

Les douleurs chroniques ont un impact important sur la qualité de vie des patients. Parmi ces douleurs, les douleurs neuropathiques sont tristement réputées chez les médecins et les patients. Dans cette Fiche de transparence, nous souhaitons commenter les options thérapeutiques médicamenteuses dans les trois types de douleurs neuropathiques les plus fréquentes: la neuropathie diabétique, la névralgie post-herpétique et la névralgie du trijumeau. En effet, le traitement préférentiel est différent dans ces trois formes de douleurs neuropathiques.

Neuropathie diabétique douloureuse

On conseille un contrôle rigoureux du diabète à titre de prévention et de traitement de la neuropathie diabétique, mais ceci n'est pas bien étayé, en particulier chez les diabétiques de type 2. Bien sûr, les raisons ne manquent pas pour justifier un contrôle rigoureux de la glycémie des personnes diabétiques. D'un autre côté, il n'y a pas suffisamment de preuves pour considérer la neuropathie en soi comme argument pour un contrôle très strict du diabète.

Il n'y a pas de mesures non médicamenteuses étayées dans le traitement de la neuropathie diabétique. Certains antidépresseurs tricycliques sont utilisés depuis longtemps et se sont clairement révélés efficaces. Seules quelques études de petite taille ont étudié les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) et leurs résultats ne sont pas clairs. La duloxétine a été étudiée récemment de manière plus approfondie et montre un effet limité; elle peut constituer une alternative en cas de contre-indications ou d'intolérance aux antidépresseurs tricycliques. Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude avec la venlafaxine. La miansérine et la maprotiline n'ont pas été suffisamment étudiées pour pouvoir se prononcer à leur sujet.

On peut envisager des antiépileptiques lorsque les antidépresseurs ne sont pas tolérés. La gabapentine a été la mieux étudiée dans cette indication. La prégabaline n'a pas encore été suffisamment étudiée, surtout à plus long terme. Les autres antiépileptiques (parmi lesquels la carbamazépine) n'ont été étudiés que de manière limitée et dans des études peu convaincantes.

Il ressort d'études contrôlées un bénéfice en faveur des analgésiques morphiniques, mais vu le risque d'effets indésirables et la dépendance potentielle, il convient d'être prudent. On remarquera l'absence totale d'études étayant l'usage de préparations à base de vitamine B. Le plus grand problème dans la prise en charge de la neuropathie diabétique vient du manque d'études comparatives directes et bien menées entre les antidépresseurs tricycliques d'une part, et la duloxétine, la venlafaxine, la gabapentine et la prégabaline d'autre part. Sur base de comparaisons indirectes, les antidépresseurs tricycliques s'avèrent les plus efficaces. Peu d'études ont cherché la stratégie à suivre après l'échec d'un traitement par des antidépresseurs tricycliques. De même, la question cliniquement importante de savoir si des associations de médicaments ont un meilleur effet analgésique, n'a pratiquement pas fait l'objet d'études randomisées. En conclusion, il semble que les antidépresseurs tricycliques constituent le choix le plus rationnel. En cas d'intolérance ou d'effet insuffisant, la duloxétine ou la gabapentine semblent être des alternatives.

Névralgie post-herpétique

Peu de preuves étayent l'usage d'antiviraux à titre de *prévention de la névralgie post-herpétique*: les données limitées sont contradictoires. On ne peut s'attendre à quelque effet que chez les patients âgés de plus de 60 ans, en raison de l'incidence plus élevée de névralgie post-herpétique dans cette population. Une étude sur des antidépresseurs tricycliques, qui avait affiché de bons résultats dans la prévention de la névralgie post-herpétique, demande à être confirmée. La brivudine et l'idoxuridine par voie locale n'ont pas de place dans la prévention à l'heure actuelle. La vaccination des personnes âgées de plus de 60 ans avec un vaccin spécifique anti-zona (pas encore disponible en Belgique) semble efficace mais un grand nombre de personnes doivent être vaccinées pour éviter 1 cas de névralgie post-herpétique; par ailleurs, on ignore encore quelle est la durée de l'immunité conférée par le vaccin.

Dans le *traitement de la névralgie post-herpétique*, les antidépresseurs tricycliques restent le traitement le mieux étudié; jusqu'à présent, aucun autre médicament ne s'avère clairement plus efficace. Les effets anticholinergiques peuvent être incommodants chez les patients plus âgés. Les analgésiques morphiniques sont efficaces mais il convient ici aussi d'être attentif aux effets indésirables et à la possibilité d'une dépendance. Parmi les antiépileptiques, la gabapentine et la prégabaline constituent des choix bien étayés: elles semblent aussi efficaces que les antidépresseurs tricycliques. Elles aussi ont des effets indésirables incommodants. Malheureusement, il n'y a pratiquement pas d'études comparatives directes entre les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques. La question de savoir si les antiépileptiques ont un bénéfice chez les patients qui ne répondent pas aux antidépresseurs tricycliques n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Les préparations locales à

base de capsaïcine et plus récemment aussi la lidocaïne s'avèrent d'efficacité limitée. On n'a pas de données pour savoir dans quelle mesure ces médicaments pourraient offrir un bénéfice supplémentaire en association à un traitement par des antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques. En conclusion, on peut admettre que chez les patients âgés de plus de 60 ans, les antiviraux peuvent être recommandés à titre de prévention de la névralgie post-herpétique. Dans le traitement de la névralgie post-herpétique, le choix le plus rationnel consiste à administrer un antidépresseur tricyclique. Si l'antidépresseur est mal toléré, la gabapentine ou la prégabaline constituent une alternative bien étayée mais plus coûteuse.

Névralgie trigéminal

La névralgie du trijumeau est beaucoup moins fréquente que les deux formes de douleurs neuropathiques précédentes, mais le caractère très douloureux de cette affection exige que l'on y prête une attention particulière. Il n'est pas possible de traiter les crises au moment de leur apparition, en raison de leur trop courte durée. L'objectif du traitement consiste à diminuer la durée des épisodes et l'intensité et la fréquence des crises durant cet épisode grâce à un traitement prophylactique. La place de la carbamazépine (et de l'oxcarbazépine) en tant que premier choix dans la prévention de la névralgie trigéminal ne fait pas de doute, malgré le peu d'études contrôlées par placebo de qualité qui ont été menées à ce sujet. La question reste surtout de savoir quel traitement proposer lorsque la carbamazépine (ou l'oxcarbazépine) n'est pas tolérée ou pas suffisamment efficace. Le baclofène et la tizanidine ont une efficacité limitée mais sont associés à de nombreux effets indésirables. Les autres antiépileptiques et les antidépresseurs n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées dans la névralgie trigéminal. On propose souvent la phénytoïne ou la gabapentine comme choix empirique, mais il doit se faire en concertation avec le neurologue qui envisagera éventuellement aussi les options chirurgicales avec le patient.

1. Neuropathie diabétique douloureuse

1.1. Définition et épidémiologie

La polyneuropathie est une complication fréquente et bien connue du diabète. La polyneuropathie diabétique est généralement symétrique et distale (dans 90% des cas) et sensitivo-motrice (dans 70% des cas), la composante sensitive étant prédominante. Ces troubles sensitifs varient, allant de la simple présence de paresthésies (picotements, sensations d'engourdissement, impression de marcher sur du coton) à de véritables symptômes de douleur comportant des douleurs musculaires diffuses, de l'hyperalgésie cutanée et des douleurs sévères déchirantes ou lancinantes¹.

Le diagnostic de la neuropathie diabétique peut être établi à partir du syndrome douloureux décrit ci-dessus d'une part, et à partir d'un examen clinique d'autre part. Un test au monofilament perturbé, une sensibilité vibratoire et thermique perturbée et une diminution des réflexes tendineux voire une aréflexie achilléenne à l'examen clinique indiquent la présence d'une neuropathie². Lorsque les signes cliniques sont incertains, un examen à base d'un EMG peut être indiqué pour confirmer le diagnostic^{2,3}.

Il n'existe pas de critères diagnostiques spécifiques pour la neuropathie diabétique douloureuse.

Le diabète sucré (aussi bien de type 1 que de type 2) est la cause la plus commune de la polyneuropathie: 19 à 56% des cas de polyneuropathie seraient engendrés par le diabète³. La prévalence de la polyneuropathie dépend du type de diabète et de la durée du diabète. Elle est de 13 à 17% chez les diabétiques de type 1³. On observe déjà une prévalence de 7 à 8% chez les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. La prévalence augmente avec la durée du diabète jusqu'à atteindre 42% après 10 ans et 50% après 25 ans^{1,3}. Ces chiffres sont confirmés par une étude récente menée au sein d'une population de plus de 1.000 patients diabétiques belges: on a observé une polyneuropathie chez plus de 40% des diabétiques, et la prévalence en était plus élevée chez les diabétiques de type 2 que chez les diabétiques de type 1. Dans cette étude, la prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse atteignait presque 14%².

On invoque généralement comme facteurs de risque les plus importants la durée du diabète et le contrôle glycémique insuffisant. Sont aussi cités: le tabagisme, la consommation fréquente d'alcool et la présence d'autres complications diabétiques telles que l'insuffisance rénale et la rétinopathie^{1,3}. Tous ces facteurs de risque ont été démontrés dans une étude prospective menée auprès de 1.172 diabétiques de type 1 sans neuropathie à l'entrée dans l'étude^{4,6}.

1.2. Evolution naturelle – Objectifs du traitement

L'évolution naturelle de la neuropathie diabétique douloureuse n'est décrite nulle part de manière explicite¹. On a observé des cas d'amélioration ou de résolution spontanée, en témoigne également la réponse importante au placebo dans plusieurs études. Dans d'autres cas, l'affection reste stable pendant tout un temps ou s'aggrave après un certain temps. On ne dispose cependant pas de données épidémiologiques à ce sujet.

Les objectifs de la prise en charge de la neuropathie diabétique douloureuse sont les suivants:

- réduction ou disparition complète des douleurs,
- ralentissement de l'évolution.

1.3. Critères d'évaluation pertinents

La disparition totale des troubles est rare dans la neuropathie diabétique. En général, une réduction des douleurs de 50% par rapport aux valeurs initiales est estimée pertinente^{3,7-10}. Ceci correspond à une réduction « modérée » de la douleur. Dans certaines études, on vise des résultats moins prononcés (p.ex.: 30% de réduction).

Un symptôme subjectif tel que la douleur se mesure de préférence à l'aide d'échelles de douleur et de questionnaires sur la douleur. L'échelle visuelle analogue (VAS) et le *McGill Pain Questionnaire* sont fréquemment utilisés. Sur l'échelle VAS, le patient indique le degré de sa douleur sur une échelle linéaire de 0 (pas de douleur) à 10 (la pire douleur concevable). Le *McGill Pain Questionnaire* est une échelle de douleur verbale qui propose diverses séries de mots parmi lesquelles le patient doit choisir l'adjectif qui qualifie le mieux sa douleur. La liste permet d'évaluer aussi bien la dimension sensorielle que la dimension affective et évaluative de la douleur. A partir des adjectifs sélectionnés, on peut calculer un score (de 0 à 78). Les effets sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie peuvent aussi être pris en compte dans l'évaluation du traitement. Dans la plupart des études, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement se fait après 8 semaines de traitement³. On recommande en général de poursuivre un traitement pendant au moins 8 semaines avant d'en évaluer l'efficacité.

1.4. Traitement de la neuropathie diabétique douloureuse

1.4.1. Prise en charge non médicamenteuse

Il n'y a pas de données ou de dispositions pour atténuer les contacts tactiles (port de pansements, de vêtements en coton) qui contribuent au traitement effectif des troubles. On n'a pas non plus trouvé d'études randomisées concernant l'application d'acupuncture dans cette indication.

Stimulation Nerveuse Electrique Transcutanée (TENS)

Il n'y a pas assez de données concernant l'efficacité de la TENS dans le traitement de la neuropathie diabétique. Dans une seule étude de petite taille en simple aveugle et randomisée (n = 31), la TENS s'avérait plus efficace que le traitement placebo après 4 semaines. Dans le groupe traité par la TENS, les troubles s'étaient améliorés chez 83% des participants; dans le groupe placebo chez seulement 38% des participants³.

1.4.2. Contrôle glycémique intensif

Des études non randomisées ont établi un lien entre un mauvais contrôle glycémique et l'incidence de polyneuropathie diabétique. De nombreuses directives proposent donc un contrôle glycémique strict pour prévenir et traiter la polyneuropathie diabétique, mais il existe peu d'études spécifiques concernant l'impact d'un contrôle glycémique intensif sur l'apparition et l'évolution de la polyneuropathie diabétique. Les résultats des études randomisées existantes ne sont pas univoques. On renvoie souvent à la *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) dans laquelle un contrôle glycémique strict s'avère avoir un effet positif chez les diabétiques de type 1^{2,3}.

L'effet est encore moins net chez les diabétiques de type 2. L'étude UKPDS-33 n'a trouvé une différence significative qu'après 15 ans au niveau de quelques critères d'évaluation intermédiaires concernant la neuropathie (aréflexie achilléenne et valeurs mesurées à l'aide d'un biothésiomètre) entre le groupe traité de manière intensive et le groupe traité de manière conventionnelle³. D'après deux études récentes (suivi de l'étude STENO-2 et de l'étude VADT), dans lesquelles l'incidence de la neuropathie constituait un critère d'évaluation tertiaire, un contrôle glycémique strict n'avait pas d'effet sur l'apparition et l'évolution de la polyneuropathie diabétique^{11,12,13}.

1.4.3. Prise en charge médicamenteuse de la neuropathie diabétique douloureuse

On constate dans la plupart des études une importante réponse placebo. Le traitement placebo aurait quelque effet chez environ 45% des patients, et diminuerait l'intensité de la douleur de 25% en moyenne¹⁴.

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Analgésiques classiques

Dans les cas de polyneuropathie diabétique modérément douloureuse, nombre de directives recommandent, sans trop de preuves à l'appui, de faire un premier essai avec des analgésiques classiques et de ne passer à d'autres médicaments qu'en cas d'échec des analgésiques classiques. Or ces derniers s'avèrent souvent insuffisants. Des études randomisées à ce sujet font défaut^{1,15,16}.

Antidépresseurs

Antidépresseurs tricycliques

Une revue Cochrane a déduit de 5 études avec des antidépresseurs tricycliques et menées auprès de patients atteints de neuropathie diabétique, pour une réduction modérée de la douleur, un RR de 12,4 et un NNT (Number Needed to Treat) de 1,3. Il ne semble pas y avoir de différences entre les différentes molécules de cette classe¹⁷. Deux autres revues systématiques sans méta-analyse incluent ces mêmes études et en tirent des conclusions comparables^{1,15}. Une revue récente avec méta-analyse sur les antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la neuropathie diabétique incluait seulement 3 études et en déduisait un OR pour une réduction de la douleur de 50% de 22,24^{7,8}.

Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques les plus souvent cités sont les effets anticholinergiques (e.a. sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, rétention urinaire) et l'hypotension orthostatique. Ces effets sont dose-dépendants¹.

L'indication 'neuropathie diabétique' n'est pas mentionnée dans les notices belges des antidépresseurs tricycliques. Elles mentionnent par contre comme indication les 'douleurs chroniques'.

