

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge du zona, suivies par la Fiche de transparence de juin 2010.

## Douleur neuropathique et zona

Date des recherches jusqu'au 15<sup>er</sup> mars 2015.

### Le traitement des douleurs neuropathiques

Les auteurs d'une synthèse méthodique<sup>1</sup> sur la **lidocaïne en application topique** dans la douleur neuropathique concluent qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour en recommander l'emploi<sup>a</sup>. Les études incluses évaluaient les emplâtres, crèmes et gels à 5% de lidocaïne et les sprays à 8% de lidocaïne. Quelques études de faible ampleur chez des patients avec une névralgie postherpétique montrent un avantage des emplâtres à 5% de lidocaïne par comparaison au placebo. Ces études présentent cependant d'importantes limitations méthodologiques. Dans l'attente d'études de qualité, la place de la lidocaïne reste incertaine.

- a) Revue Cochrane avec inclusion de 12 RCT, pour un total de 508 patients. La lidocaïne en emplâtre, crème ou gel à 5% et en spray à 8% a été comparée au placebo ou à un autre traitement actif chez des patients avec une névralgie postherpétique (6 RCT) et chez des patients avec des douleurs neuropathiques d'origines diverses (6 RCT). La sommation des résultats n'était pas possible. La qualité des preuves a été qualifiée de très faible en raison de la petite taille des études, de biais de sélection et de l'aveuglement limité. Toutes les études étaient de courte durée (d'une dose unique à 12 semaines au maximum). Cinq des 6 RCT sur la douleur postherpétique montrent un avantage de la lidocaïne topique par rapport au placebo sur le critère de jugement de réduction de la douleur. 5 des 6 RCT avec des neuropathies d'autre origine, montrent un avantage en réduction de la douleur. Les effets indésirables ont été piètrement mentionnés et étaient essentiellement des réactions locales.

Les auteurs d'une synthèse méthodique<sup>2</sup> sur le **lévétiracétam** dans la douleur neuropathique concluent que l'efficacité est insuffisamment démontrée<sup>a</sup>. Des effets indésirables comme une fatigue, des vertiges et des céphalées sont fréquemment signalées.

- a) Revue Cochrane avec inclusion de 6 RCT, pour un total de 344 patients, où le lévétiracétam (2.000 mg à 3.000 mg par jour) a été comparé au placebo. Les études ont duré de 4 à 14 semaines et ont inclus des patients avec des neuropathies d'origines diverses : sclérose en plaques, AVC, postherpétique, traumatique... Il a été

possible de sommer les résultats de 4 études. Par comparaison au placebo, il n'y avait apparemment pas de différence statistiquement significative avec le lévétiracétam pour le critère de jugement soulagement de la douleur (RR 0,9 ; IC95% : 0,4 à 1,7). Par comparaison avec le placebo, il y avait plus d'effets indésirables avec le lévétiracétam (NNH = 8 ; IC95% : 4,6 à 32). Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue, les vertiges, céphalées, constipation et nausées.

Une mise à jour d'une revue<sup>3</sup> sur la **gabapentine** dans la douleur neuropathique et la fibromyalgie confirme la conclusion précédente de l'efficacité de la gabapentine dans la névralgie postherpétique et dans la neuropathie diabétique douloureuse<sup>a</sup>. Des effets indésirables étaient notés plus fréquemment qu'avec le placebo, notamment des vertiges, une somnolence et un œdème périphérique. Il y a trop peu d'études comparatives à d'autres traitements actifs.

- a) Cette revue Cochrane a identifié 8 études contrôlées par placebo pour la névralgie postherpétique comme pour la neuropathie diabétique douloureuse. Pour les deux indications, il y avait 5 études où la gabapentine obtenait une réduction de la douleur de 50% par rapport aux valeurs initiales chez significativement plus de patients que le placebo. Pour la douleur postherpétique, ce chiffre était de 32% (gabapentine) contre 21% (placebo) et, pour la neuropathie diabétique douloureuse 39% (gabapentine) contre 21% (placebo). Pour la neuropathie diabétique, les auteurs ont calculé un NNT de 5,7 (IC95% : 4,3 à 8,4) et pour la névralgie postherpétique un NNT de 9 (IC95% : 6,4 à 15). La durée des études était de 4 à 12 semaines.

Une synthèse méthodique avec méta-analyse<sup>13</sup> concernant les options thérapeutiques médicamenteuses orales et topiques dans les douleurs neuropathiques accorde une place dans une première étape de la prise en charge aux **antidépresseurs tricycliques, à la prégabaline, la gabapentine et la duloxétine**. Les auteurs estiment que les preuves sont insuffisantes pour les emplâtres à la lidocaïne pour pouvoir les recommander en première ligne. Par contre, ils sont considérés comme une alternative possible en raison de leur risque faible d'effets indésirables. Les opiacés puissants sont considérés comme la troisième étape.

Les auteurs d'une revue sur la désipramine<sup>4</sup> concluent que les preuves sont insuffisantes pour donner une place à ces antidépresseurs tricycliques dans la prise en charge des douleurs neuropathiques<sup>a</sup>.

- a) Revue Cochrane avec inclusion de 5 RCT et un total de 177 patients avec une neuropathie diabétique douloureuse (104), ou une névralgie postherpétique (73). La désipramine, à la dose de 12,5 mg jusque 250 mg, a été comparée au placebo (3

RCT), à la fluoxétine (1), à la clomipramine (1) ou à l'amitriptyline (2) pendant 2 à 6 semaines. Quelques petites études montrent un gain limité par rapport au placebo sur le critère de jugement amélioration de la douleur (pas de sommation des données). En raison du faible niveau de preuves (limitations méthodologiques importantes) de ces études, les auteurs concluent que les preuves sont insuffisantes. La désipramine a généré plus d'effets indésirables que le placebo et plus de patients sont sortis précocement de l'étude.

### **La prévention de la névralgie postherpétique**

L'étude SPS précédemment discutée avait démontré que la **vaccination contre le virus du zona** peut réduire l'incidence et la sévérité de la névralgie postherpétique chez les sujets de plus de 60 ans. Il fallait, pour ce faire, vacciner 364 personnes pour prévenir une névralgie postherpétique sévère supplémentaire chez un patient. Des résultats jusqu'à 11 ans<sup>5-7</sup> après la vaccination montrent que le vaccin perd son effet protecteur après 8 ans : l'efficacité du vaccin baisse de 46% à 7 ans à 14% après 10 ans. Elle est négligeable dans le sous-groupe suivi pendant 11 ans.

### **Références**

1. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.
2. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010943. DOI: 10.1002/14651858.CD010943.pub2.
3. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *The Cochrane Collaboration* 2014.
4. Hearn L, Moore RA, Derry S, et al. Desipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD011003. DOI: 10.1002/14651858.CD011003.pub2.
5. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.
6. Whitley RJ. Editorial commentary: waning efficacy of the herpes zoster vaccine. *Clin Infect Dis* 2015;60:910-1, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu922.
7. Zuger A. Zoster Vaccine Efficacy: How Long? *NEJM Journal Watch* 2015, March 5. Comment on: Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900-9, Mar 15. DOI: 10.1093/cid/ciu918.

## Zona

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

### Traitement: en général

Dans une mise à jour récente de la directive du NICE concernant les douleurs neuropathiques, on propose comme options de traitement initial de la névralgie post-herpétique aussi bien que de la neuropathie diabétique : l'amitriptyline, la duloxétine, la gabapentine ou la prégabaline<sup>1</sup>. Si l'une de ces 4 substances ne s'avère pas suffisamment efficace, on peut en essayer une autre. La carbamazépine constitue le premier choix dans la névralgie trigéminal.

### Traitement de la névralgie post-herpétique

Un article de synthèse de la revue *Prescrire* aborde les options thérapeutiques en cas de névralgie post-herpétique<sup>2</sup>. En premier lieu, des analgésiques classiques sont recommandés, l'efficacité de doses élevées de morphine (90 mg par jour) et d'oxycodone (60 mg par jour) ayant été démontrée dans 3 études. Ces analgésiques sont associés à un risque élevé d'effets indésirables et de dépendance. En deuxième lieu, un traitement médicamenteux spécifique est recommandé, l'amitriptyline étant à privilégier. Comme alternative à l'amitriptyline, on peut opter pour la gabapentine. En cas d'échec ou de non-tolérance d'un traitement oral, on peut envisager des patches anesthésiants à la lidocaïne 5 %.

### Prévention de la névralgie post-herpétique

L'utilité d'un traitement antiviral en prévention de la névralgie post-herpétique fait de plus en plus l'objet de discussions. Ni l'aciclovir ni le famciclovir, administrés en phase aiguë des éruptions herpétiques, ne réduisent l'incidence de la névralgie post-herpétique à quatre et à six mois, pas même chez les patients âgés de plus de 50 ans. C'est ce qui ressort d'une mise à jour d'une *Cochrane review*<sup>3</sup>.

- a. *Cochrane review* incluant 6 RCT contrôlées par placebo dans lesquelles 1211 patients ont été traités dans les 72 heures avec de l'aciclovir (5 RCT) ou du famciclovir (1 RCT). Les résultats des 3 études ont pu être réunis; 4 mois après l'apparition des éruptions, on n'a pas observé de différences sur le critère d'évaluation « névralgie post-herpétique » entre l'aciclovir et le groupe témoin (RR 0,75, IC à 95 % 0,51 à 1,11). On n'a pas davantage observé de différences dans la RCT concernant le famciclovir. Le nombre d'effets indésirables ne différait pas par rapport au placebo.

Une étude de cohorte rétrospective portant sur près de 500.000 patients révèle que les statines sont associées à un risque légèrement accru d'herpès zoster (HR 1.13)<sup>4</sup>.

Les auteurs d'une *Cochrane review* concluent que la vaccination contre l'herpès zoster est efficace dans la prévention de l'herpès zoster<sup>5</sup>. Cette conclusion se fonde

principalement sur les résultats de l'étude SPS dans laquelle la vaccination diminuait l'incidence de zona et la fréquence des douleurs post-herpétiques. Cet effet est toutefois modeste ; 364 personnes devaient être vaccinées pour prévenir la névralgie post-herpétique chez 1 patient supplémentaire pendant les 3 années suivantes. Ce vaccin n'est pas disponible en Belgique.

## Divers

Une nouvelle piste de traitement de la névralgie post-herpétique est celle des antagonistes sélectifs des récepteurs type 2 de l'angiotensine II <sup>6</sup>. Dans une RCT de phase II contrôlée par placebo, on a constaté une différence significative après 28 jours sur le critère d'évaluation « douleurs ».

## Traitement: effets indésirables

La Revue Prescrire met en garde contre des effets indésirables *cardiaques* potentiels (troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, palpitations, infarctus du myocarde) avec la prégabaline, même aux faibles doses utilisées dans les douleurs neuropathiques. Ces effets indésirables ont été surtout rapportés chez des patients présentant déjà des troubles cardio-vasculaires, et ce assez rapidement après l'instauration du traitement <sup>7</sup>.

Les auteurs d'une mise à jour d'une *Cochrane review* sur la lamotrigine en cas de douleurs neuropathiques chroniques concluent que la lamotrigine n'est pas plus efficace que le placebo <sup>8</sup>. Des éruptions ont été observées chez près de 10 % des patients ayant reçu de la lamotrigine.

- a. *Cochrane review* incluant 11 RCT ayant comparé la lamotrigine à un placebo. Dans la plupart des études (4/11), les douleurs neuropathiques étaient d'origine diabétique. La plupart des études duraient au moins 6 semaines. La lamotrigine à raison de 200 à 400 mg/j ne s'avérait pas plus efficace que le placebo sur le critère d'évaluation "réduction des douleurs" (RR 1,1, IC à 95 % 0,82 à 1,4). Des effets indésirables, dont des éruptions cutanées, étaient fréquemment observés.

Entre 2009 et fin 2012, l'EMA a reçu 4 notifications de brûlures sévères suite à l'utilisation de patches à la capsaïcine <sup>9</sup>. Il est recommandé de retirer le patch chez les patients ressentant de vives douleurs suite à son application, et de vérifier la présence de brûlures sur la peau. Il est préférable que les personnes appliquant le patch portent non seulement des gants mais aussi des lunettes et un masque de protection pour les yeux et les voies respiratoires.

## Références

1. NICE. Neuropathic pain - pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE 2013.

2. Rédaction. Douleurs postzostériennes: traitement symptomatique. La Revue Prescrire 2013, février.
3. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. The Cochrane Collaboration 2014;2:CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub3.
4. Ampel N. Do statins increase the risk of herpes zoster? J Watch 2014, February 12. Comment on: Antoniou T, Zheng H, Singh S, et al. Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. Clin Infect Dis 2014;58:350-6. DOI: 10.1093/cid/cit745.
5. Chevalier P. Utilité du vaccin contre le zona chez les personnes âgées ? Minerva 2013;12:56-7. Comment on: Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 10.
6. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. Lancet 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62337-5.
7. Rédaction. Prégabaline : des effets indésirables cardiaques. La Revue Prescrire 2013;33:830.
8. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). The Cochrane Collaboration 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub4.
9. Rédaction. Capsaïcine en patchs: brûlures pour les patients, irritations pour les soignants. La Revue Prescrire 2013;33:902.

## Prise en charge du zona

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

### **Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux des douleurs neurogènes : données générales**

Une synthèse de la littérature du *Drug and Therapeutics Bulletin*<sup>1,2</sup> concernant la place des antidépresseurs, des antiépileptiques et autres médicaments dans la prise en charge des douleurs neurogènes en général, confirme encore une fois le manque d'études comparatives directes de qualité et de durée suffisantes.

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques dans les douleurs neurogènes est documentée dans un nombre réduit d'études de petite taille, assez anciennes, de courte durée et de qualité limitée. **L'amitriptyline** est le plus souvent avancée comme étant un bon choix dans le traitement des douleurs neurogènes.

Une synthèse de Cochrane commente des études sur l'amitriptyline dans le traitement des douleurs neurogènes (et de la fibromyalgie)<sup>3</sup>. Sur les 21 études incluses, 8 études révèlent un effet positif avec l'amitriptyline dans certaines conditions douloureuses (pas en cas de cancer cependant, ni en cas de neuropathies liées au VIH). On n'a pas pu mener de méta-analyse en raison du nombre limité d'études et de leur faible méthodologie. Aucune étude ne répondait aux normes actuelles, qui prennent comme critère d'évaluation primaire une réduction de la douleur d'au moins 50 % (alors qu'auparavant, une norme moins stricte était observée: réduction de la douleur d'au moins 30 %). Le nombre de patients rapportant des effets indésirables était significativement plus grand avec l'amitriptyline qu'avec le placebo<sup>a</sup>.

- a. Méta-analyse incluant 21 études, dont 5 sur la névralgie post-herpétique.

En combinant les résultats de toutes les études contrôlées par placebo portant sur l'amitriptyline dans la *neuropathie diabétique douloureuse, la névralgie post-herpétique, les douleurs consécutives à un AVC et la fibromyalgie*, on constate que l'amitriptyline est associée à un effet positif, statistiquement significatif, par rapport au placebo, en ce qui concerne le critère d'évaluation "au moins 30 % de réduction de la douleur" (n = 687; RR: 2,3 avec un IC à 95 % de 1,8 à 3,1; NST: 4,6 avec un IC à 95 % de 3,6 à 6,6). Vu les limites méthodologiques des études incluses, les auteurs signalent que l'effet pourrait être surestimé.

