



HAL
open science

Traitements topiques et douleur neuropathique localisée

Gisèle Pickering, Véronique Morel, Elodie Martin, Claire Delorme, Gérard Mick

► To cite this version:

Gisèle Pickering, Véronique Morel, Elodie Martin, Claire Delorme, Gérard Mick. Traitements topiques et douleur neuropathique localisée. Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement, 2019, 20, pp.4 - 11. 10.1016/j.douler.2018.12.001 . hal-03486371

HAL Id: hal-03486371

<https://hal.science/hal-03486371>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Traitements topiques et douleur neuropathique localisée

Medicated plasters and Localized neuropathic pain

Gisèle Pickering^{1,2,3*}, Véronique Morel¹, Elodie Martin¹, Claire DELORME⁴, Gérard Mick^{5,6}

1 CHU Clermont-Ferrand, Centre de Pharmacologie Clinique, F-63003 Clermont-Ferrand,
France

2 Inserm, CIC 1405, Neurodol 1107, F-63003 Clermont-Ferrand, France

3 Clermont Université, Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine F-63001
Clermont-Ferrand, France

4 Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Centre hospitalier de Bayeux, 14401
Bayeux Cedex, France

5 Centre Douleur du Voironnais, Centre Hospitalier - BP 208, 38506 VOIRON Cedex,
France

6 Centre Douleur, Hôpital Neurologique de Bron, 69500 BRON, France

***Correspondance**

Pr Gisèle Pickering (MD, PhD, DPharm)

Centre de Pharmacologie Clinique / Centre d'investigation clinique - Bâtiment 3C, CHU
Gabriel Montpied, 63001 Clermont-Ferrand Cedex, France

Tel : 33(0)4 73 17 84 16 Fax 33(0)4 73 17 84 12

E-mail : gisele.pickering@uca.fr

Résumé

Le caractère localisé de la douleur neuropathique est l'un des éléments d'évaluation permettant d'orienter le choix du traitement de première intention. Les recommandations internationales préconisent l'utilisation de traitements locaux, comme les emplâtres de lidocaïne 5 % ou de capsaïcine 8 %, pour le traitement de la douleur neuropathique localisée en première intention.

Bien qu'il existe un besoin de développer davantage d'essais contrôlés randomisés pour ces deux topiques, les travaux publiés démontrent un très bon rapport bénéfice / risque, une bonne sécurité d'emploi, et une efficacité à long terme. Les avantages majeurs de ces deux traitements sont leur niveau d'efficacité et le faible risque d'effets indésirables tels que confusion, somnolence, vertiges et constipation souvent associés aux traitements systémiques de la douleur neuropathique. Ils peuvent également être utilisés en association avec d'autres traitements et analgésiques sans interactions médicamenteuses majeures.

Mots clés : Douleur neuropathique localisée, lidocaïne, capsaïcine

Abstract

Localization of neuropathic pain does guide the choice of first-line pain treatment. International guidelines recommend plasters of 5% lidocaine or 8% capsaicin in first-line treatment for localized neuropathic pain.

Although there is a real need to develop more randomized controlled trials for both medicated plasters, the literature review shows an excellent benefit/risk ratio, good tolerance and long term treatment efficacy. The major advantage of these two plasters is that they have a proven efficacy and a low risk of adverse events such as confusion, drowsiness, dizziness and constipation that are often associated with systemic treatment of neuropathic pain. They may also be used in combination with other treatments and analgesics with limited drug-drug interactions.

Keywords: Localized neuropathic pain, topical lidocaine, topical capsaicin

Introduction

La douleur neuropathique (DN) est définie par l'Association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain – IASP) comme « une douleur qui est la conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somato-sensoriel », survenant après une atteinte neurologique au niveau central et/ou périphérique [1-5]. La prévalence des DN dans la population générale varie de 3 % [6] à 6,9 % [7], 8 % [8], 9 % [9, 10], 9.3 % [11] à 9.8 % [12]. Les mécanismes impliqués dans la DN sont complexes et impliquent à la fois des phénomènes physiopathologiques périphériques et centraux, une sensibilisation périphérique et centrale après la lésion comprenant l'expression de nouveaux canaux ou récepteurs ioniques. Plusieurs voies de signalisation peuvent intervenir dans l'induction et le maintien de ces mécanismes transcriptionnels et post-traductionnels [3]. Sur le plan clinique, la DN impacte fortement la qualité de vie des patients et peut être à l'origine d'un déclin fonctionnel [4,5].