Antidépresseurs du deuxième groupe

Trois études positives randomisées de grande taille ont étudié la *duloxétine* dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. La différence d'intensité de la douleur observée entre la duloxétine et le placebo après 12 semaines de traitement se chiffre à 1 à 1,5 points sur une échelle VAS de 0 à 10¹⁸⁻¹⁹. La pertinence clinique de cette différence légère mais statistiquement significative est incertaine. Dans une seule de ces 3 études, le nombre de personnes dont la douleur avait diminué de 50% ou plus était significativement plus élevé dans le groupe traité par la duloxétine que dans celui traité par placebo. Une revue systématique récente a calculé, pour la duloxétine dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse, un OR pour une réduction de la douleur de 50% de 2,55 pour la dose de 60 mg et de 2,10 pour la dose de 120 mg^{7,8}. Les résultats d'une revue Cochrane confirment également l'efficacité de la duloxétine dans cette indication⁹³. Comparé au placebo, significativement plus de patients voyaient leurs douleurs réduites de 50% ou plus avec la duloxétine; la différence moyenne de la réduction des douleurs avec la duloxétine comparativement au placebo était également significative, mais n'était que d'1 point sur une échelle de 11 points⁹³. La pertinence clinique d'une différence aussi minime reste discutable. Il ne semble pas y avoir de différences importantes en termes d'efficacité entre la faible dose (60 mg une fois par jour) et la dose plus élevée (60 mg deux fois par jour), même si dans la plupart des études, la dose plus élevée s'avère légèrement supérieure^{15,18}. Le taux d'abandon thérapeutique en raison des effets indésirables était élevé dans ces études: il atteignait presque 20% dans une de ces études, et dans une autre étude, il s'élevait à 12.1% dans le groupe traité par la duloxétine contre 2,6% dans le groupe placebo²⁰. Également dans la revue Cochrane, les effets indésirables étaient plus fréquents dans les groupes traités par la duloxétine et ceux-ci étaient dose-dépendants⁹³. Le taux d'abandon était significativement plus élevé parmi les patients traités par la duloxétine, en raison des effets indésirables, comparé au placebo⁹³.

La revue Cochrane sur les antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques ne traite d'aucune étude avec la *venlafaxine* utilisée spécifiquement chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique douloureuse¹⁷. Une autre revue systématique de la littérature incluait une étude contrôlée par placebo et randomisée avec de la venlafaxine spécifiquement dans cette indication²⁰. La venlafaxine à doses plus élevées (150 à 225 mg/jour) était significativement plus efficace que la venlafaxine à faible dose (75 mg/jour) ou que le placebo. Après six semaines de traitement, on observait une réduction de l'intensité de la douleur de 50% en moyenne avec les doses élevées contre 32% avec la faible dose et 27% avec le placebo. Le NNT pour une réduction de la douleur d'au moins 50% est de 4,5²¹. On n'a pas observé significativement plus d'effets indésirables avec la venlafaxine qu'avec le placebo²¹. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées, de la dyspepsie, de la somnolence et des troubles du sommeil. On met en garde contre des biais de publication possibles²⁰.

La *miansérine* ne s'est pas avérée plus efficace que le placebo dans une étude¹⁷.

La *maprotiline* se révélait significativement plus efficace que le placebo dans une étude de petite taille (n = 33) chez des patients atteints de neuropathies douloureuses d'origines diverses^{3,17}.

ISRS

L'efficacité des ISRS par rapport au placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques n'est pas du tout claire. La revue Cochrane sur les antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques a seulement trouvé 3 études de petite taille contrôlées par placebo avec des ISRS dans la neuropathie diabétique, dont les données ne permettaient pas de méta-analyse^{1,7,17,22}.

Antiépileptiques

Dans cette fiche de transparence, on a choisi de considérer chaque produit séparément. La distinction que l'on fait souvent entre antiépileptiques « anciens » et « nouveaux » est en effet arbitraire^{7,22}.

Carbamazépine et oxcarbazépine

Il y a peu de données concernant l'efficacité de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Seules 2 études assez anciennes et méthodologiquement faibles ont examiné l'efficacité de la *carbamazépine* (200-600 mg/jour) dans la neuropathie diabétique douloureuse^{1,2,10,15,22,24}. Les résultats de ces 2 études plaident en faveur de la carbamazépine, mais ils sont difficiles à interpréter en raison des limites méthodologiques^{1,2}.

La directive NICE concernant le diabète de type 2 mentionne deux études avec l'*oxcarbazépine* dans la neuropathie diabétique douloureuse, dont une ne révèle pas de différence significative par rapport au placebo, contrairement à l'autre¹⁵. Une autre revue de la littérature affirme qu'il n'y a pas suffisamment de données concernant l'oxcarbazépine²².

Phénytoïne

Seules 2 études de petite taille et assez anciennes ont examiné l'efficacité de la phénytoïne dans la neuropathie diabétique douloureuse. Une de ces études a relevé une différence significative par rapport au placebo, ce qui n'est pas le cas de l'autre^{1,10,23}.

Valproate de sodium

La directive néerlandaise sur la polyneuropathie mentionne une étude avec le valproate de sodium dans la neuropathie diabétique. On rapporte une diminution significative de l'intensité de la douleur (mesurée à l'aide du score de douleur McGill) par rapport au placebo, avec un NNT pour un soulagement important voire complet de la douleur de 2,5. On ne mentionne pas l'ampleur de la diminution des douleurs ni une analyse statistique plus poussée^{2,3}.

Gabapentine

Une revue Cochrane a identifié 4 études contrôlées par placebo avec la gabapentine dans la neuropathie diabétique douloureuse. De la méta-analyse de ces 4 études, on déduit pour une réduction de la douleur de 50% un RR de 2,2 et un NNT de 2,9²⁵. Dans une étude ayant comparé la gabapentine, la morphine et l'association de ces deux substances avec un placebo, l'intensité moyenne de la douleur durant une semaine de traitement par la gabapentine aux doses maximales tolérées n'était pas significativement différente de celle avec le placebo^{26,27}.

Une revue systématique d'études sponsorisées par l'industrie portant sur la gabapentine dans des indications off-label (prophylaxie de migraine, troubles bipolaires, douleurs nociceptives, douleurs neurogènes), ne confirme pas seulement l'existence de biais de publication, mais aussi d'un rapport incomplet des résultats ("selective outcome reporting")⁹⁴, même si ce dernier point ne semble pas être tellement le cas des études dans l'indication "douleurs neurogènes". C'est surtout la publication non complète des résultats d'une étude négative relativement grande dans une revue non systématique²⁹ qui cause problème²⁹. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (différence dans le score de la douleur moyen par semaine sur une échelle de 0-10), la gabapentine ne différait pas significativement du placebo, dans aucune des doses testées. Des différences significatives sont toutefois observées au niveau de quelques critères d'évaluation secondaires⁹⁴. L'étude est reprise dans le rapport d'évaluation de la FDA et ceci peut sans doute expliquer pourquoi la FDA n'a pas enregistré la gabapentine dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse^{1,28}. En Europe par contre, la gabapentine est bien enregistrée dans cette indication.

Des investigateurs canadiens ont jugé que suite à cette révélation, la revue Cochrane à ce sujet manquait de crédibilité, et qu'une nouvelle revue systématique avec une méta-analyse de toutes les données, publiées et non publiées, était nécessaire⁹⁵. Ils ont relevé une diminution statistiquement significative mais limitée des douleurs (moins de 1 point sur une échelle de 0 à 10) et un NNT de 8 pour 50% de réduction des douleurs⁹⁵.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la gabapentine sont la somnolence, des vertiges, de l'ataxie et de l'œdème périphérique¹. L'utilisation de gabapentine peut provoquer des idées suicidaires, une instabilité émotionnelle, de l'animosité et des « pensées anormales ». Un suivi du patient est recommandé en ce qui concerne les effets indésirables psychiques^{30,31}.

Prégabaline

L'information la plus complète concernant la prégabaline se retrouve dans le dossier d'enregistrement de la prégabaline de l'Agence Européenne des Médicaments³². On y affirme, sur base de données publiées et non publiées, que les douleurs diminuent de plus de la moitié avec la prégabaline chez 35% des participants, contre 18% avec le placebo^{32,34,36,37}. Une revue systématique de la littérature sans méta-analyse datant de 2007 a trouvé 3 études publiées avec la prégabaline dans le traitement de la neuropathie diabétique. La RAR se situait entre 0,15 et 0,29²². Une revue de la littérature dans la directive de NICE sur le diabète de type 2 identifie ces mêmes 3 études. Il ressort de ces études que les doses à 300 et 600 mg sont significativement plus efficaces que le placebo^{15,22}. Une revue Cochrane a été publiée récemment sur la prégabaline dans le traitement des douleurs chroniques⁹⁶. En ce qui concerne la réduction des douleurs de 50%, la prégabaline aux doses de 300 à 600 mg par jour était significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la polyneuropathie diabétique douloureuse⁹⁶. La prégabaline était associée à significativement plus d'effets indésirables que le placebo. L'efficacité et les effets indésirables semblent comparables à ceux de la gabapentine³⁵. Les risques à long terme ne sont pas encore suffisamment connus³⁶.

Lamotrigine

Plusieurs revues de la littérature en reviennent systématiquement à la même étude avec la lamotrigine (200 à 400 mg/jour), dont les résultats sont interprétés différemment selon le critère d'évaluation utilisé. La revue Cochrane estime que la lamotrigine n'est pas efficace dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse, tandis que la directive CBO sur la polyneuropathie affirme sur base des résultats de la même étude qu'il y a de fortes indications que la lamotrigine est bien efficace dans cette indication^{1,3,38}.

Lacosamide

Le lacosamide, un nouvel antiépileptique, a également été étudié par le fabricant dans l'indication "neuropathie diabétique douloureuse". Dans une étude récemment publiée, de moindre qualité, on n'a pas trouvé de différence significative au niveau de la réduction de la douleur après 18 semaines de traitement entre le

lacosamide et le placebo⁹⁸. On a cependant trouvé des différences limitées, mais statistiquement significatives, au niveau de plusieurs critères d'évaluation secondaires, en faveur du lacosamide; la pertinence clinique de ces différences n'est pas claire^{97,98}. Le taux d'abandon était également élevé en raison des effets indésirables. Le lacosamide ne semble donc pas avoir de place actuellement dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse.

Analgésiques morphiniques

On a longtemps pensé que les opiacés n'étaient pas efficaces dans les douleurs neuropathiques. Les arguments prouvant le contraire sont de plus en plus nombreux. Selon une revue Cochrane, les traitements à moyen terme par des opiacés, généralement administrés par voie orale, s'avèrent significativement plus efficaces que le placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques. La différence est cependant minime et on doute de sa pertinence clinique. Les traitements dans les études incluses sont très variés et il n'y a pas eu d'analyse séparée des études portant spécifiquement sur la neuropathie diabétique³⁹.

Une revue systématique a calculé un OR de 4,25 pour 50% de réduction de la douleur avec les opiacés (y compris le tramadol) dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse⁷. D'autres revues systématiques et méta-analyses avec le *tramadol* seul comparé au placebo incluaient aussi des études portant sur des patients atteints d'autres formes de douleurs neuropathiques, et calculaient un NNT pour 50% de réduction de la douleur de 3,4 à 4,3^{1,10,40,41}. La dose de tramadol utilisée était située entre 200 à 400 mg.

Dans une étude randomisée en double aveugle, on notait une légère différence néanmoins significative au niveau de la diminution des douleurs dues à la neuropathie diabétique avec l'*oxycodone* (40 à 80 mg) par rapport au placebo (-1,25 sur une échelle VAS allant de 0 à 10)⁴².

Dans une étude ayant comparé la *morphine*, la *gabapentine* et l'association des deux, au placebo, l'intensité de la douleur sur une échelle VAS de 0 à 10 pendant un traitement aux doses maximales tolérées, était significativement plus faible dans le bras "morphine" (3,70) que dans le bras "placebo" (4,49)²⁶.

Les préparations à base de vitamine B

Une revue Cochrane a trouvé 5 études contrôlées par placebo (nombre de participants: 14 à 84) avec de la *vitamine B* (à différentes doses, compositions et méthodes d'administration) dans le traitement des douleurs neuropathiques. Trois de ces études incluaient seulement des patients atteints de neuropathie diabétique, une étude était menée auprès de personnes atteintes de neuropathie alcoolique et la dernière étude examinait des patients atteints de neuropathie périphérique, sans mentionner d'étiologie. Aucune étude n'a pu démontrer un effet de la vitamine B sur l'intensité de la douleur, ni à court terme ni à long terme. Seule l'étude sur la neuropathie alcoolique (n = 84) a pu démontrer des différences significatives par rapport au placebo au niveau de quelques critères d'évaluation secondaires liés à la neuropathie⁴³.

La *benfotiamine* est un dérivé synthétique de la vitamine B1 qui est étudié dans le traitement de la neuropathie diabétique (douloureuse). Une revue de la littérature récente trouve 2 études contrôlées par placebo dans lesquelles la benfotiamine se révèle significativement plus efficace que le placebo. La première est une étude pilote de petite taille, la deuxième une étude de phase 3 menée à une échelle légèrement plus grande. La benfotiamine n'est pas enregistrée comme médicament, mais elle est disponible sous forme de supplément alimentaire. Les auteurs de la revue de la littérature estiment que la benfotiamine n'a pas de place dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse tant qu'on ne dispose pas d'études de plus grande taille qui confirment ces résultats à plus long terme².

Divers

Nortriptyline + fluphénazine

L'association de nortriptyline et de fluphénazine (un antipsychotique) s'avérait, dans une étude randomisée de petite taille (n = 24), significativement plus efficace que le placebo³. Etant donné que la nortriptyline en monothérapie est efficace dans cette indication, la valeur ajoutée de l'association de fluphénazine au traitement n'est pas claire. La seule association fixe contenant un antidépresseur tricyclique et un antipsychotique commercialisée en Belgique (Deanxit[®]) n'est pas enregistrée dans l'indication 'douleurs neuropathiques' ou 'chroniques'.

Anesthésiques locaux administrés par voie systémique

La lidocaïne administrée par voie systémique est inutilisable dans la pratique dans le traitement des douleurs chroniques vu la courte durée d'action et la nécessité d'une administration par voie intraveineuse. La mexilétine par voie orale constitue une alternative. Dans une revue Cochrane, ces deux produits se sont avérés efficaces dans la lutte contre les douleurs neuropathiques d'origines diverses. Il n'était pas possible de réaliser une méta-analyse séparée des études menées spécifiquement chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique. Les résultats de ces études divergeaient⁴⁴. D'autres revues de la littérature ont aussi trouvé des résultats contradictoires avec la mexilétine^{1,10,14}. Une revue systématique récente a calculé à partir de 2 études randomisées une différence moyenne en intensité de la douleur à la fin du traitement de -1,87 entre la mexilétine et le

placebo, mesurée sur une échelle VAS allant de 0 à 10^{7,8}. On peut douter de la pertinence clinique de ces différences relativement mineures. Vu les effets indésirables (effet arythmogène potentiel) et l'efficacité incertaine, l'usage de la melixétine est déconseillé¹.

