

Douleurs zostériennes et post-zostériennes chez la personne âgée : analyse des évidences pour une prise en charge adaptée



Rev Med Suisse 2012; 8: 1374-82

T. Schmid
 S. Pautex
 P.-O. Lang

Acute and postherpetic neuralgia in the aged individuals: Analysis of evidences for a safety management

Initiated within the first 72 hours of the rash, the aim of antiviral drugs prescribing is to reduce both acute neuralgia (AN) and later complications and especially postherpetic neuralgia (PHN). However their analgesic as well as preventative effect on AN and PHN is modest. With the lack of the preventive vaccine in Switzerland and in the absence of more effective antiviral drugs, combinations with analgesic drugs are often needed in pain management. However medication selection and prescribed dosage in the context of old patients' frailty, co-morbidities and often polypharmacy must be carefully considered.

Based on analysing the evidences from the literature, this review presents the therapeutic options we have at one's disposal and proposes a stepwise management for both AN and PHN specifically designed for aged population.

Initiée à la phase aiguë, la prescription d'antiviraux a pour objectif de diminuer l'intensité de la névralgie aiguë (NA) et la survenue des complications tardives, notamment les névralgies post-zostériennes (NPZ). Leurs effets antalgique sur les NA et de prévention des NPZ restent par contre modestes. En l'absence de prévention vaccinale en Suisse et d'antiviraux plus efficaces, un traitement antalgique complémentaire est le plus souvent nécessaire. Cependant, l'utilisation de certaines molécules doit être considérée avec prudence, ce d'autant qu'il s'agit de patients âgés, fragiles, souvent polypathologiques et déjà polymédiqués.

A partir d'une analyse des évidences de la littérature, cet article présente les options thérapeutiques à disposition ainsi qu'un schéma de prise en charge thérapeutique des NA et des NPZ adapté à la population âgée.

INTRODUCTION

Cliniquement, le zona se manifeste par une éruption cutanée vésiculaire nécrotico-hémorragique, le plus souvent limitée à un dermatome dont l'évolution est spontanément favorable.¹

La réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) se traduit par une migration de particules virales depuis les ganglions rachidiens vers la peau et le tissu sous-cutané. Elle s'accompagne d'une réaction inflammatoire et hémorragique au niveau des racines postérieures des nerfs rachidiens et des ganglions sensitifs.²⁻⁵ L'inflammation se diffuse à toute la fibre nerveuse et parfois aux racines sensitives adjacentes et à la moelle épinière. Une atteinte des cordons médullaires et des leptoméninges a été décrite.^{4,6,7} L'éruption est très souvent accompagnée, voire précédée de douleurs, appelées névralgies zostériennes aiguës (NA).⁸ Elles sont suffisamment sévères et prolongées pour significativement altérer la qualité de vie des sujets atteints.⁹⁻¹¹ Les NA peuvent être variables dans leur intensité et leur mode de présentation. Elles peuvent croître en intensité avec l'évolution de l'infection, être constantes ou intermittentes, ne se déclencher qu'à l'effleurement cutané ou n'être qu'une sensation prurigineuse.^{1,12} Chez certains, et particulièrement les plus âgés, les NA ne se résolvent pas, persistant ainsi des mois, voire des années. Les névralgies post-zostériennes (NPZ) représentent la complication la plus fréquente (jusqu'à 50% après 70 ans),¹³ la plus tardive (> 3 mois) et la plus invalidante.^{2,3,10,14} Consécutives à une fibrose cicatricielle, elles traduisent une hyperexcitabilité du premier neurone afférent et une sensibilisation et/ou une hyperexcitabilité centrale.^{4,6,7,15}

Le traitement du zona repose sur l'instauration d'un antiviral dans les 72 premières heures de l'éruption (tableau 1); l'objectif étant de limiter la réplication virale et l'inflammation pour accélérer la cicatrisation, diminuer l'intensité des NA et prévenir les complications tardives dont les NPZ.¹⁶ Néanmoins, le contrôle de l'antalgie est rarement obtenu sans le recours à des traitements complémentaires. Plusieurs recommandations thérapeutiques ont été formulées.^{2,17-27} Cependant, considérant des sujets âgés fragilisés, souvent polypathologiques et déjà polymédiqués, elles doivent être considérées avec prudence.¹³



A partir d'une analyse des évidences de la littérature sur la prise en charge antalgique du zona, l'objectif de cet article est de présenter les options thérapeutiques efficaces à disposition et de proposer un schéma de prise en charge des NA et des NPZ adapté à la population âgée.

INTÉRÊT DU TRAITEMENT DANS LES 72 PREMIÈRES HEURES DE L'ÉRUPTION

Les recommandations pour la prescription des antiviraux chez le sujet âgé sont présentées dans le **tableau 1**. Trois antiviraux sont actuellement disponibles (aciclovir, valaciclovir, famciclovir). Plusieurs méta-analyses et de nombreuses études, pas toutes contrôlées, ont démontré que leur prescription dans les 72 premières heures pouvait réduire la durée des NA, et limiter la survenue et la durée des NPZ.^{2,21}