La douleur neuropathique est localisée (DNL) dans une majorité de situations de DN (60 %) [13]. La localisation d'une DN peut être limitée à une petite zone facilement identifiable (ex : partie distale d'un dermatome dans la névralgie post-zostérienne), une aire limitée (ex : au niveau du genou après la mise en place d'une prothèse), ou peut affecter une région étendue (ex : l'hémicorps après un accident vasculaire cérébral).

Le caractère localisé de la DN est plus ou moins constant lorsque la douleur est distribuée de manière distale et progresse avec l'histoire naturelle de la maladie, comme dans la polyneuropathie diabétique [14] ou la neuropathie induite par une chimiothérapie [15].

Le traitement de première intention de la DN est pharmacologique et des recommandations internationales sont régulièrement publiées [13,16-18]. Bien que les agents topiques tels que la lidocaïne ou la capsaïcine soient largement utilisés pour la DN périphérique, la littérature ne définit pas clairement leur utilisation dans la DNL pour laquelle ils sont pourtant recommandés.

Une définition de la DNL a été proposée par un groupe d'experts afin d'aider les cliniciens à mieux la caractériser [19]. L'un des points de repère pour déterminer le choix du traitement de première intention est le caractère localisé de la douleur [20,21]. Au cours des 5-10 dernières années, les recommandations internationales préconisent dans ce cas les emplâtres de lidocaïne 5 % ou de capsaïcine 8 %. En France, le remboursement des emplâtres

de lidocaïne est uniquement pris en charge par l'assurance maladie pour la douleur neuropathique post-zostérienne, mais non dans d'autres étiologies de DNL.

Un consensus d'experts récemment publié [22] considère ces traitements topiques comme des traitements de première ligne pour le traitement de la DNL, en particulier chez les patients âgés, population présentant des comorbidités généralement associées à une polymédication. Mais les indications réglementaires dans la DNL en limitent l'utilisation. Les données de la littérature actuellement disponibles suggèrent que ces deux traitements présentent pourtant un excellent rapport bénéfice / risque et montrent également une efficacité à long terme. De plus, il a été montré que les emplâtres de lidocaïne réduisent significativement l'allodynie tactile, et peuvent être facilement utilisés par le patient lui-même. Un avantage majeur des deux emplâtres est le fait que le risque d'événements indésirables liés au traitement de la DN sont faibles, alors que la confusion, la somnolence, les vertiges ou encore la constipation souvent présents avec les traitements systémiques, affectant ainsi considérablement la qualité de vie des patients. De plus ils peuvent également être utilisés en association avec d'autres traitements analgésiques sans interactions médicamenteuses majeures.

Etiologie

La DNL peut avoir des origines périphériques diverses. Elle peut être liée à une pathologie d'origine infectieuse (zona, sida), métabolique (diabète), toxique (chimiothérapie, alcool) ou à une carence en vitamines (vitamine B12). Une proportion significative de DNL est post-chirurgicale : post-thoracotomie (29 %), post-mastectomie (31 %), cicatrice liée à une césarienne (21,4 %), arthroscopie du genou ou arthroplastie totale du genou (11,4 %), saphénectomie (15,7 %), hernie inguinale (11,4%), cholécystectomie (6,1%), ... [23, 24]. La compression d'un tronc nerveux peut également conduire au long terme à une DNL (névrome de Morton, syndrome du canal carpien ou tunnel tarsien, ...). D'autres pathologies peuvent conduire à une DNL : radiculalgie, douleurs lombaires, névralgie cervico-brachiale chronique. Elles peuvent également enfin être d'origine iatrogène : la chimiothérapie anticancéreuse induit une douleur à caractéristiques neuropathiques chez 25 à 50 % des patients traités par les vinca-alcaloïdes (vincristine), les taxanes, les platines, le bortézomib, ou l'épothilone [25].

Evaluation

Les sensations anormales liées à la DN se présentent généralement comme des symptômes douloureux positifs (spontanés : douleur lancinante, sensation d'oppression, sensation de brûlure ou décharge électrique ; évoqués : allodynie ou hyperalgésie) et des signes sensoriels négatifs (déficit ou perte complète de perception suite à des stimuli mécaniques, et/ou thermiques). Les patients souffrant de DN présentent pratiquement toujours des sensations anormales (paresthésies, dysesthésies) non douloureuses mais souvent désagréables (fourmillements, picotements, démangeaisons, engourdissements ou une hypersensibilité au niveau de la ou les zones douloureuses), qui peuvent être combinées au déficit sensitif. L'allodynie se définit comme une sensibilité accrue à des stimulations normalement non douloureuses, et l'hyperalgésie comme une réponse algique exagérée à des stimulations douloureuses [12].