Capsaïcine à usage local

Une revue systématique sur la capsaïcine dans le traitement des douleurs neuropathiques en général a trouvé pour une amélioration d'au moins 50% des troubles avec la capsaïcine par rapport au placebo un RR de 1,4 et un NNT de 5,7⁴⁵. Les résultats des études randomisées menées spécifiquement dans le traitement de la neuropathie diabétique sont contradictoires. Plusieurs méta-analyses ont calculé un odds ratio d'environ 2,5. Quatre à six patients doivent être traités pour obtenir chez l'un d'eux une diminution de la douleur d'au moins 50%^{3,7,10,14}. Une revue Cochrane récente sur l'efficacité de la capsaïcine dans le traitement des douleurs neurogènes a rapporté, outre des données issues d'études portant sur la crème à base de capsaïcine 0,075%, des données issues d'études menées au sujet d'un nouveau dispositif transdermique à base de capsaïcine (concentration élevée (8%), application unique) qui a été enregistré durant l'année 2009 aussi bien en Amérique qu'en Europe dans le traitement des douleurs neurogènes¹⁰⁰. En ce qui concerne la crème à base de capsaïcine, on retrouve les mêmes études que dans une méta-analyse précédente, et les résultats sont donc très semblables: une réduction des douleurs limitée mais significative comparativement au placebo. L'application unique du dispositif transdermique à base de capsaïcine induisait également une augmentation significative du nombre de personnes dont les douleurs s'étaient réduites d'au moins 30% comparativement au placebo¹⁰⁰. Une analyse séparée selon la condition des douleurs neurogènes n'était pas possible. Pour les deux voies d'administration, des incertitudes subsistent quant au critère d'évaluation classiquement utilisé, à savoir 50% de réduction des douleurs.

La crème doit être appliquée 4 fois par jour et entraîne dans la grande majorité des cas une réaction locale désagréable, avec des rougeurs et une sensation de brûlure. Egalement avec les dispositifs transdermiques à base de capsaïcine, les principaux effets indésirables sont une rougeur locale, de l'irritation et des douleurs. Ceci entrave les études en aveugle de ce produit et explique pourquoi l'utilisation en est moins bien tolérée. On n'a pas observé d'effets indésirables systémiques avec la capsaïcine. En Belgique, la crème à base de capsaïcine n'est disponible que sous forme de préparation magistrale, les dispositifs transdermiques ne sont pas encore disponibles sur le marché.

Acide alpha-lipoïque

L'acide alpha-lipoïque est un antioxydant. Il n'est pas enregistré en tant que médicament, mais il est disponible sous forme de supplément alimentaire. L'efficacité de ce produit dans la neuropathie diabétique fait l'objet de discussions. Quelques études randomisées de petite taille et assez anciennes n'ont pas pu démontrer de différence par rapport au placebo, ni avec les formes à usage oral ni avec celles à usage intraveineux⁴⁶. Il ressort d'études récentes (ALADIN I, II et III et SYDNEY 1) que l'administration intraveineuse quotidienne a un effet positif limité, qui ne persiste pas cependant après l'arrêt du traitement par perfusion. Le traitement par voie intraveineuse dans ces études durait maximum 3 semaines^{2,3,14,47}. Des imprécisions au niveau de la randomisation et de la méthodologie ne facilitent pas l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs, une administration intraveineuse quotidienne de médicaments n'est pas réalisable en pratique dans le traitement de maladies chroniques. L'efficacité de l'acide alpha-lipoïque par voie orale dans la neuropathie diabétique n'a été prouvée que dans une seule étude (SYDNEY 2); les autres études sont négatives^{2,3,14,47}. Toutes ces études traitent de la neuropathie diabétique en général. L'effet sur la neuropathie diabétique douloureuse en particulier n'a pas été clairement étudié. Dans une méta-analyse du traitement de la neuropathie douloureuse par de l'acide alpha-lipoïque à 600 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 semaines, l'acide alpha-lipoïque s'avère significativement plus efficace que le placebo².

Inhibiteurs de l'aldose réductase

Les inhibiteurs de l'aldose réductase pourraient théoriquement jouer un rôle dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Plusieurs molécules ont été testées sans succès (pas d'efficacité prouvée et/ou des effets indésirables graves). Les inhibiteurs de l'aldose réductase ne semblent pas efficaces dans le traitement de la polyneuropathie diabétique, et on estime qu'il est inutile de poursuivre le développement des molécules de cette classe, à moins qu'elles ne s'avèrent, dès la phase préclinique, clairement supérieures aux molécules déjà testées⁴⁸.

Lévodopa

Dans une étude de petite taille et de courte durée (25 patients, 4 semaines), menée en double aveugle, la lévodopa (100/25 mg 3 x par jour) était significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Vu la courte durée et la population restreinte, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec la prudence requise. Les effets indésirables étant importants et l'efficacité incertaine, la lévodopa dans cette indication ne doit être envisagée que dans des contextes spécialisés après l'échec de différentes autres thérapies^{3,22}.

Dextrométhorphane

Bien que le dextrométhorphane n'ait pas de composante analgésique, ce médicament a néanmoins été testé dans différentes formes de douleurs neuropathiques. Le dextrométhorphane s'avérait, dans une étude de petite taille (n= 14), significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. L'absence de toute réponse placebo est surprenante. Une étude si restreinte ne permet pas de tirer de conclusions^{3,7}. Une deuxième étude (n= 23) ayant comparé le dextrométhorphane, la mémantine et un placebo actif (lorazépam) entre eux, n'a pas constaté de différences en termes d'efficacité entre le dextrométhorphane et le placebo³.

Mémantine

Une étude (n= 23) ayant comparé le dextrométhorphane, la mémantine et un placebo actif (lorazépam) entre eux, n'a pas constaté de différences en termes d'efficacité entre la mémantine et le placebo³.

Spray à base de dinitrate d'isosorbide à usage local

Une revue systématique a identifié une étude de petite taille (n= 22) avec le spray à base de dinitrate d'isosorbide à usage local dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Les auteurs de l'étude ont rapporté un effet significatif en faveur du spray. La revue ne mentionne pas de données⁷.

Dispositifs transdermiques à base de clonidine

Dans une étude randomisée de petite taille, les dispositifs transdermiques à base de clonidine ne s'avéraient pas plus efficaces que le placebo dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse^{3,22}. Les dispositifs transdermiques à base de clonidine ne sont pas commercialisés en Belgique.

Pentoxifylline

Une étude randomisée (n= 40) n'a pas trouvé de différence d'efficacité entre la pentoxifylline et le placebo dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse³.

Toxine botulique

Une étude-pilote de petite taille (n= 18) a récemment analysé l'efficacité des injections de toxine botulique (12 injections au niveau du dessus de pied) dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse au niveau du pied. Douze semaines après les injections, la réduction du score de douleur moyen, sur une échelle VAS de 0 à 10, était de 2,5 points dans le groupe traité par la toxine botulique; contre 0,5 points dans le groupe placebo. Cette différence était statistiquement significative (p < 0,05). Ces résultats doivent encore être confirmés dans des études de plus grande taille⁴⁹.

◆ ETUDES COMPARATIVES

Il n'y a que très peu d'études qui comparent entre eux les médicaments dont l'efficacité dans la neuropathie diabétique douloureuse est prouvée.

Dans la directive récente du NICE dans la revue sur l'efficacité des différents médicaments, des différences nettes entre ces médicaments à partir de comparaisons principalement indirectes n'ont pas été retrouvées. Même les quelques rares comparaisons directes ne révèlent pas de bénéfice en faveur d'un médicament en particulier. Des recommandations concrètes sont malgré tout formulées par NICE: dans la *neuropathie diabétique*, la duloxétine est proposée comme premier choix et ce n'est qu'en cas de contre-indications à la duloxétine que l'amitriptyline est conseillée; en cas d'échec, on conseille de passer de la duloxétine à l'amitriptyline ou à la prégabaline, ou d'associer le traitement instauré initialement avec de la prégabaline².

Ces recommandations du NICE semblent fortement influencées par une analyse non encore publiée de facteurs sanitaires et économiques (menée sur base de comparaisons indirectes), dont il ressort que la duloxétine avait le meilleur rapport coût-efficacité. A l'exception d'une seule étude de petite taille, toutes les études sur l'amitriptyline avaient été exclues de cette analyse car elles étaient généralement plus anciennes ou menées à plus petite échelle, et méthodologiquement plus faibles.

Antidépresseurs entre eux

Antidépresseurs tricycliques entre eux

Une revue Cochrane a identifié 8 études ayant comparé l'efficacité de divers antidépresseurs tricycliques (l'amitriptyline, la nortriptyline, la désipramine, la clomipramine et l'imipramine) entre eux dans les syndromes de douleurs neuropathiques d'étiologies diverses. On n'a pas observé de différence significative au niveau de l'efficacité entre l'amitriptyline et les autres antidépresseurs tricycliques (RR 1,1; IC à 95% de 0,9 à 1,3)¹⁷.

Antidépresseurs du deuxième groupe versus antidépresseurs tricycliques

Dans une étude comparative directe, la maprotiline et l'amitriptyline s'avèrent toutes deux significativement plus efficaces que le placebo dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Une différence non significative est observée entre ces deux produits en faveur de l'amitriptyline^{3,17}.

On n'a pas trouvé d'études ayant comparé directement la duloxétine ou la venlafaxine avec les antidépresseurs tricycliques chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique douloureuse¹⁸. Une étude auprès de 40 patients atteints de neuropathies douloureuses d'origines diverses n'a pas relevé de différence entre la venlafaxine (225 mg) et l'imipramine (150 mg)^{17,20}.

ISRS versus antidépresseurs tricycliques

Une revue Cochrane n'a trouvé qu'une seule étude de petite taille menée auprès de patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse ayant comparé un ISRS à un antidépresseur tricyclique. Dans cette étude incluant 26 participants, la paroxétine était comparée à l'imipramine. On n'a pas trouvé de différence significative d'efficacité entre les deux molécules¹⁷. L'étude est sans doute trop restreinte pour pouvoir démontrer une différence éventuelle.

Antiépileptiques versus antidépresseurs tricycliques

Gabapentine versus antidépresseurs tricycliques

Dans une étude de petite taille, randomisée en double aveugle, auprès de patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, on n'a pas pu démontrer de différence d'efficacité entre la gabapentine et l'amitriptyline^{17,50}. Dans une deuxième étude, on n'a pas non plus trouvé de différence significative entre les deux molécules au niveau de l'efficacité; on peut toutefois formuler de nombreuses objections quant à la méthodologie de cette étude qui fait que les résultats n'en sont pas suffisamment fiables pour pouvoir être considérés comme équivalents^{1,17}.

Une étude "cross-over" randomisée de petite taille et de durée limitée (périodes de traitement de 6 semaines, comprenant les périodes de wash-out et d'arrêt progressif) a comparé l'efficacité de la nortriptyline, de la gabapentine et de l'association des deux, dans le traitement de la neuropathie diabétique et de la névralgie post-herpétique. Le test statistique de la comparaison entre les deux médicaments en monothérapie n'est pas rapporté, mais les auteurs mentionnent que l'efficacité de la gabapentine et de la nortriptyline en monothérapie était comparable¹⁰¹. La fréquence des effets indésirables était comparable dans les deux groupes en monothérapie, à l'exception de la sécheresse de la bouche, qui apparaissait significativement plus fréquemment dans le groupe traité par la nortriptyline¹⁰¹.

Prégabaline versus antidépresseurs tricycliques

Le pouvoir statistique d'une étude non publiée ayant comparé l'amitriptyline et la prégabaline au placebo était insuffisant pour pouvoir démontrer des différences entre les deux groupes activement traités. La prégabaline (600 mg) ne s'avérait toutefois pas significativement plus efficace que le placebo au niveau de la réduction de la douleur, mesurée sur une échelle VAS, ni au niveau du nombre de participants dont la douleur avait diminué de 50% ou plus, tandis que l'amitriptyline (75 mg) avait de meilleurs résultats que le placebo à ces deux niveaux^{22,34}.

Lamotrigine versus antidépresseurs tricycliques

Une revue de la littérature récente a identifié une étude ayant comparé l'efficacité de la lamotrigine et de l'amitriptyline dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Cette étude n'a pas pu démontrer de différence d'efficacité entre les deux molécules¹⁵.

Vitamine B

Vitamine B à différentes doses

Une étude comparative entre 3 doses différentes d'une préparation à base de vitamine B1 (320 mg, 150 mg et 120 mg) a trouvé une diminution significative de la douleur par rapport à la ligne de base à toutes les doses, mais pas de différences significatives entre les trois doses. Il n'y avait pas de bras « placebo » dans cette étude³.

Vitamine B versus "autre thérapie"

La revue Cochrane sur la vitamine B dans le traitement de la neuropathie périphérique a trouvé trois études ayant comparé des préparations à base de vitamine B à doses et compositions diverses, avec respectivement l'acide alpha-lipoïque, le cilostazol et la cytidine triphosphate dans le traitement de la neuropathie diabétique. Dans ces trois études, la vitamine B se révélait à chaque fois statistiquement significativement moins efficace que le médicament auquel elle était comparée. Les études sont de petite taille et les critères d'évaluation utilisés, ainsi que les résultats ne sont pas clairs et mal rapportés. Ce n'est qu'avec l'acide alpha-lipoïque que des études contrôlées par placebo ont été réalisées (voir ci-dessus). On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo avec

le cilostazol (un médicament contre la claudication, non commercialisé en Belgique) ni avec la cytidine triphosphate (non commercialisée en Belgique)⁴³.

Capsaïcine versus antidépresseurs tricycliques

Dans une étude (235 participants), on n'a pas trouvé de différence statistiquement significative au niveau de la réduction de la douleur, mesurée sur une échelle VAS, entre l'amitriptyline (25 à 125 mg par jour) et la crème à base de capsaïcine (0,075%, appliquée 4 fois par jour) dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse: dans les deux groupes, environ trois quarts des patients rapportaient au moins une bonne amélioration des troubles (RR 1,01)¹⁷.

◆ TRAITEMENT PAR ASSOCIATION

Il n'y a que très peu d'études sur l'efficacité des thérapies par association dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. On n'a trouvé aucune étude qui ait vérifié quelle était la meilleure option après l'échec d'une monothérapie avec des antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques: passer à un autre médicament ou y associer un deuxième médicament. Les quelques études qui étudient une thérapie combinée ne le font pas spécifiquement après l'échec d'une monothérapie, mais cherchent plutôt à savoir si une thérapie combinée offre une plus-value par rapport à la monothérapie ou au placebo.

Certaines directives conseillent, après l'échec d'un traitement par des antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques, d'y associer un opioïde (tramadol, oxycodone), mais on n'a pas retrouvé de preuves à ce sujet dans la littérature².

Traitement par l'association "gabapentine + morphine" versus monothérapie par la gabapentine ou la morphine

Une étude auprès de patients atteints de douleurs neuropathiques a révélé un bénéfice limité en faveur de l'association de gabapentine et de morphine, par rapport à une monothérapie avec de la gabapentine ou de la morphine²⁶. Les doses de morphine et de gabapentine nécessaires étaient plus faibles lorsque ces médicaments étaient administrés en association et non séparément. Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par association sont la constipation, la sédation et une sécheresse de la bouche.