Cinq études (n = 227) ont étudié l'efficacité de l'amitriptyline dans la *névralgie post-herpétique*. Deux d'entre elles ont comparé l'amitriptyline avec un placebo et avec un élément de comparaison actif (lormétazépam, flufénazine). La différence d'efficacité par rapport au placebo n'était pas significative. Dans les 3 autres études, l'amitriptyline ne s'avérait pas plus efficace que la désipramine, la maprotiline ou la nortriptyline.

Le nombre de patients rapportant des effets indésirables était significativement plus grand avec l'amitriptyline qu'avec le placebo (RR = 1,5 (IC à 95 % 1,4 à 1,7), le NST étant de 4 (IC à 95 % 3,2 à 5,7).

Une synthèse de Cochrane concernant le traitement combiné des douleurs neurogènes propose une méta-analyse de l'association **gabapentine + opioïde**, comparée avec une monothérapie par gabapentine<sup>4</sup>. L'association s'avérait un peu plus efficace mais provoquait également davantage d'effets indésirables<sup>a</sup>.

- a. L'association gabapentine + opioïde (morphine ou oxycodone) donnait un meilleur score de douleur (à savoir au moins une réduction modérée de la douleur ou une réduction de la douleur d'au moins 30 %, ou une amélioration globale modérée) que la gabapentine en monothérapie (durée des études de 12 à 20 semaines, n = 386, RR = 1,3, IC à 95 % 1,04 à 1,61), le NST étant de 9,5 (IC à 95 % 5 à 86). Le taux d'abandon suite aux effets indésirables était plus élevé dans le cas du traitement combiné (RR= 2,8, avec un IC à 95 % de 1,5 à 5,2; NNN de 10 avec un IC à 95 % de 6,5 à 25).

### **Nouvelles données concernant le traitement de la névralgie post-herpétique**

La mise à jour de la synthèse de Cochrane sur la **capsaïcine** dans le traitement des douleurs neurogènes était scindée en deux, proposant une synthèse sur les crèmes faiblement dosées (0,075 %) et une synthèse sur le patch de capsaïcine hautement dosé (8 %)<sup>5,6</sup>.

La synthèse sur les patches de capsaïcine hautement dosés incluait 4 études chez des patients atteints de névralgie post-herpétique, ayant fait l'objet d'une méta-analyse séparée (n = 1.272). Il s'agissait d'études relativement grandes portant sur une administration unique et dont la période de suivi durait de 8 à 12 semaines, les critères d'évaluation variant toutefois d'une étude à l'autre (30 ou 50 % de réduction de la douleur, rapportée après 8 et/ou 12 semaines). Chez les patients atteints de névralgie post-herpétique, les patches de capsaïcine hautement dosés s'avéraient plus efficaces que le placebo sur tous les critères d'évaluation rapportés, les NST allant de 10 à 12<sup>a,6</sup>. Dans les groupes traités par la capsaïcine, le nombre de patients rapportant des rougeurs, des douleurs (brûlantes ou lancinantes), mais aussi d'autres réactions cutanées telles que des papules, du prurit ou de l'œdème, était significativement plus grand. Un prétraitement avec un anesthésique local, une application locale de froid et une analgésie par opioïdes pendant l'application et durant les premiers jours suivant l'application, s'avéraient utiles. Le coût de ces patches à usage hospitalier est élevé.

- a. Le seul critère d'évaluation ayant été rapporté de manière consistante dans l'ensemble des 4 études sur les patches de capsaïcine hautement dosés, était le nombre de patients présentant une réduction de la douleur d'au moins 30 % après 8 semaines (n = 1.272; RR = 1,3 avec IC à 95 % 1,1 à 1,5; NST = 11 avec IC à 95 % 6,8 à 26), mais même au niveau du nombre de patients présentant une réduction de la douleur d'au moins 50 % après 8 semaines (3 études, 870 participants, RR = 1,4; IC à 95 % 1,1 à

1,9; NST = 12 avec IC à 95 % 7,2 à 41) ou 12 semaines (2 études, 571 participants, RR = 1,3 avec IC à 95 % 1,0 à 1,7; NST = 11 avec IC à 95 % 6,1 à 62), on a observé une différence significative entre la capsaïcine et le placebo. L'administration était effectuée par un personnel médical qualifié et un suivi durant les premières heures suivant l'administration était conseillé. En Belgique, les patches sont réservés à un usage hospitalier. Les patches doivent être manipulés avec prudence au moment de les appliquer ou de les enlever. Après les avoir enlevés, la peau doit être nettoyée afin d'enlever les résidus de capsaïcine restants. Le coût de ces patches est élevé. Il ressort de comparaisons indirectes que les NST pour plusieurs autres traitements de douleurs neurogènes étaient moins élevés. Les auteurs signalent qu'il est préférable, vu le coût et les effets indésirables importants, de réserver les patches aux personnes chez lesquelles d'autres traitements ont échoué. Ils estiment qu'une administration répétée (intervalle d'au moins 12 semaines entre deux traitements) n'est justifiée que si un premier traitement aboutissait à une amélioration suffisante des symptômes. Dans les groupes traités par les patches de capsaïcine hautement dosés, le nombre de patients rapportant des rougeurs (RR = 1,4 avec IC à 95 % 1,3 à 1,5; NNH = 5,9 avec IC à 95 % 4,5 à 8,4), des douleurs brûlantes ou lancinantes (RR = 2,3 avec IC à 95 % 2,0 à 2,6; NNH = 2,4 avec IC à 95 % 2,2 à 2,8), était significativement plus grand.

### **Nouvelles données concernant la prévention de la névralgie post-herpétique**

Il ressort d'une synthèse de Cochrane sur l'effet des **corticostéroïdes** (administrés en phase aiguë) dans la prévention de la névralgie post-herpétique, que ceux-ci ne sont pas efficaces<sup>7</sup>. Vu la qualité médiocre de ces études, des études plus approfondies sont nécessaires<sup>a</sup>.

- a. Sur les 5 études incluses (n = 787), 2 études (n = 114) ont fait l'objet d'une méta-analyse. Les 3 autres rapportaient leurs résultats après une durée d'étude trop courte (moins d'un mois) ou de manière trop peu détaillée. Les corticostéroïdes à usage oral n'étaient pas associés à un effet préventif après 6 mois (RR= 0,95; IC à 95% 0,45 à 1,99). Dans l'une des 2 études, le risque de biais était élevé en raison du manque de données au sujet du critère d'évaluation.

Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (n = 22.439), ayant étudié l'incidence de l'infection à herpès zoster, **le vaccin contre l'herpès zoster** était associé à une diminution significative de la charge totale de la douleur *aiguë*<sup>8</sup>. Ceci s'expliquait principalement par l'effet préventif du vaccin, diminuant le nombre de patients développant une infection à herpès zoster, et non par une diminution significative de la sévérité de la douleur chez ceux qui développaient malgré tout un zona. L'effet sur la douleur post-herpétique n'a pas pu être étudié en raison de la population encore trop réduite<sup>a</sup>.

- a. La charge de douleur aiguë était définie par des scores de sévérité-durée, la courbe de la réponse douloureuse étant tracée à partir du questionnaire *Zoster Brief Pain Inventory*, du premier jour au 21<sup>ème</sup> jour, avec détermination de l'AUC; l'AUC était nulle chez tous les patients sans infection à herpès zoster. Dans le groupe vacciné, on a

observé une réduction relative du score de la douleur de 73 % par rapport au groupe placebo (IC à 95 % 52,7 à 84,6). Lorsque seuls les patients ayant développé un zona étaient comparés entre eux, les scores moyens de sévérité-durée étaient comparables (groupe vacciné : 49,8, contre 56,0 dans le groupe placebo).

## Références

1. Anonymous. An Update on the Drug Treatment of Neuropathic Pain. Part 1: Antidepressants. *Drug Ther Bull* 2012; 50:114-7
2. Anonymous. An Update on the Drug Treatment of Neuropathic Pain. Part 2: Anti-epileptics and other drugs. *Drug Ther Bull* 2012; 50:126-9
3. Moore RA, Derry S, Aldington D et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242. DOI:10.1002/14651858.CD008242.pub2
4. Chaparro LA, Wiffen PJ, Moore RA et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD008943. DOI: 10.1002/14651858.pub2
5. Derry S, Moore TA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.:CD010111. DOI:10.1002/14651858.CD010111
6. Derry S, Rice ASC, Cole P et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.:CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub3
7. Han Y, Zhang J, Chen N et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.:CD005582. DOI: 10.1002/14651858.CD005582.pub4
8. Schmader KE et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922

## Prise en charge du zona

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2012

### Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement de la névralgie post-herpétique?

#### *Prévention de la névralgie post-herpétique*

Une synthèse de *Cochrane* actualisée conclut que les **corticostéroïdes par voie orale** ne sont pas susceptibles de prévenir l'apparition de la névralgie post-herpétique six mois après le début de la phase aiguë de l'infection à *Herpes zoster* (RR=0,95 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,45 à 1,99). Dans toutes les RCT incluses, on rapportait des effets indésirables avec les corticostéroïdes, mais il n'y avait pas de différences significatives avec le groupe placebo<sup>a</sup>.

- a. Une mise à jour d'une synthèse de *Cochrane* de 2010 sur l'efficacité des corticostéroïdes en prévention de la névralgie post-herpétique incluait 5 études contrôlées par placebo, randomisées en double aveugle et portant au total sur 787 patients. Deux études ont comparé l'effet des corticostéroïdes en monothérapie avec un placebo ou l'absence de traitement; le risque de névralgie post-herpétique ne différait pas significativement entre les deux groupes: RR=0,95 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,45 à 1,99. Les trois autres études avaient des résultats comparables. Dans toutes les études, on a rapporté des effets indésirables pendant le traitement ou deux semaines après l'arrêt du traitement. Ici non plus, on n'a pas observé de différences significatives entre les groupes traités, que ce soit au niveau des effets indésirables graves ou bénins. Parmi les effets indésirables graves, on rapporte: insuffisance cardiaque, infarctus cardiaque, pneumonie, hématomène et mortalité: RR=1,65 (IC à 95% 0,51 à 5,29)<sup>1</sup>.

#### *Traitement de la névralgie post-herpétique*

Les dispositifs transdermiques à base de **capsaïcine** ont une efficacité modeste dont l'impact clinique est douteux, et le risque d'effets indésirables est important. Ces effets indésirables sont surtout locaux (érythème, irritation douloureuse au site d'application) et dans les études, ils étaient associés chez 3% des patients étudiés à une hypertension artérielle temporaire due à la douleur provoquée. Par ailleurs, les dispositifs transdermiques à base de capsaïcine sont coûteux<sup>2</sup>.

Les dispositifs transdermiques à base de **lidocaïne** sont peu efficaces mais ils n'ont pas d'effets indésirables graves. Ils peuvent être envisagés dans le traitement de certaines formes de douleurs post-herpétiques qui réagissent mal à la thérapie orale<sup>3</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement des douleurs neurogènes en général?

### *Gabapentine, prégabaline*

On a rapporté, en Europe au milieu de l'année 2011, trente cas de dépendance, d'abus et de symptômes de sevrage liés à la **prégabaline** auprès des centres de pharmacovigilance en Suède, en France et auprès de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. On a en outre observé 25 cas similaires avec la **gabapentine**<sup>a</sup>.

La gabapentine, ainsi que la prégabaline qui lui est apparentée, diminuent certaines formes de douleurs neurogènes en comparaison avec un placebo<sup>b</sup>, mais ce au prix d'effets indésirables<sup>4</sup>.

- a. Une analyse basée sur des données du centre de pharmacovigilance suédois (Swedish) retient 16 cas de dépendance ou d'abus avec la *prégabaline* en 2008 et en 2009. Les patients avaient en moyenne 29 ans. Un patient a eu des convulsions et deux patients ont dû être hospitalisés en raison de symptômes de sevrage. Chez un patient ayant pris des doses très élevées (non précisées) de prégabaline, on a observé des troubles de la mémoire et des pensées suicidaires. Quatre patients ont avoué qu'ils prenaient de la prégabaline en raison de ses propriétés euphorisantes. D'après une méta-analyse de 38 RCT menées en double aveugle, cet effet (indésirable) survenait six fois plus souvent avec la prégabaline qu'avec le placebo (RR= 6,2 avec un IC à 95%: 2,76 à 13,87). Les problèmes de dépendance et d'abus ne survenaient pas seulement avec la prégabaline mais également avec la *gabapentine* qui lui est apparentée. Selon une étude de la littérature, 21 cas de dépendance publiés étaient liés à la gabapentine. Ces patients étaient âgés entre 28 et 81 ans<sup>5</sup>.
- b. Il ressort d'une synthèse méthodique récente de la *Cochrane Collaboration* que la gabapentine diminue la douleur chez des adultes atteints de douleurs neurogènes chroniques mais augmente les effets indésirables. Parmi les 29 études incluses, 10 études parvenaient à une réduction des douleurs  $\geq 50\%$  avec la gabapentine, en comparaison avec un placebo: 32% (gabapentine) contre 19% (placebo), ce qui correspond à un NNT de 8 (intervalle de confiance entre 6 et 10). Onze études dans la méta-analyse rapportaient le nombre d'effets indésirables, qui étaient plus nombreux dans le groupe traité à la gabapentine: 69% (gabapentine) contre 54% (placebo), le NNH s'élevant donc à 7 (intervalle de confiance entre 6 et 10). Parmi les 29 études, 6 seulement ont comparé la gabapentine avec d'autres médicaments contre les douleurs neurogènes. Davantage d'études comparatives avec la gabapentine et la prégabaline, mais aussi avec d'autres antiépileptiques, antidépresseurs et analgésiques, sont nécessaires pour pouvoir formuler une conclusion fiable en ce qui concerne le traitement des douleurs neurogènes en général<sup>6,7</sup>.

## Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement du zona?

Une grande étude de cohorte concernant l'innocuité de la **vaccination** contre l'herpès zoster a été menée chez 193.083 adultes âgés de 50 ans ou plus. Seule la survenue de réactions allergiques durant la première semaine après la vaccination avait significativement augmenté, mais dans plus de 4/5 des cas, il s'agissait d'une inflammation localisée. Les résultats de cette étude concordent avec les données issues des études précliniques de la firme pharmaceutique, à savoir que le vaccin est inoffensif et bien toléré en général<sup>8</sup>. Des études de suivi de la *Shingles Prevention Study* révèlent que le vaccin confère une protection pendant au moins 6 ans<sup>9</sup>. Cette étude n'incluant que 7% de patients âgés de plus de 80 ans, il n'est pas clair si la vaccination est aussi avantageuse dans ce groupe d'âge que chez les patients un peu plus jeunes<sup>10</sup>.

Les préparations locales à base de **capsaïcine** ne doivent pas être utilisées dans le traitement de l'herpès zoster aigu étant donné qu'elles sont susceptibles d'aggraver la douleur<sup>2</sup>.