L'aciclovir (ACV), avec un excellent profil de tolérance, n'est que modérément actif in vitro. Il a longtemps été le traitement de référence, mais sa mauvaise biodisponibilité (5 prises/jour) a conduit au développement de nouvelles molécules.²⁸ Dans une première méta-analyse regroupant quatre essais contrôlés contre placebo, l'ACV réduisait la durée des NA, notamment chez les sujets ≥ 50 ans.²⁹ Dans une seconde, le traitement réduisait significativement l'inci-

dence des NPZ (46% à six mois).²⁸ Dans toutes ces études, près de 20% des patients ≥ 50 ans présentaient encore des douleurs après six mois.² Le valaciclovir (VCV), dont la biodisponibilité est 3-5 fois celle de l'ACV, a démontré son efficacité dans un essai randomisé en double aveugle contre ACV (1141 patients immunocompétents, âge ≥ 50 ans), en raccourcissant significativement la durée des NA et des NPZ à six mois (19 vs 26% des cas).³⁰ Le famciclovir (FCV), converti dans la paroi intestinale et le foie en penciclovir, dans un essai randomisé, contrôlé contre placebo, accélérerait la cicatrisation des lésions cutanées et la résolution des NPZ (durée médiane réduite de deux mois).³¹

Ainsi, l'instauration d'un traitement antiviral systémique apparaît comme une étape obligatoire pour minimiser le risque de survenue de NPZ.³² Initiés dans les 72 premières heures de l'éruption vésiculaire, l'ACV, le VCV et le FCV ont tous démontré une efficacité dans le traitement du zona aigu et sont associés à une résolution plus rapide des NA.^{10,33} Par contre, une revue systématique de la *Cochrane Library* a récemment conclu que l'administration orale d'ACV ne permettait pas de réduire significativement l'incidence des NPZ à quatre et six mois et que les évidences concernant les autres antiviraux étaient insuffisantes.³⁴ Cette revue a considéré 21 études, dont six randomisées, contrôlées (cinq concernant l'ACV et une le FCV), incluant un total de

Tableau 1. Présentation des antiviraux et des médicaments à visée antalgique

Ils sont utilisés pour le traitement des névralgies aiguës (NA) et des névralgies post-zostériennes (NPZ); doses à prescrire en fonction de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault.^a

Classes thérapeutiques	Clairance de la créatinine (ml/min) selon Cockcroft et Gault ^a				
	Dose en mg/jour				
Antiviraux					
	< 10 ml/min	10-25 ml/min	> 25 ml/min		
Aciclovir	1600 mg/jour	2400 mg/jour	4000 mg/jour		
Valaciclovir	1000 mg/jour	2000 mg/jour	3000 mg/jour		
Famciclovir	250 mg/jour	500 mg/jour	750 mg/jour		
Antidépresseurs					
	< 10 ml/min		10-70 ml/min		
Duloxétine	Contre-indiqué		18,75-37,5 mg/jour (en privilégiant la monoprise)		
Venlafaxine	Contre-indiqué		15-30 mg/jour (en privilégiant la monoprise)		
Agonistes des canaux calciques α_2-δ					
	< 15 ml/min	15-29 ml/min	30-49 ml/min	50-79 ml/min	≥ 80 ml/min
Gabapentine	150-300 mg/jour	150-600 mg/jour	300-900 mg/jour	600-1800 mg/jour	900-3600 mg/jour
	< 30 ml/min		31-60 ml/min		> 60 ml/min
Prégabaline	Contre-indiqué		75-300 mg/jour		150-600 mg/jour
Agonistes opioïdes					
	< 15 ml/min		≥ 15 ml/min		
Tramadol	Non recommandé		100-200 mg/jour		
Oxycodone	Petite dose initiale et adaptation progressive		Petite dose initiale et adaptation progressive		
Morphine	Petite dose initiale et adaptation progressive		Petite dose initiale et adaptation progressive		
Hydromorphone	Petite dose initiale et adaptation progressive		Petite dose initiale et adaptation progressive		

^a Clairance de la créatinine en ml/min: $((140 - \text{âge}) \times \text{poids}) \times K / \text{créatinine}$, avec: K = 1,24 pour un homme et 1,04 pour une femme; âge en années; poids en kg et créatinine plasmatique en $\mu\text{mol/l}$.



1211 sujets, tous traités par antiviraux prescrits précocement. Par contre, une certaine efficacité sur la réduction de l'incidence des NA a été mentionnée.³⁴ L'effet antalgique des antiviraux, que ce soit sur les NA ou les NPZ, apparaît malgré tout bien plus modeste chez les patients les plus âgés.³³ Les bénéfices à initier un traitement antiviral au-delà de la 72^e heure n'ont pas clairement été étudiés, sa prescription reste conseillée, notamment en cas d'apparition de nouvelles lésions ou dans les formes extensives.¹

EXISTE-T-IL UNE INDICATION À ASSOCIER UN CORTICOSTÉROÏDE ?

L'utilisation des corticostéroïdes a été proposée à la phase aiguë, en association aux traitements antiviraux afin de limiter le processus inflammatoire et ainsi contribuer à accélérer la cicatrisation des lésions, de réduire l'intensité et la durée de la NA, de prévenir la survenue de NPZ et finalement de réduire le fardeau de la maladie. Plusieurs études ont évalué leur bénéfice mais toutes ont retrouvé une efficacité modeste sur un nombre limité de critères de jugement et ce avec un risque accru de survenue d'effets indésirables.³⁵⁻³⁸

Récemment, deux revues systématiques de la *Cochrane Library*, publiées respectivement en 2008³⁹ et 2010,⁴⁰ concluent que les corticostéroïdes prescrits à la phase aiguë du zona étaient inefficaces dans la prévention des NPZ à six mois. Ces deux méta-analyses ont considéré cinq essais randomisés, contrôlés contre placebo, les corticostéroïdes étant administrés par voie orale, intramusculaire ou parentérale dans les sept jours suivant l'apparition des premières vésicules. Si un bénéfice antalgique sur les NA était par contre observé et le risque de survenue d'effets indésirables ne semblait pas majoré, les 787 sujets étudiés étaient des adultes de tous âges. Ainsi, de façon intéressante, Whitley et coll. ont étudié l'efficacité des corticostéroïdes en association à l'ACV chez 201 sujets immunocompétents