Gabapentine + nortriptyline versus gabapentine ou nortriptyline

Une étude "cross-over" randomisée de petite taille et de durée limitée (périodes de traitement de 6 semaines, comprenant les périodes de wash-out et d'arrêt progressif) a comparé l'efficacité de la nortriptyline, de la gabapentine et de l'association des deux, dans le traitement de la neuropathie diabétique et de la névralgie post-herpétique. L'intensité moyenne des douleurs avec les doses maximales tolérées était significativement plus faible avec l'association qu'avec la gabapentine ou la nortriptyline en monothérapie¹⁰¹. On n'a pas observé de différences significatives entre les 3 groupes en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs s'étaient réduites de 50%. Les doses maximales des médicaments étaient moins élevées dans la thérapie combinée que dans la monothérapie. La fréquence des effets indésirables était comparable dans les trois groupes, à l'exception de la sécheresse de la bouche, qui apparaissait significativement plus fréquemment dans le groupe traité par la nortriptyline et le groupe traité par l'association¹⁰¹. Cette étude démontre que l'association de nortriptyline et de gabapentine constitue une option thérapeutique valable chez les patients présentant des douleurs neurogènes. Il est évident que des études de plus longue durée sont nécessaires pour pouvoir évaluer l'efficacité d'un traitement dans ces affections souvent chroniques. Cette étude ne répond cependant pas à la question de savoir quand il convient de débiter la thérapie par une association (dès le début ou après échec de 1 ou 2 médicaments).

Association « gabapentine + venlafaxine » versus monothérapie par la gabapentine

Une étude de très petite taille (n= 7) n'ayant inclus que les participants ayant déjà réagi positivement à un traitement par la gabapentine antérieurement ("*enriched enrollment*") a étudié l'effet de l'ajout de la venlafaxine à un traitement par la gabapentine. Le nombre restreint de participants et la méthode d'inclusion ("*enriched enrollment*") interdisent toute interprétation des résultats de cette étude²⁵.

Association « amitriptyline + TENS » versus monothérapie par l'amitriptyline

Une étude de petite taille (26 participants) a vérifié si un traitement par TENS avait un effet additionnel lorsqu'il était associé à un traitement par l'amitriptyline. Après 6 semaines de traitement par l'amitriptyline, on observait chez 60% des participants une diminution des troubles. Un traitement par TENS ou un traitement par placebo/TENS était alors instauré chez 23 patients qui ne réagissaient pas ou seulement partiellement au traitement par l'amitriptyline. Dans le groupe « TENS », l'état de 85% des participants continuait à s'améliorer et le nombre de patients qui étaient libérés de leurs douleurs était significativement plus grand que dans le groupe placebo³.

2. Névralgie post-herpétique

2.1. Définition et épidémiologie

La névralgie post-herpétique est le syndrome douloureux qui persiste après la disparition des lésions cutanées dues au zona, dans le dermatome concerné. Les avis sont partagés quant au moment à partir duquel on peut parler de 'douleurs post-herpétiques'. Selon la définition utilisée, les chiffres de prévalence peuvent donc varier dans les études. "Des douleurs cliniquement importantes 3 mois après le début des éruptions cutanées", telle est la définition recommandée, ainsi que le critère d'évaluation recommandé⁵¹. Lorsque les douleurs persistent plus de 4 à 6 semaines après le début des éruptions cutanées, le patient développera sans doute une névralgie post-herpétique^{52,53}. Les douleurs liées à la névralgie post-herpétique varient d'une sensation de brûlure ou de prurit à des dysesthésies. Elles peuvent aboutir à une fatigue, des troubles du sommeil et de la dépression, et peuvent entraver les activités quotidiennes, surtout chez les personnes âgées^{52,53}.

Le risque de névralgie post-herpétique augmente avec l'âge. L'incidence de la névralgie post-herpétique dans la pratique généraliste est de 0,5 sur 1000 patients, dont plus de 92% ont plus de 50 ans⁵⁵. Une étude britannique menée chez des médecins généralistes a cherché rétrospectivement quel était le nombre de patients qui ressentaient encore des douleurs 1 mois après le début des éruptions cutanées. C'était rarement le cas avant l'âge de 50 ans, mais ce nombre s'élevait à 20% entre 60 et 65 ans et à 34% au-delà de l'âge de 80 ans. On n'a pas pu démontrer d'autres facteurs de risque que celui de l'âge⁵⁴.

2.2. Evolution naturelle – objectifs du traitement

Une étude prospective islandaise de grande envergure (observation de 100.000 personnes sur une période de 7 ans, 421 cas de zona) et dont la méthodologie était de bonne qualité, a examiné la durée des douleurs post-herpétiques dès l'apparition des premières lésions cutanées. Etant donné que 96% des patients ne recevaient pas d'antiviraux, cette étude donne une bonne idée de l'évolution naturelle du zona chez les patients dans la pratique généraliste (voir tableau ci-dessous). Le fait le plus remarquable est que dans cette étude, les douleurs post-herpétiques sévères n'étaient pas observées chez les patients âgés de moins de 60 ans. Durant la période de suivi allant jusqu'à 7 ans, aucun cas de récurrence de névralgie post-herpétique n'a été constaté^{51,56}.

Prévalence et gravité de la névralgie post-herpétique 1, 3 et 12 mois après le début du zona dans différents groupes d'âge⁵¹.

	Après 1 mois	Après 3 mois	Après 12 mois
Patients < 60 ans			
Sans aucune douleur	91%	98%	99%
Douleurs légères	7%	1,8%	0,7%
Douleurs modérées	1,7%	0%	0%
Patients > 60 ans			
Sans aucune douleur	55%	80%	91%
Douleurs légères	20%	13%	8%
Douleurs modérées	21%	2%	2%
Douleurs sévères	6%	1,7%	0%

Les objectifs de la prise en charge de la névralgie post-herpétique sont les suivants:

- prévention de la névralgie post-herpétique après un épisode aigu de zona
- traitement de la névralgie post-herpétique

2.3. Critères d'évaluation pertinents

- Dans la **prévention de la névralgie post-herpétique**, les critères d'évaluation possibles sont les suivants: l'impact sur la *fréquence*, l'*intensité* et la *durée* de la névralgie. On recommande comme définition et critère d'évaluation: « des douleurs cliniquement importantes 3 mois après le début des éruptions cutanées », mais de nombreuses études observent des périodes plus courtes et n'opèrent pas de distinction au niveau de l'intensité de la douleur. Ici aussi, la douleur est mesurée de différentes façons: l'usage d'analgésiques et l'impact sur la qualité de vie et le sommeil sont cliniquement pertinents.

Certains auteurs utilisent comme critère d'évaluation: « toutes les douleurs liées au zona ». Celles-ci comprennent aussi bien la névralgie post-herpétique plutôt rare que les douleurs fréquentes qui apparaissent durant les premières semaines pendant et suivant les éruptions cutanées. Une réduction limitée de ces douleurs durant les premières semaines peut déjà donner un résultat statistiquement significatif et entrave l'évaluation de la pertinence du résultat trouvé.

- Dans le **traitement de la névralgie post-herpétique**, ce sont *l'intensité* et la *durée* des douleurs qui constituent les critères d'évaluation pertinents.

2.4. Prise en charge de la névralgie post-herpétique

2.4.1. Prévention de la névralgie post-herpétique

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Antiviraux

De nombreuses directives recommandent d'instaurer un traitement par antiviraux chez les groupes à risque (personnes âgées, personnes à immunité réduite) dans les 72 heures après l'apparition des lésions herpétiques, afin de prévenir l'apparition de névralgie post-herpétique^{52,54}. Il y a peu de données qui étayent ces recommandations. L'aciclovir ne semble pas avoir d'effet sur l'incidence de la névralgie post-herpétique après 6 mois. En ce qui concerne les médicaments plus récents, le famciclovir et le valaciclovir, il n'y a pas encore suffisamment d'études^{54,57}.

Aciclovir

Dans une revue systématique, on a observé une plus grande réduction de la douleur après un traitement par l'aciclovir pendant 7 à 10 jours par rapport au placebo après 1 à 3 mois; le bénéfice avait cependant disparu après 6 mois^{54,58}. Ces données sont confirmées par une revue Cochrane récente. Celle-ci ne trouve pas de preuves en faveur d'un effet de l'aciclovir sur l'incidence de la névralgie post-herpétique 4 et 6 mois après la disparition des éruptions cutanées. On observe cependant un effet positif limité dans le mois qui suit la disparition des éruptions cutanées⁵⁷. Les effets indésirables les plus fréquents, des nausées et des céphalées, apparaissaient dans les études aussi fréquemment avec le placebo qu'avec l'aciclovir.

Famciclovir

Seule 1 RCT a été trouvée concernant le famciclovir⁵⁴. L'administration de famciclovir (500 ou 750 mg, 3 x par jour pendant 7 jours) réduisait considérablement la durée de la névralgie post-herpétique, définie comme « toute douleur persistant après la disparition des lésions cutanées ». La durée moyenne de la névralgie post-herpétique diminuait d'environ 4 mois avec le placebo à 2 mois avec le famciclovir^{57,59}. Dans une analyse de sous-groupe, l'effet positif n'a pu être démontré que chez les patients âgés de plus de 50 ans⁶⁰. Les auteurs d'une revue Cochrane récente concluaient que, sur base de cette seule étude, les preuves disponibles sur l'efficacité du famciclovir dans la prévention de la névralgie post-herpétique étaient insuffisantes⁵⁷. Le choix d'une définition déviante de la névralgie post-herpétique et de critères d'évaluation déviants entrave l'interprétation des résultats. Le famciclovir n'est plus commercialisé en Belgique depuis 2008.

Valaciclovir

On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo concernant l'efficacité du valaciclovir, une prodrogue de l'aciclovir avec une plus grande bio-disponibilité après administration orale, dans la prévention des douleurs post-herpétiques.

Immunoglobulines spécifiques contre le virus varicelle-zona

Dans une étude contrôlée par placebo (n= 40), on constate que l'administration de ces immunoglobulines a un effet positif sur la douleur après 6 semaines (p= 0,03). L'effet sur l'incidence ou sur la durée de la névralgie post-herpétique n'est pas décrit. Les effets indésirables de ces immunoglobulines ne sont pas encore suffisamment connus. On en déconseille l'usage tant qu'on ne dispose pas de données suffisantes sur leur efficacité et leur innocuité, également à plus long terme⁵⁶.

Antidépresseurs tricycliques

L'efficacité d'une faible dose d'amitriptyline (25 mg par jour) débutée dans les 48 heures après le début des éruptions cutanées, a fait l'objet d'une étude menée auprès de patients âgés de plus de 60 ans. Après 6 mois, l'amitriptyline s'est avérée plus efficace que le placebo dans la prévention de la névralgie post-herpétique⁵⁴. L'interprétation de la RCT est entravée par des limites méthodologiques. La prévention de la névralgie post-herpétique n'est pas mentionnée comme indication dans la notice belge de l'amitriptyline.

Glucocorticoïdes systémiques

Les glucocorticoïdes systémiques, administrés en phase aiguë en monothérapie ou en association avec l'aciclovir, ne sont pas plus efficaces que le placebo dans la prévention de la névralgie post-herpétique^{54,61}. Il n'est pas exclu que l'usage de corticostéroïdes puisse provoquer une dissémination du virus de l'herpès zoster⁵⁴.

Application locale d'idoxuridine

Un traitement local par de l'idoxuridine dans la prévention de la névralgie post-herpétique n'est pas plus efficace après 6 mois que le placebo⁵⁴. On ne mentionne pas d'effets indésirables importants⁵⁴. En Belgique, l'idoxuridine n'est disponible que sous forme de préparation magistrale.

Injection épidurale de glucocorticoïdes et d'anesthésiques locaux

Selon les résultats d'une étude, une injection épidurale unique de glucocorticoïdes et d'anesthésiques locaux n'a pas d'effet préventif sur la névralgie post-herpétique après trois ou six mois⁶². Tous les patients examinés prenaient aussi des antiviraux et/ou des analgésiques^{62,63}.

Injections paravertébrales

Dans une étude randomisée non en aveugle et méthodologiquement faible, l'ajout au traitement standard (aciclovir + analgésiques) d'injections paravertébrales répétées d'un anesthésique local et de stéroïdes s'est avéré plus efficace que le traitement standard seul dans la prévention de la névralgie post-herpétique⁹¹. On n'a pas rapporté de données concernant les effets indésirables. Le manque de précision au sujet de l'efficacité et de l'innocuité de cette intervention, ainsi que des objections pratiques (faisabilité en première ligne, coûts) font que cette intervention est à peine justifiée dans la prévention de la névralgie post-herpétique.

Blocage sympathique

Il n'y a pas suffisamment de preuves scientifiques à ce jour concernant l'efficacité de cette technique. Par ailleurs, cette technique n'est pas sans risque⁶⁴.

Vaccination contre le virus varicelle-zona

La vaccination contre le virus varicelle-zona peut diminuer l'incidence et la gravité de la névralgie post-herpétique chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Dans une étude à grande échelle, on a constaté que l'incidence de la névralgie post-herpétique (des douleurs 3 mois après la phase aiguë) diminuait de 66,5% dans le groupe vacciné, par rapport au placebo ($p < 0,001$). L'incidence de la névralgie post-herpétique était de 0,46 sur 1.000 années-patients chez les patients vaccinés, et de 1,38 dans le groupe placebo, ce qui signifie que 364 personnes doivent être vaccinées pour prévenir la névralgie post-herpétique chez 1 patient supplémentaire. Après 6 mois, l'incidence de la névralgie post-herpétique était de 0,16 sur 1000 années-patients dans le groupe vacciné contre 0,57 dans le groupe placebo. Le NNT était de 805. On observait plus fréquemment une réaction locale chez les personnes vaccinées, mais celle-ci était généralement légère^{65,66,68,69}. Le vaccin a seulement été étudié chez des personnes immunocompétentes et non dans des populations à risque fortement accru de zona⁶⁷. Le vaccin a été approuvé par la FDA et l'EMA et est commercialisé dans certains pays, mais pas encore en Belgique. Le profil d'innocuité doit faire l'objet de davantage d'études^{68,69}. De même, les données concernant le rapport coût-efficacité du vaccin sont encore insuffisantes. La durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas encore claire.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Valaciclovir versus aciclovir

Dans une étude, le valaciclovir raccourcit la durée de toutes les douleurs liées au zona (douleurs aiguës et névralgie post-herpétique) comparé à l'aciclovir, et il y a une tendance en faveur du valaciclovir dans la prévention de douleurs persistantes après 6 mois. Il n'y avait cependant pas de différences dans les scores moyens obtenus sur les échelles de douleur et sur les échelles de qualité de vie entre les patients traités par l'aciclovir ou le valaciclovir^{54,55,57,70,71}. La nature et la fréquence des effets indésirables étaient comparables avec les deux médicaments. Sur base de cette seule étude et le manque d'études contrôlées par placebo avec le valaciclovir, l'usage du valaciclovir dans cette indication n'est pas suffisamment étayé à l'heure actuelle.

