

# La prise en charge des douleurs neurogènes

Juin 2010

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de septembre 2009, ainsi que toutes les informations provenant de la mise à jour de juin 2010.

## Messages-clés

Dans la **neuropathie diabétique douloureuse**, les antidépresseurs tricycliques constituent le groupe le mieux documenté. On peut envisager la gabapentine ou la duloxétine en cas d'intolérance ou de contre-indications. Il n'y a pas d'études comparatives directes entre les 3 groupes de médicaments dans cette indication. Aucun médicament n'a un effet prouvé sur l'enrayement de la neuropathie.

Les antiviraux ont un effet limité chez les personnes âgées de plus de 60 ans dans la **prévention de la névralgie post-herpétique**; les autres médicaments ne sont pas suffisamment étayés. Dans le **traitement de la névralgie post-herpétique**, les antidépresseurs tricycliques sont les mieux étudiés. On peut envisager la gabapentine ou la prégabaline en cas d'intolérance ou de contre-indications. Il n'y a pas d'études comparatives directes entre les 3 groupes de médicaments dans cette indication. La place exacte de la capsaïcine à usage local ou de la lidocaïne n'est pas claire.

La **névralgie trigéminal**e répond le mieux à la carbamazépine. Aucun autre médicament n'a été suffisamment étudié dans cette indication.

*Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web [www.cbip.be](http://www.cbip.be)*

## Table des matières

---

Messages essentiels	
Résumé et conclusions.....	3
1. Neuropathie diabétique douloureuse.....	5
1.1. Définition et épidémiologie.....	5
1.2. Evolution naturelle – objectifs du traitement.....	5
1.3. Critères d'évaluation pertinents.....	5
1.4. Traitement de la neuropathie diabétique douloureuse.....	6
1.4.1. Prise en charge non médicamenteuse.....	6
1.4.2. Contrôle glycémique intensif.....	6
1.4.3. Prise en charge médicamenteuse.....	7
◆ Efficacité par rapport au placebo.....	7
◆ Etudes comparatives.....	16
◆ Traitement par association.....	18
2. Névralgie post-herpétique.....	20
2.1. Définition et épidémiologie.....	20
2.2. Evolution naturelle – objectifs du traitement.....	20
2.3. Critères d'évaluation pertinents.....	20
2.4. Prise en charge de la névralgie post-herpétique.....	21
2.4.1. Prévention de la névralgie post-herpétique.....	21
◆ Efficacité par rapport au placebo.....	21
◆ Etudes comparatives.....	23
2.4.2. Traitement de la névralgie post-herpétique.....	25
◆ Efficacité par rapport au placebo.....	26
◆ Etudes comparatives.....	31
◆ Traitement par association.....	32
3. Névralgie du trijumeau.....	34
3.1. Définition et épidémiologie.....	34
3.2. Evolution naturelle – objectifs du traitement.....	34
3.3. Critères d'évaluation pertinents.....	34
3.4. Traitement de la névralgie du trijumeau.....	35
3.4.1. Prise en charge non médicamenteuse.....	35
3.4.2. Prise en charge médicamenteuse.....	35
◆ Efficacité par rapport au placebo.....	35
◆ Etudes comparatives.....	37
◆ Traitement par association.....	38
3.4.3. Interventions après l'échec d'un traitement médicamenteux.....	39
4. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes.....	40
5. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans le traitement des douleurs neurogènes.....	45
Références.....	47

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

### Neuropathie diabétique douloureuse

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

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

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

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

### Névralgie post-herpétique

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

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

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

## **Névralgie trigéminal**

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

# 1. Neuropathie diabétique douloureuse

## 1.1. Définition et épidémiologie

La polyneuropathie est une complication fréquente et bien connue du diabète. La polyneuropathie diabétique est généralement symétrique et distale (dans 90% des cas) et sensitivo-motrice (dans 70% des cas), la composante sensitive étant prédominante. Ces troubles sensitifs varient, allant de la simple présence de paresthésies (picotements, sensations d'engourdissement, impression de marcher sur du coton) à de véritables symptômes de douleur comportant des douleurs musculaires diffuses, de l'hyperalgésie cutanée et des douleurs sévères déchirantes ou lancinantes<sup>1</sup>.

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

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

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

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

## 1.2. Evolution naturelle – Objectifs du traitement

L'évolution naturelle de la neuropathie diabétique douloureuse n'est décrite nulle part de manière explicite<sup>1</sup>. On a observé des cas d'amélioration ou de résolution spontanée, en témoigne également la réponse importante au placebo dans plusieurs études. Dans d'autres cas, l'affection reste stable pendant tout un temps ou s'aggrave après un certain temps. On ne dispose cependant pas de données épidémiologiques à ce sujet.

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

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

## 1.3. Critères d'évaluation pertinents

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

Un symptôme subjectif tel que la douleur se mesure de préférence à l'aide d'échelles de douleur et de questionnaires sur la douleur. L'échelle visuelle analogue (VAS) et le *McGill Pain Questionnaire* sont fréquemment utilisés. Sur l'échelle VAS, le patient indique le degré de sa douleur sur une échelle linéaire de 0 (pas de douleur) à 10 (la pire douleur concevable). Le *McGill Pain Questionnaire* est une échelle de douleur verbale qui propose diverses séries de mots parmi lesquelles le patient doit choisir l'adjectif qui qualifie le mieux sa douleur. La liste permet d'évaluer aussi bien la dimension sensorielle que la dimension affective et évaluative de la douleur. A partir des adjectifs sélectionnés, on peut calculer un score (de 0 à 78). Les effets sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie peuvent aussi être pris en compte dans l'évaluation du traitement. Dans la plupart des études, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement se fait après 8 semaines de traitement<sup>3</sup>. On recommande en général de poursuivre un traitement pendant au moins 8 semaines avant d'en évaluer l'efficacité.

## 1.4. Traitement de la neuropathie diabétique douloureuse

### 1.4.1. Prise en charge non médicamenteuse

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

#### *Stimulation Nerveuse Electrique Transcutanée (TENS)*

Il n'y a pas assez de données concernant l'efficacité de la TENS dans le traitement de la neuropathie diabétique. Dans une seule étude de petite taille en simple aveugle et randomisée (n = 31), la TENS s'avérait plus efficace que le traitement placebo après 4 semaines. Dans le groupe traité par la TENS, les troubles s'étaient améliorés chez 83% des participants; dans le groupe placebo chez seulement 38% des participants<sup>3</sup>.

### 1.4.2. Contrôle glycémique intensif

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

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

- a. L'étude DCCT a comparé auprès de 1.441 diabétiques de type 1 l'efficacité d'un traitement intensif à l'insuline (schéma d'insuline de 3 injections ou plus par jour en fonction des valeurs glycémiques) avec un traitement conventionnel à l'insuline (une ou deux injections par jour sans contrôle systématique de la glycémie) dans la prévention de la neuropathie diabétique. Après en moyenne 6,5 ans de traitement, la prévalence de neuropathie diabétique dans une cohorte ne présentant pas de rétinopathie ou de néphropathie à l'entrée de l'étude était de 3% dans le groupe traité intensivement, contre 10% dans le groupe traité conventionnellement (p = 0,006); dans une cohorte présentant déjà une faible rétinopathie ou néphropathie à l'entrée de l'étude, la prévalence s'élevait à 7% dans le groupe traité intensivement et à 16% dans le groupe traité conventionnellement (p < 0,001). On en déduisait des NNT de respectivement 12 et 11 pour prévenir 1 cas de polyneuropathie diabétique<sup>2,3</sup>.  
Dans une étude de suivi (EDIC) ayant suivi 93% des patients pendant 8 ans après la fin de l'étude de départ, la prévalence de la neuropathie restait significativement plus faible dans le groupe traité intensivement (p < 0,0001) malgré un contrôle glycémique comparable durant cette période<sup>2</sup>.
- b. L'étude UKPDS-33 a étudié auprès de 3.867 diabétiques de type 2 l'efficacité d'un contrôle glycémique intensif dans le traitement du diabète de type 2. On a choisi comme critères d'évaluation intermédiaires pour la polyneuropathie l'absence de réflexes du genou ou l'aréflexie achilléenne et des valeurs biothésiométriques divergentes. Il faut attendre 15 ans de suivi avant d'observer une différence significative entre les deux groupes; après 12 ans de suivi, les différences n'étaient pas encore significatives<sup>3</sup>.
- c. Dans l'étude STENO-2 même (n = 130), ayant comparé la prise en charge du diabète de type 2 selon un schéma très strict avec un traitement conventionnel, on n'a pas observé de différence dans la prévalence de la neuropathie diabétique; la durée de l'étude était trop courte pour cela (7,8 ans). Durant le suivi de cette étude, 5,5 ans après la fin de l'étude de départ, on n'observe pas de différence dans la progression de la neuropathie périphérique entre le groupe ayant été traité de manière intensive dans l'étude et le groupe témoin ayant reçu un traitement conventionnel (RR pour la progression de la polyneuropathie: 0,97; IC à 95%: 0,62-1,51)<sup>11,12</sup>.  
Dans l'étude *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) (n = 1791), on n'observe pas non plus de différence dans l'incidence de la neuropathie entre le traitement intensif selon des objectifs strictement prédéterminés et un traitement conventionnel (43,5% dans le groupe traité de manière intensive contre 43,8% dans le groupe témoin ayant reçu le traitement standard; p = 0,94)<sup>13</sup>.

