec les thérapeutiques usuelles [25-32]. Les effets indésirables observés sont essentiellement des réactions locales au niveau du site d'application : érythème, rash, purpura, prurit, dermatite, vésicule, irritation de la peau et sensation de brûlure [25-32]. L'autorisation de mise sur le marché des emplâtres de lidocaïne à 5 % a été obtenue en Europe en

2007 pour le traitement symptomatique de la douleur neuropathique post-zostérienne chez l'adulte. Depuis cette date, de nombreuses études ont montré leur intérêt dans le cadre d'autres types de douleurs neuropathiques telles que les neuropathies diabétiques, les douleurs postopératoires, les lombalgies, les névralgies post-traumatiques, les douleurs neuropathiques liées au cancer ou encore l'algodystrophie [33-42]. Dans une revue de la littérature de 2009, Garnock et al. soulignent l'intérêt des emplâtres de lidocaïne à 5 % pour les patients ayant une faible tolérance des effets secondaires ou recevant d'autres traitements avec un risque important d'interactions médicamenteuses [12]. En 2011, une vaste étude observationnelle menée par Delorme et al. conclut à l'intérêt de cette thérapeutique dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques localisées réfractaires [43]. Malgré cette importante littérature dans la population adulte, aucune étude n'a jamais évalué l'innocuité et l'efficacité des patchs de lidocaïne à 5 % chez les enfants. En 2009, des emplâtres de lidocaïne à 5 % ont commencé à être prescrits pour le traitement des douleurs neuropathiques liées au cancer et dans les douleurs de crises vaso-occlusives drépanocytaires chez des enfants traités dans notre institution. De plus, de récentes publications mentionnent la possible relation physiopathologique entre la douleur neuropathique et la douleur de crise vaso-occlusive [44-47]. Ceci résulterait de la multiplication des expériences nociceptives [47], qui entraîneraient une sensibilisation particulière au niveau du système nerveux central par l'intermédiaire des récepteurs NMDA [45]. Ce mécanisme est reconnu pour rentrer dans la physiopathologie des douleurs neuropathiques, en particulier dans les douleurs provoquées de type allodynie. D'autre part, le phénomène d'hyperalgésie serait accentué par l'administration fréquente d'opioïdes [48], ce qui est souvent le cas chez les patients drépanocytaires. La composante neuropathique des douleurs drépanocytaires semblerait surtout apparaître à partir de l'adolescence et chez l'adulte [47]. Il n'existe cependant pas d'étude chez l'enfant pouvant confirmer ou infirmer ces hypothèses. Sachant que les douleurs de crises vaso-occlusives osseuses présentaient certaines caractéristiques communes avec les douleurs neuropathiques [44-47], nous nous sommes alors posé la question du bénéfice que la lidocaïne topique pourrait apporter à ces patients. Ainsi, en 2012, nous avons recensé dans notre service une série de 6 observations d'enfants drépanocytaires pour lesquels un traitement par emplâtres de lidocaïne à 5 % avait été mis en place et constaté qu'une réduction d'au moins 2 points de l'EVA avait été observée dans tous les cas à 24 h et qu'aucun effet indésirable local ou général n'avait été enregistré [48].

Avec un taux de succès de 48,6 % (IC 95 % unilatérale = [33,8 % ; -]) pour notre critère de jugement principal (diminution d'au moins 2 points de l'EVA entre T0 et T12 pendant 2 jours consécutifs de traitement) et de 46,9 % (IC 90 % = [31,5-62,7 %]) concernant la diminution de la douleur entre T0 et T6, nous ne pouvons rejeter l'hypothèse nulle définie par le plan Fleming-A'Hern (efficacité minimale définie par un succès chez 60 % des patients). Cependant, comme la définition de cette hypothèse nulle a uniquement reposé sur des estimations et non sur un éventuel groupe de contrôle contemporain, nous ne pouvons pas exclure le fait que la population de notre étude pourrait être différente de celle des témoins théoriques. Seul un essai randomisé permettrait d'être suffisamment sûr que la valeur de contrôle choisie était appropriée. Bien que nous sachions qu'un schéma randomisé contre placebo apporterait à notre étude un meilleur niveau de preuve, nous avons choisi un schéma ouvert et non randomisé car il ne nous est pas apparu éthique de randomiser un traitement antalgique contre un placebo chez des enfants douloureux. En outre, il n'existait pas d'autre antalgique topique approprié en pédiatrie qui aurait pu être utilisé comme traitement de référence dans un bras contrôle.

À J1, les scores d'EVA ont significativement diminué d'au moins 2 points chez 59 % des patients, avec une diminution de 2 et 3 points en moyenne après 6 ou 12 h suivant l'application

respectivement. C'est un résultat encourageant, en comparaison avec la faible efficacité de la plupart des traitements habituels dans cette indication. Nous pouvons également suggérer que les patchs de lidocaïne à 5 % sont un traitement très bien toléré dans cette population, puisque seulement 3 patients (7,7 % de l'échantillon) ont présenté des effets secondaires d'intensité faible à modérée.