Famciclovir versus aciclovir

Une étude comparative entre le famciclovir et l'aciclovir n'a pas pu démontrer de différence nette au niveau de leur efficacité dans la prévention de la névralgie post-herpétique^{55,60,72}. Les effets indésirables du famciclovir et de l'aciclovir étaient comparables et survenaient avec la même fréquence^{60,72}. Le famciclovir n'est plus commercialisé en Belgique depuis 2008.

Valaciclovir versus famciclovir

Dans une étude menée auprès de patients âgés de plus de 50 ans, il n'y avait pas de différence entre le

valaciclovir et le famciclovir dans la prévention de la névralgie post-herpétique⁵⁴. Les « douleurs liées au zona » duraient en moyenne 42 jours avec le valaciclovir et 44 jours avec le famciclovir (non significatif). De même, le nombre de patients ressentant des douleurs après 3 et 6 mois ne différait pas d'un produit à l'autre. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées et des nausées. Ils étaient aussi fréquents avec les deux produits^{54,59}.

Brivudine versus famciclovir

On ne connaît pas encore la place exacte de la brivudine dans la prise en charge du zona. Une étude menée auprès de plus de 2.000 patients qui a constaté une équivalence avec le famciclovir au niveau du critère d'évaluation 'prévention de douleurs chroniques', a pris en compte une dose de famciclovir plus faible que la dose usuelle⁷³.

Brivudine versus aciclovir

Dans une étude d'observation avec un suivi de 8 à 17 mois, on concluait que la brivudine était plus efficace que l'aciclovir dans la prévention de la névralgie post-herpétique, par laquelle on entendait « les douleurs associées au zona après la disparition du rash »⁷³. Vu les limites méthodologiques de ce type d'étude, on ne peut pas en déduire grand-chose⁷³.

Nétivudine versus aciclovir

La nétivudine était moins efficace, dans 1 étude, que l'aciclovir dans la prévention de la névralgie post-herpétique⁵⁴. La nétivudine n'est pas commercialisée en Belgique.

Idoxuridine par voie locale versus aciclovir par voie orale

Dans une étude, l'application locale d'une solution à base d'idoxuridine 40% en phase aiguë ne différait pas significativement du traitement oral par de l'aciclovir quant au nombre de patients présentant des douleurs post-herpétiques⁵⁴. Le pourcentage de patients ressentant des douleurs 1 mois après la guérison des lésions cutanées, ne différait pas non plus. On n'a pas constaté d'effets indésirables importants⁵⁴. En Belgique, l'idoxuridine est seulement disponible sous forme de préparation magistrale.

Famciclovir versus TENS (Stimulation Nerveuse Electrique Transcutanée)

Une seule revue de la littérature mentionne une étude ayant comparé le famciclovir à une TENS dans la prévention de la névralgie post-herpétique. La TENS provoquerait une plus grande diminution de la douleur que le famciclovir après 3 et 6 mois⁷⁴. On n'y mentionne pas d'analyse statistique.

2.4.2. Traitement de la névralgie post-herpétique

Prise en charge non médicamenteuse

Applications de glace

L'application de compresses glacées réprimerait les douleurs pendant un bref laps de temps, mais ceci n'a pas été évalué dans des études randomisées⁵³.

Eviter la stimulation de la peau

La peau étant hypersensible, le fait d'éviter toute stimulation de celle-ci réduirait les douleurs à court terme. Des vêtements en fibres naturelles irritent moins la peau que les vêtements en fibres synthétiques⁵³. L'effet d'une telle mesure n'a pas fait l'objet d'études.

Acupuncture et TENS

Peu d'études sont consacrées à l'efficacité de l'acupuncture et de la TENS dans le traitement de la névralgie post-herpétique. Il existe une étude portant sur l'acupuncture par rapport à une procédure placebo. On a trouvé également une étude comparant les deux procédures entre elles. Ces études donnent des résultats contradictoires⁷⁴. Une revue Cochrane cite une étude qui a comparé l'efficacité de la TENS avec celle d'un traitement médicamenteux associant la carbamazépine à la clomipramine. L'étude est de petite taille et sa méthodologie est faible; elle démontrerait un bénéfice en faveur du traitement médicamenteux^{17,24}.

Prise en charge médicamenteuse

◇ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Aciclovir et autres antiviraux

Il n'y a pas d'études qui indiquent un effet positif de l'aciclovir ou d'autres antiviraux en cas de douleurs post-herpétiques préexistantes⁵⁵.

Analgésiques classiques

Souvent, l'effet antalgique d'une administration orale d'acide acétylsalicylique, d'AINS ou de paracétamol (avec ou sans codéine) est insuffisant⁷⁵. Toutefois, on n'a pas trouvé d'études spécifiques à ce sujet⁵⁵. Malgré le manque de preuves d'efficacité dans cette indication, certaines directives recommandent d'essayer les analgésiques classiques avant de prescrire d'autres médicaments⁵³.

Antidépresseurs

Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont considérés comme étant les médicaments les plus efficaces, avec le profil d'effets indésirables le plus favorable, dans le traitement des douleurs neuropathiques en général et de la névralgie post-herpétique en particulier⁷⁴. Dans une revue Cochrane, une méta-analyse séparée a démontré l'efficacité des antidépresseurs spécifiquement dans le traitement de la névralgie post-herpétique: 3 patients doivent être traités par des antidépresseurs tricycliques pour soulager la douleur chez 1 patient supplémentaire¹⁷. Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques les plus fréquemment cités sont les effets anticholinergiques (entre autres sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, rétention urinaire) et l'hypotension orthostatique. Ces effets sont dose-dépendants^{54,74,76,77}. L'indication 'névralgie post-herpétique' n'est pas reprise dans les notices belges des antidépresseurs tricycliques. Elles mentionnent par contre comme indication les 'douleurs chroniques'.

Antidépresseurs du deuxième groupe

Dans la littérature consultée, on n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo portant sur des produits plus anciens de ce groupe dans la névralgie post-herpétique en particulier. La venlafaxine s'avérait efficace dans quelques études sur les douleurs neuropathiques, mais il n'y a pas d'études menées spécifiquement dans la neuropathie post-herpétique¹⁷. On n'a pas non plus trouvé d'études dans la névralgie post-herpétique avec la duloxétine, qui est efficace dans la neuropathie diabétique.

ISRS

L'efficacité des ISRS par rapport au placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques n'est pas du tout claire. On n'a pas trouvé, dans la littérature consultée, d'études contrôlées par placebo portant sur l'efficacité des ISRS dans le traitement de la névralgie post-herpétique.

Antiépileptiques

Carbamazépine et oxcarbazépine

L'efficacité de la carbamazépine et l'oxcarbazépine par rapport au placebo a été étudiée dans la névralgie, mais pas dans la névralgie post-herpétique en particulier²⁴.

Phénytoïne et acide valproïque

La phénytoïne et l'acide valproïque sont utilisés occasionnellement dans le traitement de la névralgie post-herpétique, mais on n'a pas trouvé d'études contrôlées sur leur effet dans cette indication.

Gabapentine

Selon une méta-analyse de deux RCT, 4 patients atteints de névralgie post-herpétique doivent être traités par de la gabapentine pour soulager la douleur chez 1 patient supplémentaire^{25,54}. Dans une autre étude, la gabapentine ne s'avérait toutefois pas plus efficace que le placebo²⁶. Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés sont la somnolence, les vertiges, l'ataxie et un œdème périphérique; dans 1 RCT, ces effets ont provoqué un taux d'abandon plus élevé⁵⁴. L'utilisation de gabapentine peut provoquer des pensées suicidaires, une instabilité émotionnelle, de l'animosité et des « pensées anormales ». Il est conseillé de suivre le patient en ce qui concerne les effets indésirables psychiques^{30,31}. Déjà depuis la mise sur le marché de la gabapentine, la névralgie postherpétique est une indication enregistrée par la FDA. Ceci mène à peine à des discussions concernant d'éventuels biais de publication (voir Fiche de transparence Douleurs neurogènes, chapitre Neuropathie diabétique). En Belgique, la gabapentine est remboursée dans l'indication 'névralgie post-herpétique'⁷⁸.

Après le chaos sur les biais de publication, des investigateurs canadiens ont réalisé une nouvelle revue systématique avec une méta-analyse de toutes les études, publiées et non publiées sur la gabapentine dans le traitement des douleurs neurogènes⁹⁵. Ils ont relevé une diminution statistiquement significative mais limitée des douleurs (moins de 1 point sur une échelle de 0 à 10) et un NNT de 8 pour 50% de réduction des douleurs⁹⁵.

Prégabaline

On retrouve les informations les plus complètes dans le dossier d'enregistrement de la prégabaline de l'Agence Européenne des Médicaments³². On y admet, sur base de données publiées et non publiées, que les douleurs diminuent de plus de la moitié avec la prégabaline chez 35% des participants, contre 18% avec le placebo^{32,37}. Une revue systématique de la littérature sans méta-analyse datant de 2007 a trouvé 3 études publiées sur la prégabaline dans le traitement de la névralgie post-herpétique. La RAR se situait entre 0,15 et 0,29²². Récemment, une revue Cochrane a été publiée sur la prégabaline dans le traitement des douleurs chroniques⁹⁶. En ce qui concerne la réduction des douleurs de 50%, la prégabaline était significativement plus efficace que le placebo aux doses de 150 à 600 mg; dans l'indication "névralgie post-herpétique"⁹⁶. A l'exception de la plus faible dose, la prégabaline était associée à significativement plus d'effets indésirables que le placebo.

L'efficacité et les effets indésirables sont comparables à ceux de la gabapentine³⁵. Il n'y a pas d'études qui examinent l'efficacité de la prégabaline chez les patients chez lesquels un traitement par de l'amitriptyline ou de la gabapentine s'est avéré inefficace³⁶. Les risques à long terme ne sont pas encore suffisamment connus^{36,53}. La prégabaline est remboursée en Belgique dans l'indication 'névralgie post-herpétique'.

Analgésiques morphiniques

Oxycodone, méthadone, morphine

On a longtemps pensé que les opiacés n'étaient pas efficaces dans les douleurs neuropathiques. Les arguments prouvant le contraire sont de plus en plus nombreux. Selon une revue Cochrane, les traitements à moyen terme par des opiacés, généralement administrés par voie orale, sont significativement plus efficaces que le placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques. La différence est cependant mineure (réduction de 13 points sur une échelle VAS de 0-100) et on doute de sa pertinence clinique. Les traitements dans les études incluses sont très variés et il n'y a pas eu d'analyse séparée des études portant spécifiquement sur la névralgie post-herpétique³⁹. D'après une autre revue systématique avec méta-analyse de 2 études, portant spécifiquement sur les opiacés dans le traitement de la névralgie post-herpétique, les opiacés (oxycodone, morphine ou méthadone) sont plus efficaces que le placebo dans cette indication. Trois patients doivent être traités avec un opioïde pour obtenir un bénéfice au niveau de la névralgie post-herpétique chez un patient supplémentaire⁵⁴. Il faut tenir compte des effets indésirables potentiels et du risque d'accoutumance en cas d'usage d'opiacés³⁹.

D'après les résultats d'une étude de petite taille, l'oxycodone à libération prolongée à raison de 45 mg/jour en moyenne était plus efficace que le placebo dans le soulagement de la douleur après 4 semaines^{54,74}. L'oxycodone était associée à davantage d'effets indésirables que le placebo, parmi lesquels de la constipation, des nausées et de la sédation.

Dans une étude, la morphine et la méthadone étaient plus efficaces que le placebo dans la névralgie post-herpétique⁷⁹. Par contre, le taux d'abandon était plus élevé dans le groupe traité par des analgésiques que dans le groupe placebo, principalement en raison des effets indésirables^{76,77}.

Dans une étude ayant comparé la morphine, la gabapentine et l'association des deux, avec un placebo, l'intensité de la douleur sur une échelle VAS de 0 à 10 pendant un traitement aux doses maximales tolérées, était significativement plus faible dans le bras "morphine" (3,70) que dans le bras "placebo" (4,49)²⁶.

Tramadol

On a trouvé 1 étude contrôlée par placebo sur l'effet du tramadol chez les patients atteints de névralgie post-herpétique. Elle constatait un bénéfice significatif avec des doses quotidiennes situées entre 100 et 400 mg après six semaines⁵⁴. Les effets indésirables étaient aussi fréquents avec le tramadol qu'avec le placebo. Une revue systématique avec méta-analyse incluait également des études portant sur des patients atteints d'autres formes de douleurs neuropathiques, et calculait un NNT de 3,8 pour une réduction de la douleur de 50%⁴⁰. La dose de tramadol utilisée était de 200 à 400 mg.

Divers

Anesthésiques locaux administrés par voie systémique

La lidocaïne administrée par voie systémique est inutilisable dans la pratique dans le traitement des douleurs chroniques vu la courte durée d'action et la nécessité d'une administration intraveineuse. La mexilétine par voie orale constitue une alternative. Dans une revue Cochrane, ces deux produits se sont avérés efficaces dans la lutte contre les douleurs neuropathiques d'origines diverses. Il n'était pas possible de réaliser une méta-analyse séparée des études menées spécifiquement auprès des personnes atteintes de névralgie post-herpétique. Les

résultats de ces études divergeaient⁴⁴. D'autres revues de la littérature ont aussi trouvé des résultats contradictoires avec la mexilétine¹⁰. On peut douter de la pertinence clinique des différences relativement mineures. Vu les effets indésirables (effet arythmogène potentiel) et l'efficacité incertaine, l'usage de la mexilétine est déconseillé¹⁰.

Préparations à usage local

Capsaïcine

Une revue systématique sur la capsaïcine dans le traitement des douleurs neuropathiques en général, a trouvé pour une amélioration des troubles d'au moins 50% avec la capsaïcine par rapport au placebo, un RR de 1,4 et un NNT de 5,7⁴⁵. Parmi les 6 études incluses, 2 traitaient spécifiquement de la névralgie post-herpétique. Toutes deux relevaient une efficacité significativement supérieure au placebo. On n'a pas fait de méta-analyse séparée à ce sujet.

Une revue Cochrane récente sur l'efficacité de la capsaïcine dans le traitement des douleurs neurogènes a rapporté, outre des données issues d'études portant sur la crème à base de capsaïcine 0,075%, des données issues d'études menées au sujet d'un nouveau dispositif transdermique à base de capsaïcine (concentration élevée (8%), application unique) qui a été enregistré durant l'année 2009 aussi bien en Amérique qu'en Europe dans le traitement des douleurs neurogènes¹⁰⁰. En ce qui concerne la crème à base de capsaïcine, on retrouve les mêmes études que dans une méta-analyse précédente, et les résultats sont donc très semblables: une réduction des douleurs limitée mais significative comparativement au placebo⁴⁵. L'application unique du dispositif transdermique à base de capsaïcine induisait également une augmentation significative du nombre de personnes dont les douleurs s'étaient réduites d'au moins 30% comparativement au placebo¹⁰⁰. Une analyse séparée selon la condition des douleurs neurogènes n'était pas possible. Pour les deux voies d'administration, des incertitudes subsistent quant au critère d'évaluation classiquement utilisé, à savoir 50% de réduction des douleurs.