≥ 50 ans.³⁵ Si, dans cet essai randomisé contre placebo, un bénéfice certain était associé à la prescription de corticostéroïdes, il est important de noter que les sujets présentant une contre-indication à l'utilisation des corticostéroïdes avaient tous été préalablement exclus et que de nombreux effets indésirables graves durant l'étude ont été rapportés.¹³ Finalement, les corticostéroïdes ne doivent pas être utilisés en routine et sont à réserver aux formes ophtalmiques graves du zona et notamment à celles compliquées d'une nécrose rétinienne. La corticothérapie par voie intraveineuse est alors fortement recommandée en raison de l'engagement du pronostic visuel.^{1,41} Certains suggèrent cependant que les corticoïdes pourraient être une thérapie complémentaire utile chez des patients présentant une NA non contrôlée par un traitement opiacé bien conduit (voir ci-dessous).²

PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ZOSTÉRIENNES AIGÜES (NA)

Les études randomisées contrôlées évaluant spécifiquement les NA sont peu nombreuses et concernent surtout l'utilisation des agonistes des canaux calciques $\alpha 2\text{-}\delta$ (gabapentine⁴² ou prégabaline⁴³). Elles témoignent d'une réduction de 50% de l'intensité des NA comparativement à un placebo. Cependant, ces molécules ne sont considérées qu'en seconde ligne. En effet, d'une façon générale, le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité des douleurs d'une part, car les NA sont des douleurs par excès de nociception, et d'autre part parce que l'intensité est considérée comme prédictive du risque de survenue des NPZ. Cela incite à une prise en charge la plus immédiate et rapidement efficace.^{16,19} Dans la population âgée, les comorbidités du patient entrent également en ligne de compte.¹³

Les douleurs légères à modérées peuvent être contrôlées par l'utilisation de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) seuls ou en association avec des

Tableau 2. Schéma de prise en charge pharmacologique des névralgies aiguës (NA)

* Evaluation par échelle visuelle analogique: 0 = pas de douleur; 10 = pire douleur imaginable.

Tableau 2. Schéma de prise en charge pharmacologique des névralgies aiguës (NA)	
Etape 1 <ul style="list-style-type: none">• Evaluer l'intensité des NA• Identifier les comorbidités significatives (cardiovasculaires, rénale, hépatique, dépressive, troubles de la marche, etc.)<ol style="list-style-type: none">a. qui pourraient être soulagées ou exacerbées par la prescription de médicaments antalgiquesb. qui pourraient être aggravées ou réactivées par les NAc. pour lesquelles une adaptation de dose ou une surveillance particulière serait nécessaire• Expliquer le diagnostic et le projet de traitement au patient• Etablir avec le patient un objectif thérapeutique raisonnable	<ul style="list-style-type: none">• En cas d'épisodes d'exacerbations des douleurs, les antalgiques de courte durée d'action doivent être proposés à la demande
Etape 2 <ul style="list-style-type: none">• Instaurer un traitement pharmacologique, dans les 72 premières heures suivant le début de l'éruption, combinant un antiviral et un antalgique de première ligne:<ol style="list-style-type: none">a. en cas de NA légères à modérées, avec du paracétamol seul ou en association avec un agoniste opioïde faible (tramadol par exemple)b. en cas de NA modérées à sévères, avec un agoniste opioïde fort• Initier le traitement avec des médicaments de courte durée d'action, à une dose équivalente à 2,5 mg de morphine, quatre fois par jour• Une fois la dose efficace déterminée, substituer par un médicament de durée d'action prolongée	Etape 3 <ul style="list-style-type: none">• Réévaluer régulièrement l'intensité des NA et leur retentissement sur la qualité de vie• Si les NA sont significativement améliorées ($\leq 3/10^*$) et les effets secondaires acceptables, continuer le traitement• Si les NA sont partiellement améliorées ($\geq 4/10^*$ ou $< 30\%$ de réduction), à la dose maximale recommandée, et ce particulièrement durant la phase subaiguë, l'association à un médicament de seconde ligne doit être considérée:<ol style="list-style-type: none">a. un agoniste des canaux calciques $\alpha 2\text{-}\delta$: soit gabapentine ou prégabalineb. un antidépresseur: soit duloxetine ou venlafaxine
	Etape 4 <ul style="list-style-type: none">• En cas d'échec d'un traitement de première ligne seul ou en association avec un traitement de seconde ligne:<ol style="list-style-type: none">a. adresser le patient à un spécialiste ou à un centre spécialisé contre la douleurb. évaluer la possibilité de réaliser un bloc nerveux ou une injection épidurale d'analgésiques



Tableau 3. Précautions d'emploi des traitements pharmacologiques de première intention et des agonistes opioïdes forts chez les personnes âgées dans la prise en charge des névralgies associées au zona