Les médecins généralistes sont les premiers professionnels de santé que les patients souffrant de DN consultent. La douleur représente environ 40 % des consultations en soins primaires dans les pays occidentaux [26-32]. Face à la chronicisation de l'état douloureux, l'orientation vers un Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD) ou vers un spécialiste de la douleur peut être envisagé par les médecins généralistes suite à l'échec de l'arsenal thérapeutique mis à disposition. Cependant, seulement 2 % des patients souffrant de douleur chronique sont suivis par un spécialiste de la douleur. Les généralistes ont donc besoin d'outils spécifiques faciles à utiliser pour ne pas négliger un diagnostic de DN et pouvoir *in fine* proposer au patient une thérapeutique adaptée. A cet effet, plusieurs outils ont été développés pour dépister et diagnostiquer la DN : le Score LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) [9], le questionnaire DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) [33] ou le questionnaire sur la douleur painDETECT® [34], mais leur utilisation ne semble pas fréquente en médecine générale.

Un consensus d'experts basé sur une étude bibliographique et une analyse d'articles les plus pertinents a permis de définir la DNL comme « un type de DN caractérisée par une aire constante et circonscrite de douleur maximale associée à des signes sensoriels négatifs ou positifs et/ou des symptômes spontanés caractéristiques de la DN" [19,35]. Un outil de dépistage basé sur les critères de l'IASP a été récemment développé pour identifier la DNL chez les patients souffrant de douleur chronique [17].

Un groupe d'experts a enfin développé un algorithme utilisant des exemples visualisés pour améliorer l'identification précoce de la DN puis de la DNL en utilisant des outils simples, fiables, faciles à comprendre, rapides et pratiques.

Trois questions clés dans cet algorithme suggèrent un diagnostic initial de DN : 1) vérifier si l'histoire du patient et l'histoire de la douleur suggèrent une lésion ou une maladie neurologique ; 2) vérifier le caractère plausible de la distribution neuroanatomique des symptômes de la douleur ; 3) procéder à un examen clinique sensitif pour dépister les déficits. A cela s'ajoute un examen clinique associé à la localisation de la zone douloureuse, c'est-à-dire le caractère localisé de la DN.

Traitements topiques

Malgré une progression continue dans la compréhension de la physiopathologie de la DN, la prise en charge thérapeutique en reste difficile. Une mauvaise observance du patient est souvent induite par des événements indésirables liés au traitement, aux interactions médicamenteuses, et au fait qu'il s'agisse d'un traitement à long terme.

Le traitement pharmacologique systémique de la DN a une efficacité limitée, puisque seulement 40 % des patients rapportent un soulagement significatif. Des recommandations internationales sont régulièrement publiées [13, 16-18] et préconisent les antidépresseurs, les antiépileptiques ou les opioïdes, bien que ces médicaments aient des effets indésirables significatifs limitant souvent leur utilisation [36].

Les analgésiques en application locale comme la lidocaïne 5 % ou la capsaïcine 8 % sont utilisés depuis quelques années. La douleur étant transmise au système nerveux central (SNC) par des fibres nociceptives afférentes, par leur application locale, la transmission au SNC peut être interrompue par ces traitements avec un effet systémique extrêmement limité voire absent. Des recommandations récentes basées sur des essais contrôlés et randomisés rapportent que les traitements locaux comme l'emplâtre de lidocaïne 5 % doivent être recommandés en première ligne pour le traitement de la DNL [17,37]. L'efficacité des emplâtres de capsaïcine 8 % a été démontrée avec un haut niveau de preuve (A) chez les patients souffrant de DN infectieuses (zona et VIH) par la Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie [38].

L'emplâtre de lidocaïne 5 %

L'emplâtre de lidocaïne 5 %, indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes, est commercialisé depuis 1999 aux Etats-Unis par le laboratoire « Endo Pharmaceuticals, Malvers, USA » sous le nom de Lidoderm[®], et depuis

2007 au Royaume-Uni par le laboratoire « Grünenthal, Aachen, Allemagne » sous le nom de Versatis®.