### 1.4.3. Prise en charge médicamenteuse de la neuropathie diabétique douloureuse

On constate dans la plupart des études une importante réponse placebo. Le traitement placebo aurait quelque effet chez environ 45% des patients, et diminuerait l'intensité de la douleur de 25% en moyenne<sup>14</sup>.

#### ◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

#### **Analgésiques classiques**

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

#### **Antidépresseurs**

##### *Antidépresseurs tricycliques*

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

Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques les plus souvent cités sont les effets anticholinergiques (e.a. sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, rétention urinaire) et l'hypotension orthostatique. Ces effets sont dose-dépendants<sup>1</sup>.

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

- a. Cette revue Cochrane incluait 9 études ayant étudié l'efficacité d'antidépresseurs tricycliques spécifiquement dans la neuropathie diabétique. Les molécules testées étaient l'amitriptyline, l'imipramine, la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline. Toutes les études ont démontré une efficacité significativement plus élevée que celle du placebo, à l'exception d'une des deux études ayant examiné la désipramine. Cinq études ont pu servir pour une méta-analyse dont on a déduit un risque relatif pour une réduction modérée de la douleur de 12,4 (IC à 95%: 5,3-29) et un NNT pour une réduction modérée de la douleur de 1,3 (IC à 95%: 1,2-1,5)<sup>17</sup>.
- b. Cette revue a seulement identifié 3 études qui ont testé des antidépresseurs tricycliques spécifiquement dans le traitement de la neuropathie diabétique. Ces études ont toutes été traitées dans la revue Cochrane ci-dessus, mais l'une d'entre elles n'a pas été reprise dans la méta-analyse. La méta-analyse des 3 études de cette revue en déduit un OR de 22,24 pour 50% de réduction de la douleur (IC à 95%: 5,83-84,75)<sup>7,8</sup>.

##### *Antidépresseurs du deuxième groupe*

Trois études positives randomisées de grande taille ont étudié la *duloxétine* dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. La différence d'intensité de la douleur observée entre la duloxétine et le placebo après 12 semaines de traitement se chiffre à 1 à 1,5 points sur une échelle VAS de 0 à 10<sup>18-19</sup>. La pertinence clinique de cette différence légère mais statistiquement significative est incertaine. Dans une seule de ces 3 études, le nombre de personnes dont la douleur avait diminué de 50% ou plus était significativement plus élevé dans le groupe traité par la duloxétine que dans celui traité par placebo. Une revue systématique récente a calculé, pour la duloxétine dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse, un OR pour une réduction de la douleur de 50% de 2,55 pour la dose de 60 mg et de 2,10 pour la dose de 120 mg<sup>a</sup>. Les résultats d'une revue Cochrane confirment également l'efficacité de la duloxétine dans cette indication<sup>93</sup>. Comparé au placebo, significativement plus de patients voyaient leurs douleurs réduites de 50% ou plus avec la duloxétine; la différence moyenne de la réduction des douleurs avec la duloxétine comparativement au placebo était également significative, mais n'était que d'1 point sur une échelle de 11 points<sup>b</sup>. La pertinence clinique d'une différence aussi minime reste discutable. Il ne semble pas y avoir de différences importantes en termes d'efficacité entre la faible dose (60 mg une fois par jour) et la dose plus élevée (60 mg deux fois par jour), même si dans la plupart des études, la dose plus élevée s'avère légèrement supérieure<sup>15,18</sup>. Le taux d'abandon thérapeutique en raison des effets indésirables était élevé dans ces études: il atteignait presque 20% dans une de ces études, et dans une autre étude, il s'élevait à 12.1% dans le groupe traité par la duloxétine contre 2,6% dans le groupe placebo<sup>20</sup>. Egalement dans la revue Cochrane, les effets indésirables étaient plus fréquents dans les groupes traités par la duloxétine et ceux-ci étaient dose-dépendants<sup>93</sup>. Le taux d'abandon était significativement plus élevé parmi les patients traités par la duloxétine, en raison des effets indésirables, comparé au placebo<sup>b</sup>.

La revue Cochrane sur les antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques ne traite d'aucune étude avec la *venlafaxine* utilisée spécifiquement chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique douloureuse<sup>17</sup>. Une autre revue systématique de la littérature incluait une étude contrôlée par placebo et randomisée avec de la venlafaxine spécifiquement dans cette indication<sup>20</sup>. La venlafaxine à doses plus élevées (150 à 225 mg/jour) était significativement plus efficace que la venlafaxine à faible dose (75 mg/jour) ou que le placebo. Après six semaines de traitement, on observait une réduction de l'intensité de la douleur de 50% en moyenne avec les doses élevées contre 32% avec la faible dose et 27% avec le placebo. Le NNT pour une réduction de la douleur d'au moins 50% est de 4,5<sup>b</sup>. On n'a pas observé significativement plus d'effets indésirables avec la venlafaxine qu'avec le placebo<sup>21</sup>. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées, de la dyspepsie, de la somnolence et des troubles du sommeil. On met en garde contre des biais de publication possibles<sup>20</sup>.

La *miansérine* ne s'est pas avérée plus efficace que le placebo dans une étude<sup>17</sup>.

La *maprotiline* se révélait significativement plus efficace que le placebo dans une étude de petite taille (n = 33) chez des patients atteints de neuropathies douloureuses d'origines diverses<sup>c</sup>.

- a. On a déduit de 2 études randomisées en double aveugle portant au total sur 805 participants, un OR de 2,55 pour une réduction de la douleur de 50% (IC à 95%: 1,73-3,77) avec la dose de 60 mg et un OR de 2,10 (IC à 95%: 1,03-4,27) avec la dose de 120 mg<sup>7,8</sup>.
- b. Cette revue Cochrane incluait les 3 RCT connues portant sur la duloxétine dans cette indication (n = 1139). Toutes les trois études duraient 12 semaines; des données à long terme font défaut. Pour ce qui est du critère d'évaluation "50% de réduction des douleurs", aussi bien la duloxétine à 60 mg une fois par jour (RR: 1,65; IC à 95% 1,34 à 2,03) que la duloxétine à 60 mg deux fois par jour (RR= 1,66; IC à 95% de 1,35 à 2,04) s'avéraient significativement plus efficaces que le placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux doses de duloxétine. Une faible dose de duloxétine (20 mg) n'était pas significativement plus efficace que le placebo. Pour ce qui est du critère d'évaluation "réduction des douleurs sur une échelle à 11 points", les données étaient tout à fait parallèles: la duloxétine à 60 mg (-1,04 points; IC à 95% de -1,37 à -0,71) et la duloxétine à 120 mg (-1,16 points; IC à 95% de -1,49 à -0,83) étaient significativement plus efficaces que le placebo, mais il n'y avait pas de différence entre les deux doses, tandis que la duloxétine à 20 mg n'était pas significativement plus efficace que le placebo. 16,2% des patients traités par la duloxétine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables; dans le groupe placebo, c'était le cas de seulement 8,7% des participants (RR= 1,93; IC à 95% 1,48 à 2,52)<sup>93</sup>.
- c. 244 patients ont participé à cette étude, répartis sur 3 groupes (venlafaxine à 75 mg versus venlafaxine à 150-225 mg versus placebo). Les critères d'évaluation primaires étaient les scores hebdomadaires obtenus sur une échelle VAS mesurant l'intensité et la réduction de la douleur. La dose plus élevée était significativement plus efficace que le placebo, que ce soit au niveau de l'intensité de la douleur (différence par rapport à la ligne de base: 33,8 mm avec la venlafaxine et 18,7 mm avec le placebo (p < 0,001)) ou au niveau du score de réduction de la douleur (59,9 mm avec la venlafaxine et 43,6 mm avec le placebo (p < 0,001)). A la faible dose, la venlafaxine ne s'avérait pas plus efficace que le placebo. La dose élevée était significativement plus efficace que la faible dose (p = 0,006 pour l'intensité de la douleur). Ces résultats ont également été confirmés au niveau des critères d'évaluation secondaires. Les effets indésirables n'étaient pas significativement plus fréquents avec la venlafaxine qu'avec le placebo, et ils étaient généralement bénins<sup>21</sup>.
- d. 33 participants ont terminé cette étude croisée ayant comparé l'amitriptyline et la maprotiline avec un placebo. La douleur était évaluée à partir d'une échelle VAS. Dans le bras traité par la maprotiline, l'état de 14 participants sur 33 s'était amélioré; contre 8 sur 33 dans le groupe placebo. La revue Cochrane ne mentionne pas de données statistiques; selon la *Nederlandse Richtlijn Neuropathie*, cette différence serait significative<sup>3,17</sup>.