## Références

1. Chen N, Yang M, He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD005582. DOI: 10.1002/14651858.CD005582.pub3.
2. Rédaction Prescrire. Commercialisation effective: Qutenza patchs cutanés. Revue Prescrire 2011;31:501.
3. Rédaction Prescrire. Lidocaïne en emplâtres: en ville. Revue Prescrire 2011;31:260.
4. Anonymous: Pregabalin - rasant steigende Verordnungszahlen für ein Arzneimittel mit Risiken und ohne Vorteil. Arzneimittelbrief 2011; 45: 29-30.
5. Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline: abus et dépendances. Revue Prescrire 2012;32:116-7.
6. Chou R. Review: Gabapentin reduces some types of chronic neuropathic pain more than placebo in adults. ACP J Club 2011;155:JCI-8. Comment on: Moore RA,Wiffen PJ, Derry S,McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
7. Moore RA,Wiffen PJ, Derry S,McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
8. Tseng HF, Liu A, Marcy SM, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. J Intern Med 2012;271:510-20.
9. Cotton et al. In the Clinic: Herpes Zoster. Ann Int Med 2011;154:ITC3-1-ITC3-16.
10. Rédaction Prescrire. Vaccin zona (Zostavax®): peu efficace pour ceux qui en ont le plus besoin. Revue Prescrire 2012;32:178.

## Prise en charge du zona

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

### **Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention de la névralgie post-herpétique?**

#### *Vaccin*

Une analyse coût-efficacité détaillée du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé, ayant dû tenir compte de nombreuses incertitudes restantes (efficacité, durée de protection), conclut qu'au prix actuel du vaccin (pas encore commercialisé en Belgique; prix estimé à 90 € dans un programme de vaccination général payé par les autorités publiques), le rapport coût-efficacité de la vaccination des personnes âgées de plus de 60 ans en Belgique n'est pas positif<sup>1</sup>.

### **Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement de la névralgie post-herpétique?**

#### *Gabapentine*

Une nouvelle synthèse de Cochrane sur la gabapentine dans les douleurs neurogènes<sup>2</sup>, incluant également les résultats d'études non publiées, fournit des résultats spécifiques concernant l'efficacité de la gabapentine dans des indications individuelles, parmi lesquelles la névralgie post-herpétique. Une méta-analyse révèle un bénéfice significatif en faveur de la gabapentine par rapport au placebo en ce qui concerne l'amélioration substantielle des douleurs avec un NNT de 7,5<sup>a</sup>. Les études comparatives entre la gabapentine et d'autres médicaments étaient rares et ne permettent pas de méta-analyse; on n'a pas trouvé d'autres études comparatives que celles qui sont déjà abordées dans la Fiche de transparence.

- a. Cette synthèse de Cochrane a identifié 4 études contrôlées par placebo (n = 1.121) portant sur la gabapentine dans le traitement de la névralgie post-herpétique. Toutes rapportaient des critères d'évaluation considérés comme paramètres d'une amélioration substantielle des douleurs (50% de réduction de la douleur par rapport à la ligne de base, ou une très bonne amélioration sur une échelle d'auto-notification (Patient Global Impression of Change)) et ont été intégrées dans une méta-analyse. La gabapentine (1800-3600 mg) était associée à un nombre significativement plus grand de patients dont les douleurs avaient substantiellement diminué, en comparaison au placebo (RR= 1,81; IC à 95% de 1,41 à 2,31). On en a déduit un NNT de 7,5 (IC à 95% de 5,2 à 14)<sup>2</sup>.

#### *Capsaïcine*

La Revue Prescrire signale des imprécisions dans les documents d'enregistrement européens concernant le patch cutané à base de capsaïcine à doses élevées (enregistré en Europe, non disponible en Belgique)<sup>3</sup>. Outre les deux études publiées ayant été incluses dans la dernière synthèse de Cochrane<sup>4</sup> sur ce sujet (voir la mise à jour de l'année dernière), ces documents contiennent aussi les données de 3 études non publiées menées chez des patients présentant une névralgie post-herpétique et des données issues d'études menées chez des patients atteints d'une neuropathie liée au VIH. Les résultats individuels de ces études ne sont pas toujours concordants et ce n'est qu'en combinant les résultats de quelques études qu'on aboutit à un bénéfice significatif (non spécifié, on ne cite pas les chiffres issus des groupes-

témoins) en faveur de la capsaïcine à doses élevées<sup>a</sup>. On doute par ailleurs de l'impact clinique de ces résultats.

En raison des incertitudes concernant leur efficacité, de l'absence d'études comparatives avec d'autres traitements (locaux) des douleurs neurogènes, des effets indésirables locaux importants (douleur, irritation), des effets indésirables systémiques à court terme (hypertension) et des incertitudes concernant leur innocuité à long terme (troubles cardiaques, lésions nerveuses permanentes), les patches cutanés à base de capsaïcine à doses élevées ne peuvent pas être recommandés.

- a. Aucune des deux études publiées (n = 818) n'a abouti à la réduction de la douleur moyenne déterminée au départ par les auteurs comme étant cliniquement pertinente, à savoir une réduction de 2 points sur une échelle de 0 à 10. On ne mentionne que très peu de données ou de résultats des 3 autres études non publiées. On affirme cependant que dans une analyse de 4 études sur les 5 (il n'est pas clair pour quelle raison la 5<sup>e</sup> étude n'a pas été incluse), on a observé chez 40% des patients ayant été traités par la capsaïcine une réduction des douleurs de 2 points ou plus sur une échelle de 0-10, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe-témoin (on ne mentionne pas de chiffres concernant le groupe-témoin ni de test statistique)<sup>4</sup>.

## Références

1. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen windpokken bij kinderen en tegen zona bij ouderen in België. KCE reports 151A. [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)
2. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay H. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
3. Rédaction Prescrire. Capsaïcine (Qutenza®): Douleurs neuropathiques: ne pas jouer avec le feu. Rev Prescr 2010;30:250-3.
4. 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.

# La prise en charge du zona

Juin 2010

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence d'octobre 2003 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2005 à juin 2010 inclus.

## Table des matières

---

Résumé et conclusions .....	2
1 Définition et épidémiologie.....	3
2 Evolution naturelle - Objectif du traitement .....	3
3 Critères de jugement pertinents dans l'évaluation de la thérapie .....	4
4 Options thérapeutiques .....	5
5 Traitement des douleurs et guérison des lésions cutanées en phase aiguë .....	6
6 Traitement de l'herpès zoster ophtalmique .....	9
7 Prévention des douleurs post-herpétiques.....	10
8 Traitement de la névralgie post-herpétique.....	15
9 Comparaison des prix .....	23
10 Effets indésirables, contre-indications et interactions .....	28
Références .....	31

## Résumé et conclusions

Trois aspects importants du zona sont discutés dans cette fiche de transparence:

- la phase aiguë comprenant la douleur, les lésions cutanées et éventuellement une atteinte oculaire
- la prévention de la névralgie post-herpétique par des mesures prises au cours de la phase aiguë
- le traitement de la névralgie post-herpétique.

Cette fiche de transparence ne traite que du zona rencontré chez des patients immunocompétents. Chez ces patients, le zona est considéré en premier lieu comme une maladie bénigne. En cas de zona très sévère, il ne faut pas oublier la possibilité de SIDA, mais des examens pour en connaître la cause ne sont le plus souvent pas nécessaires. Chez les patients atteints de sida ou en cas d'immunosuppression, le contexte est totalement différent et rend évidente la nécessité d'un traitement plus agressif.

Une douleur sévère persistante (névralgie post-herpétique) demeure quand même un réel problème. Sa prévention est un objectif majeur de toute approche du zona. L'âge paraît être le seul critère pertinent pour définir quelle est la population à risque de douleurs post-herpétiques graves. Outre la douleur, il est important d'évaluer la présence de problèmes oculaires graves.

### La douleur aiguë

La douleur aiguë peut être très importante. Les *antiviraux* administrés dans les 72 heures suivant l'apparition des éruptions cutanées ne sont pas efficaces pour soulager la douleur aiguë dans la phase des éruptions mais ont une efficacité limitée sur la douleur dans les premières semaines après la disparition des lésions cutanées. Les études disponibles ne permettent pas de préciser quels sont les analgésiques de premier choix. Lorsque des doses élevées de paracétamol sont insuffisantes, les risques engendrés par les AINS dans la population âgée doivent être mis en balance avec les effets indésirables et le risque de dépendance lié aux analgésiques narcotiques (généralement administrées pendant plusieurs semaines). Les *glucocorticoïdes* ont un effet favorable sur l'intensité (mais pas sur la durée) de la douleur aiguë. Le moment optimal d'instauration du traitement n'est pas connu. Malgré les données rassurantes quant au risque de la dissémination du zona sous corticostéroïdes, il convient toujours de mettre en balance les avantages et les inconvénients d'un tel traitement. L'application locale d'*idoxuridine* semble aussi avoir une efficacité limitée mais ce produit n'est pas disponible en Belgique sous une forme adaptée.

### L'herpès zoster ophtalmique

Il est étonnant de constater que l'utilisation d'antiviraux en cas d'herpès zoster ophtalmique n'est finalement pas très bien fondée et que beaucoup de problèmes surviennent encore malgré le traitement. Il va de soi que dans cette indication il y a lieu de privilégier la sécurité et qu'il ne faut pas hésiter à utiliser ces antiviraux. D'autre part, des études approfondies sur la forme la plus efficace (voie orale versus voie intraveineuse, la place d'onguents ophtalmiques), le dosage et le choix du produit (études comparatives) s'avèrent absolument nécessaires.

### La prévention de la 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.

### Le traitement de la névralgie post-herpétique

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 incommodes 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 incommodes. 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.

## 1. Définition et épidémiologie

L'herpès zoster, ou zona, est une affection cutanée, principalement unilatérale et limitée à un dermatome bien précis. Elle est caractérisée par des vésicules disposées en grappes sur un fond érythémateux. Par la suite, ces vésicules font place à des croûtes. Avant et pendant les éruptions cutanées, une douleur de type brûlure apparaît dans les dermatomes affectés. L'herpès zoster est dû à une réactivation d'une infection par le virus zoster-varicelle: le virus reste présent de façon latente dans les ganglions sensibles. Cette réactivation est liée à une diminution de l'immunité spécifique au virus, due principalement à l'âge.

Une personne sur cinq est atteinte d'herpès zoster au cours de sa vie. En Belgique, l'incidence moyenne du zona en médecine générale s'élève à 4 pour 1000 patients par an<sup>1</sup>. Le taux d'incidence augmente avec l'âge. Au Royaume-Uni, il augmente de moins de 2 pour 1000 par an chez les personnes de moins de 50 ans à 11 pour 1000 pour les personnes de plus de 80 ans<sup>2</sup>.

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 recommandé<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>. 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<sup>4,5</sup>.

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 ans<sup>6</sup>. 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'âge<sup>2</sup>.

## 2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

Chez la plupart des patients atteints de zona, une guérison spontanée a lieu endéans les 4 semaines. L'information au patient concernant l'évolution probable de la maladie, et si nécessaire, un traitement par antalgiques suffisent donc généralement.

Les surinfections ne semblent pas constituer un problème important. Une étude islandaise de bonne qualité méthodologique, réalisée à grande échelle, a étudié la durée des douleurs post-herpétiques depuis l'apparition des premières lésions cutanées (l'observation de 100.000 personnes durant 7 ans, avec 421 cas de zona). Puisque 96% des patients n'ont pas été traités par des antiviraux, cette étude donne un bon aperçu de l'évolution naturelle de la maladie chez des patients en médecine générale (voir tableau ci-dessous). Le plus surprenant est que des douleurs postherpétiques sévères n'ont pas été observées chez les patients de moins de 60 ans dans cette étude. Lors d'un suivi de 7 ans, aucun cas de récurrence de névralgie post-herpétique n'a été observé<sup>2,3,7</sup>.

## Prévalence et gravité des névralgies post-herpétiques 1, 3 et 12 mois après l'apparition de l'herpès zoster dans les différents groupes d'âge<sup>3</sup>.

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

Objectifs du traitement du zona:

- prise en charge des douleurs aiguës
- guérison plus rapide des lésions cutanées
- prévention des complications oculaires (conjonctivite, kératite, rarement uvéite, nécrose aiguë de la rétine et anesthésie de la cornée) en cas d'herpès zoster ophtalmique
- prévention de la névralgie post-herpétique
- traitement de la névralgie post-herpétique

### 3. Critères d'évaluation pertinents de l'efficacité du traitement

- Dans **le traitement des douleurs aiguës**, il est essentiel de réduire la *durée* et *l'intensité* des douleurs. Les douleurs ont été évaluées de différentes manières. Parmi celles-ci, les échelles visuelles analogues, l'utilisation d'analgésiques et l'effet sur la qualité de vie et le sommeil sont des critères d'évaluation pertinents.
- Dans **la prévention de la névralgie post-herpétique**, les critères d'évaluation possibles sont: *la fréquence*, *l'intensité* et *la durée* de la névralgie post-herpétique. Une «douleur importante 3 mois après l'apparition des lésions cutanées» est considérée comme une définition et un critère d'évaluation. Beaucoup d'études cependant utilisent des périodes plus courtes et ne font pas de distinction en fonction de la gravité. Ici aussi les douleurs ont été évaluées de différentes manières: l'utilisation d'analgésiques et l'effet sur la qualité de vie et le sommeil sont des critères d'évaluation pertinents. Certains auteurs considèrent «toutes les douleurs liées au zoster» comme critère d'évaluation. Ceci signifie une association des névralgies post-herpétiques rares et des douleurs qui surviennent fréquemment dans les premières semaines après l'apparition des lésions cutanées. Une faible diminution de cette douleur fréquente dans les premières semaines peut déjà révéler un résultat statistiquement significatif, ce qui ne facilite pas l'évaluation de la pertinence clinique des résultats obtenus.
- Dans le **traitement de la névralgie post-herpétique**, *l'intensité* et *la durée* de la douleur sont des critères d'évaluation pertinents.
- En cas **d'herpès zoster ophtalmique**, le but est d'éviter les *complications* menaçant l'acuité visuelle. Cependant, les *douleurs* importantes sont également un aspect important à prendre en compte.

## 4. Options thérapeutiques

### Options thérapeutiques en phase aiguë de l'herpès zoster

#### Non-médicamenteuses



- traitement des lésions cutanées
- soulagement de la douleur (applications de glace, calamine, pansements humides)

#### Médicamenteuses



- antiviraux oraux (aciclovir, famciclovir, valaciclovir, brivudine)
- antiviraux à usage topique (idoxuridine)
- glucocorticoïdes

### Options thérapeutiques pour la prévention de la névralgie post-herpétique

#### Non-médicamenteuses



#### Médicamenteuses



- antiviraux oraux (aciclovir, famciclovir, valaciclovir, nétivudine, brivudine)
- glucocorticoïdes
- antiviraux à usage topique (idoxuridine)
- antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)

### Options thérapeutiques pour le traitement de la névralgie post-herpétique

#### Non-médicamenteuses



- applications de glace
- diminution de la stimulation de la peau
- acupuncture

#### Médicamenteuses



- antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, désipramine et nortriptyline)
- analgésiques et analgésiques morphiniques (oxycodone, morphine, méthadone, dextrométorphane, tramadol)
- antiépileptiques (gabapentine, carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque, prégabaline)
- capsaïcine
- anesthésiques locaux

## 5. Traitement de la douleur et des lésions cutanées en phase aiguë

Les antiviraux oraux, administrés dans les 72 heures suivant l'apparition des lésions cutanées pendant 7 jours, sont peu voire non efficaces dans le traitement des douleurs aiguës en cas de zona. Dans les semaines suivantes («toutes les douleurs liées au zona») l'efficacité des antiviraux est limitée. Pour la réduction de la douleur, les glucocorticoïdes, administrés dans les 72 heures après l'apparition des lésions cutanées sont plus efficaces que le placebo. Cet effet se limite aux 2 à 4 premières semaines. La dissémination du virus herpès zoster ne semble pas être un problème, mais il est nécessaire de contrebalancer les avantages et les inconvénients de toute corticothérapie.