La lidocaïne 5 % est un anesthésique local du groupe des amino-amides dont l'effet est rapide (au bout d'une minute) et de longue durée (environ une heure). La lidocaïne agit au niveau du site d'application *via* le blocage non sélectif des canaux sodiques présents à la surface des petites fibres endommagées ou dysfonctionnelles [39,40]. Ce blocage réduit la décharge ectopique et la propagation du signal électrique. La configuration des canaux sodiques dépend des conditions de voltage et influence le taux de liaison et d'affinité de la lidocaïne [40,41]. L'emplâtre de lidocaïne présente un double mode d'action : une action pharmacologique locale lors de la diffusion continue de la lidocaïne dans la peau, et une protection mécanique de l'emplâtre qui protège la zone hypersensible diminuant ainsi les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie.

Des études rapportent que les emplâtres de lidocaïne réduisent de manière significative les symptômes d'allodynie chez les patients souffrant de DN périphériques comparé au placebo [42-44]. De plus, une étude récente rapporte que ces emplâtres permettraient de diminuer la consommation concomitante d'antalgique chez 38 % des patients atteints de DNL [45]. Cependant, chez les volontaires sains, ils induisent des effets variables en fonction des seuils sensoriels étudiés comme le froid, la chaleur, le toucher, la douleur mécanique, ou bien provoquent l'apparition de zones hyperalgiques secondaires dans un modèle de douleur intradermique induite par la capsaïcine (éruption, allodynie et hyperalgésie) [46,47].

Un essai clinique randomisé en double aveugle récent (en cours de soumission, Pickering 2018) vient de démontrer l'efficacité de la lidocaïne 5% vs placebo dans la DNL suite à une prothèse totale de genou. Une amélioration significative de la douleur a été notée, suggérant ainsi l'efficacité du patch dans la DNL en post-chirurgie, situation néanmoins hors AMM pour l'utilisation du patch de lidocaïne 5% en France.

Une bonne tolérance des emplâtres de lidocaïne 5 % est généralement rapportée [45]. Sa diffusion systémique limitée réduit le risque d'événements indésirables et d'interactions médicamenteuses. Les pathologies comme l'insuffisance hépatique ou rénale nécessitent un ajustement de la dose pour éviter le risque de concentrations toxiques de lidocaïne dans le sang. De telles précautions ne sont pas nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée. Le risque potentiel d'effets systémiques additifs doit être pris en compte chez les patients traités par d'autres anesthésiques locaux ou

par des antiarythmiques de classe I (mexilétine et tocainide). Environ 5 % des patients peuvent présenter des effets indésirables, mais ceux-ci sont similaires aux traitements de référence (5 %) dans les études contrôlées [48-50].

Dans le traitement des DN diabétiques et post-zostériennes, la lidocaïne est bien mieux tolérée que la prégabaline (taux d'effet indésirable : 5,8 % avec un emplâtre de la lidocaïne *versus* 41,2 % avec la prégabaline orale ; $p < 0,0001$) [51]. Les effets indésirables des emplâtres de lidocaïne les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont des réactions cutanées telles que prurit, érythème, brûlure, éruption cutanée, œdème et dermatite au niveau de la zone d'application. Ces derniers sont généralement transitoires et se résolvent spontanément en quelques minutes voire quelques heures après l'enlèvement de l'emplâtre. Les données de la littérature mettent en évidence que les emplâtres de lidocaïne 5 % procurent un soulagement durable et une tolérance au long terme (3-5 ans) pour des DNL d'étiologies variées [52,53]. La réduction de la zone d'allodynie de 50 % est par ailleurs un facteur important d'amélioration de la qualité de vie [48].

L'emplâtre de capsaïcine 8 %

L'emplâtre de capsaïcine 8 % commercialisé sous le nom de Qutenza[®] (précédemment désigné NGX-4010) a été approuvé en 2009 par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et par l'Agence Européenne des médicaments pour la prise en charge des DN post-zostériennes, et dans plusieurs pays européens pour une utilisation dans les DN périphériques [54,55].

La capsaïcine est le premier agent caustique dans le fruit des plantes de capsicum. Il s'agit d'un amide lipophile entre la vanillamine et l'acide 8-méthyl-non-6-énoïque présent à des teneurs variables dans les fruits des piments forts, à l'origine de leur saveur piquante et brûlante. Elle peut également être reproduite par synthèse.

La capsaïcine est une substance active fortement irritante, conférant la sensation de brûlure *via* son affinité agoniste sélective pour les récepteurs TRPV1 (canaux cationiques non sélectifs), présents sur la membrane de certaines fibres afférentes primaires (notamment au niveau des fibres afférentes nociceptives C, A δ).