### ISRS

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

- a. Cette revue traite de 3 études portant respectivement sur la fluoxétine (20 et 40 mg/j; n = 27), la paroxétine (40 mg/j; n = 20) et le citalopram (40 mg/j, n = 15). Dans la revue Cochrane, ces études sont décrits comme positives, sans faire mention de données statistiques<sup>17</sup>. Les résultats de ces études sont cependant si peu clairs que différents auteurs de revues les interprètent de manière contradictoire<sup>1,7,22</sup>.

### Antiépileptiques

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

### *Carbamazépine et oxcarbazépine*

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

La directive NICE concernant le diabète de type 2 mentionne deux études avec l'oxcarbazépine dans la neuropathie diabétique douloureuse, dont une ne révèle pas de différence significative par rapport au placebo, contrairement à l'autre<sup>b</sup>. Une autre revue de la littérature affirme qu'il n'y a pas suffisamment de données concernant l'oxcarbazépine<sup>22</sup>.

- a. Il s'agit des études de Rull (1969, n = 30) et de Wilson (1974, n = 40). À propos de l'étude Rull 1969, la revue Cochrane rapporte le nombre de patients qui constataient une amélioration de leur état: il était de 30 à 50% plus élevé avec la carbamazépine (28/30 participants présentaient une amélioration des symptômes) qu'avec le placebo (19/30). On ne mentionne pas d'analyse statistique<sup>24</sup>. Dans la revue de la littérature lors de la révision de la directive de NICE concernant le diabète de type 2, on signale l'absence d'analyse statistique dans cette étude<sup>15</sup>. Une autre revue de la littérature rapporte cependant que ces résultats seraient statistiquement significatifs (ici non plus on ne mentionne pas d'analyse statistique)<sup>10</sup>. Huysman et al. considèrent ces résultats comme non fiables en raison de la courte durée de traitement, la population de petite taille et l'utilisation d'un questionnaire non standardisé<sup>2</sup>. Sur base de cette étude, une autre revue de la littérature a calculé une RAR de 0,30<sup>22</sup>. NICE rapporte également la deuxième étude et précise que cette étude a révélé une réduction de la douleur significativement plus importante avec la carbamazépine ( $p < 0,05$ )<sup>15</sup>. Dans une dernière revue de la littérature, les deux études sont mentionnées, mais on n'en tire aucune conclusion vu la faiblesse méthodologique des deux études<sup>1</sup>.
- b. La plus grande étude avec 347 participants n'a pas trouvé de différence significative entre l'oxcarbazépine (600, 1200 et 1800 mg) et le placebo au niveau de l'intensité de la douleur, mesurée sur une échelle VAS. La deuxième étude de plus petite taille incluant 146 participants, rapportait cependant une réduction de la douleur significativement plus grande avec l'oxcarbazépine par rapport au placebo en ce qui concerne l'intensité de la douleur, mesurée sur une échelle VAS ( $p = 0,0108$ )<sup>15</sup>.

### *Phénytoïne*

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

- a. Dans une étude croisée de courte durée (2 semaines), la phénytoïne à 300 mg s'avérait plus efficace que le placebo dans la réduction de la douleur (les symptômes de 28/38 participants s'étaient améliorés dans le groupe traité par la phénytoïne, contre 10/38 dans le groupe placebo). La signification statistique n'était pas rapportée. Dans une étude de plus longue durée (23 semaines) avec seulement 12 participants, la phénytoïne n'était pas supérieure au placebo dans la répression de la douleur<sup>1,10,23</sup>.

### *Valproate de sodium*

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

### *Gabapentine*

Une revue Cochrane a identifié 4 études contrôlées par placebo avec la gabapentine dans la neuropathie diabétique douloureuse. De la méta-analyse de ces 4 études, on déduit pour une réduction de la douleur de 50% un RR de 2,2 et un NNT de 2,9<sup>a</sup>. Dans une étude ayant comparé la gabapentine, la morphine et l'association de ces deux substances avec un placebo, l'intensité moyenne de la douleur durant une semaine de traitement par la gabapentine aux doses maximales tolérées n'était pas significativement différente de celle avec le placebo<sup>b</sup>.

Une revue systématique d'études sponsorisées par l'industrie portant sur la gabapentine dans des indications off-label (prophylaxie de migraine, troubles bipolaires, douleurs nociceptives, douleurs neurogènes), ne confirme pas seulement l'existence de biais de publication, mais aussi d'un rapport incomplet des résultats ("selective outcome reporting")<sup>94</sup>, même si ce dernier point ne semble pas être tellement le cas des études dans l'indication "douleurs neurogènes". C'est surtout la publication non complète des résultats d'une étude négative relativement grande dans une revue non systématique<sup>29</sup> qui cause problème<sup>d</sup>. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (différence dans le score de la douleur moyen par semaine sur une échelle de 0-10), la gabapentine ne différait pas significativement du placebo, dans aucune des doses testées. Des différences significatives sont toutefois

observées au niveau de quelques critères d'évaluation secondaires<sup>c</sup>. L'étude est reprise dans le rapport d'évaluation de la FDA et ceci peut sans doute expliquer pourquoi la FDA n'a pas enregistré la gabapentine dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse<sup>1,28</sup>. En Europe par contre, la gabapentine est bien enregistrée dans cette indication.

Des investigateurs canadiens ont jugé que suite à cette révélation, la revue Cochrane à ce sujet manquait de crédibilité, et qu'une nouvelle revue systématique avec une méta-analyse de toutes les données, publiées et non publiées, était nécessaire<sup>95</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>e</sup>.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la gabapentine sont la somnolence, des vertiges, de l'ataxie et de l'œdème périphérique<sup>1</sup>. L'utilisation de gabapentine peut provoquer des idées suicidaires, une instabilité émotionnelle, de l'animosité et des « pensées anormales ». Un suivi du patient est recommandé en ce qui concerne les effets indésirables psychiques<sup>30,31</sup>.