L'application locale d'idoxuridine peut diminuer les douleurs aiguës.

### Traitement non médicamenteux

#### Traitement des lésions cutanées

Des douches et bains à l'eau tiède et au savon ou avec une solution dermatologique ne contenant pas d'antiseptique, sont recommandés 1 à 2 fois par jour pour assurer les soins locaux des lésions cutanées<sup>8</sup>. La chlorhexidine en solution aqueuse est utile pour la prévention des surinfections. D'autres produits (poudre, crème, pommade ou gel) ne sont pas indiqués, de même que les antibiotiques à usage topique<sup>8</sup>. Aucune étude n'a été retrouvée sur l'efficacité de l'éosine.

#### Soulagement de la douleur

L'application de glace et des pansements humides et l'administration de la calamine semblent utiles pour soulager les symptômes à court terme<sup>9</sup>. Ces traitements ne sont plus mentionnés dans des synthèses de la littérature récentes<sup>2,4</sup>.

### Traitement médicamenteux

#### ◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

#### Antiviraux oraux

##### *Aciclovir*

L'efficacité de l'aciclovir sur la douleur aiguë est limitée<sup>6</sup>. Dans certaines études, l'aciclovir pourrait être plus efficace que le placebo en ce qui concerne la réduction de la douleur 1 mois après l'apparition des lésions cutanées, mais les résultats des synthèses méthodiques ne sont pas concluants<sup>2,10</sup>.

##### *Famciclovir*

Le famciclovir (500 ou 750 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours) ne semble pas plus efficace que le placebo dans le traitement des douleurs aiguës (1 RCT réalisé en double aveugle, 419 patients, âge de 50 ans en moyenne). La durée médiane de la douleur aiguë s'élève à 3 semaines aussi bien dans le groupe sous placebo que dans le groupe sous famciclovir. L'intensité de la douleur et l'utilisation d'analgésiques n'ont pas été étudiées<sup>11,12</sup>.

Une diminution plus rapide des douleurs par rapport au placebo n'a été observée avec les deux posologies de famciclovir que dans un sous-groupe de patients présentant plus de 50 lésions cutanées. Cette analyse de sous-groupes n'est cependant pas reprise dans le protocole de l'étude; les résultats doivent donc être interprétés avec la plus grande prudence<sup>12</sup>.

Le famciclovir en spécialité n'est plus disponible en Belgique (juin 2008).

##### *Valaciclovir*

Dans la littérature consultée, aucune étude n'a été retrouvée quant à l'efficacité du valaciclovir par rapport au placebo.

#### Idoxuridine à usage topique

Un traitement local par l'idoxuridine semble plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur aiguë mais les études sont de faible qualité méthodologique (3 RCT, 242 patients)<sup>2,13</sup>. Aucun effet indésirable important n'a été rapporté. Dans ces études, la solution d'idoxuridine à 40% a été utilisée à raison de 2 applications par jour pendant 4 jours.

NB: En Belgique, l'idoxuridine est seulement disponible sous forme de préparation magistrale.

## **Injection épidurale unique de glucocorticoïdes et d'anesthésiques locaux**

Une injection épidurale unique de glucocorticoïdes et d'anesthésiques locaux (80 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de bupivacaine au niveau du dermatome C6) a un effet additionnel modéré sur la douleur zostérienne pendant le premier mois suivant l'apparition de l'herpès zoster (1 RCT chez 598 patients âgés). Tous les patients prenaient des antiviraux et des analgésiques<sup>14,15</sup>.

### **Glucocorticoïdes (associés ou non à des antiviraux)**

Un traitement par glucocorticoïdes a entraîné une diminution de la douleur aiguë (2 RCT). Chez des patients présentant des douleurs au moins modérées, l'association de prednisolone et d'aciclovir s'est montrée efficace pour améliorer la douleur et les lésions cutanées, et ce au cours des deux premières semaines (1 RCT, 400 patients; 40 mg par jour pendant 3 semaines avec réduction progressive de la dose). Au septième jour de traitement, la douleur moyenne avait diminué de 1,4 points (sur une échelle de 0 à 5 points) dans le groupe sous prednisolone + aciclovir et de 1,0 point dans le groupe traité par l'aciclovir seul. Au 14ème jour, la douleur avait diminué de respectivement 1,8 et 1,5 points en moyenne. Après les deux premières semaines, aucun bénéfice n'a pu être démontré. Aucune différence entre les traitements n'a été constatée en ce qui concerne le temps nécessaire pour obtenir une guérison complète<sup>16</sup>.

Dans la deuxième RCT, les patients de plus de 50 ans ont été traités dans les 72 heures par la prednisone, associée ou non à l'aciclovir. Les patients traités par l'association des deux médicaments ont une chance 2,3 fois plus élevée d'être soulagés de la douleur après un mois par rapport aux patients traités seulement par la prednisone (1 RCT, 208 patients; 60 mg par jour pendant 3 semaines avec un schéma de réduction progressive de la dose). De plus, par rapport aux patients qui n'ont pas été traités par prednisone, ils peuvent s'endormir plus rapidement sans douleur et arrêter plus rapidement le traitement antalgique. Une guérison complète a été obtenue le plus rapidement par une association de l'aciclovir et de prednisone<sup>6,17</sup>.

Dans certaines recommandations, les auteurs concluent que les avantages d'une corticothérapie ne contrebalancent pas les risques<sup>9</sup>, notamment celui d'une dissémination du virus de l'herpès zoster. Parmi l'ensemble des patients dans les études mentionnées ci-dessus (608 patients), une dissémination des lésions cutanées a été mentionnée chez deux patients traités par 60 mg de prednisone sans aciclovir et chez un patient qui n'a pas été traité par la prednisone mais bien par l'aciclovir<sup>2</sup>.

### **Autres médicaments**

Aucune étude concernant des différences quant à l'efficacité des analgésiques (classiques et morphiniques) en cas de douleur en phase aiguë de l'herpès zoster, n'a été retrouvée.

Quelques études épidémiologiques ont déjà signalé un risque accru de complications dermatologiques graves liées à l'usage d'AINS chez des enfants atteints de la varicelle. Une large étude cas-témoins britannique a également constaté un risque significativement accru de complications dermatologiques graves (cellulite, abcès, fasciite, nécrose) après l'usage d'AINS chez des enfants atteints de varicelle. De plus, une augmentation de ce risque, plus modeste mais toujours statistiquement significative, a été constatée chez des personnes âgées présentant un zona. L'usage de paracétamol n'était pas associé à un risque accru de complications dermatologiques graves<sup>a</sup>.

Bien que des études d'observation ne permettent pas de prouver un lien causal, il semble indiqué de ne pas prescrire d'AINS dans la prise en charge des douleurs liées au zona.

- a. Cette étude cas-témoins comportait deux cohortes, sélectionnées dans la *United Kingdom's General Practice Research Database*, une cohorte de 140.111 patients présentant une varicelle primaire et une cohorte de 108257 patients présentant de l'herpès zoster, dans chaque cas avec des contrôles assortis. Le critère d'évaluation primaire était la fréquence des complications dermatologiques graves dans les 2 mois après le diagnostic. L'incidence de complications dermatologiques graves était de 2,8/1000 chez les patients atteints de varicelle primaire (âge moyen de 10,7 ans) et de 6,3/1000 chez les patients présentant un herpès zoster (âge moyen de 60,9 ans). Chez les patients atteints de varicelle, l'usage d'AINS était associé à une fréquence significativement plus élevée de complications dermatologiques graves comparativement au non-usage (RR= 4,9; IC à 95% 2,1 à 11,4). Ce risque était également accru chez les patients avec herpès zoster (RR= 1,6; IC à 95% 1,1 à 2,4), mais ne l'était pas avec le paracétamol<sup>18,19</sup>.

## ◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MEDICAMENTS

### **Comparaison de l'efficacité des antiviraux oraux entre eux**

Dans ces études comparatives, "toute douleur liée au zona" est considérée chaque fois comme critère d'évaluation principal (voir point 3. Critères d'évaluation pertinents). Il combine les douleurs fréquentes pendant les premières semaines, et les douleurs post-herpétiques plus rares.

### *Famciclovir versus aciclovir*

L'efficacité du famciclovir à différentes posologies a été comparée à celle de l'aciclovir (800 mg 5 fois par jour) dans deux études avec une durée de traitement de 7 jours. Administré aux doses les plus élevées (3x 750 mg/j) et aux doses les plus faibles (3x 250 mg/j), dans une étude le famciclovir n'est pas plus efficace que l'aciclovir pour raccourcir la durée des douleurs liées au zoster. Seule la dose de 500 mg 3 fois par jour a semblé entraîner une guérison plus rapide de la douleur liée au zona chez l'ensemble des patients. Chez les personnes de plus de 50 ans, seule la dose la plus faible de famciclovir a entraîné une amélioration. Les auteurs ne mentionnent pas précisément la grandeur de cette différence et ne donnent pas d'explication pour le manque d'efficacité des doses élevées. Aucune différence n'a été constatée entre le famciclovir et l'aciclovir en ce qui concerne la guérison des lésions cutanées. Dans une autre étude, aucune différence n'a été retrouvée entre le famciclovir (1x750 mg/j, 2x500 mg/j ou 3x250 mg/j) et l'aciclovir en ce qui concerne la guérison des lésions cutanées et la disparition de la douleur aiguë<sup>16</sup>. Les effets indésirables de famciclovir et de l'aciclovir et leur incidence sont comparables<sup>6,12,20</sup>.

### *Valaciclovir versus aciclovir*

Dans une étude comparative à grande échelle, le valaciclovir (1000 mg, 3 fois par jour pendant 1 ou 2 semaines) a semblé raccourcir de 1 à 2 semaines la durée médiane de « toute douleur liée au zona » par rapport à l'aciclovir (800 mg, 5 fois par jour pendant 7 jours). Lors d'un traitement d'une semaine par l'aciclovir, la durée médiane des douleurs liées au zoster a été de 51 jours, tandis que la durée médiane a été de 38 jours pour le valaciclovir administré pendant 1 semaine et de 44 jours pour le valaciclovir administré pendant 2 semaines<sup>21</sup>. Il n'y a pas eu de différence entre les deux produits en ce qui concerne la guérison des lésions cutanées. La nature et l'incidence des effets indésirables ont été comparables (1 RCT, 1141 patients de plus de 50 ans)<sup>2,6,10,21,22</sup>. Il semble que les groupes traités n'étaient pas comparables au début de l'étude<sup>10</sup>, ce qui pourrait expliquer qu'un traitement de 14 jours par le valaciclovir ait été moins efficace qu'un traitement d'une semaine. Il n'est pas évident que cet élément puisse influencer les résultats de la comparaison avec l'aciclovir.

### *Valaciclovir et aciclovir versus brivudine*

La *brivudine* est un antiviral récemment enregistré en Belgique pour le traitement du zona en phase aiguë chez des patients immunocompétents. Le traitement par la brivudine doit être instauré à raison de 125 mg par jour en une prise dans les 48 heures suivant l'apparition des premières lésions cutanées et doit être poursuivi pendant 7 jours. L'efficacité et les effets indésirables de la brivudine semblent comparables à ceux de l'aciclovir et du famciclovir. La place exacte de la brivudine dans la prise en charge du zona n'est toujours pas claire. Une étude contrôlée portant sur plus de 2.000 patients montrait une efficacité comparable avec le famciclovir pour le critère d'évaluation « rétablissement dans la phase aiguë ». Une dose de famciclovir moins élevée (3 x 250 mg/j) que la dose usuelle (de 3 x 500 à 3 x 750 mg/j) avait été administrée<sup>23</sup>.

Contrairement à l'aciclovir et au famciclovir, la brivudine est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés et les patients traités par un analogue de pyrimidine comme le fluorouracil (également administré localement), en raison de son importante toxicité et des conséquences potentiellement létales. Dans la notice scientifique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées.

### **Idoxuridine à usage topique versus aciclovir par voie orale**

Après un mois, l'application locale d'idoxuridine a semblé plus efficace que l'aciclovir par voie orale pour diminuer la douleur (respectivement 5 applications d'idoxuridine en solution à 40% pendant 5 jours et 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours d'aciclovir). L'idoxuridine n'a pas entraîné d'effets indésirables importants<sup>2,13</sup>.

NB: En Belgique, l'idoxuridine est seulement disponible sous forme de préparation magistrale.

### **Antiviraux oraux versus idoxuridine ou versus glucocorticoïdes**

Dans la littérature consultée, aucune étude comparant un traitement par antiviraux à un traitement local par idoxuridine ou un traitement par glucocorticoïdes par voie systémique, n'a été retrouvée.

## 6. Traitement de l'herpès zoster ophtalmique

Les complications oculaires du zona sont redoutables et un traitement par antiviraux s'avère nécessaire en cas d'herpès zoster ophtalmique, quel que soit l'âge du patient. L'aciclovir a un effet protecteur limité. Les autres antiviraux ne semblent pas plus efficaces que l'aciclovir.

### ◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

#### **Aciclovir par voie orale**

Un traitement par l'aciclovir a diminué la gravité des complications oculaires et les douleurs (1 RCT, 46 patients, 800 mg, 5 fois par jour pendant 10 jours). Aucune différence n'a été constatée pour le nombre de complications intra-oculaires mais bien pour le nombre total de complications oculaires (5% versus 42%)<sup>24</sup>. Ces résultats doivent être interprétés prudemment car ils proviennent d'une étude de petite taille avec insuffisances méthodologiques. Après 3 mois, le nombre de patients présentant des douleurs a diminué de 30%. Après 6 mois, 20% de patients en plus ne présentent plus de douleur<sup>6,10,24</sup>.

#### **Aciclovir à usage ophtalmique**

Une monothérapie avec uniquement une crème ophtalmologique d'aciclovir ne suffit pas pour prévenir les complications oculaires (une RCT ouverte portant sur 57 patients)<sup>25</sup>.

### ◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MEDICAMENTS

#### **Antiviraux oraux entre eux**

Le famciclovir (1 RCT; 500 mg 3 fois par jour) et le valaciclovir (1 RCT; 1000 mg 3 fois par jour) ne semblent pas plus efficaces que l'aciclovir en cas d'herpès zoster ophtalmique<sup>24</sup>. Le valaciclovir n'a jamais été étudié dans des études contrôlées par placebo. Le famciclovir n'est plus sur le marché en Belgique. En raison de la facilité d'usage (moins de prises/jour), la rédaction de la Revue Prescrire opte plutôt pour le valaciclovir que pour l'aciclovir<sup>26</sup>. Le prix et la facilité d'usage devront être mis en balance lors du choix entre l'aciclovir et le valaciclovir.