La crème doit être appliquée 4 fois par jour et entraîne dans la grande majorité des cas une réaction locale désagréable, avec des rougeurs et une sensation de brûlure. Egalement avec les dispositifs transdermiques à base de capsaïcine, les principaux effets indésirables sont une rougeur locale, de l'irritation et des douleurs. Ceci entrave les études en aveugle de ce produit et explique pourquoi l'utilisation en est moins bien tolérée. On n'a pas observé d'effets indésirables systémiques avec la capsaïcine. En Belgique, la crème à base de capsaïcine n'est disponible que sous forme de préparation magistrale. Les dispositifs transdermiques à base de capsaïcine ne sont pas encore sur le marché en Belgique.

Anesthésiques locaux

Dans une étude en double aveugle, l'application locale de lidocaïne (concentration de 5% sous pansement occlusif pendant 8 heures par jour) soulage brièvement les douleurs post-herpétiques, comparé au placebo^{55,80}. On ne rapporte pas d'effets indésirables, ni de signes d'absorption importante. La névralgie post-herpétique n'est pas reprise comme indication dans la notice belge du gel ou de la pommade à base de lidocaïne.

Dans quelques études contrôlées et randomisées de petite taille et de courte durée, une spécialité à base de lidocaïne 5% sous forme de dispositif transdermique a un effet modeste sur les douleurs post-herpétiques⁸¹. On peut douter de la pertinence clinique du bénéfice observé (0,5 point sur une échelle de 6 points)⁸². La zone douloureuse doit être recouverte 12 heures sur 24. Les dispositifs à base de lidocaïne sont disponibles en Belgique mais sont coûteux et ne sont pas remboursés. Les emplâtres transdermiques à base de lidocaïne sont entre-temps également remboursés en Belgique, sous des conditions strictes (entre autres douleurs clairement localisées, peau intacte, traitement d'essai réussi avec des emplâtres à base de lidocaïne).

Dans une RCT de petite taille durant seulement deux semaines, l'usage d'un spray à base de lidocaïne dans une concentration relativement élevée (8%, comparable aux concentrations utilisées pour l'anesthésie locale) était associé à une diminution rapide (dès 15 minutes après application) et persistante (en moyenne 4,5 heures après application) des douleurs dues à la névralgie post-herpétique, comparé au placebo⁹⁹. On n'a pas observé d'effets systémiques avec la lidocaïne et les effets indésirables se limitaient à des réactions locales bénignes. Ces résultats et l'innocuité à long terme doivent encore être confirmés par des études de plus grande envergure et de plus longue durée.

L'effet indésirable le plus important de l'application locale de lidocaïne est l'érythème. Le produit doit être appliqué sur une peau saine, afin d'éviter la résorption systémique. Les dispositifs à base de lidocaïne peuvent éventuellement constituer une alternative chez les patients qui ne supportent pas de traitement oral, mais la place exacte de ce médicament n'est pas claire pour l'instant^{82,83}.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE MEDICAMENTS

Il n'y a que très peu d'études qui comparent entre eux les médicaments dont l'efficacité dans la neuropathie post-herpétique est prouvée.

Dans la directive NICE sur l'efficacité des différents médicaments, aucune différence nette n'a été démontrée entre ces médicaments à partir de comparaisons principalement indirectes. Même les quelques rares comparaisons directes ne révèlent pas de bénéfice en faveur d'un médicament en particulier.

Des recommandations du NICE sont malgré tout formulées: l'amitriptyline ou la prégabaline sont recommandées comme traitement de première ligne des *douleurs neurogènes en général (dans cette directive, la névralgie post-herpétique est également incluse)*; en cas d'échec, on conseille de passer de l'amitriptyline à la prégabaline ou inversement, ou d'associer les deux médicaments⁹². Ces recommandations du NICE semblent fortement influencées par une analyse non encore publiée de facteurs sanitaires et économiques (menée sur base de comparaisons indirectes), dont il ressort que la prégabaline et la duloxétine avaient le meilleur rapport coût-efficacité. Toutes les études portant sur l'amitriptyline, avaient été exclues de cette analyse car elles étaient généralement plus anciennes ou menées à plus petite échelle, et méthodologiquement plus faibles.

Antidépresseurs comparés entre eux

Une étude a constaté que la désipramine et l'amitriptyline, des antidépresseurs tricycliques, avaient un effet sur les douleurs post-herpétiques comparable à celui de la fluoxétine, un ISRS⁵⁴.

Antiépileptiques versus antidépresseurs tricycliques

Il y a peu d'études comparatives directes entre ces deux classes de médicaments. Il serait pourtant intéressant de savoir s'il existe une différence entre l'efficacité des antidépresseurs tricycliques et celle des antiépileptiques tels que la gabapentine ou la prégabaline. Des comparaisons indirectes n'indiquent pas de différences notables entre les deux classes de médicaments. Leur profil d'effets indésirables est cependant différent, et le risque d'interactions médicamenteuses est plus élevé dans le cas des antidépresseurs tricycliques.

Dans la seule étude comparative directe ayant été trouvée dans cette indication, une dose maximale de gabapentine n'améliorait pas les douleurs par rapport à la nortriptyline. Par contre, la gabapentine était associée à moins d'effets indésirables que la nortriptyline⁵⁴.

Une étude "cross-over" randomisée de petite taille et de durée limitée (périodes de traitement de 6 semaines, comprenant les périodes de wash-out et d'arrêt progressif) a comparé l'efficacité de la nortriptyline, de la gabapentine et de l'association des deux, dans le traitement de la neuropathie diabétique et de la névralgie post-herpétique¹⁰¹.

Le test statistique de la comparaison entre les deux médicaments en monothérapie n'est pas rapporté, mais les auteurs mentionnent que l'efficacité de la gabapentine et de la nortriptyline en monothérapie était comparable¹⁰¹. La fréquence des effets indésirables était comparable dans les deux groupes en monothérapie, à l'exception de la sécheresse de la bouche, qui apparaissait significativement plus fréquemment dans le groupe traité par la nortriptyline¹⁰¹.

Analgésiques morphiniques versus antidépresseurs tricycliques

Une étude de petite taille n'a pas trouvé de différence entre l'effet analgésique de la morphine ou de la méthadone et celui de la nortriptyline ou de la désipramine, après 8 semaines⁷⁷.

◆ TRAITEMENT PAR ASSOCIATION

Il y a peu d'études sur l'efficacité des thérapies combinées dans le traitement de la névralgie post-herpétique. On n'a trouvé aucune étude ayant vérifié quelle était la meilleure option après l'échec d'une monothérapie par des antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques: passer à un autre médicament ou y associer un deuxième médicament. Les quelques études qui étudient une thérapie combinée ne le font pas spécifiquement après l'échec d'une monothérapie, mais cherchent plutôt à savoir si une thérapie combinée offre une plus-value par rapport à la monothérapie ou au placebo.

Gabapentine + morphine versus gabapentine ou morphine

Une étude auprès de patients atteints de douleurs neuropathiques a observé un bénéfice limité en faveur de l'association de gabapentine et de morphine, par rapport à une monothérapie avec la gabapentine ou la morphine^{26,45}. Les doses de morphine et de gabapentine sont plus faibles lorsqu'elles sont utilisées en association et non séparément. Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par association sont la constipation, la sédation et la sécheresse de la bouche.

Gabapentine + nortriptyline versus gabapentine ou nortriptyline

Une étude "cross-over" randomisée de petite taille et de durée limitée (périodes de traitement de 6 semaines, comprenant les périodes de wash-out et d'arrêt progressif) a comparé l'efficacité de la nortriptyline, de la gabapentine et de l'association des deux, dans le traitement de la neuropathie diabétique et de la névralgie post-herpétique¹⁰¹. L'intensité moyenne des douleurs avec les doses maximales tolérées était significativement plus faible avec l'association qu'avec la gabapentine ou la nortriptyline en monothérapie¹⁰¹. On n'a pas observé de

différences significatives entre les 3 groupes en ce qui concerne le nombre de patients dont les douleurs s'étaient réduites de 50%. Les doses maximales des médicaments étaient moins élevées dans la thérapie combinée que dans la monothérapie. La fréquence des effets indésirables était comparable dans les trois groupes, à l'exception de la sécheresse de la bouche, qui apparaissait significativement plus fréquemment dans le groupe traité par la nortriptyline et le groupe traité par l'association¹⁰¹. Cette étude démontre que l'association de nortriptyline et de gabapentine constitue une option thérapeutique valable chez les patients présentant des douleurs neurogènes. Il est évident que des études de plus longue durée sont nécessaires pour pouvoir évaluer l'efficacité d'un traitement dans ces affections souvent chroniques. Cette étude ne répond cependant pas à la question de savoir quand il convient de débiter la thérapie par une association (dès le début ou après échec de 1 ou 2 médicaments).

3. Névralgie du trijumeau

3.1. Définition et épidémiologie

L' *International Headache Society* a avancé les critères diagnostiques suivants^{84,85}:

- les accès de douleur paroxystiques surviennent au niveau d'un ou plusieurs rameaux du nerf trijumeau durant une fraction de seconde à deux minutes.
- la douleur a au moins l'une des caractéristiques suivantes:
 - o intense, aiguë, superficielle, lancinante
 - o déclenchée par stimulation d'une zone dite "gachette" ("trigger zone") ou par un "trigger factor".
- chez un même patient, les accès de douleur ont à chaque fois en grande partie les mêmes caractéristiques (pour ce qui est de la distribution, des points déclenchants et de la nature de la douleur).
- il n'y a pas de déficit neurologique à l'examen clinique.
- les accès de douleur ne peuvent pas être imputés à une autre affection.

Les personnes ayant des accès de douleur typiques au niveau du nerf trijumeau, mais qui continuent à ressentir des douleurs entre les crises ou présentent des troubles sensitifs légers, ne sont pas atteintes de névralgie trigéminaline selon ces critères. Dans ces cas-là, on utilise souvent le terme de "névralgie trigéminaline atypique" (à ne pas confondre avec la douleur faciale atypique)⁸⁵.

En Belgique, un important projet d'enregistrement des pratiques rapporte une incidence de 0,27 sur 1000 patients⁸⁶. Au Royaume-Uni, le diagnostic est posé par des médecins généralistes chez 27/100.000 patients par an⁸⁷. L'affection est environ 2 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes^{84,85}. On observe aussi une plus grande incidence de la névralgie trigéminaline chez les patients atteints de la sclérose en plaques: 1 à 5% des patients atteints de la sclérose en plaques développent une névralgie trigéminaline^{84,85}. L'affection est très rare chez les patients âgés de moins de 40 ans, et l'incidence augmente avec l'âge^{84,87}.

On a de plus en plus tendance à considérer la compression du nerf par un vaisseau sanguin à tracé déviant (généralement une artère) au niveau de sa sortie du tronc cérébral comme un facteur étiologique important. Ce serait le cas dans 80 à 90% des névralgies trigéminales idiopathiques^{84,85,88}.

Dans environ 10% des cas, la névralgie du trijumeau est secondaire à une autre affection⁸⁵. Des tumeurs (généralement bénignes), des kystes, des substances amyloïdes, des angiomes ou des infarctus limités peuvent infiltrer la racine nerveuse ou la comprimer⁸⁸. Ces personnes présentent souvent une névralgie trigéminaline atypique.

3.2. Evolution naturelle et objectifs du traitement

Il existe peu d'études sur l'évolution naturelle de cette affection. Son évolution est marquée par des rémissions et des récives. Dans une étude, les patients atteints de névralgie trigéminaline ont été suivis pendant plus de 40 ans. Un épisode de névralgie trigéminaline durait en moyenne 49 jours (range de 1 jour à 4 ans). Chez 29% des patients, l'affection se limitait à un épisode. Dix-neuf pourcent avaient deux épisodes, 24% en avaient trois et 28% en avaient quatre ou plus (jusqu'à maximum 11) épisodes. Le pourcentage de récives après 1 épisode était de 65%. Chez 23% des patients, il y avait une période de 10 ans ou plus entre deux épisodes⁸⁵. Normalement, les patients ne ressentent pas de douleurs entre les crises, mais lorsque l'affection dure plus longtemps, on voit souvent augmenter la fréquence des crises et des douleurs persistant entre les crises⁸⁸.

Les objectifs de la prise en charge de la névralgie du trijumeau sont les suivants:

- réduire l'intensité de la douleur et la fréquence des crises.
- prévenir les récives.

3.3. Critères d'évaluation pertinents

Les critères d'évaluation les plus importants sont l'impact sur l'intensité et sur la fréquence des douleurs. Un symptôme subjectif tel que la douleur se mesure de préférence à partir d'une échelle ou d'un questionnaire de la douleur. Une échelle fréquemment utilisée est l'échelle visuelle analogique (VAS) qui permet au patient de situer la douleur sur une échelle allant de 0 (pas de douleur) à 10 (la pire douleur concevable). Les effets sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie peuvent également être pris en compte pour évaluer l'effet du traitement.

L'impact du traitement sur les récives devrait également être évalué. Malheureusement, il n'y a presque pas d'études dont la durée soit suffisamment longue pour évaluer cet impact.

Il convient également de prendre en compte les effets indésirables des différents traitements.

3.4. Traitement de la névralgie du trijumeau

3.4.1. Prise en charge non médicamenteuse

Les mesures non médicamenteuses ne sont pas conseillées dans la prise en charge en première ligne de la névralgie du trijumeau. Etant donné que l'on ne connaît que peu de facteurs de risque, il n'y a pas de points de repère pour des modifications du style de vie. Eviter la stimulation des "zones gâchette" est souvent pratiquement impossible: le fait de manger, de parler, de déglutir ou des mouvements de la langue suffisent souvent à déclencher une crise.

En cas d'échec du traitement médicamenteux, on peut cependant envisager certaines options radiothérapeutiques ou neurochirurgicales. Celles-ci sont abordées plus loin.

3.4.2. Prise en charge médicamenteuse

◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

Analgésiques classiques et opiacés

L'expérience apprend que les analgésiques classiques (paracétamol et AINS) donnent souvent des résultats décevants dans le traitement de la névralgie trigéminal. On n'a trouvé aucune étude randomisée ayant étudié l'efficacité des analgésiques classiques dans cette indication. L'usage d'analgésiques classiques dans la névralgie trigéminal est donc déconseillé⁸⁴.

On n'a pas non plus trouvé d'études randomisées contrôlées par placebo portant sur les opiacés dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

Antiépileptiques

Carbamazépine et oxcarbazépine

La *carbamazépine* est le seul médicament dont l'efficacité dans le traitement de la névralgie trigéminal remporte un consensus explicite. Ce consensus repose sur une large expérience du médicament en question, mais aussi sur des preuves. Les preuves sous-jacentes reposent sur 4 RCT contrôlées par placebo avec de la carbamazépine dans le traitement de la névralgie trigéminal²⁴. Les études datent des années '60 et leur méthodologie ne répond plus aux standards actuels. Elles ont été menées auprès de populations restreintes (maximum 77 participants) et ont examiné un traitement de brève durée (3 jours à 2 semaines) et des posologies divergentes (600 mg/jour à 2400 mg/jour maximum). Ces études relèvent un effet positif en faveur de la carbamazépine: les symptômes de 68 à 89% des participants dans les groupes traités par la carbamazépine s'étaient améliorés, contre moins de 25% dans les groupes placebo⁸⁹. La dose active se situait généralement entre 400 et 800 mg/jour en 3 ou 4 prises⁸⁹. Deux à trois patients devaient être traités pour remporter du succès chez un patient supplémentaire^{10,24,84}. Plus le traitement est long, plus la carbamazépine semble perdre en efficacité. Dans une étude rétrospective s'étalant sur 16 ans, la carbamazépine est efficace au départ chez 69% des participants; à long terme (5 à 16 ans maximum), elle ne l'était plus que chez 22% des participants⁸⁷.