- a. Cette revue Cochrane incluait 4 études avec de la gabapentine dans la neuropathie diabétique douloureuse. Dans 3 d'entre elles, la gabapentine était significativement plus efficace que le placebo. Les doses maximales dans ces études allaient de 1200 à 3600 mg. Dans une étude, la gabapentine à la dose de 900 mg était à peine ou pas plus efficace que le placebo. La méta-analyse de ces 4 études (nombre total de participants: n = 297) a calculé, pour une réduction de la douleur de 50%, un RR de 2,2 (IC à 95%: 1,7-3,0) et un NNT de 2,9 (IC à 95%: 2,2-4,3)<sup>25</sup>.
- b. Cette étude croisée à 4 périodes portait sur 57 patients, dont 35 présentaient une neuropathie diabétique. 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 neuropathie diabétique n'ont pas fait l'objet d'une analyse séparée<sup>26,27</sup>.
- c. Cette revue a identifié 9 études, publiées ou non, portant sur la gabapentine dans le traitement des douleurs neurogènes (6 études auprès de patients atteints de polyneuropathie diabétique douloureuse). Huit études ont été complètement (6 études) ou partiellement (2 études) publiées. Pour une des études publiées, le protocole faisait défaut et comme on n'avait pas accès aux documents de recherche internes, cette étude n'a pas pu être incluse dans la revue. Trois études positives (dont 2 auprès de patients atteints de neuropathie diabétique, 1 auprès de patients atteints de plusieurs formes de douleurs neurogènes) ont été publiées dans leur intégralité et avec des critères d'évaluation primaires non modifiés. Une étude positive auprès de patients atteints de polyneuropathie diabétique douloureuse n'a pas été publiée. Une étude négative auprès de patients atteints de douleur cancéreuse a été publiée avec des critères d'évaluation primaires modifiés comme étant une étude positive. Une autre étude négative auprès de patients atteints de polyneuropathie diabétique douloureuse n'a été publiée que partiellement (surtout les résultats positifs au niveau de quelques critères d'évaluation secondaires) dans une revue non systématique (étude sous le point d ci-dessous). Une étude négative auprès de patients atteints de douleurs neurogènes dues à un traumatisme nerveux a été publiée avec des critères d'évaluation primaires modifiés, mais les résultats restaient négatifs. Enfin, une dernière étude auprès de patients atteints de polyneuropathie diabétique douloureuse a seulement fait l'objet d'une description des résultats provisoires dans une "letter to the editor"; on n'y faisait pas de différence entre les critères d'évaluation primaires et secondaires; pour un seul des critères d'évaluation rapportés, il y avait une différence significative en faveur de la gabapentine<sup>94</sup>.
- d. Cette étude comptait 325 patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, ce qui est plus que toutes les études publiées comparant la gabapentine au placebo réunies. Trois doses différentes de gabapentine (600 mg, 1200 mg et 2400 mg par jour) ont été comparées au placebo. Le critère d'évaluation primaire était l'évolution des symptômes douloureux, mesurée sur une échelle Likert à 11 points. Dans tous les groupes, les scores de douleur diminuaient après 7 semaines de traitement. Il n'y avait pas de différences significatives entre les différents groupes. On observait cependant des différences avec les doses plus élevées au niveau des critères d'évaluation secondaires tels que l'interférence avec le sommeil, l'impression d'amélioration selon le médecin et la qualité de vie. Les auteurs de cet article de revue (l'un d'eux travaille chez le producteur de la gabapentine) signalent une réponse placebo "importante" de 27% et tentent ainsi d'expliquer la non-signification des différences entre la gabapentine et le placebo au niveau de la réduction de la douleur<sup>29</sup>.
- e. 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). Dans les 4 études auprès de patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, la différence était encore plus minime: WMD: -0,48 (IC à 95% de -0,78 à -0,18). Trois études seulement (1.028 patients), dont une seulement auprès de patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, 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>95</sup>.

### Prégabaline

L'information la plus complète concernant la prégabaline se retrouve dans le dossier d'enregistrement de la prégabaline de l'Agence Européenne des Médicaments<sup>32</sup>. On y affirme, sur base de données publiées et non publiées, que les douleurs diminuent de plus de la moitié avec la prégabaline chez 35% des participants, contre 18% avec le placebo<sup>a</sup>. Une revue systématique de la littérature sans méta-analyse datant de 2007 a trouvé 3 études publiées avec la prégabaline dans le traitement de la neuropathie diabétique. La RAR se situait entre 0,15 et 0,29<sup>22</sup>. Une revue de la littérature dans la directive de NICE sur le diabète de type 2 identifie ces mêmes 3 études. Il ressort de ces études que les doses à 300 et 600 mg sont significativement plus efficaces que le placebo<sup>b</sup>. Une revue Cochrane a été publiée récemment sur la prégabaline dans le traitement des douleurs chroniques<sup>96</sup>. En ce qui concerne la réduction des douleurs de 50%, la prégabaline aux doses de 300 à 600 mg par jour était significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la polyneuropathie diabétique douloureuse<sup>c</sup>. La prégabaline était associée à significativement plus d'effets indésirables que le placebo. L'efficacité et les effets indésirables semblent comparables à ceux de la gabapentine<sup>35</sup>. Les risques à long terme ne sont pas encore suffisamment connus<sup>36</sup>.

- a. Six études ont été menées dans des populations atteintes uniquement de neuropathie diabétique, une autre étude auprès de patients atteints de neuropathie diabétique ou de névralgie post-herpétique (populations étudiées allant de 144 à 383 participants). La dose de 600 mg/jour était dans presque toutes les études significativement plus efficace que le placebo. Ce n'est que dans une étude comparative non publiée, entre la prégabaline, l'amitriptyline et un placebo (n = 253), que la prégabaline à 600 mg ne s'avérait pas significativement plus efficace que le placebo<sup>34</sup>. En ce qui concerne la dose de 300 mg/jour, il y a aussi bien des études positives que négatives. Les doses plus faibles (75 et 150 mg/jour) n'étaient pas significativement plus efficaces que le placebo dans les études « neuropathie diabétique »<sup>32,36,37</sup>.
- b. Il s'agit des études de Rosenstock (n = 146, prégabaline à 300 mg versus placebo), de Lesser (n = 338, prégabaline à 75 mg, 300 mg et 600 mg versus placebo) et de Richter (n = 246, prégabaline à 150 mg et 600 mg versus placebo). Les doses de 300 mg et de 600 mg étaient toutes deux plus efficaces que le placebo (Lesser: p = 0,001, Rosenstock: p = 0,033 et Richter: p = 0,002). Il n'y avait pas de différences significatives entre les doses de 75 mg et de 150 mg et le placebo<sup>15,22</sup>.
- c. Cette revue Cochrane incluait 7 études avec la prégabaline auprès des patients présentant une neuropathie diabétique douloureuse (n = 2.086). Toutes les études, sauf 2, ont observé un suivi de 8 à 12 semaines. Le critère d'évaluation primaire était une réduction des douleurs de 50%. Dans cette indication, seule la prégabaline à 300 mg (RR 1,5; IC à 95% de 1,2 à 1,8) et la prégabaline à 600 mg (RR= 1,7; IC à 95% de 1,5 à 2,0) étaient significativement plus efficaces que le placebo; contrairement à la prégabaline à 150 mg. Les doses les plus élevées de prégabaline 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>96</sup>.

### Lamotrigine

Plusieurs revues de la littérature en reviennent systématiquement à la même étude avec la lamotrigine (200 à 400 mg/jour), dont les résultats sont interprétés différemment selon le critère d'évaluation utilisé. La revue Cochrane estime que la lamotrigine n'est pas efficace dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse, tandis que la directive CBO sur la polyneuropathie affirme sur base des résultats de la même étude qu'il y a de fortes indications que la lamotrigine est bien efficace dans cette indication<sup>9</sup>.

- a. Cette étude a été menée auprès de 59 patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse. Selon *La Revue Prescrire*, les scores de douleur, mesurés sur une échelle VAS de 0 à 10 (critère d'évaluation primaire) à la fin du traitement, étaient en moyenne de 4,2 dans le groupe traité par la lamotrigine et de 5,3 dans le groupe placebo. Ces résultats démontreraient une différence statistiquement significative en faveur de la lamotrigine. On n'a pas observé de différence au niveau d'autres critères d'évaluation tels que l'échelle de la douleur McGill ou l'évaluation par le patient de l'amélioration de ses symptômes<sup>1,3</sup>. On ne mentionne pas les scores au niveau de la ligne de base ni d'analyses statistiques. Selon la revue Cochrane, l'intervalle de confiance serait très large. Cette revue Cochrane mentionne également qu'on observait une réduction de la douleur de 50% ou plus auprès de 12/27 participants dans le groupe traité par la lamotrigine contre 5/26 participants dans le groupe placebo. Cette différence n'est pas significative<sup>38</sup>. Sans mentionner l'intervalle de confiance, on en déduit un NNT de 4<sup>3</sup>.