#### **Antiviraux locaux versus antiviraux par voie orale**

Au doses habituelles, l'aciclovir est plus efficace lorsqu'il est administré par voie orale que localement pour la prévention des complications oculaires (1 RCT)<sup>24</sup>. Selon la rédaction de la Revue Prescrire, sur base de quelques études de petite taille et méthodologiquement faibles, il n'y a pour ainsi dire à nouveau pas de différence entre l'efficacité des antiviraux à usage oral et celle des antiviraux à usage local. Vu les effets indésirables locaux plus fréquents des pommades et des gouttes ophtalmiques, Prescrire opte pour un traitement oral<sup>26</sup>. Compte tenu également de la possibilité de complications graves possibles, un traitement systémique est à préférer. L'addition d'un onguent ophtalmique d'aciclovir au traitement oral n'a pas démontré une efficacité supplémentaire.

## 7. Prévention des douleurs post-herpétiques

### ◆ 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<sup>2,4</sup>. 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<sup>2,27</sup>.

#### 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<sup>a</sup>. 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 cutanées<sup>b</sup>. Les effets indésirables les plus fréquents, des nausées et des céphalées, apparaissaient dans les études aussi fréquemment avec le placebo qu'avec l'aciclovir.

- La revue systématique incluait cinq RCT avec au total 757 patients et une durée de suivi de 3 à 6 mois. L'aciclovir était administré durant 1 semaine, généralement à une dose quotidienne de 4 g (dans 1 étude: 2 g/jour). On n'a pas fait de méta-analyse. Trois études ont révélé un effet significatif sur la douleur après 1 à 3 mois, avec une différence de risque absolu entre l'aciclovir et le placebo de 13 à 31%. Une étude n'a pas trouvé de différences significatives entre l'aciclovir et le placebo après 3 et 6 mois. La dernière étude aussi, menée avec une plus faible dose d'aciclovir, n'a pas observé de différence significative entre l'aciclovir et le placebo (délai de suivi non mentionné). Après 6 mois, la différence n'était plus significative dans aucune étude<sup>2,10,28</sup>.
- Cette revue Cochrane incluait 5 études ayant comparé l'aciclovir au placebo dans la prévention de la névralgie post-herpétique. Seules 2 d'entre elles (n = 476) fournissent des données concernant l'incidence de la névralgie post-herpétique après 6 mois. Pour la névralgie post-herpétique persistant après 6 mois, on calcule un RR de 1,05 (IC à 95%: 0,87 à 1,27; p = 0,62) et après 4 mois, un RR de 0,75 (IC à 95%: 0,51 à 1,11; p = 0,15). Pour ce qui est de la névralgie post-herpétique après 1 mois, on déduit des données issues de 4 études (n = 692) un RR de 0,3 (IC 95%: 0,71 à 0,96; p = 0,01)<sup>27</sup>.

#### Famciclovir

Seule 1 RCT a été trouvée concernant le famciclovir<sup>2</sup>. 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<sup>a</sup>. Dans une analyse de sous-groupe, l'effet positif n'a pu être démontré que chez les patients âgés de plus de 50 ans<sup>12</sup>. 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 insuffisantes<sup>27</sup>. 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.

- La RCT a étudié l'effet du famciclovir à 500 mg ou 750 mg 3 fois par jour pendant 7 jours chez 419 patients âgés en moyenne de 50 ans. Le suivi durait 5 mois. 44% des patients ont développé une névralgie post-herpétique; il n'y avait pas de différence significative au niveau de l'apparition de névralgie post-herpétique entre les groupes traités par le famciclovir (44,2% à la dose quotidienne de 3 x 500 mg et 50,4% à la dose de 3 x 750 mg/jour) et le groupe placebo (38,4%). La durée de la douleur chez les patients atteints de névralgie post-herpétique diminuait de 119 jours avec le placebo jusqu'à respectivement 63 et 61 jours avec le famciclovir à 500 et à 750 mg (p < 0,05)<sup>11,27</sup>.

#### 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 terme<sup>7</sup>.

### **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-herpétique<sup>a</sup>. 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.

- a. La RCT a comparé le traitement par de l'amitriptyline à 25 mg/j pendant 90 jours avec un placebo chez 80 patients. Le nombre de patients atteints de névralgie post-herpétique après 6 mois était de 16% après le traitement par l'amitriptyline contre 35% après le placebo. Ce résultat est tout juste significatif (p < 0.05). L'usage concomitant d'antiviraux étant autorisé et la mise en aveugle imprécise, les résultats sont difficiles à interpréter<sup>2</sup>.

### **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<sup>a</sup>. Il n'est pas exclu que l'usage de corticostéroïdes puisse provoquer une dissémination du virus de l'herpès zoster<sup>2</sup>.

- a. La revue systématique incluait 5 RCT portant au total sur 787 patients qui ont comparé les glucocorticoïdes à usage systémique (triamcinolone ou prednisolone) au placebo après 6 mois. Seules 2 études incluses ont publié des données concernant l'incidence de la névralgie post-herpétique: 1 étude « triamcinolone versus placebo » (34 participants) et 1 étude « aciclovir + prednisolone versus aciclovir + placebo » (88 participants). Le risque relatif pour la névralgie post-herpétique 6 mois après l'apparition des lésions cutanées était de 1,27 avec le triamcinolone versus placebo (IC à 95%: 0,20 à 7,97), et de 0,90 avec l'aciclovir + la prednisolone versus aciclovir + placebo (IC à 95%: 0,40 à 2,03). Deux autres RCT ont rapporté la durée précédant la disparition des douleurs dans le cas des corticostéroïdes + aciclovir versus placebo + aciclovir et n'ont pas non plus trouvé de bénéfice avec les corticoïdes. Quatre RCT ont mesuré l'intensité de la douleur. En raison de la grande hétérogénéité dans la méthode et la durée de l'enregistrement des douleurs, on n'a pas pu procéder à la méta-analyse de ces données. On n'a pas constaté de différences significatives entre les corticostéroïdes et le placebo en ce qui concerne les effets indésirables<sup>29</sup>. Une RCT a observé une dissémination cutanée de l'herpès zoster chez 2 patients du groupe "prednisolone + placebo" et chez 1 patient dans le groupe « aciclovir + placebo ». Dans le groupe "aciclovir + prednisolone" et dans le groupe "double placebo", cette complication n'a pas été observée<sup>2</sup>.

### **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 placebo<sup>a</sup>. On ne mentionne pas d'effets indésirables importants<sup>2</sup>. En Belgique, l'idoxuridine n'est disponible que sous forme de préparation magistrale.

- a. Une revue systématique a inclus 3 RCT de qualité méthodologique médiocre. Les auteurs affirment que 2 RCT ont trouvé un "effet positif" sur la réduction de la douleur après 1 mois (on ne mentionne pas d'analyse statistique ou de valeur p), mais aucune des 3 RCT n'a trouvé de bénéfice significatif après 6 mois<sup>2</sup>.

### **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 mois<sup>a</sup>. Tous les patients examinés prenaient aussi des antiviraux et/ou des analgésiques<sup>14,15</sup>.

- a. 598 patients âgés de plus de 50 ans atteints de zona aigu ont été randomisés entre un traitement standard (antiviraux et analgésiques) et un traitement standard associé à l'injection épidurale de 80 mg de méthylprednisolone acétate et de 10 mg de bupivacaïne. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients ressentant des douleurs après 1 mois. A ce moment-là, 48% des patients dans le groupe traité par l'association éprouvaient encore des douleurs contre 58% dans le groupe témoin ayant reçu le traitement standard (RR=0,83; IC à 95%: 0,71 à 0,97). Après 3 et après 6 mois, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes (patients éprouvant des douleurs après 3 mois: 21% contre 24%; après 6 mois: 15% contre 17%)<sup>15</sup>.

## 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-herpétique. 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.

- a. Cette étude auprès de 132 patients dans une clinique de la douleur n'a pas été menée en aveugle. Les patients du groupe standard recevaient un placebo ou une fausse injection. Les patients du groupe actif recevaient, outre le traitement standard, 4 injections paravertébrales d'un anesthésique local et de stéroïdes le temps d'une semaine (technique comparable à celle du bloc paravertébral). L'analyse n'a pas été menée selon le principe de l'intention de traiter. Que ce soit après 1 ou après 3, 6 et 12 mois, le nombre de patients ressentant des douleurs dans le groupe traité par les injections, était significativement moins élevé que dans le groupe standard. Après 6 mois, 22% des patients éprouvaient encore des douleurs dans le groupe placebo, contre 4% dans le groupe actif ( $p = 0,003$ ). Il n'est pas clair comment la douleur a été enregistrée et quelle était l'évolution de l'intensité des douleurs. On peut en tout cas se poser des questions sur l'incidence élevée des douleurs dans le groupe placebo. Par ailleurs, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la qualité de vie. On n'a pas rapporté d'effets indésirables<sup>30</sup>.

## 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 risque<sup>31</sup>.

## 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<sup>a</sup>. Le vaccin a seulement été étudié chez des personnes immunocompétentes et non dans des populations à risque fortement accru de zona<sup>34</sup>. 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<sup>35,36</sup>. 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.

- a. Dans la RCT en double aveugle menée auprès de 38.546 personnes âgées de 60 ans ou plus (âge moyen de 69 ans), 95% des patients ont pu être suivis durant 3 ans après la vaccination avec un virus vivant atténué. Dans les 42 jours suivant la vaccination, des lésions cutanées au niveau du site d'injection apparaissent plus souvent dans le groupe ayant reçu le vrai vaccin que dans le groupe placebo (0,1% contre 0,04%;  $p < 0,05$ ). De même, on observait plus souvent de l'érythème (36% contre 7%), des douleurs locales ou de l'hypersensibilité (35% contre 9%), des gonflements (26% contre 5%) et du prurit (7% contre 1%)<sup>32,33</sup>. La FDA a imposé un contrôle post-marketing au producteur parce qu'une sous-étude, spécialement menée pour détecter des effets indésirables graves, a révélé que les effets indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe vacciné (1,9% contre 1,3%). Cette différence n'a pas été observée dans l'ensemble du groupe<sup>35,36</sup>.

## ◆ 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<sup>a</sup>. 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.

- a. Cette RCT a comparé l'administration de l'aciclovir à 5 x 800 mg par jour pendant 1 semaine à du valaciclovir 3 x 1000 mg par jour pendant 1 ou 2 semaines chez 1141 patients âgés de plus de 50 ans. La durée moyenne des douleurs liées au zona après une ou deux semaines de traitement par le valaciclovir était respectivement de 38 et de 44 jours, contre 51 jours après 1 semaine de traitement par de l'aciclovir (respectivement  $p = 0.001$  et  $p = 0.03$ ). 18,6% des patients ayant été traités pendant 2 semaines par du valaciclovir ont rapporté des douleurs persistant après 6 mois contre 25.7% dans le groupe ayant été traité pendant 1 semaine par de l'aciclovir ( $p = 0.03$ ); dans le groupe traité par du valaciclovir pendant 1 semaine seulement, 19.9% des participants ont rapporté des douleurs persistant après 6 mois ( $p = 0.08$  par rapport au groupe « aciclovir »). Si l'on considère l'ensemble des deux groupes traités par le valaciclovir et qu'on les compare au groupe traité par l'aciclovir, la différence est également significative (19.3% contre 25.7%,  $p = 0.02$ )<sup>21</sup>. C'est ce dernier résultat qui est souvent cité lorsque l'on fait référence à cette étude, sans que l'on mentionne toutefois la différence dans la durée de traitement des deux groupes. Les scores obtenus sur l'échelle de *Gracely* permettant de mesurer l'intensité de la douleur (échelle verbale) et sur l'échelle *Nottingham Health Profile* (permettant de mesurer la qualité de vie) ne différaient pas selon les groupes de traitement<sup>2,6,22</sup>. Les taux plasmatiques de l'aciclovir étaient jusqu'à trois fois plus élevés que dans les groupes traités par le valaciclovir. Cette étude n'était pas mentionnée dans la récente revue Cochrane sur les antiviraux dans la prévention de la névralgie post-herpétique<sup>27</sup>.

### 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<sup>a</sup>. Les effets indésirables du famciclovir et de l'aciclovir étaient comparables et survenaient avec la même fréquence<sup>12,20</sup>. Le famciclovir n'est plus commercialisé en Belgique depuis 2008.

- a. Une RCT ( $n=545$ ) a comparé l'administration de famciclovir à trois doses différentes (250 mg, 500 mg ou 750 mg, 3 fois par jour) à de l'aciclovir (800 mg, 5 fois par jour), pendant 7 jours. Ce n'est qu'à la dose de 500 mg 3 fois par jour que le famciclovir entraînait une durée plus courte des « douleurs liées au zona » que l'aciclovir. Chez les patients âgés de plus de 50 ans, seule la plus faible dose de famciclovir aboutissait à une amélioration plus importante que l'aciclovir concernant ce critère d'évaluation<sup>72</sup>. Les auteurs ne précisent pas l'ampleur de la différence et n'expliquent pas pourquoi les doses plus élevées s'avéraient inefficaces<sup>6,12</sup>.

### 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-herpétique<sup>2</sup>. 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<sup>a</sup>.

- a. Une RCT ( $n= 597$ ) n'a pas pu trouver de différence significative en ce qui concerne le délai précédant la disparition de la névralgie post-herpétique, entre le famciclovir à 3 x 500 mg/jour et le valaciclovir 3 x 1g/jour, tous deux instaurés dans les 71 heures après l'apparition des lésions cutanées et administrés durant 7 jours (HR=1,01; IC à 95%: 0,82 à 1,24). Après 3 mois, 32% des patients ayant reçu du valaciclovir ressentait encore des douleurs, contre 34% avec le famciclovir. Après 6 mois, 19% des patients éprouvaient encore des douleurs, dans les deux groupes<sup>2,11</sup>.

### 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 usuelle<sup>a</sup>.

- a. Une RCT auprès de 2.027 patients âgés de 50 ans ou plus a comparé la brivudine à 1 x 125 mg/jour avec le famciclovir à 3 x 250 mg/jour, tous deux administrés pendant 7 jours. La prévalence de la névralgie post-herpétique 3 mois après le début du traitement s'élevait à 11,3% avec la brivudine contre 9,6% avec le famciclovir (OR= 1,20; IC à 95%: 0,88 à 1,63)<sup>23</sup>.

### 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 »<sup>a</sup>. Vu les limites méthodologiques de ce type d'étude, on ne peut pas en déduire grand-chose<sup>23</sup>.

- a. 662 patients ayant participé à 2 études (536 des 1227 patients issus d'une analyse post-hoc d'une RCT "brivudine-aciclovir" dans le traitement aigu du zona et 126 des 642 patients issus d'une étude à dose ascendante de brivudine non publiée) ont été interrogés, entre 8 et 17 mois après le début du traitement, concernant l'apparition de névralgie post-herpétique. On a obtenu les réponses de 309 patients avec l'aciclovir (5 x 800 mg/jour) et de 299 patients avec la brivudine (1 x 125 mg/jour). Le pourcentage de patients atteints de névralgie post-herpétique s'élèverait selon ces données à 43,5% chez les patients ayant reçu de l'aciclovir et à 32,7% chez ceux ayant reçu de la brivudine ( $p=0,006$ ). La sélection à partir de critères imprécis de patients issus de différentes études a pu causer des différences entre les deux groupes de traitement médicamenteux, ce qui peut avoir influencé les résultats<sup>23</sup>.