Classes médicamenteuses	Adaptation de la dose totale			Substrat des CYP450 ^a	Balance bénéfiques/risques ^b	Principaux effets indésirables	Précautions d'emploi	Autres bénéfices	Coûts ^d
	initiale	titration	maximale						
Anti-dépresseurs									
Duloxétine	15 mg/jour	15 mg/semaine	30 mg/12 heures	1A2, 2D6 ⁽⁻⁾	++	Nausées, tachycardie, hypertension	Hépatopathie, insuffisance rénale, ^c alcoolisme, association avec tramadol, syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal	Amélioration des symptômes dépressifs	++
Venlafaxine	37,5 mg/jour	37,5 mg/semaine	75 mg/12 heures	2D6, ^{(-)*} 3A4/5	+	Nausées, tachycardie, hypertension			+ / + +
Agonistes des canaux calciques α_2-δ									
Gabapentine	100 mg/8 heures	100 mg/8 heures tous les 1-7 jours	1200 mg/8 heures	-	++	Sédation, vertiges, œdèmes périphériques	Insuffisance rénale ^c	Amélioration des troubles du sommeil, Pas d'interaction médicamenteuse reconnue	+ / + +
Prégabaline	50 mg/8-12 heures	50 mg/8-12 heures tous les 3-7 jours	200-600 mg/8-12 heures	-	++	Idem et tachycardie		Idem, anxiolytique	++
Lidocaïne topique									
Lidocaïne patch 5%	3/jour maximum durant 12 heures	Pas nécessaire	3/jour, maximum durant 12-18 heures	-	++	Erythème localisé, rash	Aucune	Pas d'effet systémique	++
Agonistes opioïdes^f									
Tramadol	25 mg/6 heures	50-100 mg tous les 3-7 jours	50 mg/6 heures	2B6, 3A4/5, 2D6 [*]	+	Nausées/vomissements, constipation, somnolence, vertiges, épilepsie	Insuffisance rénale ^c toxicomanie, ^h risque de suicide, conduite de véhicule à l'initiation du traitement, épilepsie, utilisation concomitante avec ISRS, ISRSN	Vitesse de l'effet antalgique	+ / + +
Oxycodone	1 mg/4-6 heures	Titration lente et prudente	Pas de dose maximale	2D6 [*] , 3A4	+	Nausées/vomissements, constipation, somnolence, vertiges	Insuffisance rénale, ^c toxicomanie ^h	Idem	+ / + +
Buprénorphine	0,1 mg/8 heures	Idem	Dose plafond ^g de 4 mg/24 heures	3A4/5	+	Idem	Toxicomanie ^h	Idem	+ / + +
Morphine	2,5 mg/4 heures	Idem	Pas de dose maximale	-	+	Idem	Insuffisance rénale ^c	Idem	+ / + +
Hydro-morphone	0,5 mg/4 heures	Idem	Pas de dose maximale	-	+	Idem	Toxicomanie ^h	Idem	

ISRS: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; ISRSN: inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

^a Principaux cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme sont présentés avec: (-) ou (+) selon effet inhibiteur ou inducteur, gras si voie métabolique principale et * si conduit a un métabolite actif.

^b Balance bénéfiques/risques (effet antalgique/effet(s) indésirable(s), avec «+ +» pour la balance la plus favorable.

^c Nécessiter d'ajustement de la dose à la fonction rénale selon la formule d'estimation de la clairance de la créatinine de Cockcroft et Gault (voir [tableau 2](#)).

^d Coûts estimés sur la base de la disponibilité et du coût d'un générique, «+ +» traduisant le médicament le plus onéreux.

^e Absence de donnée de pharmacologie clinique et de sécurité compte tenu de la commercialisation récente.

^f En première intention uniquement dans certaines circonstances (voir texte et [tableau 1](#)).

^g Dose plafond en cours de reconsidération.

^h Etre prudent si dépendance aux benzodiazépines connue par exemple, troubles de la personnalité.



agonistes opioïdes faibles ou le tramadol.^{2,19} Chez des sujets fragiles, multimorbides, des précautions doivent cependant être prises dans la prescription des AINS car leur utilisation est associée à de nombreux effets indésirables gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux.⁴⁴

En cas de douleurs modérées à sévères, les opiacés sont alors recommandés.^{2,19} Ils peuvent par contre être difficiles à initier chez les sujets polymédiqués en raison des risques d'interaction. Toutefois, ils sont tous efficaces et peuvent être proposés seuls ou en association avec le paracétamol avec un monitoring soigneux des effets secondaires potentiels. Comme cela est décrit dans le **tableau 2**, dès l'obtention du dosage efficace, les opiacés de courte durée doivent être substitués par une forme à action prolongée.²

En cas de non ou de contrôle insuffisant avec un traitement opiacé bien conduit, un agoniste des canaux calciques α_2 - δ ,^{42,43} un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur spécifique de la recapture de la noradrénaline (ISRN-duloxétine, venlafaxine) peut être tenté en association,^{2,13,19} bien qu'aucune étude n'ait démontré leur efficacité dans cette indication ni dans la prévention des NPZ. Dans le **tableau 3** sont résumées les précautions d'emploi des principaux traitements pharmacologiques à visée antalgique recommandés dans la population âgée.

PRISE EN CHARGE DES DOULEURS POST-ZOSTÉRIENNES (DPZ)

Une revue systématique récente s'est principalement attachée à étudier les approches pharmacologiques du traitement des NPZ.⁴⁵ Elle conclut que huit médicaments (*amitriptyline*, *nortriptyline*, *gabapentine*, *prégabaline*, *divalproate de sodium*, *tramadol*, *morphine* et *capsaïcine*) ont démontré leur efficacité. L'efficacité antalgique sur l'intensité des NPZ

était par contre très variable selon la molécule (14% pour le tramadol à 42% pour l'amitriptyline). Plus encore, les évidences apportées par les douze essais considérés étaient faibles car la plupart des études considéraient des effectifs < 200 sujets et la qualité des données de sécurité et de tolérance était aléatoire. Aucune alternative de choix n'a finalement pu être identifiée par les auteurs.