Lors d'un traitement par la carbamazépine, on observait significativement plus d'effets indésirables qu'avec le placebo (vertiges, constipation, ataxie). D'autres effets indésirables connus liés à la carbamazépine sont le rash, la leucopénie et des tests hépatiques perturbés⁸⁷.

L'*oxcarbazépine* a le même mécanisme d'action que la carbamazépine, mais elle est associée à moins d'effets indésirables. C'est ce qui ressortait de quelques études dans le traitement de l'épilepsie⁸⁹. Elle pourrait donc constituer une alternative logique et équivalente à la carbamazépine, et elle est conseillée à ce titre dans bien des directives. Dans les pays scandinaves, il s'agit même du traitement de première ligne; aux Etats-Unis, elle constitue le deuxième choix après la carbamazépine⁸⁷. On n'a cependant pas identifié de RCT contrôlées par placebo concernant l'oxcarbazépine dans le traitement de la névralgie du trijumeau⁸⁷. Jusqu'à présent, les preuves concernant l'efficacité de l'oxcarbazépine dans le traitement de la névralgie trigéminal sont donc insuffisantes^{84,85}. Contrairement à la carbamazépine, l'oxcarbazépine n'est pas enregistrée dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

Phénytoïne

La phénytoïne est utilisée depuis longtemps dans le traitement de la névralgie trigéminal. On n'a cependant pas trouvé d'études contrôlées par placebo ni d'études comparatives concernant la phénytoïne dans cette indication⁸⁹.

Gabapentine

L'efficacité de la gabapentine est prouvée dans les douleurs neuropathiques, mais aucune étude comparative n'a étudié son efficacité spécifiquement dans le traitement de la névralgie trigéminal⁸⁵. Sur base d'une étude rétrospective ayant démontré un effet positif en faveur de la gabapentine dans le traitement de la névralgie trigéminal, la directive CKS recommande l'usage de la gabapentine comme deuxième choix dans cette indication⁸⁴.

Lamotrigine

On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo qui aient examiné l'efficacité d'une monothérapie par la lamotrigine dans le traitement de la névralgie trigéminal³⁸. Il n'y a pas suffisamment de preuves sur l'efficacité de la lamotrigine dans cette indication⁸⁴. Par ailleurs, elle est pratiquement inutilisable dans le traitement de douleurs chroniques sévères, vu que la dose doit être augmentée progressivement sur plusieurs semaines⁸⁵.

Autres

On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo avec d'autres antiépileptiques (valproate, topiramate, prégabaline, clonazépam).

Myorelaxants

Baclofène

Il n'y a pas suffisamment de preuves en faveur de l'efficacité du baclofène dans le traitement de la névralgie trigéminal. Dans cette indication, le baclofène n'a été comparé que dans une seule étude de courte durée avec un placebo. Une revue Cochrane mentionne que le nombre de personnes dont les symptômes avaient diminué de 50% ou plus par rapport à la ligne de base, était significativement plus élevé dans le groupe traité par le baclofène que dans le groupe placebo (7/10 avec le baclofène contre 0/10 avec le placebo)⁸⁸. Le *Drugs and Therapeutics Bulletin* déduit à partir de cette étude un NNT de 1,4 (aucune mention de statistiques)¹⁰. Une autre revue de la littérature n'a pas inclus cette étude en raison des nombreuses limites méthodologiques⁸⁷. Il existe un consensus concernant l'utilité potentielle du baclofène dans le traitement de la névralgie trigéminal chez les patients atteints de la sclérose en plaques. On n'a pas trouvé d'études randomisées à ce sujet et ce consensus n'est donc pas basé sur des preuves⁸⁷.

Le baclofène a comme effets indésirables une sédation temporaire et la perte de tonus musculaire. L'arrêt brutal du traitement peut engendrer des convulsions et des hallucinations⁸⁷. Le baclofène n'est pas enregistré dans l'indication de la névralgie trigéminal.

Tizanidine

Il n'y a pas suffisamment de preuves en faveur de l'efficacité de la tizanidine dans le traitement de la névralgie trigéminal. On ne trouve dans cette indication qu'une seule étude de petite taille et de courte durée, contrôlée par placebo, portant sur la tizanidine. On y observait un effet significatif sur les symptômes, mais avec un risque élevé de récives⁸⁸. Les auteurs de *Clinical Evidence* n'ont pas inclus cette étude dans leur revue systématique, pour des raisons de méthodologie⁸⁷.

L'usage de tizanidine était associé à des vertiges et de la fatigue. La tizanidine n'est pas enregistrée dans cette indication.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques ont une efficacité prouvée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Il a été prouvé que la duloxétine est efficace dans la neuropathie diabétique. Pourtant, les preuves font défaut quant à son efficacité dans le traitement de la névralgie trigéminal⁸⁴. Une revue Cochrane sur les antidépresseurs dans le traitement de douleurs chroniques n'a trouvé aucune étude randomisée contrôlée par placebo sur les antidépresseurs (ni les antidépresseurs tricycliques, ni la duloxétine, ni les antidépresseurs d'autres classes) dans cette indication¹⁷.

Divers

Il ressort d'une RCT incluant 47 participants que les *gouttes ophtalmiques à base de proparacaine* à raison d'une administration unique pendant 20 minutes, n'ont pas d'effet significatif sur les douleurs liées à la névralgie trigéminal après 3, 10 et 30 jours⁸⁸.

◆ ETUDES COMPARATIVES

Carbamazépine versus oxcarbazépine

Bien que l'oxcarbazépine soit considérée comme une alternative au moins équivalente à la carbamazépine, les études comparatives entre ces deux médicaments sont rares. Seuls les auteurs de *Clinical Evidence* ont trouvé 1

étude de petite taille qui constate que les deux produits aboutissent à une même réduction des accès de douleur. L'oxcarbazépine était utilisée à des doses de 600-1200 mg/jour^{87,89}.

Baclofène versus carbamazépine

Dans une RCT randomisée de petite taille, on a observé une différence non significative entre le baclofène et la carbamazépine en faveur du baclofène⁸⁸. Tous les patients inclus étaient « résistants à la carbamazépine ». La durée de l'étude était courte et le taux d'abandon élevé. Les résultats de cette étude ne permettent pas de répondre à la question de savoir si et pour quels patients le baclofène est plus efficace que la carbamazépine.

Pimozide versus carbamazépine

Une étude croisée en double aveugle a comparé l'efficacité du pimozide, un antipsychotique classique, avec celle de la carbamazépine dans le traitement de la névralgie trigéminal. Après un traitement de 8 semaines, les scores obtenus sur une échelle évaluant la névralgie trigéminal étaient significativement meilleurs avec le pimozide qu'avec la carbamazépine^{23,88}. L'ampleur de l'amélioration n'était cependant pas mentionnée. En raison de l'absence d'étude contrôlée par placebo, des effets indésirables fréquents et des incertitudes quant à l'ampleur de l'effet, l'usage d'antipsychotiques dans le traitement de la névralgie trigéminal n'est pas conseillé.

Autres médicaments versus carbamazépine

Selon une étude randomisée de petite taille (n= 12), il n'y a pas de différence significative entre l'efficacité de la carbamazépine et celle de la tizanidine^{24,88}. Dans une étude croisée randomisée de petite taille (n= 12), la tocainide s'avérait aussi efficace que la carbamazépine^{24,88}. Le pouvoir statistique de ces deux études ne suffit pas à démontrer une différence significative. Par ailleurs, la tocainide a entre-temps été retirée du marché en raison d'effets indésirables graves.

Clomipramine versus amitriptyline

Bien que les antidépresseurs tricycliques n'aient pas été étudiés en comparaison à un placebo dans le traitement de la névralgie trigéminal, une étude en simple aveugle incluant 18 participants a comparé l'efficacité de la clomipramine et de l'amitriptyline dans cette indication. Tant la clomipramine que l'amitriptyline avaient un effet positif sur les symptômes de la névralgie trigéminal. La différence entre les deux n'était pas significative, mais on observait une tendance en faveur de la clomipramine^{17,88}. L'effet observé pourrait cependant être attribué à une amélioration spontanée des symptômes; en effet, l'étude en question n'incluait pas de groupe placebo. Les preuves concernant l'efficacité des antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la névralgie trigéminal restent insuffisantes.

◆ TRAITEMENT PAR ASSOCIATION

Très peu d'études ont été menées à propos de l'efficacité des thérapies combinées dans la prise en charge de la névralgie trigéminal. De même, il n'y a que peu d'études qui aient cherché à savoir quel était le traitement de premier choix en cas d'échec d'un traitement par la carbamazépine. On ignore encore si, après l'échec d'un traitement par la carbamazépine, il faut passer à un autre médicament ou s'il faut y ajouter un second médicament.

“Baclofène + carbamazépine” versus baclofène ou carbamazépine

Dans une RCT randomisée de petite taille, on a observé une différence significative entre l'efficacité de l'association “baclofène + carbamazépine” et celle d'une monothérapie à base de carbamazépine, en faveur de l'association⁸⁸. Tous les patients inclus étaient “résistants à la carbamazépine”. La durée de l'étude était courte et le taux d'abandon élevé: il convient donc d'en interpréter les résultats avec circonspection. On ne se prononce pas sur la différence d'efficacité entre l'association et la monothérapie par le baclofène. La thérapie combinée semble éventuellement supérieure à la monothérapie par la carbamazépine, mais reste à savoir chez quels patients et dans quelles circonstances (seulement après l'échec de la carbamazépine?). Cette étude ne mentionne rien à propos des effets indésirables de la thérapie combinée.

3.4.3 Interventions après l'échec d'un traitement médicamenteux

Lorsque le traitement médicamenteux ne suffit pas à réduire les douleurs et les crises (on entreprendra au moins un essai avec de la carbamazépine), il convient de renvoyer le patient à un service spécialisé. On peut envisager plusieurs interventions. Pour l'évaluation de ces techniques, il faut s'en remettre aux données issues d'études d'observation (majoritairement des séries de cas).

Des interventions au niveau des nerfs périphériques ne semblent apporter qu'une amélioration passagère mais sont associées à moins de séquelles sensibles que les autres techniques^{87,89}.

Plusieurs techniques d'ablation peuvent être appliquées au niveau du ganglion de Gasser. Dans la grande majorité des cas, celles-ci donnent des résultats immédiats mais les récurrences à long terme sont fréquentes⁸⁹. La fréquence de complications mineures telles que des troubles sensitifs faciaux est assez élevée^{85,87,89}.

La décompression micro-vasculaire est la seule technique qui prend en charge directement la cause des accès de douleur, et elle est considérée comme étant la plus efficace⁸⁷. Cette technique est toutefois la plus invasive et s'accompagne d'un risque plus grand de complications majeures (telles que des accidents vasculaires cérébraux ou une méningite) par rapport aux autres techniques, et la mortalité est de 0,2 à 1,2%^{85,89}. Les complications mineures sont moins fréquentes qu'après les interventions au niveau du ganglion de Gasser^{85,87,89}.

D'après Clinical Evidence, les preuves concernant l'efficacité de la radiochirurgie dans le traitement de la névralgie trigéminal sont jusqu'à présent insuffisantes (radiothérapie stéréotactique: "gamma knife")⁸⁷. L'usage de cette technique vient toutefois d'être jugé positivement par NICE, mais il reste réservé aux patients sélectionnés⁹⁰. L'effet n'est pas immédiatement perceptible. Cette technique n'est pas invasive et elle est donc liée à un risque très faible de complications majeures. Des complications mineures apparaissent par contre fréquemment⁸⁹.

4. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
aciclovir et alaciclovir	<ul style="list-style-type: none"> Per os: nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales, céphalées, fatigue, urticaire, prurit, photosensibilité Pommade oculaire: irritation locale et inflammation <p>Rares mais graves: rash incluant le syndrome de Stevens-Johnson, oedème de Quincke et anaphylaxie, réactions neurologiques (vertiges, confusion, hallucinations et coma), insuffisance rénale aiguë</p>	<p>Précautions:</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'insuffisance rénale Grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> La cimetidine diminue l'excrétion de l'aciclovir. Le risque d'insuffisance rénale augmente lors de l'usage simultané de médicaments néphrotoxiques.
brivudine	<p>Souvent (1-10%): nausées</p> <p>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> Granulocytopenie, éosinophilie, anémie, lymphocytose, monocytose Troubles du système nerveux central (céphalées, confusion, convulsions...) 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients immunodéprimés Enfants Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> L'instauration d'un traitement par brivudine est inutile une fois les lésions cutanées installées. La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. 	<p>Augmentation de la toxicité des analogues de la pyrimidine tel le fluorouracil.</p>

idoxuridine	Irritation, hypersensibilité, macération de la peau	<p>Contre-indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Application dans les yeux, les muqueuses ▪ Grossesse et lactation <p>Précautions: Eviter une application topique prolongée</p>	
capsaïcine	Sensation de chaud, de picotement ou de brûlure	<p>Précautions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eviter le contact avec les yeux ▪ Ne pas appliquer sur une peau irritée ou endommagée 	
lidocaïne (locale)	Irritation locale Rares mais graves: en cas d'absorption systémique: risque d'effets toxiques sur le système nerveux central (excitation, dépressions, convulsions) et sur le système cardio-vasculaire (hypotension, bradycardie et dans certains cas arrêt cardiaque)	<p>Précautions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En cas d'utilisation sur de grandes surfaces ▪ Détérioration de la fonction hépatique, patients épileptiques, acidose 	

gabapentine	<p>Souvent (1-10%): somnolence, vertiges, fatigue</p> <p>Rares mais graves: troubles du comportement, pancréatite, troubles de la fonction hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, nausées et vomissements</p>	<p>Précautions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents de psychose ▪ Age avancé ▪ Insuffisance rénale ▪ Diabète ▪ Grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de l'absorption des antacides ▪ Antagonisme: antidépresseurs (ISRS, ATC, inhibiteurs de la MAO) et (hydroxy)chloroquine
prégabaline	<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Somnolence, vertiges ▪ Fatigue, confusion, tremblements, troubles de la coordination, difficultés de concentration ▪ Troubles digestifs, sécheresse de la bouche ▪ Prise de poids <p>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépression, pensées suicidaires, agitation, hallucinations, attaques de panique ▪ Altération du champ visuel, nystagmus 	<p>Contra-indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse et allaitement <p>Précautions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuffisance cardiaque sévère, insuffisance rénale modérée ou patients sous hémodialyse. ▪ Éviter l'arrêt brutal. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de l'effet sédatif d'autres médicaments sédatifs