### **Nétivudine versus aciclovir**

La nétivudine était moins efficace, dans 1 étude, que l'aciclovir dans la prévention de la névralgie post-herpétique<sup>a</sup>. La nétivudine n'est pas commercialisée en Belgique.

- a. Dans une RCT menée auprès de 511 patients âgés de 50 ans ou plus, on n'observait pas de différence significative entre l'aciclovir et la nétivudine quant à la durée précédant la première période sans douleurs. Avec l'aciclovir, la névralgie post-herpétique disparaissait plus rapidement qu'avec la nétivudine ( $p = 0,007$ ). Le pourcentage de patients dont les douleurs persistaient après 6 mois était de 10% avec l'aciclovir et de 15% avec la nétivudine (valeur  $p$  non mentionnée)<sup>2</sup>.

### **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-herpétiques<sup>a</sup>. 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 importants<sup>2</sup>. En Belgique, l'idoxuridine est seulement disponible sous forme de préparation magistrale.

- a. La RCT ( $n=189$ ) a comparé la solution d'idoxuridine 40%, administrée durant 5 jours sous forme de 5 applications par jour, à l'aciclovir à 5 x 800 mg par jour pendant 7 jours. On ne mentionne pas de chiffres concernant l'apparition de névralgie post-herpétique dans *Clinical Evidence*. Le pourcentage de patients ayant des douleurs 1 mois après la disparition des lésions cutanées était de 5% avec l'idoxuridine contre 13% avec l'aciclovir (non significatif)<sup>2</sup>.

### **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 mois<sup>37</sup>. On n'y mentionne pas d'analyse statistique.

## 8. 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 randomisées<sup>5</sup>.

#### *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 synthétiques<sup>5</sup>. 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 contradictoires<sup>a</sup>. 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<sup>b</sup>.

- a. Une première RCT a comparé l'effet de 6 semaines de traitement par acupuncture avec une procédure placebo ("mock-TENS") chez 62 patients âgés en moyenne de 72 ans et présentant une névralgie post-herpétique. Dans cette étude de petite taille, l'acupuncture n'était pas plus efficace que le placebo. Dans les deux groupes, lors du suivi après 14 semaines, l'état de 7 patients s'était amélioré. Le taux d'abandon était élevé avec l'acupuncture (43% contre 9% avec le placebo)<sup>37</sup>. Une deuxième RCT a comparé l'effet de 6 semaines de traitement par acupuncture auriculaire avec une TENS chez 23 patients âgés en moyenne de 73 ans et présentant une névralgie post-herpétique. On obtenait plus souvent une amélioration de la douleur avec le traitement par acupuncture qu'avec la TENS (50% contre 8%), mais tous les patients du groupe traité par acupuncture, à l'exception d'un seul, ont abandonné le traitement en raison d'un soulagement insuffisant de la douleur<sup>37</sup>.
- b. Cette RCT avec 29 participants a comparé l'efficacité d'une TENS avec celle d'un traitement associant la carbamazépine et la clomipramine. On a autorisé un crossover précoce et en fin de compte, les données de 12 participants seulement ont été prises en compte dans l'analyse. Huit des 9 participants du groupe traité par médicaments et 2 des 3 participants du groupe traité par TENS ont ressenti une amélioration substantielle. Les auteurs de l'étude d'origine en ont conclu que le traitement par l'association était supérieur à la TENS<sup>38,39</sup>.

### 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 préexistantes<sup>6</sup>.

#### **Analgsiques classiques**

Souvent, l'effet antalgique d'une administration orale d'acide acétylsalicylique, d'AINS ou de paracétamol (avec ou sans codéine) est insuffisant<sup>75</sup>. Toutefois, on n'a pas trouvé d'études spécifiques à ce sujet<sup>40</sup>. Malgré le manque de preuves d'efficacité dans cette indication, certaines directives recommandent d'essayer les analgsiques classiques avant de prescrire d'autres médicaments<sup>5</sup>.

#### **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 particulier<sup>37</sup>. 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 supplémentaire<sup>a</sup>. 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<sup>2,37,41,42</sup>. 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'.

- a. Cette revue Cochrane sur des antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques incluait 6 études menées spécifiquement dans le traitement des douleurs post-herpétiques. Dans toutes ces études, les antidépresseurs tricycliques étaient supérieurs au placebo. Dans la méta-analyse des 4 RCT qui ont rapporté le nombre de patients dont les douleurs s'étaient atténuées (192 patients), le NNT était de 2,7 (IC à 95% - 2 à 4). Les produits étudiés étaient l'amitriptyline (3 études) et la désipramine (1 étude). La durée du traitement variait de 3 semaines à 3 mois. Les deux autres études rapportaient seulement la réduction de douleur moyenne. Dans ces études, un traitement de 8 semaines par de l'amitriptyline, de la nortriptyline ou de la désipramine donnait également des résultats significativement meilleurs au niveau de la prise en charge des douleurs que le placebo<sup>38</sup>.

#### *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-herpétique<sup>a</sup>. On n'a pas non plus trouvé d'études dans la névralgie post-herpétique avec la duloxétine, qui est efficace dans la neuropathie diabétique.

- a. Cette revue Cochrane incluait 3 études contrôlées par placebo étudiant la venlafaxine dans le traitement des douleurs neuropathiques d'étiologies diverses. Aucune ne traitait spécifiquement de la névralgie post-herpétique. Le RR pour la réduction de la douleur avec la venlafaxine par rapport au placebo dans les douleurs neuropathiques, était de 2.2 (IC à 95%: 1.5-3.1) et le NNT pour au moins 50% de réduction de la douleur était de 3.1 (IC à 95%: 2.2-5.1)<sup>38</sup>.

#### *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 particulier<sup>39</sup>.

#### *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<sup>a</sup>. Dans une autre étude, la gabapentine ne s'avérait toutefois pas plus efficace que le placebo<sup>b</sup>. 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 élevé<sup>2</sup>. 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<sup>43,44</sup>. 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<sup>45</sup> (voir Fiche de transparence Douleurs neurogènes, chapitre Neuropathie diabétique). En Belgique, la gabapentine est remboursée dans l'indication 'névralgie post-herpétique'<sup>46</sup>.

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 neurogènes<sup>49</sup>. 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 douleurs<sup>c</sup>.

- a. Dans une revue systématique de 2 RCT (n=428), on a constaté une diminution de la douleur chez 43% des patients après 7 à 8 semaines d'administration de gabapentine (dose de 1800 à 3600 mg/j) contre 17% avec le placebo. Dans la première RCT, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était de 13% avec la gabapentine et de 9% avec le placebo; dans la deuxième RCT, le taux d'abandon s'élevait à 13% avec la gabapentine à la dose quotidienne de 1800 mg, à 18% avec la dose quotidienne de 2400 mg, et à 6% avec le placebo. Deux revues systématiques plus tardives ont inclus les mêmes RCT et mentionnaient des chiffres comparables. Notons que l'une des deux RCT a pratiqué un *enriched enrollment* (les personnes qui ne réagissaient pas à une dose de 1200 mg étaient exclues)<sup>2,47</sup>.
- b. Cette étude croisée à 4 périodes (gabapentine + morphine versus gabapentine versus morphine versus placebo) portait sur 57 patients, dont 22 présentaient une névralgie post-herpétique. Dans le groupe traité par la gabapentine, la dose de gabapentine était progressivement augmentée jusqu'à maximum 3200 mg. Le

critère d'évaluation primaire était l'intensité moyenne des douleurs, mesurée sur une échelle VAS de 0 à 10, durant une semaine de traitement à la dose maximale tolérée. L'intensité de la douleur au niveau de la ligne de base était de 5,72. La gabapentine n'était pas significativement plus efficace que le placebo: l'intensité moyenne des douleurs durant le traitement maximal toléré était de 4,15 avec la gabapentine seule contre 4,49 avec le placebo (non significatif). Tandis que d'après les mesures faites sur l'échelle de la douleur McGill (critère d'évaluation secondaire), la gabapentine était bien significativement plus efficace. Les patients présentant une névralgie post-herpétique n'ont pas fait l'objet d'une analyse séparée<sup>48</sup>.

- c. Ils ont trouvé 25 études avec la gabapentine dans le traitement de douleurs neurogènes très diverses. En ce qui concerne le critère d'évaluation "réduction moyenne des douleurs sur une échelle de 0-10" (N = 9, n = 1.917), on a observé une différence limitée mais significative en faveur de la gabapentine (DMP= -0,78; IC à 95% de -0,99 à -0,58). Les 2 études réalisées spécifiquement auprès de patients atteints de névralgie postherpétique (même études que sous le point a.) ont donné un WMD de -1,39 (IC à 95% de -1n75 à -1 03). Trois études seulement (1.028 patients), dont une étude auprès de patients atteints de névralgie post-herpétique, ont rapporté le nombre de patients dont les douleurs s'étaient réduites de 50%. Ici aussi, on a observé une différence significative en faveur de la gabapentine (RR= 1,72; IC à 95%de 1,36 à 2,17; NNT de 8)<sup>49</sup>.

### Prégabaline

On retrouve les informations les plus complètes dans le dossier d'enregistrement de la prégabaline de l'Agence Européenne des Médicaments<sup>50</sup>. 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<sup>a</sup>.

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 0,29<sup>56</sup>.

Récemment, une revue Cochrane a été publiée sur la prégabaline dans le traitement des douleurs chroniques<sup>57</sup>.

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"<sup>b</sup>. 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 gabapentine<sup>53</sup>. 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 inefficace<sup>54</sup>. Les risques à long terme ne sont pas encore suffisamment connus<sup>5,54</sup>. La prégabaline est remboursée en Belgique dans l'indication 'névralgie post-herpétique'.

- a. Les documents EMEA sur la pregabaline mentionnent 12 études avec la pregabaline dans les douleurs neuropathiques, qui n'ont pas toutes été publiées. Cinq de ces études ont été menées dans des populations présentant uniquement une névralgie post-herpétique, une autre chez des patients présentant une neuropathie diabétique ou une névralgie post-herpétique. Les cinq autres ont été menées auprès de personnes présentant une neuropathie diabétique. Dans ces 12 études, les douleurs étaient réduites de plus de la moitié chez 35% des participants avec la pregabaline, contre 18% avec le placebo<sup>51</sup>. La dose de 600 mg/jour s'avérait significativement plus efficace que le placebo dans presque toutes les études<sup>51</sup>. En ce qui concerne la dose de 300 mg/jour, il n'y a que des études positives dans le cas de la névralgie post-herpétique; quant à la dose de 150 mg/jour, il existe aussi bien des études positives que négatives. Dans aucune étude, la dose la plus faible (75 mg/jour) ne s'avère significativement plus efficace que le placebo<sup>50,52-55</sup>.
- b. Cette revue Cochrane incluait 5 études avec la prégabaline dans le traitement de la névralgie post-herpétique (n = 1.417). Toutes les études, sauf 1, ont observé un suivi de 8 à 12 semaines. Le critère d'évaluation primaire était une réduction des douleurs de 50%. Dans l'indication "névralgie post-herpétique", toutes les doses étudiées étaient significativement plus efficaces que le placebo: prégabaline à 150 mg (RR= 2,3; IC à 95%de 1,6 à 3,4), 300 mg (RR= 2,5; IC à 95% de 1,9 à 3,4) et 600 mg (RR= 2,7; IC à 95% de 2,1 à 3,5). Seulement les deux doses les plus élevées étaient associées à significativement plus d'effets indésirables que le placebo. Le taux d'abandon en raison des effets indésirables était également significativement plus élevé avec la prégabaline à raison de 300 à 600 mg qu'avec le placebo (NNH pour la prégabaline à 300 mg: 9-16 et pour la prégabaline à 600 mg: 7-9)<sup>57</sup>.

### 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-herpétique<sup>a</sup>. 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 supplémentaire<sup>b</sup>. Il faut tenir compte des effets indésirables potentiels et du risque d'accoutumance en cas d'usage d'opiacés<sup>58</sup>.

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<sup>c</sup>. 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-herpétique<sup>d</sup>. 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<sup>41,42</sup>.

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)<sup>e</sup>.

- a. Cette revue Cochrane a inclus 9 études à long terme (n = 460) lors desquelles un opioïde, généralement de la morphine ou de l'*oxycodone*, était administré par voie orale durant une assez longue période (1 à 10 semaines). L'étiologie des douleurs neuropathiques était diverse. Deux études (une avec l'*oxycodone* et une avec la morphine) ont été spécifiquement menées au sein d'une population présentant une névralgie post-herpétique, mais elles n'ont pas fait l'objet d'une méta-analyse séparée. Toutes les études révélaient un effet positif des opioïdes et 7 études sur 9 ont pu servir pour une méta-analyse (n = 307). Celle-ci révélait une efficacité significativement plus élevée des opioïdes par rapport au placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques (-13 sur une échelle VAS de 0-100; IC à 95%: -16 tot -9). On peut douter de la pertinence clinique d'une différence aussi minime<sup>58</sup>.
- b. La méta-analyse incluait 2 RCT avec au total 211 épisodes de patients. Le nombre de patients rapportant un effet sur la névralgie post-herpétique avec un opioïde (49%) était plus élevé qu'avec le placebo (12%) (RR = 3,89; p < 0.0001; NNT = 3)<sup>2</sup>.
- c. La RCT a étudié un traitement par de l'*oxycodone* à libération prolongée auprès de 50 patients, pendant 4 semaines. Les résultats obtenus sur une échelle à 5 points mesurant le soulagement de la douleur étaient significativement meilleurs avec l'*oxycodone* (en moyenne 2,9) qu'avec le placebo (en moyenne 1,9) (p = 0,0001). Le pourcentage de patients présentant des effets indésirables était de 76% avec l'*oxycodone* contre 49% avec le placebo (p < 0.01), avec un *number needed to harm* de 3<sup>37</sup>.
- d. Une RCT menée auprès de 76 patients présentant une névralgie post-herpétique a comparé un traitement de 8 semaines par un opioïde (de la morphine ou, en cas d'intolérance, de la méthadone) avec un ATC et un placebo. Chez 41% des patients, la morphine a été remplacée par de la méthadone. La prise d'un opioïde entraînait une plus grande diminution de la douleur que le placebo (1.9 vs. 0.2 sur une échelle de 10; p < 0,001)<sup>59</sup>.
- e. Cette étude croisée avec 4 périodes comptait 57 participants, dont 22 souffraient de névralgie post-herpétique. Dans le groupe traité par la morphine, la dose de morphine à libération prolongée a été augmentée jusqu'à maximum 120 mg. Le critère d'évaluation primaire était l'intensité moyenne de la douleur mesurée sur une échelle VAS de 0 à 10, pendant une semaine de traitement à la dose maximale tolérée. L'intensité de la douleur au niveau de la ligne de base était de 5.72. La morphine était significativement plus efficace que le placebo: l'intensité moyenne de la douleur durant le traitement maximal toléré était de 3,70 avec la morphine seule contre 4.49 avec le placebo (p= 0,01). Les patients présentant une névralgie post-herpétique n'ont pas fait l'objet d'une analyse séparée<sup>48</sup>.