Les recommandations habituellement formulées sont généralement établies à partir des résultats d'études réalisées chez des patients avec des douleurs neurogènes induites par le zona, une polyneuropathie (PNP) diabétique ou des douleurs neurogènes d'autres origines (névralgie du trijumeau, douleurs centrales ou autres).^{13,46} Si l'extrapolation des résultats observés d'une neuropathie à l'autre peut être longuement discutée, il est largement accepté que l'efficacité d'une molécule pour une indication est généralement efficace dans les autres.⁴⁷

A partir des données disponibles dans la littérature concernant les principales classes médicamenteuses recommandées mais surtout certaines spécificités liées à la population âgée, un schéma de prises en charge clinique et pharmacologique des NPZ est proposé dans le **tableau 4**. Cette approche prend notamment en considération, hormis l'intensité des NPZ, la présence de troubles cognitifs, de troubles du comportement et toute la dimension psychologique du patient âgé.¹³ Dans le **tableau 3** sont résumées les précautions d'emploi des principales molécules à visée antalgique recommandées. Certaines molécules pourront être privilégiées en raison d'effets bénéfiques autres que sur les symptômes douloureux (par exemple: les agonistes des canaux calciques α_2 - δ et/ou la duloxétine pour traiter les troubles du sommeil associés).^{13,18,48}

Antidépresseurs

En dépit de l'efficacité démontrée des antidépresseurs tricycliques (TCA)^{17,20,46,49} – qui ont démontré leur efficacité

Tableau 4. Schéma de prise en charge pharmacologique des névralgies post-zostériennes (NPZ)

* Evaluation par échelle visuelle analogique: 0 = pas de douleur; 10 = pire douleur imaginable.

Etape 1 <ul style="list-style-type: none">• Evaluer l'intensité des NPZ• Identifier les comorbidités significatives (cardiovasculaires, rénale, hépatique, dépressive, troubles de la marche, etc.):<ol style="list-style-type: none">a. qui pourraient être soulagées ou exacerbées par la prescription de médicaments antalgiquesb. qui pourraient être aggravées ou réactivées par les NPZc. pour lesquelles une adaptation de dose ou une surveillance particulière serait nécessaire• Expliquer le diagnostic et le projet de traitement au patient• Etablir avec le patient un objectif thérapeutique raisonnable	<ol style="list-style-type: none">a. proposer du <i>tramadol</i>, seul ou en association avec une médication de première intentionb. Une prise en charge <i>pharmacologique</i> complémentaire peut également être proposée
Etape 2 <ul style="list-style-type: none">• Initier un traitement pharmacologique avec un <i>antalgique</i> de première intention:<ol style="list-style-type: none">a. un <i>antidépresseur</i>: soit duloxétine ou venlafaxineb. un <i>agoniste des canaux calciques α_2-δ</i>: soit gabapentine ou prégabalinec. pour les patients avec des NPZ localisées, proposer de la <i>lidocaïne</i> en <i>topique</i>, seule ou en association avec un antalgique de première intention• En cas d'exacerbation des NPZ, ou de la nécessité d'une longue période de titration avec un antalgique de première intention:<ol style="list-style-type: none">a. proposer un <i>agoniste opioïde</i>, seul ou en association avec une médication de première intention	Etape 3 <ul style="list-style-type: none">• Réévaluer régulièrement l'intensité des NPZ et leur retentissement sur la qualité de vie• Si les NPZ sont significativement améliorées ($\leq 3/10^*$) et des effets secondaires acceptables, continuer le traitement• Si les NPZ sont partiellement améliorées ($\geq 4/10^*$ ou < 30% de réduction), à la dose maximale recommandée (voir tableaux 1 et 3), l'association à un autre médicament de première ligne doit être considérée• Non ou trop partiellement améliorées (< 30% de réduction), à la dose maximale recommandée (voir tableaux 1 et 3), remplacer par une autre molécule de première intention
	Etape 4 <ul style="list-style-type: none">• En cas d'échec d'un traitement de première ligne seul ou en association avec un traitement de seconde ligne:<ol style="list-style-type: none">a. adresser le patient à un spécialiste ou à un centre spécialisé contre la douleurb. évaluer la possibilité de réaliser un bloc nerveux ou une injection épidurale d'analgésiques



dans la prise en charge spécifique des NPZ^{49,50} et leur nette supériorité aux ISRS dans cette indication^{51,52} – ces molécules ne sont pas recommandées dans la population âgée.¹⁸ Leurs effets potentiels cardiaques et anticholinergiques rendent en effet la prescription des TCA délicate et mal appropriée.^{49,52-55}

Dans la prise en charge des douleurs neurogènes non herpétiques, les ISRS et la miansérine semblent n'apporter qu'un bénéfice restreint, voire n'avoir aucune efficacité.^{46,56} Les ISRN (duloxétine et venlafaxine) n'ont pas été spécifiquement étudiés dans les NPZ.⁴⁶ Trois essais cliniques ont rapporté l'efficacité de la venlafaxine.^{46,49,57} L'intérêt de la duloxétine est établi par trois études randomisées chez des sujets diabétiques,^{58,59} et une étude de non-infériorité en comparaison avec la gabapentine et la prégabaline.^{60,61} Cependant, la fréquence des effets indésirables (nausées, somnolence, sécheresse buccale, diarrhées, constipation et vertiges) conduisait à 15-20% d'arrêts de travail.⁶²⁻⁶⁴ Finalement, une méta-analyse récente de la *Cochrane Library* conclut à l'efficacité des antidépresseurs pour le traitement des douleurs neurogènes et apporte la confirmation de l'efficacité de la venlafaxine.⁴⁹ Les preuves concernant l'utilisation des ISRS sont encore limitées, bien qu'ils soient généralement bien mieux tolérés que les ISRN.