La capsaïcine bloque sélectivement les fibres afférentes sensibles de petit diamètre. Elle n'affecte pas les afférences de plus gros diamètre, ce qui permet le maintien de la détection des stimuli vibratoires et mécaniques après application. L'activation des nocicepteurs cutanés

exprimant le récepteur TRPV1 induit un érythème, une sensation de chaleur voire de brûlure, ainsi que des démangeaisons dus à la libération de neuropeptides vasoactifs tels que le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et la substance P. Le bloc fonctionnel localisé des terminaisons nerveuses sensibles à la capsaïcine dans l'épiderme et le derme est totalement réversible, et est causé par la perte de la fonction mitochondriale liée à une surcharge calcique provoquant l'effondrement du fonctionnement des terminaisons nerveuses, réduisant ainsi l'effet des afférences nociceptives. Ce processus entraîne une déplétion en substance P suite à l'application [56,57]. L'amélioration de la DN se produit dans les 6 à 12 semaines suite à l'utilisation d'un seul emplâtre [58].

Les mécanismes d'action des emplâtres de capsaïcine et de lidocaïne sont très différents. Alors que la lidocaïne agit comme un antagoniste en bloquant les potentiels d'action des canaux sodiques avec un mode d'action discontinu, la capsaïcine en tant qu'agoniste du canal TRPV1 déclenche une cascade d'événements, avec une action continue qui peut se maintenir sur 3 mois [54,55]. L'étude de l'effet au long terme des deux produits sur plusieurs modalités sensibles (pression, froid, chaud, etc.) serait intéressante pour proposer des facteurs prédictifs d'efficacité des traitements locaux. De plus, très peu d'informations sont disponibles concernant l'utilisation de lidocaïne et capsaïcine de façon topique chez les femmes enceintes [59]. Bien que les effets systémiques soient probablement minimes, ces femmes doivent faire l'objet d'un suivi particulier pendant la grossesse et après l'accouchement [60].

Le profil de sécurité de la capsaïcine topique est optimal, grâce à sa faible exposition systémique et à sa demi-vie d'élimination rapide. En raison de sa faible concentration plasmatique, il est peu probable que la capsaïcine altère le métabolisme systémique des traitements concomitants en inhibant ou en induisant les cytochromes P 450 [61]. Aucun effet additif de l'emplâtre de capsaïcine sur des traitements par voie orale n'a été constaté chez les patients atteints de DN post-zosteriennes [62-65]. Les principaux effets indésirables sont des réactions cutanées localisées transitoires telles que brûlures, démangeaisons et érythème, provoqués par la libération de la substance P et la stimulation des fibres C afférentes. Des précautions d'utilisation sont nécessaires chez l'enfant et la personne âgée, en raison d'une capacité certes réduite à métaboliser les médicaments rapidement et d'une peau plus fine, susceptible d'augmenter l'absorption. Une revue Cochrane (2017) rapporte qu'une faible concentration de capsaïcine serait significativement plus efficace sur le soulagement de la douleur, comparé à de la capsaïcine topique à haute concentration, mais le niveau de preuve

restait modéré voire très faible [66]. Une autre revue Cochrane (2012) a cependant rapporté qu'une faible concentration de capsaïcine (crème < 1 %) appliquée plusieurs fois par jour pendant plusieurs semaines ne montrait aucun effet significatif comparé à une crème placebo [67]. Il semblerait que la capsaïcine topique à faible concentration ne puisse avoir un usage significatif dans la pratique clinique. D'autres traitements topiques ont été développés pour la prise en charge des DNL mais ne sont pas encore commercialisés ou recommandés.

En résumé, les emplâtres de lidocaïne 5 % et de capsaïcine 8 % sont les seuls traitements topiques recommandés dans la prise en charge de la DNL et disponibles aujourd'hui. Leur utilisation dans ce type d'indication a fait l'objet de nombreux essais cliniques randomisés et non randomisés (revues, méta-analyses, études observationnelles et études de cas), et leur efficacité a été largement démontrée. Un comité consultatif d'experts internationaux dans le domaine de la douleur a récemment rapporté que quel que soit l'âge et à la condition d'une peau saine, l'analgésique topique devrait être utilisé comme traitement de première intention [68-87]. Bien que de nombreuses revues [37, 48, 88] soulignent le besoin d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique supplémentaires pour ces deux emplâtres, il existe un accord provenant de la pratique clinique statuant que ces deux traitements locaux présentent une efficacité significative associée à une bonne sécurité d'emploi.