Carbamazépine		
<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucopénie, anémie aplasique, thrombopénie ▪ Effets anticholinergiques (sécheresse de la bouche, nausées, constipation, mydriase et troubles de l'accommodation, rétention urinaire, tachycardie, arythmie, confusion et agitation) ▪ Réactions allergiques cutanées ▪ Troubles de la fonction hépatique <p>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mouvements involontaires (tremblement, dystonie, tics) ▪ Nystagmus ▪ Dermatite exfoliative, érythrodermie 	<p>Contre-indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse et allaitement ▪ Bloc AV ou prolongation de l'intervalle PQ ▪ Antécédents de dépression de la moelle osseuse ▪ Antécédents de porphyrie hépatique <p>Précautions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La prudence est de rigueur chez les patients âgés et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. ▪ Un contrôle sanguin complet et un contrôle de la fonction hépatique et rénale sont indiqués avant le traitement et régulièrement durant le traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La carbamazépine est un inducteur puissant du CYP1A2, CYP2C9 et CYP3A4. ▪ Eviter l'usage concomitant d'inhibiteurs de la MAO. ▪ La carbamazépine peut renforcer l'élimination des hormones thyroïdiennes.

duloxétine	<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nausées, sécheresse de la bouche, troubles du goût, troubles gastro-intestinaux ▪ Fatigue, insomnie, vertiges, céphalées, sentiment d'angoisse, agitation, léthargie, tremblement, paresthésie ▪ Diminution de la libido, dysfonctionnement érectile ▪ Sudation excessive, raideur et douleurs musculaires <p>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Troubles de la vision ▪ Atteinte hépatique aiguë ▪ Hyperglycémie (chez les diabétiques) ▪ Réactions anaphylactiques ▪ Tachycardie, hypertension, hypotension orthostatique ▪ Idées et comportement suicidaires lors de l'arrêt du traitement ▪ Syndrome sérotoninergique, symptômes extrapyramidaux 	<p>Contre-indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse et allaitement ▪ Fonction hépatique perturbée ▪ Troubles sévères de la fonction rénale ▪ Hypertension non contrôlée <p>Précautions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La prudence est de rigueur en cas d'anamnèse de manifestations maniaques, troubles bipolaires ou convulsions, en cas de tachycardie ou de hausse de la tension artérielle. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La prudence est de rigueur en cas d'association à des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la MAO irréversibles, le millepertuis, ... (risque de syndrome sérotoninergique). ▪ La duloxétine est un inhibiteur modéré du CYP2D6 et un inhibiteur puissant du CYP1A2. ▪ Lors de l'emploi de médicaments diminuant la coagulation, il faut tenir compte d'un temps de coagulation accru.
-------------------	---	--	---

Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquentes et sévères. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées. Pour les principales isoenzymes CYP, leurs principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs: voir tableau dans l'introduction du Répertoire Commenté des Médicaments.

Sources: notices des médicaments, Répertoire Commenté des Médicaments, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas.

5. Comparaison des prix des médicaments dans le traitement de la névralgie du trijumeau et de la neuropathie diabétique

Les tableaux des prix des médicaments utilisés dans la prévention et le traitement de la névralgie post-herpétique sont repris dans la version longue de cette fiche, qui est disponible sur le site Web www.cbip.be

Produit / dose maximale ¹	Nom déposé / conditionnement ² / dosage	Prix public pour 1 jour de traitement ^{2,4} Ticket modérateur pour 1 jour de traitement pour les assurés ordinaires ^{12,3,4}
--------------------------------------	--	---

TRAITEMENT DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

ANTIDEPRESSEURS

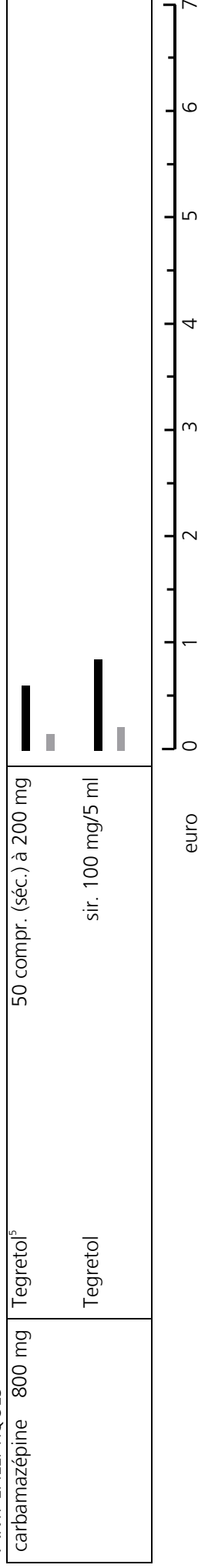
		euro
amitriptyline (hydrochloride) 25 mg	Redomex 20 caps. Diffucaps (lib.prologée.) à 75 mg	
duloxétine 120 mg	Cymbalta 28 caps. (entér.) à 60 mg	

ANTI-EPILEPTIQUES

gabapentine 3600 mg	Gabapentine EG 200 caps. à 400 mg	
	Gabapentine Sandoz 100 compr. (séc.) à 600 mg	
	Gabapentine Mylan 100 caps. à 400 mg	
	Neurontin 90 compr. à 600 mg	
prégabaline 600 mg	Lýrica 56 caps. à 300 mg	

TRAITEMENT DE LA NEURALGIE DU TRIJUMEAU

ANTI-EPILEPTIQUES



1. Dose journalière maximale et durée telles que recommandées dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2009 et les notices scientifiques.
2. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné.
3. Pour les détails à propos des conditions de remboursement: voir www.inami.be ou www.cbip.be
4. Source des prix: site Web CBIP (www.cbip.be): prix juillet 2009).
5. Les spécialités à base de carbamazépine à libération prolongée n'ont pas l'indication "névralgie du trijumeau".

Liste de références

1. Anonymous. Traiter les douleurs neuropathiques du diabétique. *Rev Prescr* 2003;23:760-66.
2. Huysman F, Mathieu C. Behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie: overzicht. *Tijdschr Geneesk* 2009;65:275-81.
3. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie met de ondersteuning van CBO. Richtlijn polyneuropathie 2005. www.cbo.nl.
4. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-350.
5. Perkins BA, Bril V. Early vascular risk factor modification in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;352:408-9.
6. Samuels MA. Update in Neurology. Potentially modifiable cardiovascular risk factors were associated with diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 2007;146:130.
7. Wong MC, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatments of symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87-90.
8. Jude EB, Schaper N. Treating painful diabetic polyneuropathy. *BMJ* 2007;335:57-8.
9. Murad MH, Smith SA. Review: Tricyclic antidepressants, anticonvulsants, opioids, and capsaicin cream are effective treatments for diabetic neuropathy. *ACP J Club* 2008;148:2. Comment on: 4. Wong MC, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatments of symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87-90.
10. Anonymous. Drug treatment of neuropathic pain. *Drug Ther Bull* 2000;38:89-93.
11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
12. Ganda OP. A targeted, multifactorial intervention reduced mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *ACP J Club* 2008;149:4. Comment on: Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
14. Anonymous. Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung von Polyneuropathien. *Arznei-Telegramm* 1996;17:107-8.
15. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update)*. London: Royal College of Physicians, 2008. www.nice.org.uk
16. Clinical Knowledge Summaries. Diabetes Type 2. December 2008. www.cks.nhs.uk
17. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2.
18. Anonymous. Duloxétine. Dépression, neuropathies diabétiques: trop d'effets indésirables. *Rev Prescr* 2006;26:486.
19. Anonymous. Is there a place for duloxetine? *Drugs Ther Bull* 2007;45:29-32.
20. Anonymous. Neuropathische Schmerzen. Haben neuere Antidepressiva einen Vorteil? *Arzneimittelbrief* 2008;42:67.
21. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
22. Biegstraaten M, van Leersum RL, van Schaik IN. Medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:83-92.
23. Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, Carroll D, Jadad A, Moore RA. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art.No.: CD001133. DOI: 10.1002/14651858.CD001133.pub2.
24. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451.
25. Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/1465158.CD005452.
26. Gilron I, Bailey JM, Dongsheng T, Holden RR, et al. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *N. Engl J Med* 2005;352:1324-34.
27. Raja SN, Haythornthwaite JA. Combination therapy for neuropathic pain -Which drugs, which combination, which patients. *N Engl J Med* 2005;352:1373-5.
28. Anonymous. Gabapentin: Strategisch Studiendaten manipuliert. *Arznei-Telegramm* 2008;39:121.
29. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.
30. Anonymous. Gabapentine: risque suicidaire? *Revue Prescr* 2005;25:589.
31. Anonymous. Suizidalität unter Gabapentin (Neurontin u.a.). *Arznei-Telegramm* 2005;36:50-1.
32. European Medicines Agency. European Public Assessment Report on pregabalin (EPAR). 10 april 2009. www.emea.europa.eu
33. Anonymous. Neu auf der Markt: antiepileptikum Pregabalin (Lyrica). *Arznei-telegramm* 2004;35:104.
34. Anonymous. New drugs from old. *Drug Ther Bull* 2006;44:73-7.

35. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Informations récentes décembre 2004-janvier 2005. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:14.
36. Anonymous. Pregabaline (Lyrica®) très proche de la gabapentine. *Revue Prescr* 2005;25:405-9.
37. Elferink AJ, Gispén-de Wied CC. Pregabaline (Lyrica®) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:96.
38. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006044. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub2.
39. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art.No.; CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146
40. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.
41. Hans G. Tramadol pour la douleur neuropathique. *Minerva* 2007;6:100-101. Comment on: Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.
42. Devulder J; L'oxocodone efficace pour traiter la neuropathie diabétique. *Minderva* 2004;3:124-5. Comment on: Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomised controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
43. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, Bautista-Velez GGP, Villaruz-Sulit MVC. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database for Systematic Review* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub2.
44. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003345. DOI 10.1002/14651858.CD003345.pub2.
45. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991-5.
46. Anonymous. Diabetische Neuropathie – Ein Fall für Liponsäure (Thioctacid u.a.)? *Arznei-Telegramm* 1994;25:26.
47. Anonymous. Ist Alpha-Liponsäure bei diabetischer Neuropathie wirksam? *Arzneimittelbrief* 2003;37:88b.
48. Chalk J, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004572. DOI: 10.1002/14651858.CD004572.pub2.
49. Brett AS. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain? *Journal Watch General Medicine* May 12, 2009. Comment on: Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-8.
50. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
51. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000;321:794-6.
52. Clinical Knowledge Summaries. Shingles. August 2008. www.cks.nhs.uk
53. Clinical Knowledge Summaries. Postherpetic Neuralgia. August 2008. www.cks.nhs.uk
54. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited January 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
55. Geerlings SE, Hoepelman IM. Farmacotherapie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. *Geneesmiddelenbulletin* 1997; 31: 53-8.
56. Anonymous. Le zona. Première partie: quelques formes graves chez les patients très âgés ou immunodéprimés. *Rev Prescr* 2007;27:365-71.
57. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou D, Zhang Q, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub2.
58. Lancaster T. Review: early treatment of acute herpes zoster may prevent or shorten the duration of postherpetic neuralgia. *ACP J Club* 2000;133:56. Comment on: Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000;49: 255-64.
59. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. *Ann Intern Med* 1995; 123: 89-96.
60. Anonymous. Famciclovir, une petite aide dans le zona. *Rev Prescr* 1998;18:88-90.
61. He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005582. DOI: 10.1002/14651858.CD005582.pub2.
62. Van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KGM, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 219-24.
63. Bijl D. Herpes zoster en postherpetische neuralgie in de huisartsenpraktijk. *Geneesmiddelenbulletin* 2006; 40: 27.
64. Anonymous. Sympathikusblockaden gegen Postherpetische Neuralgie? *Arznei-Telegramm* 2003; 34: 20-1.
65. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
66. Fekete T. A varicella-zoster virus vaccine reduced the burden of illness of herpes zoster in older adults. *ACP J Club* 2005; 143: 61. Comment on: Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

67. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *New Engl J Med* 2007;356:1338-43.
68. Anonymous. Un vaccin contre le zona chez les personnes âgées? *Formul R/ info* 2005;12:41. www.formularium.be
69. US Food and Drug Administration. FDA licences new vaccine to reduce older American's risk of shingles. 26 May 2008. www.fda.gov
70. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with aciclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;37:1546-53.
71. Anonymous. Update on drugs for herpes zoster and genital herpes. *Drug Ther Bull* 1998;36:77-9.
72. Degreef H, Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:241-6.
73. Anonymous. Zostertherapie: brivudin besser als aciclovir? *Arznei-Telegramm* 2007;38:47-8.
74. Lancaster T, McQuay H. Review: Tricyclic antidepressants, casaicin, gabapentin and oxycodone are effective for postherpetic neuralgia. *ACP J Club* 2002;137:52. Comment on: Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2002;51:121-8.
75. Anonymous. Le zona. Deuxième partie: douleurs persistantes: s'adapter à la gêne. *Rev Prescr* 2007;27:448-50.
76. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (I). *Arznei-Telegramm* 2002;33:125-7.
77. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (II). *Arznei-Telegramm* 2003;34:3-4.
78. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. La gabapentine dans la névralgie postherpétique et la neuropathie diabétique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:105.
79. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, Clark MM, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology* 2002;59:1015-21.
80. Anonymous. Traiter les douleurs postzostériennes. *Rev Prescr* 2002;22:294-6.
81. Khaliq W, Alam S, Puri NK. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004846. DOI: 10.1002/14651858.CD004846.pub2.
82. Anonymous. Lidocaïne emplâtre à 5% (Versatis®). Douleurs post-zostériennes: une alternative locale. *Rev Prescr* 2008;28:252.
83. Anonymous. Lidocaine plasters for postherpetic neuralgia? *Drug Ther Bull* 2008;46:14-6.
84. Clinical Knowledge Summaries. Trigeminal Neuralgia. November 2008. www.cks.nhs.uk
85. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007; 334: 201-5.
86. Morbiditeitsregistratie van ziekten in de huisartsenpraktijk. 22 april 2009. www.intego.be
87. Zakrzewska JM, Linskey M. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited January 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
88. He L, Wu B, Zhou M. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004029. DOI: 10.1002/14651858.CD004029.pub2.
89. Anonymous. Le traitement de la névralgie du trijumeau. *Rev Prescr* 2005;25;115-20.
90. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedure guidance 85: Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia using the gamma knife. August 2004. www.nice.org.uk
91. Ji G, Niu J, Shi Y et al. The effectiveness of repetitive paravertebral injections with local anesthetics and steroids for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Anesth Analg* 2009; 109:1651-1655.
92. National Institute for Health and Clinical Excellence. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Clinical Guideline 96. Issue date March 2010. www.guidance.nice.org.uk/CG96.
93. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No. CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub2.
94. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1936-1971.
95. Therapeutics Initiative. Gabapentin for pain: New evidence from hidden data. *Therapeutics Letter* No. 75, July-December 2009. www.ti.ubc.ca/75.pdf. Bespreking van data uit: Perry T. Neurontin: expert opinion on efficacy and effectiveness for pain. Drug Industry Document Archive, University of California, August 2008. <http://dida.library.ucsf.edu/tid/oxx18p10>.
96. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. Pergabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochran Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
97. Ziegler D, Hidvegi T, Gurieva I. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:839-841.
98. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for lacosamide pain UCB Pharma. December 2008. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lacosamidepain/H-894-WAR.pdf>.
99. Kanai A, Kumaki C, Niki Y et al. Efficacy of a metered-dose 8% lidocaine pump spray for patients with postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2009;10:902-909.
100. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub2.
101. Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.