Antiépileptiques

La carbamazépine et la phénytoïne ont été les premiers antiépileptiques testés, apportant des résultats souvent discordants.⁴⁶ D'autres l'ont été par la suite (acide valproïque, divalproate de sodium, clonazépam, lorazépam, lamotrigine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, zonisamide).¹³ D'une façon générale, si les petites études suggéraient une certaine efficacité, les grands essais contrôlés montraient plutôt aucun bénéfice ou un bénéfice limité.^{45,46,65} En dépit de leur fréquente prescription, ces molécules n'ont jamais démontré leur efficacité dans la prise en charge spécifique des NPZ et certaines ont par ailleurs une utilisation limitée chez la population âgée.^{45,55} La carbamazépine, par exemple, étant un puissant inducteur des cytochromes P450 (1A2, 2C6, 3A4 et 3A5), doit donc être prescrite avec la plus extrême prudence.¹³ De façon plus récente, les agonistes des canaux calciques α_2 - δ , dont le profil pharmacologique est plus adapté, ont largement fait preuve de leur efficacité sur les douleurs neurogènes⁶⁶⁻⁶⁸ et les NPZ;^{50,69} l'efficacité de la gabapentine étant comparable à celle des TCA.^{70,71}

Opiacés

La morphine, l'oxycodone et la buprénorphine ont une efficacité démontrée contre les NPZ^{46,50,72} comparable, voire légèrement supérieure à celle des TCA.⁷³ Ces molécules sont généralement recommandées en seconde intention.⁴⁶ Le tramadol n'a par contre jamais démontré son efficacité dans cette indication.⁴⁵

Autres traitements

Les antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA-mémantine, dextrométorphan),^{74,75} les inhibiteurs sélectifs de la Cox2 (anti-Cox2),² les topiques AINS,⁷⁶ l'acupuncture⁷⁷ et autres techniques alternatives⁷⁸ ont été testés

sans jamais montrer d'efficacité. En cas de NPZ réfractaires, une neurostimulation transcutanée ou des injections intrathécales de corticostéroïdes et/ou de lidocaïne peuvent être proposées.^{2,18,50,79} Appliquée sur la peau en dehors des zones d'allodynie, la neurostimulation permet parfois de masquer les dysesthésies. Si les injections intrathécales de corticostéroïdes paraissent bénéfiques, elles sont par contre dangereuses.⁸⁰⁻⁸² La capsaïcine percutanée (en crème 0,075% ou en patch à 8%) est une autre alternative mais l'efficacité à long terme doit encore être étudiée.⁸³ Tout comme l'application de lidocaïne, l'étendue de la surface cutanée à couvrir peut être un facteur limitant. La lidocaïne est cependant une option en première intention chez la personne âgée, notamment lorsque des effets indésirables au niveau neurologique central sont redoutés avec l'utilisation des autres molécules orales.⁸⁴ Une période d'essai de 2-4 semaines est cependant nécessaire pour juger de l'efficacité.⁴⁶

Des injections sous-cutanées de toxine botulinique pourraient diminuer les NPZ selon les résultats d'un essai contrôlé récent.⁸⁵ L'effet analgésique serait dû à une action locale directe de la toxine sur les fibres nociceptives.^{86,87}

Associations

Aucune association d'antalgiques n'a été spécifiquement testée sur NPZ.^{45,46} Trois essais randomisés contrôlés ont démontré l'efficacité de la gabapentine-agonistes opioïdes (morphine, oxycodone) et de la gabapentine-nortriptyline comparativement aux molécules prises isolément chez des sujets avec un PNP diabétique ou des NPZ.^{71,88,89} Une étude de petite taille a soulevé l'intérêt d'une association gabapentine-venlafaxine versus gabapentine et placebo.⁹⁰ De façon intéressante, la gabapentine a été combinée au VCV dès l'apparition des premières lésions vésiculeuses et l'efficacité préventive de cette association sur l'incidence des NPZ a été étudiée.⁹¹ Considérant 133 patients > 50 ans qui présentaient des douleurs sévères à la phase aiguë, la gabapentine-VCV réduisait de 10% l'incidence des NPZ à six mois comparativement au traitement antiviral seul.