Conclusion

Les traitements topiques sont à privilégier dans les douleurs neuropathiques localisées et particulièrement dans la prise en charge thérapeutique des populations vulnérables comme la personne âgée, compte-tenu des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge [89-105].

Ces traitements locaux présentent un excellent rapport bénéfice/risque avec une efficacité et une sécurité à long terme.

Leur avantage majeur est leur facilité d'utilisation par le patient (lidocaïne 5%) et le faible risque d'événements indésirables comparé aux traitements oraux de la DN, de par leur très faible diffusion au niveau systémique.

Ils peuvent être utilisés en association avec d'autres traitements et analgésiques sans interaction médicamenteuse significative.

D'autres études de bonne qualité méthodologique sont toutefois nécessaires en raison de l'hétérogénéité des données en termes d'efficacité, mais également en raison du manque de

données concernant le lien entre l'efficacité de ces deux topiques et les différences liées au sexe et à l'âge (notamment chez l'enfant).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts dans l'écriture de cette revue.

Références

1. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–1635.
2. IASP [webpage on the Internet]. *Taskforce on Taxonomy*. 2011. [cited Nov 15, 2016]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Accessed July 5, 2017.
3. Morel V, Joly D, Villatte C, et al. Memantine before mastectomy prevents post-surgery pain: a randomized, blinded clinical trial in surgical patients. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152741.
4. Pickering G, Gavazzi G, Gaillat J, Paccalin M, Bloch K, Bouhassira D. Is herpes zoster an additional complication in old age alongside comorbidity and multiple medications? Results of the post hoc analysis of the 12-month longitudinal prospective observational ARIZONA cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009689.
5. Gavazzi G, Herpes Zoster and Functional Decline Consortium, Pickering G, Schmader K. Functional decline and herpes zoster in older people: an interplay of multiple factors. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(6):757–765.
6. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. 2004;5(3):143–149.
7. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380–387.
8. Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Melton LJ. The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Med*. 2009;10(3):586–593.
9. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1–2):147–157.
10. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005;6(3):149–158.
11. Fine PG. Chronic pain management in older adults: special considerations. *J Pain*

- Symptom Manage. 2009;38(2 suppl):S4–S14.
12. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):807–819.
 13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132(3):237–251.
 14. Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, Marangoni C. Painful peripheral neuropathies. *Curr Neuropharmacol.* 2006;4(3):175–181.
 15. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain.* 2014;8(4):139–153.
 16. van Hecke O, Kamerman PR, Attal N, et al. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain.* 2015;156(11):2337–2353.
 17. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2016;16:12.
 18. FINNERUP
 19. Mick G, Baron R, Finnerup NB, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag.* 2012;2(1):71–77.
 20. Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical treatments for localized neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(3):15.
 21. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD008609.
 22. Capriz F, Chapiro S, David L, Floccia M, Guillaumé C, Morel V, Berlemont C, Jean-Michel G, Brigitte H, De Montgazo G, Poulain P, Pickering G. Consensus multidisciplinaire d'experts en douleur et gériatrie: Utilisation des antalgiques dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée (hors anesthésie). *Douleur* 2017;8, 234-247.
 23. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(12):859–866.
 24. Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P, EDONIS Investigating Group, Dubray C.

Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *J Pain*. 2014;15(1):24.e1–24.e20.

25. Golan-Vered Y, Pud D. Chemotherapy-induced neuropathic pain and its relation to cluster symptoms in breast cancer patients treated with paclitaxel. *Pain Pract*. 2013;13(1):46–52.

26. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci*. 2000;20(4):1538–1549.

27. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44(3):293–299.

28. Pickering G, Pereira B, Dufour E, Soule S, Dubray C. Impaired modulation of pain in patients with postherpetic neuralgia. *Pain Res Manag*. 2014;19(1):e19–e23.

29. Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain*. 2015;156(9):1803–1811.

30. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3760–3772.

31. Marwaha L, Bansal Y, Singh R, Saroj P, Bhandari R, Kuhad A. TRP channels: potential drug target for neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2016;24(6):305–317.

32. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. 2001;89(2–3):175–180.

33. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36.

34. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–1920.

35. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a

- screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1357–1366.
36. Pickering G, Pereira B, Clère F, et al. Cognitive function in older patients with postherpetic neuralgia. *Pain Pract.* 2014;14(1):E1–E7.
37. de León-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence. *J Pain Res.* 2016;9:67–79.
38. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113–e88.
39. 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(2):111–117.
40. Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol.* 2003;121(2):163–175.
41. Sheets MF, Hanck DA. Outward stabilization of the S4 segments in domains III and IV enhances lidocaine block of sodium channels. *J Physiol.* 2007;582(pt 1):317–334.
42. Meier T, Wasner G, Faust 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):151–158.
43. Meier T, Faust M, Hüppe M, Schmucker P. Reduktion chronischer Schmerzen bei nichtpostherpetischen peripheren Neuropathien nach topischer Behandlung mit Lidocainpflaster. [Reduction of chronic pain for non-postherpetic peripheral neuropathies after topical treatment with a lidocaine patch]. *Schmerz.* 2004;18(3):172–178.
44. 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):1607–1619.
45. Martini A, Del Balzo G, Schweiger V, Zanzotti M, Picelli A, Parolini M, Chinellato E, Tamburin S, Polati E. Efficacy of lidocaine 5% medicated plaster (VERSATIS®) in patients with localized neuropathic pain poorly responsive to pharmacological therapy. *Minerva Med.* 2018 May 31. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05690-2. [*Epub ahead of print*].

46. Lam VY, Wallace M, Schulteis G. Effects of lidocaine patch on intradermal capsaicin-induced pain: a double-blind, controlled trial. *J Pain*. 2011;12(3):323–330.
47. Krumova EK, Zeller M, Westermann A, Maier C. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of A δ and C fibers. *Pain*. 2012;153(2):273–280.
48. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede R-D. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain*. 2016;20(6):861–873.
49. emc [webpage on the Internet]. Versatis 5% Medicated Plaster – Summary of Product Characteristics. 2017. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19291>. Accessed June 21, 2017.
50. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain*. 1999;80(3):533–538.
51. 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):1663–1676.
52. Navez ML, Monella C, Bösl I, Sommer D, Delorme C. 5% lidocaine medicated plaster for the treatment of postherpetic neuralgia: a review of the clinical safety and tolerability. *Pain Ther*. 2015;4(1):1–15.
53. Wilhelm IR, Tzabazis A, Likar R, Sittl R, Griessinger N. Long-term treatment of neuropathic pain with a 5% lidocaine medicated plaster. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(2):169–173.
54. McCormack PL. Capsaicin dermal patch: in non-diabetic peripheral neuropathic pain. *Drugs*. 2010;70(14):1831–1842.
55. Haanpää M, Treede R-D. Capsaicin for neuropathic pain: linking traditional medicine and molecular biology. *Eur Neurol*. 2012;68(5):264–275.
56. Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):1–20.
57. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth*.

2011;107(4):490–502.

58. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007393.

59. Ladjevic NG, Likic-Ladjevic IS. Topical glycopirrolate for the management of hyperhidrosis in herpetic neuralgia. *Yonsei Med J.* 2009;50(2):293–295.

60. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S15–S25.

61. Babbar S, Marier J-F, Mouksassi M-S, et al. Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high-concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain. *Ther Drug Monit.* 2009;31(4):502–510.

62. Thomson, Micromedex. *Drug Information for the Health Care Professional. Vol. 1.* Greenwood Village, CO: Thomson/MICROMEDEX; 2006.

63. Walpole CS, Wrigglesworth R, Bevan S, et al. Analogues of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents; structure-activity studies. 1. The aromatic “A-region”. *J Med Chem.* 1993;36(16):2362–2372.

64. Reyes-Escogido Mde L, Gonzalez-Mondragon EG, Vazquez-Tzompantzi E. Chemical and pharmacological aspects of capsaicin. *Molecules.* 2011;16(2):1253–1270.

65. Irving GA, Backonja M, Rauck R, Webster LR, Tobias JK, Vanhove GF. NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, administered alone or in combination with systemic neuropathic pain medications, reduces pain in patients with postherpetic neuralgia. *Clin J Pain.* 2012;28(2):101–107.

66. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD007393.

67. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD010111.

68. Lodge D. The history of the pharmacology and cloning of ionotropic glutamate receptors and the development of idiosyncratic nomenclature. *Neuropharmacology.* 2009;56(1):6–21.

69. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary

- hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*. 1997;79(5):600–605.
70. Pickering G, Morel V, Micallef J. Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité. *Thérapie*
71. Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg*. 2000;91(6):1479–1482.
72. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain*. 2014;18(4):465–481.
73. Anitescu M, Benzon HT, Argoff CE. Advances in topical analgesics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(5):555–561.
74. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM, Bhaskar A, Hariton G, Romanenko V, Casale R. Analgesic effects of topical ketamine. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(4):440–449.
75. FDA [webpage on the Internet]. Import Alert 66-41. 2016. [cited Nov 14, 2016]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_190.html. Accessed July 5, 2017.
76. Bajaj S, Whiteman A, Brandner B. Transdermal drug delivery in pain management. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2011;11(2):39–43.
77. Wallace M, Kudrow D, McElveen W, et al. Clinical trial results: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a three-day bupivacaine patch (ELADUR™) in patients with post-herpetic neuralgia. Poster session presented at: The American Pain Society 27th Annual Meeting; 2008; Tampa, FL.
78. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Nicoletti A, Crosa M, Ragni N. Topical diclofenac patch for postoperative wound pain in laparoscopic gynecologic surgery: a randomized study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(3):195–200.
79. Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad Med*. 2013;125(4 Suppl 1):25–33.
80. Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res*. 2010;4:11–24.
81. Mazières B. Topical ketoprofen patch. *Drugs R D*. 2005;6(6):337–344.
82. Ahmed SU, Zhang Y, Chen L, et al. Effect of 1.5% topical diclofenac on clinical

- neuropathic pain. *Anesthesiology*. 2015;123(1):191–198.
83. Rascol O, Zesiewicz T, Chaudhuri KR, et al. A randomized controlled exploratory pilot study to evaluate the effect of rotigotine transdermal patch on Parkinson's disease-associated chronic pain. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(7):852–861.
84. Gerner P, Kao G, Srinivasa V, Narang S, Wang GK. Topical amitriptyline in healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28(4):289–293.
85. Leclaire J, de Lacharriere O, Breton L, Societe L'Oreal SA. Cosmetic/pharmaceutical compositions comprising β -adrenergic agonists/substance P antagonists. US patent 5958432. 1999.
86. Juif PE, Melchior M, Poisbeau P. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology*. 2015;91:117–122.
87. Allegri M, Baron R, Hans G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):377–384.
88. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD007393.
89. Barkin RL. The pharmacology of topical analgesics. *Postgrad Med*. 2013;125(4 Suppl 1):7–18.
90. Pickering G. Antiepileptics for post-herpetic neuralgia in the elderly: current and future prospects. *Drugs Aging*. 2014;31(9):653–660.
91. Pickering G, Lussier DA. Neuropathic pain. In: Lussier D, Cruciani R, editors. *Pain Management in the Elderly Patient: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Treatment*. New York: Springer; 2017. In press 2017.
92. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345–351.
93. Priano L, Gasco MR, Mauro A. Transdermal treatment options for neurological disorders: impact on the elderly. *Drugs Aging*. 2006;23(5):357–375.
94. Seminowicz DA, Davis KD. A re-examination of pain-cognition interactions: implications for neuroimaging. *Pain*. 2007;130(1–2):8–13.

95. Oluigbo CO, Salma A, Rezai AR. Targeting the affective and cognitive aspects of chronic neuropathic pain using basal forebrain neuromodulation: rationale, review and proposal. *J Clin Neurosci.* 2012;19(9):1216–1221.
96. Wolfe GI, Barohn RJ. Painful peripheral neuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4(3):177–188.
97. Pickering G. Impact of 5% lidocaine medicated plaster on localized neuropathic pain after knee surgery: a randomized, double-blind controlled trial; 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763592?term=pickering+line&rank=1>. NLM identifier: NCT02763592. Accessed July 5, 2017.
98. Frost SG. Treatment of complex regional pain syndrome type 1 in a pediatric patient using the lidocaine patch 5%: a case report. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2003;64(8):626–629.
99. Nayak S, Cunliffe M. Lidocaine 5% patch for localized chronic neuropathic pain in adolescents: report of five cases. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(6):554–558.
100. 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. [Analgesic efficacy of topical lidocaine for vaso-occlusive crisis in children with sickle cell disease]. *Arch Pediatr.* 2013;20(7):762–767.
101. Friedrichsdorf SJ, Nugent AP. Management of neuropathic pain in children with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2013;7(2):131–138.
102. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(7):507–520.
103. Sarbacker GB. Topical therapies for chronic pain management: a review of diclofenac and lidocaine. *US Pharm.* 2015;40(3):35–38.
104. Groninger H, Schisler RE. Topical capsaicin for neuropathic pain #255. *J Palliat Med.* 2012;15(8):946–947.
105. Üçeyler N, Sommer C. High-dose capsaicin for the treatment of neuropathic pain: what we know and what we need to know. *Pain Ther.* 2014;3(2):73–84.