### 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 semaines<sup>a</sup>. 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%<sup>b</sup>. La dose de tramadol utilisée était de 200 à 400 mg.

- a. Cette RCT incluait 127 patients âgés en moyenne de 67 ans. Sur une échelle VAS, l'intensité de la douleur affichait après 6 semaines en moyenne 19,9 avec le tramadol contre 28,5 avec le placebo (p<0,05). Il n'y avait pas de différence significative au niveau de la douleur sur un échelle d'évaluation verbale (p=0,068)<sup>2</sup>.
- b. Une revue Cochrane portant sur l'efficacité du tramadol auprès des personnes atteintes de douleurs neuropathiques a calculé, à partir de l'étude précitée menée auprès de patients atteints de névralgie post-herpétique et de deux études menées auprès de patients atteints de neuropathie (diabétique) (nombre total de participants: n = 303) un NNT de 3,8 pour une réduction de 50% de la douleur (IC à 95%: 2,8-6,3). Les données concernant spécifiquement la névralgie post-herpétique n'ont pas fait l'objet d'une analyse<sup>60</sup>.

### 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 divergeaient<sup>a</sup>. D'autres revues de la littérature ont aussi trouvé des résultats contradictoires avec la mexilétine<sup>62</sup>. 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 déconseillé<sup>62</sup>.

- a. Cette revue Cochrane incluait 12 études randomisées avec de la mexilétine par voie orale et 16 avec de la lidocaïne par voie IV. Dans une méta-analyse de 9 des études incluses, on observait, après la fin du traitement, une différence moyenne dans l'intensité de la douleur entre la mexilétine et le placebo de 11 mm sur une échelle VAS de 0-100, en faveur de la mexilétine (IC à 95%: 16 à 6 mm). Aucune étude incluait exclusivement des patients atteints de névralgie post-herpétique. Après méta-analyse de 11 études sur la lidocaïne, la différence moyenne dans l'intensité de la douleur entre la lidocaïne et le placebo était de 11 mm à la fin du traitement, sur une échelle VAS de 0-100, en faveur de la lidocaïne (IC à 95%: 17 à 5 mm). Deux études incluaient seulement des patients atteints de névralgie post-herpétique, mais elles n'ont pas fait l'objet d'une méta-analyse séparée<sup>61</sup>.

## 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 5,7<sup>a</sup>. 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 neurogènes<sup>64</sup>. 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<sup>a</sup>. 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 placebo<sup>b</sup>. 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.

- a. La méta-analyse de cette revue systématique a inclus 6 études avec au total 656 participants. Le risque relatif de 50% ou plus de réduction de la douleur après 8 semaines de traitement était de 1,42 (IC à 95%: 1,23 – 1,65). Ce qui donnait un NNT de 5,7 (IC à 95%: 4,0-10,0). Deux des études incluses dans cette méta-analyse traitaient uniquement de patients atteints de névralgie post-herpétique. Les risques relatifs dans ces études étaient respectivement de 2,40 (n = 32; IC à 95%: 1,10 à 5,23) et de 1,95 (n = 143; IC à 95%: 1,34 à 2,83) en faveur de la capsaïcine<sup>63</sup>.
- b. Les auteurs ont inclus les mêmes 6 études sur la crème à base de capsaïcine à 0,075% que la méta-analyse précitée (dans le cas d'une étude, seule une partie des patients a été incluse, c'est pourquoi le nombre total de patients dans cette méta-analyse était seulement de 389). Il y avait une grande hétérogénéité au niveau de la mesure des résultats entre les différentes études (seules 2 études ont rapporté le nombre de patients dont les douleurs s'étaient réduites d'au moins 50%). Le risque relatif calculé pour la réduction des douleurs (indépendamment de son importance) avec la capsaïcine comparativement au placebo dans les 6 études (durée de 6 à 8 semaines) était de 1,59 (IC à 95% de 1,20 à 2,11; NNT: 6,6). Les auteurs ont également inclus deux études sur le nouveau dispositif transdermique à base de capsaïcine 8% (n = 709, 1 étude auprès de patients présentant une neuropathie diabétique, l'autre étude auprès de patients présentant une neuropathie due au VIH). Le risque relatif pour une réduction des douleurs d'au moins 30% avec la capsaïcine comparativement au placebo était de 1,40 (IC à 95% de 1,12 à 1,74; NNT= 12)<sup>64</sup>.

### 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<sup>6,65</sup>. 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-herpétiques<sup>a</sup>. On peut douter de la pertinence clinique du bénéfice observé (0,5 point sur une échelle de 6 points)<sup>67</sup>. 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 placebo<sup>b</sup>. 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<sup>67,69</sup>.

- a. La méta-analyse incluait trois RCT qui ont évalué la réduction de la douleur à l'aide d'une échelle "pain relief" allant de 0 à 5. Deux d'entre elles (n = 220) ont pu servir pour une méta-analyse. La DMP était de 0,42 (IC à 95%: 0,14 à 0,69). On peut douter de la pertinence clinique d'une différence aussi minime. La durée de traitement était courte (entre 8 et 24 heures dans 1 étude, maximum 28 jours dans l'autre). Les 3 études étaient du même auteur<sup>66</sup>.
- b. Cette étude cross-over incluait seulement 24 patients et ne durait que deux semaines. Le score moyen de la douleur (sur une EVA de 0 à 10) était de 6,1. Quinze minutes après l'application, le score de la douleur descendait jusqu'à 2,3 avec la lidocaïne et jusqu'à 5,7 avec le placebo (p < 0,01). L'effet se maintenait en moyenne pendant 4,5 heures (marge de 2 à 24 heures). On n'a pas observé d'effets systémiques, ni dans cette étude ni dans l'étude ouverte suivant la première et menée chez 100 patients (durée de 2 semaines). On a seulement observé des réactions locales bénignes (rougeur, irritation); on n'a pas observé d'effets indésirables graves tels qu'une perte de sensibilité durable ou des paresthésies<sup>68</sup>.

### ◆ 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 médicaments<sup>70</sup>. 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 ISRS<sup>a</sup>.

- a. L'étude a été menée auprès de 47 patients qui n'avaient encore jamais utilisé d'antidépresseurs. On n'a pas constaté de différence significative dans la réduction de la douleur entre les antidépresseurs étudiés après un traitement de 6 semaines: la diminution du score de douleur s'élevait à 47% avec la désipramine, à 38% avec l'amitriptyline et à 35% avec la fluoxétine<sup>2</sup>.

### 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 nortriptyline<sup>2</sup>.

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<sup>71</sup>. 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 comparable<sup>a</sup>. 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 nortriptyline<sup>a</sup>.

- a. Cette étude cross-over a randomisé 56 patients (40 avec une neuropathie diabétique et 16 avec une névralgie post-herpétique) entre trois groupes: gabapentine, nortriptyline et thérapie combinée. Le critère d'évaluation primaire était l'intensité moyenne des douleurs pendant une semaine de traitement à la dose maximale tolérée (après un titrage rapide sur 3 semaines maximum), mesurée sur une échelle visuelle analogique (0-10). L'intensité des douleurs au début des études était en moyenne de 5,4. L'intensité moyenne des douleurs avec la gabapentine était de 3,2 ( $p = 0,001$ ) et avec la nortriptyline: 2,9 ( $p = 0,02$ ). 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 comparable. On n'a pas observé de différences significatives au niveau des critères d'évaluation secondaires "au moins une réduction modérée des douleurs" et de la qualité de vie entre les trois groupes. On n'a pas rapporté d'effets indésirables graves. La fréquence des effets indésirables n'était pas significativement différente entre 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'association (environ la moitié des patients) que dans le groupe traité par la gabapentine (1/5e des patients)<sup>71</sup>.

### Analgsiques morphiniques versus antidépresseurs tricycliques

Une étude de petite taille n'a pas trouvé de différence entre l'effet analgsique de la morphine ou de la méthadone et celui de la nortriptyline ou de la désipramine, après 8 semaines<sup>a</sup>.

- a. Une RCT auprès de 76 patients a comparé un traitement de 8 semaines par un opioïde (de la morphine ou, en cas d'intolérance, de la méthadone) avec un ATC (nortriptyline ou désipramine) et un placebo. La prise d'un opioïde réduisait la douleur de 38% contre 32% avec un ATC. Le pourcentage de réponses (à savoir les personnes dont la douleur a diminué d'au moins 33%) était de 52% dans le groupe traité par l'opioïde et de 34% dans le groupe traité par un ATC ( $p = 0,06$ )<sup>72</sup>. Le taux d'abandon était élevé: 42% (20 participants dans le groupe « opioïde » contre 6 participants dans le groupe « ATC » ( $p < 0,01$ ) et il n'y avait pas d'analyse *intention-to-treat*<sup>42</sup>.

### ◆ 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<sup>a</sup>. 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.

- a. Cette RCT incluait 57 patients, dont 35 avec une neuropathie diabétique et 22 avec une névralgie post-herpétique<sup>45</sup>. Quarante et un patients seulement ont tenu jusqu'à la fin de l'étude et ont pu être inclus dans l'analyse. Le score de la douleur était en moyenne, durant 1 semaine de traitement à la dose maximale tolérée (après trois semaines d'augmentation progressive) et sur une échelle VAS de 10 cm (critère d'évaluation primaire), de 5,72 au niveau de la ligne de base, de 4,49 avec le placebo, de 4,15 avec la gabapentine, de 3,70 avec la morphine et de 3,06 avec l'association ( $p < 0,05$  pour la comparaison de l'association avec le placebo, avec la gabapentine seule et avec la morphine seule). Le score moyen sur l'échelle de la douleur McGill (range 0-45, critère d'évaluation secondaire) était de 14,4 avec le placebo, de 10,7 après un traitement par la gabapentine, de 10,7 avec la morphine et de 7,5 avec l'association ( $p < 0,05$  pour la comparaison entre le traitement associatif et la monothérapie)<sup>48</sup>.

### **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<sup>71</sup>. 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 monothérapie<sup>a</sup>. 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'association<sup>a</sup>. 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).

- a. Cette étude cross-over a randomisé 56 patients (40 avec une neuropathie diabétique et 16 avec une névralgie post-herpétique) entre trois groupes: gabapentine, nortriptyline et thérapie combinée. Le critère d'évaluation primaire était l'intensité moyenne des douleurs pendant une semaine de traitement à la dose maximale tolérée (après un titrage rapide sur 3 semaines maximum), mesurée sur une échelle visuelle analogique (0-10). L'intensité des douleurs au début des études était en moyenne de 5,4. L'intensité moyenne des douleurs avec la thérapie combinée était de 2,3 et était significativement moins élevée qu'avec la gabapentine: 3,2 ( $p = 0,001$ ) et avec la nortriptyline: 2,9 ( $p = 0,02$ ). On peut douter de la pertinence clinique de la différence démontrée, entre autres parce qu'on n'a pas observé de différences significatives au niveau des critères d'évaluation secondaires "au moins une réduction modérée des douleurs" et de la qualité de vie entre les trois groupes. La dose maximale tolérée de gabapentine était en moyenne de 2433 mg, pour la nortriptyline, elle était de 61,6 mg. Dans la thérapie combinée, ces doses étaient significativement plus faibles (gabapentine: 2180 mg, nortriptyline: 50,1 mg). On n'a pas rapporté d'effets indésirables graves. La fréquence des effets indésirables n'était pas significativement différente entre 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'association (environ la moitié des patients) que dans le groupe traité par la gabapentine (1/5e des patients)<sup>71</sup>.

## 9. Comparaison des prix

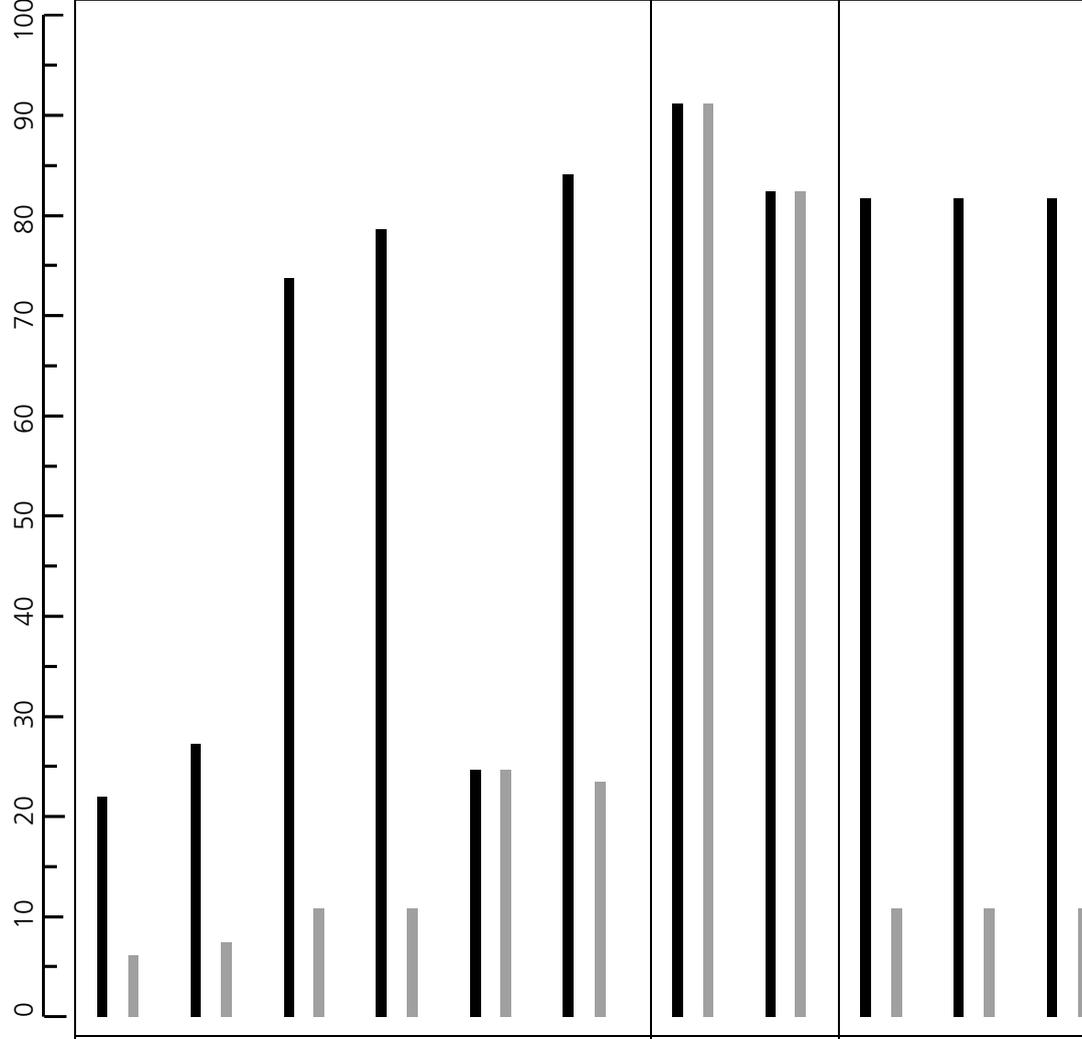
Les tableaux 1 et 2 reprennent la comparaison de prix des médicaments utilisés dans la prévention et le traitement de la névralgie post-herpétique.

Ci-dessous, quelques remarques à propos des tableaux.