Il est également intéressant de constater que les modifications absolues du score d'EVA entre T0 et T12 à J1 ne sont pas significativement liées au type de douleur. Cela peut suggérer que les patients souffrant de douleurs neuropathiques ne sont pas significativement meilleurs répondeurs que les patients souffrant de crises vaso-occlusives drépanocytaires et que nous pouvons envisager d'utiliser ce traitement dans ces deux indications.

Bien que les résultats de notre étude ne nous permettent pas de confirmer l'efficacité attendue des emplâtres de lidocaïne à 5 % dans la douleur neuropathique et dans la douleur liée aux crises vaso-occlusives drépanocytaires chez les enfants et les jeunes adultes, nous pouvons néanmoins conclure que ce traitement semble aider à réduire la douleur dans près de la moitié des cas et qu'il est sûr et bien toléré. Compte tenu de la faible efficacité de la plupart des traitements habituels dans ces indications, il semble intéressant de pouvoir intégrer ce médicament topique dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de la douleur neuropathique des enfants. D'autres études plus vastes seront cependant nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Références

- [1] Jacob E. Neuropathic pain in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004 ; 21 : 350-7.
- [2] Hockenberry-Eaton M, Barrera P, Brown M, Bottomley SK, O'Neill JB. Pain management in children with cancer. Austin : Texas Cancer Council ; 1999.
- [3] Marec-Bérard P, Delafosse C, Foussat C. Douleurs et tumeurs osseuses malignes de l'enfant et de l'adolescent. *Arch Pédiatr.* 2005 ; 12 : 191-8.
- [4] Walco GA., Dworking RH, Krane EJ, et al. Neuropathic pain in children : special considerations. *Mayo clin Proc.* 2010 ; 85 (3) (suppl) : S33-S41.
- [5] O'Connor AB1. Neuropathic pain : quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics.* 2009 ; 27 (2) : 95-112.
- [6] Walker SM. Pain in children : recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth.* 2008 ; 101 : 101-10.
- [7] Afssaps. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aigue et chronique de l'enfant. Recommandation de bonne pratique. Juin 2009.
- [8] Aurilio C, Pota V, Pace MC, Passavanti MB, Barbarisi M. Ionic channels and neuropathic pain : physiopathology and applications. *J Cell Physiol.* 2008 ; 215 : 8-14.
- [9] Dworkin R, Connor A, Backonja M, Farrar J, Finnerup N, Jensen T, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain : Evidence-based recommendations. *Pain* 2007 ; 132 : 237-51.
- [10] Martinez V, Attal N, Bouhassira B, Lantéri-Minet M, pour la Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques 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. *Douleurs.* 2010 ; 11 (1) : 3-21.
- [11] Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The Lidocaine Patch 5 % Effectively Treats All Neuropathic Pain Qualities : Results of a Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, 3-Week Efficacy Study With Use of the Neuropathic Pain Scale. *Clin J Pain.* 2002 ; 18 (5) : 297-301.
- [12] Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5 % medicated plaster : a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2009 ; 69 : 2149-65.
- [13] Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch : double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain.* 1996 ; 65 : 39-44.