### Lacosamide

Le lacosamide, un nouvel antiépileptique, a également été étudié par le fabricant dans l'indication "neuropathie diabétique douloureuse". Dans une étude récemment publiée, de moindre qualité, on n'a pas trouvé de différence significative au niveau de la réduction de la douleur après 18 semaines de traitement entre le lacosamide et le placebo<sup>98</sup>. On a cependant trouvé des différences limitées, mais statistiquement significatives, au niveau de plusieurs critères d'évaluation secondaires, en faveur du lacosamide; la pertinence clinique de ces différences n'est pas claire<sup>a</sup>. Le taux d'abandon était également élevé en raison des effets indésirables. Le lacosamide ne semble donc pas avoir de place actuellement dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse.

- a. Dans cette étude, 355 patients diabétiques de type I ou type II et présentant une neuropathie diabétique douloureuse ont été randomisés entre le lacosamide (400 ou 600 mg par jour) et un placebo. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (réduction moyenne des douleurs durant les 4 dernières semaines de traitement, par rapport à la baseline), on n'a pas observé de différences significatives entre les trois groupes. On a cependant observé des différences limitées, statistiquement significatives, en faveur du lacosamide, au niveau de quelques critères d'évaluation secondaires (réduction des douleurs durant différentes périodes, scores sur l'EVA, scores sur l'échelle PGIC). On peut se poser des questions au sujet de la randomisation et le choix des critères d'évaluation; les résultats sont rapportés de manière très succincte et peu claire. Le taux d'abandon était élevé (31%) et il était plus élevé dans les groupes traités par le lacosamide que dans le groupe placebo; malheureusement, cela n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique. Des effets indésirables centraux (vertiges, fatigue, céphalées) et gastro-intestinaux (nausées et vomissements) étaient fréquents. Les personnes présentant des affections cardiaques (arythmies, hypertension) ont été exclues au préalable de l'étude<sup>98</sup>. En 2008 déjà, l'agence européenne des médicaments<sup>97</sup> refusait, sur base des données issues de 4 études non encore publiées à l'époque (3 de ces études ont été publiées ces dernières années en tant qu'études en grande partie positives, dont l'étude ci-dessus), l'enregistrement du lacosamide dans cette indication en raison de la pertinence clinique incertaine de l'effet limité démontré (environ 0,5 points sur une échelle de 11 points) et le profil négatif en ce qui concerne les effets indésirables (cardiaques et centraux)<sup>97</sup>. La FDA a elle aussi refusé un enregistrement dans cette indication à cette époque.

### Analgésiques morphiniques

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

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

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

Dans une étude ayant comparé la *morphine*, la *gabapentine* et l'association des deux, au placebo, l'intensité de la douleur sur une échelle VAS de 0 à 10 pendant un traitement aux doses maximales tolérées, était significativement plus faible dans le bras "morphine" (3,70) que dans le bras "placebo" (4,49)<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 avec l'oxycodone ont été spécifiquement menées au sein d'une population atteinte de neuropathie diabétique, 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 à -9). On peut douter de la pertinence clinique d'une différence aussi minime<sup>39</sup>.
- b. Cette revue systématique identifie 1 étude randomisée « tramadol versus placebo », menée spécifiquement auprès de personnes atteintes de neuropathie diabétique douloureuse. Les auteurs de la revue ont calculé un odds ratio de 3,8 pour une réduction de la douleur de 50% avec le tramadol par rapport au placebo (IC à 95%: 1,8-8,0). A partir de cette étude sur le tramadol et d'une deuxième étude « oxycodone versus placebo » (nombre total de participants n = 170), on a calculé un OR de 4,25 (IC à 95%: 2,33-7,77) pour une réduction de la douleur de 50% avec les opioïdes par rapport au placebo<sup>7</sup>.
- c. Une deuxième revue systématique a inclus, outre l'étude précitée sur le tramadol, une étude menée auprès de personnes atteintes de neuropathies d'étiologies diverses, dont la plupart étaient atteintes d'une neuropathie diabétique. A partir de ces deux études (n = 176), on a calculé un NNT de 3,4 pour une réduction de la douleur de 50% avec le tramadol (IC à 95%: 2,3-6,4)<sup>10</sup>. Dans une autre revue de la littérature, on déduit de cette deuxième étude, menée auprès de personnes atteintes de neuropathies d'étiologies diverses, un NNT de 4,3 pour une réduction de la douleur de 50% avec le tramadol (IC à 95%: 2,4-20)<sup>1</sup>. Une revue Cochrane sur l'efficacité du tramadol chez des personnes atteintes de douleurs neuropathiques, a déduit des deux études précitées et d'une étude menée chez des patients atteints de névralgie post-herpétique (nombre total de participants: n = 303) un NNT de 3,8 pour une réduction de la douleur de 50% (IC à 95%: 2,8-6,3)<sup>40,41</sup>. Les données concernant spécifiquement la neuropathie diabétique n'ont pas fait l'objet d'une analyse.
- d. Cette étude comptait 159 patients diabétiques. Le traitement par l'oxycodone était lancé à des doses de 10 mg 2 fois par jour, puis la dose en était progressivement augmentée jusqu'à maximum 2 fois 60 mg. Le critère d'évaluation primaire était la différence au niveau de l'intensité de la douleur sur une échelle VAS de 0-10 après 4 et 6 semaines. On observait une légère différence toutefois statistiquement significative en ce qui

concerne l'atténuation de la douleur entre les deux groupes: différence de 1,25 points ( $p = 0.002$ ). On peut douter de la pertinence clinique de ce résultat. La dose quotidienne d'oxycodone était en moyenne de 42 mg. Le taux d'abandon était significativement plus élevé dans le groupe placebo en raison d'un soulagement insuffisant de la douleur. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes au niveau du taux d'abandon en raison d'effets indésirables<sup>42</sup>.

- e. Cette étude croisée avec 4 périodes comptait 57 participants, dont 35 souffraient de neuropathie diabétique. Dans le groupe traité par la morphine, la dose de morphine à libération prolongée a été progressivement 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 neuropathie diabétique n'ont pas fait l'objet d'une analyse séparée<sup>26</sup>.

### Les préparations à base de vitamine B

Une revue Cochrane a trouvé 5 études contrôlées par placebo (nombre de participants: 14 à 84) avec de la *vitamine B* (à différentes doses, compositions et méthodes d'administration) dans le traitement des douleurs neuropathiques. Trois de ces études incluaient seulement des patients atteints de neuropathie diabétique, une étude était menée auprès de personnes atteintes de neuropathie alcoolique et la dernière étude examinait des patients atteints de neuropathie périphérique, sans mentionner d'étiologie. Aucune étude n'a pu démontrer un effet de la vitamine B sur l'intensité de la douleur, ni à court terme ni à long terme. Seule l'étude sur la neuropathie alcoolique ( $n = 84$ ) a pu démontrer des différences significatives par rapport au placebo au niveau de quelques critères d'évaluation secondaires liés à la neuropathie<sup>43</sup>.

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

### Divers

#### *Nortriptyline + fluphénazine*

L'association de nortriptyline et de fluphénazine (un antipsychotique) s'avérait, dans une étude randomisée de petite taille ( $n = 24$ ), significativement plus efficace que le placebo<sup>3</sup>. Etant donné que la nortriptyline en monothérapie est efficace dans cette indication, la valeur ajoutée de l'association de fluphénazine au traitement n'est pas claire. La seule association fixe contenant un antidépresseur tricyclique et un antipsychotique commercialisée en Belgique (Deanxit®) n'est pas enregistrée dans l'indication 'douleurs neuropathiques' ou 'chroniques'.