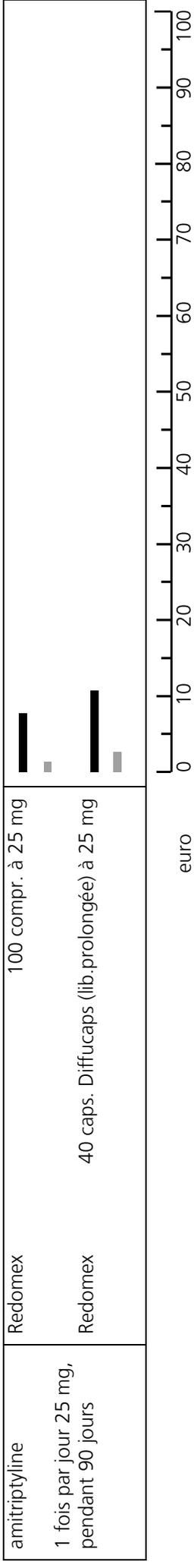
1. La représentation graphique du coût diffère fortement dans les deux tableaux. Le tableau 1 reprend la comparaison de prix des médicaments utilisés dans la prévention de la névralgie post-herpétique. Le choix a été porté ici sur la présentation du prix par *traitement complet*. Les antiviraux sont en effet administrés pendant 7 jours et les antidépresseurs tricycliques pendant 90 jours. Le tableau 2 compare les médicaments utilisés dans le traitement de la névralgie post-herpétique. Le *prix journalier* est comparé ici. Un prix journalier minimal et maximal est également donné, vu la divergence des doses utilisées dans les études.
2. Les doses présentées dans les tableaux sont celles utilisées dans les études.
3. Seulement les conditionnements à usage clinique ont été repris. De ce fait, les formes très faiblement dosées d'aciclovir en suspension, utilisées dans l'administration préventive, ainsi que les formes faiblement dosées d'amitriptyline, de désipramine, de nortriptyline et de gabapentine utilisées dans le traitement, ne sont plus reprises. Vu le conditionnement de 5 ml, l'administration locale d'idoxuridine en Belgique consiste le plus souvent en l'utilisation d'au moins 5 petits flacons par jour, ce qui n'est pas pratique et devient très coûteux.

**Tableau 1: Comparaison des prix des médicaments dans la prévention de la névralgie post-herpétique: prix pour une cure**

Produit / dose et durée du traitement	Nom déposé / conditionnement <sup>3</sup> / dosage	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span>■ Prix public pour une cure<sup>1</sup></span> <span>■ Ticket modérateur assurés ordinaires pour une cure<sup>1,2</sup></span> </div>
<b>ANTIVIRAUX</b>		
aciclovir 5x800 mg/d, pendant 7 jours	Docaciclo	35 compr. (séc.) à 800 mg
	Aciclovir Apotex	35 compr. (séc.) à 800 mg
	Aciclovir EG	35 compr. (séc.) à 800 mg
	Zovirax	35 compr. (séc.) à 800 mg
	Aciclovir Sandoz	35 compr. (séc.) à 800 mg
	Zovirax	20 ml susp. 400 mg/5 ml
brivudine 125 mg/j, pendant 7 jours	Zerpex	7 compr. à 125 mg
	Zonavir	7 compr. à 125 mg
valaciclovir 3 fois par jour 1 g, pendant 7 jours	Valaciclovir Mylan	42 compr. à 500 mg
	Valaciclovir Sandoz	42 compr. à 500 mg
	Zelitrex	42 compr. à 500 mg



### ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES



**Tableau 2: Comparaison des prix des médicaments dans le traitement de la névralgie post-herpétique: prix par jour**

Produit / dose maximale <sup>4</sup>	Nom déposé / conditionnement <sup>3</sup> / dosage	Prix public pour 1 jour de traitement <sup>1</sup> Ticket modérateur pour 1 jour de traitement pour les assurés ordinaires <sup>1,2</sup>
<b>ANTI-EPILEPTIQUES</b>		
gabapentine 3600 mg	Gabapentine EG 200 caps. à 400 mg	
	Gabapentine Sandoz 200 caps. à 400 mg	
	Gabapentine Mylan 100 caps. à 400 mg	
	Gabapentine Sandoz 100 compr. (séc.) à 600 mg	
	Neurontin 90 compr. à 600 mg	
pregabaline 600 mg	Lyrica 200 caps. à 300 mg	
<b>ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES</b>		
amitriptyline 150 mg	Redomex 100 compr. à 25 mg	
	Redomex 20 caps. Diffucaps (lib.prolongée) à 75 mg	
lidocaïne	Versatis 30 emplâtre à 700 mg/140 cm <sup>2</sup>	

1. Source des prix: site web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be); prix juillet 2010). Dose en durée telles que recommandées dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2010.
2. Pour les détails à propos des conditions de remboursement: [www.inami.be](http://www.inami.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
3. Uniquement le plus grand conditionnement.
4. Dose journalière maximale utilisée dans les études.

## 10. Effets indésirables, contre-indications et interactions

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
aciclovir et valaciclovir	<p>nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales, céphalées, fatigue, urticaire, prurit, photosensibilité</p> <p><b>Rares mais graves:</b> rash incluant le syndrome de Steven-Johnson, œdème de Quincke et anaphylaxie, réactions neurologiques (vertiges, confusion, hallucinations et coma), insuffisance rénale aiguë</p>	<p><b>Contre-indications:</b> Hypersensibilité à un des deux produits</p> <p><b>Précautions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en cas d'insuffisance rénale</li> <li>assurer une absorption de liquide suffisante</li> <li>grossesse et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>la cimetidine diminue l'excrétion de l'aciclovir</li> <li>le risque d'insuffisance rénale augmente lors de l'usage simultané de médicaments néphrotoxiques</li> </ul>
aciclovir pommade oculaire	<p>Irritation locale et inflammation, sensation transitoire, kératite ponctuée superficielle, blépharite, conjonctivité, réactions allergiques</p> <p><b>Rares mais graves:</b> réactions allergiques (y compris angio-œdème)</p>		
brivudine	<p><b>Souvent (1-10%):</b> nausées</p> <p><b>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Granulocytopénie, éosinophilie, anémie, lymphocytose, monocytose</li> <li>Anorexie, troubles gastro-intestinaux</li> <li>Troubles du système nerveux central (céphalées, confusion, convulsions...)</li> </ul>	<p><b>Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients immunodépressifs</li> <li>Enfants</li> <li>Grossesse et allaitement</li> <li>Patients traités par un analogue de la pyrimidine tel le fluorouracil, en raison de l'augmentation de la toxicité de celui-ci.</li> </ul> <p><b>Précautions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'instauration d'un traitement par brivudine est inutile une fois les lésions cutanées installées.</li> <li>La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.</li> </ul>	<p>Augmentation de la toxicité des analogues de la pyrimidine tel le fluorouracil.</p>

<b>idoxuridine</b>	irritation, hypersensibilité, macération de la peau	<p><b>Contre-indications:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ application dans les yeux, les muqueuses</li> <li>▪ grossesse et lactation</li> </ul> <p><b>Précautions:</b> éviter une application topique prolongée</p>	
<b>capsaïcine</b>	sensation de chaud, de picotement ou de brûlure (disparaît en général après quelques jours)	<p><b>Précautions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ éviter le contact avec les yeux</li> <li>▪ éviter la chaleur avant et après l'application de la crème</li> <li>▪ ne pas appliquer sur une peau irritée ou endommagée</li> </ul>	
<b>lidocaïne (locale)</b>	irritation locale <b>Rares mais graves:</b> 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><b>Précautions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ en cas d'utilisation sur de grandes surfaces</li> <li>▪ détérioration de la fonction hépatique, épileptiques, acidose</li> </ul>	
<b>gabapentine</b>	somnolence, vertiges, fatigue <b>Rares mais graves:</b> troubles du comportement, pancréatite, troubles de la fonction hépatique, syndrome de Steven-Johnson, nausées et vomissements	<p><b>Précautions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antécédents de psychose</li> <li>▪ âge avancé</li> <li>▪ insuffisance rénale</li> <li>▪ diabète</li> <li>▪ grossesse et lactation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ diminuent l'absorption des antiacides</li> <li>▪ antagonisme: antidépresseurs (IRSS, ATC, IMAOI), chloroquine et hydroxychloroquine</li> </ul>

<b>prégabaline</b>	<p><b>Très souvent (&gt; 10%):</b> somnolence, vertiges</p> <p><b>Souvent (1-10%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fatigue, confusion, tremblements, troubles de la coordination, difficultés de concentration et de mémorisation</li> <li>▪ troubles digestifs, sécheresse de la bouche</li> <li>▪ prise de poids</li> </ul> <p><b>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dépression, pensées suicidaires, agitation, hallucinations, attaques de panique</li> <li>▪ altération du champ visuel, nystagme</li> </ul>	<p><b>Contra-indications:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grossesse et allaitement</li> </ul> <p><b>Précautions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risque accru d'altération de l'aptitude à conduire un véhicule ou utiliser une machine.</li> <li>▪ La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale modérée ou les patients sous hémodialyse. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la réduction de la dose doit être déterminée de manière individuelle.</li> <li>▪ Eviter l'arrêt brutal.</li> </ul>	<p>Augmentation de l'effet sédatif d'autres médicaments sédatifs (oxycodone, benzodiazépines, ...).</p>
--------------------	---	---	---

\* Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquentes et sévères des médicaments pour lesquels "l'herpès zoster" et "la névralgie post-herpétique" sont mentionnés explicitement comme indication dans la notice belge.

Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.

Sources: notices des médicaments, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas, Meyler's Side Effects of Drugs.

## Références

1. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde Leuven, 2001.
2. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited January 20] <http://clinicalevidence.bmj.com>
3. 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.
4. Clinical Knowledge Summaries. Shingles. August 2008. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
5. Clinical Knowledge Summaries. Postherpetic Neuralgia. August 2008. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
6. Geerlings SE, Hoepelman IM. Farmacotherapie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:53-8.
7. Anonymous. Le zona. Première partie: quelques formes graves chez les patients très âgés ou immunodéprimés. *Rev Prescr* 2007;27:365-71.
8. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Prise en charge des infections à VZV. 11<sup>e</sup> Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Lyon, 1998. *Méd Mal Infect* 1998;28:1-8. [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/vzv98.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/vzv98.pdf).
9. Prodigy Guidance. Shingles and postherpetic neuralgia. April 2002. Department of Health, UK. [www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Shingles/postherpetic pain](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Shingles/postherpetic%20pain)
10. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000;49:255-64.
11. Tying 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.
12. Anonymous. Famciclovir, une petite aide dans le zona. *Rev Prescr* 1998;18:88-90.
13. Lancaster T, Silagy C, Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *Br J Gen Pract* 1995;45:39-45.
14. Bijl D. Herpes zoster en postherpetische neuralgie in de huisartsenpraktijk. *Geneesmiddelenbulletin* 2006;40:27.
15. Van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KGM, van Essen GA, Stolker RJ, Kalkman CJ, Verheij TJM. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:219-24.
16. Wood MJ, Johson RW, McKendrick MW. A randomised trial of aciclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Eng J Med* 1994;330:896-900.
17. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Tying S, Mertz GJ, Pappas PG, Schleupner CJ, Hayden F, Wolf J, Soong S, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. *Ann Intern Med* 1996;125:376-83.
18. Anonymous. Varicelle ou zona et anti-inflammatoires non stéroïdiens: complications cutanées graves. *Rev Prescr* 2009;29:906-907.
19. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:203-209.
20. 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.
21. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Anderson PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrobial Agents Chemoth* 1995;39:1546-53.
22. Anonymous. Update on drugs for herpes zoster and genital herpes. *Drug & Therapeutics Bulletin* 1998;36:77-9.
23. Anonymous. Zostertherapie: brivudin besser als aciclovir? *Arznei-telegramm* 2007;38:47-8.
24. Anonymous. Herpes zoster und postherpetische neuralgie. *Arznei-telegramm* 2003;34:13-4.
25. Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ* 2005;331:147-51.
26. Anonymous. Atteintes herpétiques de l'oeil: traitement. Idées-Forces tirées de Prescrire jusqu'au n° 307 (mai 2009). [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org).
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Anonymous. Sympathikusblockaden gegen Postherpetische Neuralgie? *Arznei-Telegramm* 2003;34:20-1.
32. 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.
33. 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.
34. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *New Engl J Med* 2007;356:1338-43.
  35. Anonymous. Un vaccin contre le zona chez les personnes âgées? *Formul R/ info* 2005;12:41. [www.formularium.be](http://www.formularium.be)
  36. US Food and Drug Administration. FDA licences new vaccine to reduce older American's risk of shingles. 26 May 2008. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
  37. Lancaster T, McQuay H. Review: Tricyclic antidepressants, capsaicin, 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Anonymous. Le zona. Deuxième partie: douleurs persistantes: s'adapter à la gêne. *Rev Prescr* 2007;27:448-50.
  41. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (I). *Arznei-Telegramm* 2002;33:125-7.
  42. Anonymous. Herpes Zoster und Postherpetische Neuralgie (II). *Arznei-Telegramm* 2003;34:3-4.
  43. Anonymous. Gabapentine: risque suicidaire? *Rev Prescr* 2005;25:589.
  44. Anonymous. Suizidalität unter Gabapentin (Neurontin u.a.). *Arznei-Telegramm* 2005;36:50-1.
  45. 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.
  46. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. La gabapentine dans la névralgie postherpétique et la neuropathie diabétique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:105.
  47. 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: 10.1002/14651858.CD005452. (= ref 25 geel)
  48. 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. (= ref 26 geel)
  49. Therapeutics Initiative. Gabapentin for pain: New evidence from hidden data. *Therapeutics Letter* No. 75, July-December 2009. [www.ti.ubc.ca/75.pdf](http://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>.
  50. European Medicines Agency. European Public Assessment Report on pregabalin (EPAR). 10 april 2009. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
  51. Anonymous. Neu auf der Markt: antiepileptikum Pregabalin (Lyrica). *Arznei-telegramm* 2004;35:104.
  52. Anonymous. New drugs from old. *Drug Ther Bull* 2006;44:73-7.
  53. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Informations recents decembre 2004-janvier 2005. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:14.
  54. Anonymous. Pregabaline (Lyrica®) très proche de la gabapentine. *Revue Prescr* 2005;25:405-9.
  55. Elferink AJ, Gispens-de Wied CC. Pregabaline (Lyrica®) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:96.
  56. Biegestraaten M, van Leersum RL, van Schaik IN. Medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:83-92.
  57. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
  58. 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.
  59. 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.
  60. 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.
  61. 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.
  62. Anonymous. Drug treatment of neuropathic pain. *Drug Ther Bull* 2000;38:89-93.
  63. 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.
  64. 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.
  65. Anonymous. Traiter les douleurs postzostériennes. *Rev Prescr* 2002; 22:294-6.
  66. 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.
  67. Anonymous. Lidocaïne emplâtre à 5% (Versatis®). Douleurs post-zostériennes: une alternative locale. *Rev Prescr* 2008;28:252.
  68. 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.
  69. Anonymous. Lidocaine plasters for postherpetic neuralgia? *Drug Ther Bull* 2008;46:14-6.

70. 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](http://www.guidance.nice.org.uk/CG96).
71. 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.
72. 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.