- [14] Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5 %, a targeted peripheral analgesic : A review of the literature. *J Clin Pharmacol.* 2003 ; 43 : 111-7.
- [15] Chevrier P, Vijayaragavan K, Chahine M. Differential modulation of Nav 1.7 and Nav 1.8 peripheral nerve sodium channels by the local anesthetic lidocaine. *Br J Pharmacol.* 2004 ; 142 : 576-84.
- [16] Shiga M, Nishina K, Mikawa K, Obara H. The effects of lidocaine on nitric oxide production from an activated murine macrophage cell line. *Anesth Analg.* 2001 ; 92 : 128-33.
- [17] Ballas SK. Update on pain management in sickle cell disease. *Hemoglobin* 2011, 35 : 520-9.
- [18] Nayak S, Cunliffe M. Lidocaine 5 % patch for localized chronic neuropathic pain in adolescents : report of five cases. *Paediatr Anaesth* 2008 ; 18 : 554-8.
- [19] Orellana Silva M, Yañez V, Hidalgo G, Valenzuela F, Saavedra R. 5 % lidocaine medicated plaster use in children with neuropathic pain from burn sequelae. *Pain Med.* 2013 ; 14 (3) : 422-9.
- [20] Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain.* 2004 ; 108 (3) : 248-57.
- [21] Comer AM, Lamb HM. Lidocaine patch 5 %. *Drugs.* 2000 ; 59 : 245-9.
- [22] A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Stat Med.* 2001 ; 20 (6) : 859-66.
- [23] Golden AS, Haut SR, Moshe SL. Nonpileptic uses of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatr Neurol.* 2006 ; 34 (6) : 421-2.
- [24] Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel reduce pain in post-herpetic neuralgia. *Ann Neurol.* 37 (1995) 256-3.
- [25] Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, Dworkin RH. Lidocaine patch 5 % reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia : an effectiveness trial. *Pain Med.* 2002 ; 3 (4) : 324-32.
- [26] Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. *J Pharm Sci.* 2002 ; 91 (5) : 1343-50.
- [27] White WT, Patel N, Drass M, Nalamachu S. Lidocaine patch 5 % with systemic analgesics such as gabapentin : a rational polypharmacy approach for the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2003 ; 4 (4) : 321-30.
- [28] Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy : an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin.* 2009 ; 25 (7) : 1663-76.
- [29] Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of combination therapy with 5 % lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res and Opin.* 2009 ; 25 (7) : 1677-87.
- [30] Hans G, Sabatowski R, Binder A, Bösl I, Rogers P and Baron R. Efficacy and tolerability of a 5 % lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia : results of a long-term study. *Curr Med Res and Opin.* 2009 ; 25 (5) : 1295-305.
- [31] Binder A, Bruxelles J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5 % Lidocaine (Lignocaine) Medicated Plaster Treatment for Post-Herpetic Neuralgia : Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Efficacy and Safety Trial. *Clin Drug Invest.* 2009 ; 29 (6) : 393-408.
- [32] Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia : 5 % lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both ? A randomized, open, clinical effectiveness study. *Curr Med Res Opin.* 2010 ; 26 (7) : 1607-19.
- [33] Devers A, Galer BS. Topical Lidocaine Patch Relieves a Variety of Neuropathic Pain Conditions : An Open-Label Study. *Clin J Pain.* 2000 ; 16 (3) : 205-8.
- [34] Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves neuralgia more effectively than a vehicle topical patch : results of an enriched enrolment study. *Pain.* 1999 ; 80 : 533-8.
- [35] Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5 % in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2003 ; 106 (1-2) : 151-8.
- [36] Argoff CE, Galer BS, Jensen MP, Oleka N, Gammaitoni AR. Effectiveness of the lidocaine patch 5 % on pain qualities in three chronic pain states : assessment with the Neuropathic Pain Scale. *Curr Med Res Opin.* 2004 ; 20 Suppl 2 : S21-8.
- [37] Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5 % lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2004 ; 61 (6) : 914-8.

- [38] Meier T, Faust M, Hüppe M, Schmucker P. Reduction of chronic pain for non-postherpetic peripheral neuropathies after topical treatment with a lidocaine patch. *Schmerz*. 2004 ; 18 (3) : 172-8.
- [39] Hans G, Joukes E, Verhulst J, Vercauteren M. Management of neuropathic pain after surgical and non-surgical trauma with lidocaine 5 % patches : study of 40 consecutive cases. *Curr Med Res Opin*. 2009 ; 25 (11) : 2737-43.
- [40] Fleming JA, O'Connor BD. Use of lidocaine patches for neuropathic pain in a comprehensive cancer centre. *Pain Res Manage*. 2009 ; 14 (5) : 381-8.
- [41] Wilhelm IR, Tzabazis A, Lika R, Sittl R, Griessinger N. Long-term treatment of neuropathic pain with a 5 % lidocaine medicated plaster. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 ; (27) 2 : 169-73.
- [42] Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J, Chen L. Combination therapy for neuropathic pain : a review of current evidence. *CNS Drugs*. 2011 ; 25 (12) : 1023-34.
- [43] Delorme C, Navez ML, Legout V, Deleens R, Moyse D. Treatment of neuropathic pain with 5 % lidocaine-medicated plaster : Five years of clinical experience. *Pain Res Manag*. 2011 ; 16 (4) : 259-63.
- [44] Wilkie DJ, Molokie R, Boyd-Seal D, Suarez ML, Kim YO, Zong S, et al. Patient-reported outcomes : descriptors of nociceptive and neuropathic pain and barriers to effective pain management in adult outpatients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2010 ; 102 (1) : 18-27.
- [45] Wang WJ, Wilkie DJ, Molokie R. Neurobiological Mechanisms of Pain in Sickle Cell Disease. *Hematology*. 2010 : 403-8.
- [46] Molokie RE, Wang ZJ, Wilkie DJ. Presence of neuropathic pain as an underlying mechanism for pain associated with cold weather in patients with sickle cell disease. *Med Hypotheses*. 2011 ; 77 (4) : 491-3.
- [47] Smith WR, Scherer M. Sickle-Cell Pain : Advances in Epidemiology and Etiology. *Hematology*. 2010 : 409-15.
- [48] Rasolofo J, Poncelet M, Rousseau V, Marec-Berard P. Efficacité des emplâtres de lidocaïne 5 % sur les douleurs des crises vaso-occlusives chez l'enfant drépanocytaire. *Arch Pédiatr*. 2013 ; 20, (7) : 762-7.
- [49] Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain*. 2009 ; 10 (3) : 316-22.