#### *Anesthésiques locaux administrés par voie systémique*

La lidocaïne administrée par voie systémique est inutilisable dans la pratique dans le traitement des douleurs chroniques vu la courte durée d'action et la nécessité d'une administration par voie intraveineuse. La mexilétine par voie orale constitue une alternative. Dans une revue Cochrane, ces deux produits se sont avérés efficaces dans la lutte contre les douleurs neuropathiques d'origines diverses. Il n'était pas possible de réaliser une méta-analyse séparée des études menées spécifiquement chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique. Les résultats de ces études divergeaient<sup>9</sup>. D'autres revues de la littérature ont aussi trouvé des résultats contradictoires avec la mexilétine<sup>1,10,14</sup>. Une revue systématique récente a calculé à partir de 2 études randomisées une différence moyenne en intensité de la douleur à la fin du traitement de -1,87 entre la mexilétine et le placebo, mesurée sur une échelle VAS allant de 0 à 10<sup>9</sup>. On peut douter de la pertinence clinique de ces différences relativement mineures. Vu les effets indésirables (effet arythmogène potentiel) et l'efficacité incertaine, l'usage de la mexilétine est déconseillé<sup>1</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, la différence moyenne dans l'intensité de la douleur entre la mexilétine et le placebo, après la fin du traitement, était de 11 mm sur une échelle VAS de 0-100 en faveur de la mexilétine (IC à 95%: 16 à 6 mm). Six études ont étudié la mexilétine spécifiquement dans la neuropathie diabétique. Les résultats étaient trop hétérogènes pour une méta-analyse. Trois études de plus petite taille ont toutefois démontré un effet, tandis que 3 études un peu plus grandes n'ont pas trouvé d'effet significatif. 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 après la fin du traitement, sur une échelle VAS de 0-

100 en faveur de la lidocaïne (IC à 95%: 17 à 5 mm). Une seule de ces études a été menée au sein d'une population exclusivement atteinte de neuropathie diabétique<sup>44</sup>.

- b. Cette revue a identifié 3 études "mexilétine versus placebo" dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. La méta-analyse de l'efficacité n'en incluait que deux (nombre total de participants: n = 47) et en déduisit une DMP de -1,87 entre le placebo et la mexilétine (600-750 mg), mesurée à la fin du traitement sur une échelle VAS de 0-10, en faveur de la mexilétine (IC à 95%: -2,64 à -1,11). Une des études incluses dans la méta-analyse ne montrait pas de différence d'efficacité entre la mexilétine et le placebo<sup>7,8</sup>.

### *Capsaïcine à usage local*

Une revue systématique sur la capsaïcine dans le traitement des douleurs neuropathiques en général a trouvé pour une amélioration d'au moins 50% des troubles avec la capsaïcine par rapport au placebo un RR de 1,4 et un NNT de 5,7<sup>3</sup>. Les résultats des études randomisées menées spécifiquement dans le traitement de la neuropathie diabétique sont contradictoires. Plusieurs méta-analyses ont calculé un odds ratio d'environ 2,5. Quatre à six patients doivent être traités pour obtenir chez l'un d'eux une diminution de la douleur d'au moins 50%<sup>b</sup>. 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>100</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. 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>c</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 ne sont pas encore disponibles sur le marché.

- a. La méta-analyse de cette revue systématique incluait 6 études avec au total 656 participants. Le RR pour une réduction de la douleur de 50% ou plus, après 8 semaines de traitement, était de 1,42 (IC à 95%: 1,23 – 1,65). Il en résultait un NNT de 5,7 (IC 95%: 4,0-10,0). Une seule des études de cette méta-analyse traitait de patients uniquement atteints de neuropathie diabétique. Le RR était de 1,31 (n = 277; IC à 95%: 1,08 à 1,58) en faveur de la capsaïcine<sup>45</sup>.
- b. Une revue systématique avec méta-analyse de 1994 incluait 4 études contrôlées par placebo avec au total 309 patients. Dans 2 d'entre elles, la capsaïcine était significativement plus efficace que le placebo; ce qui n'était pas le cas dans les 2 autres. L'OR pour l'efficacité de la capsaïcine (mesurée selon l'échelle de la *Physician global evaluation*) était de 2,74 (IC à 95%: 1,72 - 4,32), le NNT de 4<sup>3</sup>. Cette méta-analyse est également rapportée dans une autre revue de la littérature, dans laquelle on signale l'effet placebo important: diminution de la douleur avec la capsaïcine chez 75% des patients, et avec le placebo chez environ la moitié<sup>14</sup>. Une autre revue systématique incluait 5 études contrôlées par placebo (nombre total de participants: 338) avec la capsaïcine dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Dans 3 d'entre elles, la capsaïcine s'avérait significativement plus efficace que le placebo. On a déduit des résultats de ces 5 études un NNT de 5,9 pour une réduction de la douleur de 50% ou plus (IC à 95%: 3,8-13)<sup>10</sup>. Une dernière revue systématique a trouvé une seule étude randomisée (n = 227). On en déduisait un OR de 2,37 pour une réduction de la douleur de 50% (IC à 95%: 1,32-2,46)<sup>7</sup>.
- c. Les auteurs ont inclus les mêmes 6 études sur la crème à base de capsaïcine à 0,075% que la méta-analyse sous point a. (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>100</sup>.

### Acide alpha-lipoïque

L'acide alpha-lipoïque est un antioxydant. Il n'est pas enregistré en tant que médicament, mais il est disponible sous forme de supplément alimentaire. L'efficacité de ce produit dans la neuropathie diabétique fait l'objet de discussions. Quelques études randomisées de petite taille et assez anciennes n'ont pas pu démontrer de différence par rapport au placebo, ni avec les formes à usage oral ni avec celles à usage intraveineux<sup>46</sup>. Il ressort d'études récentes (ALADIN I, II et III et SYDNEY 1) que l'administration intraveineuse quotidienne a un effet positif limité, qui ne persiste pas cependant après l'arrêt du traitement par perfusion. Le traitement par voie intraveineuse dans ces études durait maximum 3 semaines<sup>2,3,14,47</sup>. Des imprécisions au niveau de la randomisation et de la méthodologie ne facilitent pas l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs, une administration intraveineuse quotidienne de médicaments n'est pas réalisable en pratique dans le traitement de maladies chroniques. L'efficacité de l'acide alpha-lipoïque par voie orale dans la neuropathie diabétique n'a été prouvée que dans une seule étude (SYDNEY 2); les autres études sont négatives<sup>a</sup>. Toutes ces études traitent de la neuropathie diabétique en général. L'effet sur la neuropathie diabétique douloureuse en particulier n'a pas été clairement étudié. Dans une méta-analyse du traitement de la neuropathie douloureuse par de l'acide alpha-lipoïque à 600 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 semaines, l'acide alpha-lipoïque s'avère significativement plus efficace que le placebo<sup>b</sup>.

- a. Dans toutes les études, on prend comme critère d'évaluation primaire le *Total Symptom Score* (TSS), un paramètre composé qui englobe, outre la douleur, la sensation de brûlures, d'engourdissement et les paresthésies. Pour la douleur, il existe cependant d'autres systèmes de scores validés. L'étude ALADIN-I (n = 260) révélait une différence légère mais significative au niveau de la diminution du TSS en faveur de l'acide alpha-lipoïque à 600 mg et à 1200 mg par voie IV. Le groupe d'intervention comprenait clairement davantage de patients présentant des symptômes plus graves. Après la fin de l'étude, 51 des patients randomisés n'ont pas été repris dans les analyses parce qu'il s'avérait qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion ou d'exclusion. Les résultats de cette étude peuvent à peine être interprétés en raison de la réponse placebo importante, de la différence minimale observée et des doutes quant à une randomisation adéquate et à la méthodologie<sup>14</sup>. L'étude ALADIN-II (n = 299) a étudié l'efficacité de l'acide alpha-lipoïque par voie orale. L'étude était peu robuste et on ne peut se fier aux résultats<sup>3</sup>. L'étude ALADIN-III (n = 509) n'a pas trouvé de différences significatives au niveau du TSS entre l'administration intraveineuse pendant 3 semaines de 600 mg d'acide alpha-lipoïque par jour, suivie d'un traitement oral pendant 6 mois avec 600 mg d'acide alpha-lipoïque 3 fois par jour, l'administration intraveineuse pendant 3 semaines de 600 mg d'acide alpha-lipoïque par jour, suivie d'un placebo pendant 6 mois, et l'administration intraveineuse d'un placebo pendant 3 semaines suivie d'un placebo oral pendant 6 mois. Un quart des participants ont abandonné l'étude, mais ils étaient également répartis sur les trois groupes et le taux d'abandon élevé n'a probablement pas influencé les résultats<sup>3,47</sup>. Dans l'étude SYDNEY (n = 120), l'acide alpha-lipoïque à 600 mg/jour par voie IV pendant 3 semaines était significativement plus efficace que le placebo (on ne cite pas de chiffres)<sup>3</sup>. Dans l'étude SYDNEY-2, on a observé une amélioration des symptômes de 50% ou plus, mesurée sur un TSS, chez 50 à 62% des participants dans le groupe traité par l'acide alpha-lipoïque (600, 1200 ou 1800 mg par jour par voie orale) contre 26% dans le groupe placebo. C'est la seule étude qui démontre un effet positif avec l'administration orale<sup>2</sup>.
- b. Dans une méta-analyse, l'administration de 600 mg d'acide alpha-lipoïque pendant 3 semaines était significativement plus efficace que le placebo. Cette méta-analyse était citée sans mentionner de résultats ni d'analyse statistique<sup>2</sup>. On remarquera que toutes les publications précitées et la méta-analyse proviennent des mêmes groupes de recherche ou de groupes qui y sont étroitement liés.