CONCLUSION

Les NA et NPZ induisent un fardeau considérable dans la population générale et surtout chez la personne âgée, impactant significativement leur indépendance fonctionnelle et la qualité de vie. En l'absence d'antiviraux plus efficaces et de l'accès en Suisse au vaccin contre le zona dont les bénéfices à moyen et long termes restent encore à démontrer,³² le recours à un traitement antalgique complémentaire est le plus souvent nécessaire. Les NPZ pouvant persister des mois, voire des années, il est important de sélectionner les molécules de choix et la dose à prescrire avec beaucoup de précautions. Les recommandations proposées et les schémas de prise en charge présentés prennent en considération les spécificités du patient âgé et permettent ainsi une prise en charge sécurisée à la fois des NA et des NPZ. ■



Implications pratiques

- > L'éruption du zona, notamment chez la personne âgée, s'accompagne de névralgies aiguës (NA) et/ou se complique de douleurs chroniques, les névralgies post-zostériennes (NPZ)
- > Les NPZ sont la complication la plus fréquente, la plus tardive, éprouvante et invalidante du zona. Les NPZ peuvent perdurer des mois, voire des années après la guérison des lésions cutanées
- > Si le traitement antiviral, administré dans les 72 premières heures de l'éruption, contribue à réduire l'intensité et la durée de l'éruption ainsi que des NA, il ne réduit pas significativement l'incidence des NPZ
- > Cependant, le contrôle des NA et des NPZ nécessite le plus souvent de recourir à un traitement antalgique complémentaire. Le schéma de prise en charge des névralgies post-zostériennes aiguës (NA) s'apparente au traitement des douleurs nociceptives, alors que les douleurs post-zostériennes (NPZ) doivent être prises en charge comme des douleurs neurogènes
- > Chez les patients âgés, souvent polyopathologiques et déjà polymédiqués, la prise en charge antalgique doit alors être prudente et raisonnée, aussi bien en termes de choix de la molécule que de la titration des doses
- > En prévention primaire, une avancée récente a été le développement d'un vaccin pour la prévention du zona et des NPZ
- > Bien qu'encore non disponible en Suisse, la vaccination réduit de 51% la récurrence virale et de 67% l'incidence des NPZ. Elle devrait être proposée dès l'âge de 50 ans

Stratégie de recherche des méta-analyses

Afin d'identifier toutes les méta-analyses et les revues systématiques de la littérature concernant la prise en charge antalgique des douleurs associées au zona, une recherche des articles disponibles a été effectuée dans les bases de données via OVID (PubMed, Medline, Embase) et la *Cochrane Library*. Les méta-analyses publiées entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2011 ont été recherchées en utilisant une combinaison de mots-clés: («herpes zoster» [MeSH Terms] AND «postherpetic neuralgia» [MeSH Terms] OR «acute neuralgia treatment» [MeSH Terms] OR «neuralgia» [MeSH Terms] OR «neuropathic» [MeSH Terms] OR «chronic pain» [All Fields] OR «pain» [All Fields] OR «treatment» [All fields] OR «post herpetic neuralgia treatment» [All Fields] AND («acute neuralgia treatment» [All Fields] AND «Humans» [MeSH Terms] AND (Meta-Analysis [ptyp])). La sélection des publications ainsi identifiées était réalisée par POL sur la base du titre/résumé et de la lecture du texte intégral. Les travaux non publiés en anglais ou en français n'ont pas été considérés.

Adresses

Dr Thomas Schmid
Service de médecine de premier recours
Dr Sophie Pautex
Unité de soins palliatifs communautaires
Département de médecine communautaire,
de premier recours et des urgences
HUG, 1211 Genève 14

Dr Pierre-Olivier Lang
Département de médecine interne, réhabilitation
et gériatrie
Hôpital des Trois-Chêne
Chemin du Pont-Bochet 3
1226 Thônex-Genève
pierre.o.lang@hcuge.ch

Bibliographie

- Lang PO, Belmin J, Michel JP. Zona des sujets âgés. *Press Med* 2009;38:571-83.
- Dworkin RH, Johnson RW, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 1):S1-26.
- Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patient: Management of post-herpetic neuralgia. *Herpes* 2003;10:38-45.
- Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-45.
- Zacks SI, Elliott FA, Langfitt TW. Herpetic neuritis: A light and electron microscopy study. *Neurology* 1964;14:744-50.
- Johnson RW. Zoster-associated pain: What is known, who is at risk and how can it be managed? *Herpes* 2007;14:30-4.
- Bennett GJ. Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol* 1994;35(Suppl.):S38-41.
- Benbernou A, Drolet M, Levin MJ, et al. Association between prodromal pain and the severity of acute herpes zoster and utilization of health care resources. *Eur J Pain* 2011;15:1100-6.
- Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, et al. The burden of herpes zoster: A prospective population based study. *Vaccine* 2006;24:1308-14.
- Lang PO. Le zona: son fardeau et sa prévention. *Ger Psychol Neuropsychol Vieil* 2011;9:391-7.
- Chidiac C, Buxelles J, Daures JP, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis* 2001;33:62-9.
- Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ* 2007;334:1211-5.
- Lang PO, Pautex S, Belmin J, Michel JP. Herpes zoster-related pain in aged individuals: How to manage it safely. *Eur Geriatric Med* 2010;1:273-5.
- Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 2010;149:338-44.
- Kost RG, Strauss SE. Postherpetic neuralgia: Pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;335:32-42.
- Lang PO, Hasso Y, Michel JP. Stop shingles in its tracks. *J Fam Pract* 2009;58:531-4.
- Argoff CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med* 2011;123:134-42.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
- Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management. *Am Fam Physician* 2011;83:1432-7.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
- Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003;326:748-50.
- Kempf W, Meylan P, Gerber S, et al. Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections. *Swiss Med Wkly* 2007;137:239-51.
- Oster G, Harding G, Dukas E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: Results from a population-based survey. *J Pain* 2005;6:356-63.
- Plaghki L, Adriaensen H, Morlion B, Lossignol D, Devulder J. Systematic overview of the pharmacological management of postherpetic neuralgia. An evaluation of the clinical value of critically selected drug treatments based on efficacy and safety outcomes from randomized controlled studies. *Dermatology* 2004;208:206-16.
- Schmader K. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007;23:615-32.
- Tyring SK. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(Suppl.):S136-42.
- Renaud S, Besson M, Cedraschi C, et al. Douleurs neuropathiques chroniques: recommandations du groupe de travail (Special Interest Group, SIG) de la Société Suisse pour l'Etude de la Douleur (SSED). *Forum Med Suisse* 2011;11(Suppl. 57):3-20.
- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:909-12.
- Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22:341-7.