### Inhibiteurs de l'aldose réductase

Les inhibiteurs de l'aldose réductase pourraient théoriquement jouer un rôle dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Plusieurs molécules ont été testées sans succès (pas d'efficacité prouvée et/ou des effets indésirables graves). Les inhibiteurs de l'aldose réductase ne semblent pas efficaces dans le traitement de la polyneuropathie diabétique, et on estime qu'il est inutile de poursuivre le développement des molécules de cette classe, à moins qu'elles ne s'avèrent, dès la phase préclinique, clairement supérieures aux molécules déjà testées<sup>48</sup>.

### Lévodopa

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

### *Dextrométhorphane*

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

### *Mémantine*

Une étude (n= 23) ayant comparé le dextrométhorphane, la mémantine et un placebo actif (lorazépam) entre eux, n'a pas constaté de différences en termes d'efficacité entre la mémantine et le placebo<sup>3</sup>.

### *Spray à base de dinitrate d'isosorbide à usage local*

Une revue systématique a identifié une étude de petite taille (n= 22) avec le spray à base de dinitrate d'isosorbide à usage local dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Les auteurs de l'étude ont rapporté un effet significatif en faveur du spray. La revue ne mentionne pas de données<sup>7</sup>.

### *Dispositifs transdermiques à base de clonidine*

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

### *Pentoxifylline*

Une étude randomisée (n= 40) n'a pas trouvé de différence d'efficacité entre la pentoxifylline et le placebo dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse<sup>3</sup>.

### *Toxine botulique*

Une étude-pilote de petite taille (n= 18) a récemment analysé l'efficacité des injections de toxine botulique (12 injections au niveau du dessus de pied) dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse au niveau du pied. Douze semaines après les injections, la réduction du score de douleur moyen, sur une échelle VAS de 0 à 10, était de 2,5 points dans le groupe traité par la toxine botulique; contre 0,5 points dans le groupe placebo. Cette différence était statistiquement significative (p < 0,05). Ces résultats doivent encore être confirmés dans des études de plus grande taille<sup>49</sup>.

## ◆ ETUDES COMPARATIVES

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

Dans la directive récente du NICE dans la revue sur l'efficacité des différents médicaments, des différences nettes entre ces médicaments à partir de comparaisons principalement indirectes n'ont pas été retrouvées. Même les quelques rares comparaisons directes ne révèlent pas de bénéfice en faveur d'un médicament en particulier. Des recommandations concrètes sont malgré tout formulées par NICE: dans la *neuropathie diabétique*, la duloxétine est proposée comme premier choix et ce n'est qu'en cas de contre-indications à la duloxétine que l'amitriptyline est conseillée; en cas d'échec, on conseille de passer de la duloxétine à l'amitriptyline ou à la prégabaline, ou d'associer le traitement instauré initialement avec de la prégabaline<sup>2</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 duloxétine avait le meilleur rapport coût-efficacité. A l'exception d'une seule étude de petite taille, toutes les études sur l'amitriptyline avaient été exclues de cette analyse car elles étaient généralement plus anciennes ou menées à plus petite échelle, et méthodologiquement plus faibles.

## **Antidépresseurs entre eux**

### *Antidépresseurs tricycliques entre eux*

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

### *Antidépresseurs du deuxième groupe versus antidépresseurs tricycliques*

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

On n'a pas trouvé d'études ayant comparé directement la duloxétine ou la venlafaxine avec les antidépresseurs tricycliques chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique douloureuse<sup>18</sup>. Une étude auprès de 40 patients atteints de neuropathies douloureuses d'origines diverses n'a pas relevé de différence entre la venlafaxine (225 mg) et l'imipramine (150 mg)<sup>17,20</sup>.

### *ISRS versus antidépresseurs tricycliques*

Une revue Cochrane n'a trouvé qu'une seule étude de petite taille menée auprès de patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse ayant comparé un ISRS à un antidépresseur tricyclique. Dans cette étude incluant 26 participants, la paroxétine était comparée à l'imipramine. On n'a pas trouvé de différence significative d'efficacité entre les deux molécules<sup>17</sup>. L'étude est sans doute trop restreinte pour pouvoir démontrer une différence éventuelle.

## **Antiépileptiques versus antidépresseurs tricycliques**

### *Gabapentine versus antidépresseurs tricycliques*

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

- Cette étude croisée randomisée en double aveugle et menée auprès de 25 patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, a comparé l'efficacité de l'amitriptyline (dose moyenne de 59 mg) avec celle de la gabapentine (dose moyenne de 1565 mg). Dans le bras « amitriptyline », 14 des 21 participants éprouvaient une réduction modérée ou assez importante de leurs douleurs (mesuré sur une échelle de douleur verbale validée), dans le bras « gabapentine », 11 sur 21 ( $p = 0,26$ )<sup>17,50</sup>.
- Cette étude incluant 25 participants atteints de neuropathie diabétique douloureuse n'a pas trouvé de différence significative entre l'efficacité de la gabapentine et celle de l'amitriptyline. Dans le groupe "gabapentine", 8 participants sur 13 ont rapporté une amélioration modérée ou assez importante de leurs symptômes, sur une échelle de 0-4, dans le groupe « amitriptyline », 7 participants sur 12 (RR 0,95; IC à 95%: 0,50-1,80). On observe une vague tendance d'une efficacité plus importante avec la gabapentine. Du fait de la randomisation imprécise et du plan d'étude non en aveugle, les résultats de cette étude ne pas suffisamment fiables<sup>1,17</sup>.
- 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. Au niveau des critères d'évaluation secondaires "au moins une réduction modérée des douleurs" et de la qualité de vie, aucune différence entre les groupes n'a été retrouvée. On n'a pas rapporté d'effets indésirables graves. La fréquence des effets indésirables n'était pas significativement différente entre les groupes en monothérapie, 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>101</sup>.

### *Prégabaline versus antidépresseurs tricycliques*

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

### *Lamotrigine versus antidépresseurs tricycliques*

Une revue de la littérature récente a identifié une étude ayant comparé l'efficacité de la lamotrigine et de l'amitriptyline dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Cette étude n'a pas pu démontrer de différence d'efficacité entre les deux molécules<sup>15</sup>.

## **Vitamine B**

### *Vitamine B à différentes doses*

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

### *Vitamine B versus "autre thérapie"*

La revue Cochrane sur la vitamine B dans le traitement de la neuropathie périphérique a trouvé trois études ayant comparé des préparations à base de vitamine B à doses et compositions diverses, avec respectivement l'acide alpha-lipoïque, le cilostazol et la cytidine triphosphate dans le traitement de la neuropathie diabétique. Dans ces trois études, la vitamine B se révélait à chaque fois statistiquement significativement moins efficace que le médicament auquel elle était comparée. Les études sont de petite taille et les critères d'évaluation utilisés, ainsi que les résultats ne sont pas clairs et mal rapportés. Ce n'est qu'avec l'acide alpha-lipoïque que des études contrôlées par placebo ont été réalisées (voir ci-dessus). On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo avec le cilostazol (un médicament contre la claudication, non commercialisé en Belgique) ni avec la cytidine triphosphate (non commercialisée en Belgique)<sup>43</sup>.

## **Capsaïcine versus antidépresseurs tricycliques**

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

## ◆ TRAITEMENT PAR ASSOCIATION

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

Certaines directives conseillent, après l'échec d'un traitement par des antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques, d'y associer un opioïde (tramadol, oxycodone), mais on n'a pas retrouvé de preuves à ce sujet dans la littérature<sup>2</sup>.