- 30 Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-53.
- 31 Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: Effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123:89-96.
- 32 * Lang PO, Michel JP. Herpes zoster vaccine: What are the potential benefits for the ageing and older adults? *Eur Geriatr Med* 2011;2:134-9.
- 33 Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-6.
- 34 * Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006866.
- 35 Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:376-83.
- 36 Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.
- 37 Esmann V, Geil JP, Kroon S, et al. Prednisolone does not prevent post-herpetic neuralgia. *Lancet* 1987;2:126-9.
- 38 Benoldi D, Mirizzi S, Zucchi A, Allegra F. Prevention of post-herpetic neuralgia. Evaluation of treatment with oral prednisone, oral acyclovir, and radiotherapy. *Int J Dermatol* 1991;30:288-90.
- 39 * He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD005582.
- 40 Chen N, Yang M, He L, et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD005582.
- 41 Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:756-62.
- 42 Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2005;65:444-7.
- 43 Jensen-Dahm C, Rowbotham MC, Reda H, Petersen KL. Effect of a single dose of pregabalin on herpes zoster pain. *Trials* 2011;12:55.
- 44 AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(Suppl.):S205-S24.
- 45 ** Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother* 2011;45:1483-90.
- 46 * Attal N, Cruccu G, Baron R, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88.
- 47 Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005;113:251-4.
- 48 Attal N. Drug treatment for neuropathic pain. *Presse Med* 2008;37:346-53.
- 49 Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005454.
- 50 Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *Plos medicine* 2005;2:e164.
- 51 Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: Double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005;6:741-6.
- 52 Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005454.
- 53 O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med* 2010;1:45-51.
- 54 Berger A, Dukes EM, Edelsberg J, Stacey BR, Oster G. Use of tricyclic antidepressants in older patients with painful neuropathies. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;62:757-64.
- 55 Hilleret H, Falconnet C, Le Saint L, et al. Prescribing psychotropic drugs to patients aged 80 and over. *Rev Med Suisse* 2008;4:2405-8.
- 56 Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139:275-83.
- 57 Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:241-5.
- 58 Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29(Suppl.):2536-46.
- 59 Bellingham GA, Peng PW. Duloxetine: A review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:294-303.
- 60 Mittal M, Pasnoor M, Mummaneni RB, et al. Retrospective chart review of duloxetine and pregabalin in the treatment of painful neuropathy. *Int J Neurosci* 2011;129:521-7.
- 61 Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine versus pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009;9:6.
- 62 Hall JA, Wang F, Oakes TM, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the acute management of diabetic peripheral neuropathic pain: Analysis of pooled data from three placebo-controlled clinical trials. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:525-37.
- 63 Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, et al. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23:175-84.
- 64 Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: Systematic review of randomized trials. *BMC Neurology* 2008;8:29.
- 65 Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: Rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(Suppl. A):61-8.
- 66 Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD007938.
- 67 Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007076.
- 68 Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005452.
- 69 Irving G, Jensen M, Cramer M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2009;25:185-92.
- 70 Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: Discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2009;24:178-88.
- 71 Gildron I, Baley JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentine, alone and in combination for neuropathic pain: A double-blind randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-61.
- 72 Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-94.
- 73 Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-21.
- 74 Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-8.
- 75 Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-61.
- 76 De Benedittis G, Lorenzetti A. Topical aspirin/diethyl ether mixture versus indomethacin and diclofenac/diethyl ether mixtures for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: A double-blind crossover placebo-controlled study. *Pain* 1996;65:45-51.
- 77 Lewith GT, Field J, Machin D. Acupuncture compared with placebo in post-herpetic pain. *Pain* 1983;17:361-8.
- 78 Cao H, Zhu C, Liu J. Wet cupping therapy for treatment of herpes zoster: A systematic review of randomized controlled trials. *Altern Ther Health Med* 2010;16:48-54.
- 79 Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000;343:1514-9.
- 80 Nelson DA. Dangers from methylprednisolone acetate therapy by intraspinal injection. *Arch Neurol* 1988;45:804-6.
- 81 Nelson DA, Landau WM. Intrathecal methylprednisolone for postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2001;344:1019.
- 82 Nelson DA, Landau WM. Intraspinal steroids: History, efficacy, accidentality, and controversy with review of United States Food and Drug Administration reports. *J Neuro Neurosurg Psychiatr* 2001;70:433-43.
- 83 Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007393.
- 84 Binder A, Bruxelles J, Rogers P, et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. *Clin Drug Investig* 2009;29:393-408.
- 85 Xiao L, Mackey S, Hui H, et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2010;11:1827-33.
- 86 Klein AW. The therapeutic potential of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2004;30:452-5.
- 87 Paster Z, Morris CM. Treatment of the localized pain of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med* 2010;122:91-107.
- 88 Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effect of existing gabapentine therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-13.
- 89 Gildron I, Baley JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentine or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
- 90 Eardley W, Toth C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *J Pain Res* 2010;3:33-49.
- 91 Lapolla W, Digiorgio C, Haitz K, et al. Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valaciclovir in patients with acute herpes zoster: Open-label study. *Arch Dermatol* 2011;147:901-7.

* à lire

** à lire absolument