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

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

- a. La RCT incluait 57 patients, dont 35 étaient atteints de neuropathie diabétique et 22 de névralgie post-herpétique. Quarante et un patients seulement ont tenu jusqu'à la fin de l'étude et ont pu être pris en compte dans l'analyse. L'intensité moyenne des douleurs durant 1 semaine de traitement à la dose maximale tolérée (après 3 semaines d'augmentation progressive), mesurée sur une échelle VAS de 10 cm (critère d'évaluation primaire), était 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 du traitement d'association avec le placebo, avec la gabapentine seule et avec la morphine seule). Le score moyen obtenu sur l'échelle de douleur McGill (range 0-45, critère d'évaluation secondaire) était de 14,4 avec le placebo, de 10,7 après le traitement avec la gabapentine, de 10,7 avec la morphine et de 7,5 avec l'association ( $p < 0,05$  pour la comparaison entre le traitement d'association et la monothérapie)<sup>26</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. 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>101</sup>.

### **Association « gabapentine + venlafaxine » versus monothérapie par la gabapentine**

Une étude de très petite taille ( $n = 7$ ) n'ayant inclus que les participants ayant déjà réagi positivement à un traitement par la gabapentine antérieurement ("*enriched enrollment*") a étudié l'effet de l'ajout de la venlafaxine à un traitement par la gabapentine. Le nombre restreint de participants et la méthode d'inclusion ("*enriched enrollment*") interdisent toute interprétation des résultats de cette étude<sup>25</sup>.

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

Une étude de petite taille (26 participants) a vérifié si un traitement par TENS avait un effet additionnel lorsqu'il était associé à un traitement par l'amitriptyline. Après 6 semaines de traitement par l'amitriptyline, on observait chez 60% des participants une diminution des troubles. Un traitement par TENS ou un traitement par placebo/TENS était alors instauré chez 23 patients qui ne réagissaient pas ou seulement partiellement au traitement par l'amitriptyline. Dans le groupe « TENS », l'état de 85% des participants continuait à s'améliorer et le nombre de patients qui étaient libérés de leurs douleurs était significativement plus grand que dans le groupe placebo<sup>3</sup>.

## 2. Névralgie post-herpétique

### 2.1. Définition et épidémiologie

La névralgie post-herpétique est le syndrome douloureux qui persiste après la disparition des lésions cutanées dues au zona, dans le dermatome concerné. Les avis sont partagés quant au moment à partir duquel on peut parler de 'douleurs post-herpétiques'. Selon la définition utilisée, les chiffres de prévalence peuvent donc varier dans les études. "Des douleurs cliniquement importantes 3 mois après le début des éruptions cutanées", telle est la définition recommandée, ainsi que le critère d'évaluation recommandé<sup>51</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>52,53</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>52,53</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>55</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>54</sup>.

### 2.2. Evolution naturelle – objectifs du traitement

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

#### Prévalence et gravité de la névralgie post-herpétique 1, 3 et 12 mois après le début du zona dans différents groupes d'âge<sup>51</sup>.

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

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

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

### 2.3. Critères d'évaluation pertinents

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

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

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

## 2.4. Prise en charge de la névralgie post-herpétique

### 2.4.1. Prévention de la névralgie post-herpétique

#### ◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

##### Antiviraux

De nombreuses directives recommandent d'instaurer un traitement par antiviraux chez les groupes à risque (personnes âgées, personnes à immunité réduite) dans les 72 heures après l'apparition des lésions herpétiques, afin de prévenir l'apparition de névralgie post-herpétique<sup>52,54</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>54,57</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.

- a. 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>54,58</sup>.
- b. 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>57</sup>.

##### Famciclovir

Seule 1 RCT a été trouvée concernant le famciclovir<sup>54</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>60</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>57</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.

- a. 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>57,59</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>56</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>54</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>54</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>51</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>54</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>54</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>54</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>62,63</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>62</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>91</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>64</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>67</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>68,69</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>65,66</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>68,69</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%,  $p = 0.02$ ). 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. 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>54,55,57,70,71</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>60,72</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>55,60</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>54</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 éprouaient encore des douleurs, dans les deux groupes.<sup>54,59</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>73</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 ». Vu les limites méthodologiques de ce type d'étude, on ne peut pas en déduire grand-chose<sup>73</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>73</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>54</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>54</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>54</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>74</sup>. On n'y mentionne pas d'analyse statistique.

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

### **Prise en charge non médicamenteuse**

#### *Applications de glace*

L'application de compresses glacées réprimerait les douleurs pendant un bref laps de temps, mais ceci n'a pas été évalué dans des études randomisées<sup>53</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>53</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>74</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>74</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>17,24</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>55</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>55</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>53</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>74</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>54,74,76,77</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>17</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>17</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>24</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>54</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>30,31</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 (voir Fiche de transparence Douleurs neurogènes, chapitre Neuropathie diabétique). En Belgique, la gabapentine est remboursée dans l'indication 'névralgie post-herpétique'<sup>78</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>95</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>25,54</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>26</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 -1,75 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>95</sup>.

### *Prégabaline*

On retrouve les informations les plus complètes dans le dossier d'enregistrement de la prégabaline de l'Agence Européenne des Médicaments<sup>32</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>22</sup>.

Récemment, une revue Cochrane a été publiée sur la prégabaline dans le traitement des douleurs chroniques<sup>96</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>35</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>36</sup>. Les risques à long terme ne sont pas encore suffisamment connus<sup>36,53</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>33</sup>. La dose de 600 mg/jour s'avérait significativement plus efficace que le placebo dans presque toutes les études<sup>33</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>32,34-37</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>96</sup>.

## Analgsiques 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>39</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 analgsiques que dans le groupe placebo, principalement en raison des effets indésirables<sup>76,77</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>39</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>54</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>54,74</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>79</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>26</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>54</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>40</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>10</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>10</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>44</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>100</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. Également 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>45</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>100</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>55,80</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>3</sup>. On peut douter de la pertinence clinique du bénéfice observé (0,5 point sur une échelle de 6 points)<sup>82</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>82,83</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>81</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>99</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>92</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>54</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>54</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>101</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>101</sup>.

### **Analgésiques morphiniques versus antidépresseurs tricycliques**

Une étude de petite taille n'a pas trouvé de différence entre l'effet analgésique de la morphine ou de la méthadone et celui de la nortriptyline ou de la désipramine, après 8 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>79</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>77</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>26</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>101</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>101</sup>.

## 3. Névralgie du trijumeau

### 3.1. Définition et épidémiologie

L' *International Headache Society* a avancé les critères diagnostiques suivants<sup>84,85</sup>:

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

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

En Belgique, un important projet d'enregistrement des pratiques rapporte une incidence de 0,27 sur 1000 patients<sup>86</sup>. Au Royaume-Uni, le diagnostic est posé par des médecins généralistes chez 27/100.000 patients par an<sup>87</sup>. L'affection est environ 2 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes<sup>84,85</sup>. On observe aussi une plus grande incidence de la névralgie trigéminaline chez les patients atteints de la sclérose en plaques: 1 à 5% des patients atteints de la sclérose en plaques développent une névralgie trigéminaline<sup>84,85</sup>. L'affection est très rare chez les patients âgés de moins de 40 ans, et l'incidence augmente avec l'âge<sup>84,87</sup>.

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

Dans environ 10% des cas, la névralgie du trijumeau est secondaire à une autre affection<sup>85</sup>. Des tumeurs (généralement bénignes), des kystes, des substances amyloïdes, des angiomes ou des infarctus limités peuvent infiltrer la racine nerveuse ou la comprimer<sup>88</sup>. Ces personnes présentent souvent une névralgie trigéminaline atypique.

### 3.2. Evolution naturelle et objectifs du traitement

Il existe peu d'études sur l'évolution naturelle de cette affection. Son évolution est marquée par des rémissions et des récives. Dans une étude, les patients atteints de névralgie trigéminaline ont été suivis pendant plus de 40 ans. Un épisode de névralgie trigéminaline durait en moyenne 49 jours (range de 1 jour à 4 ans). Chez 29% des patients, l'affection se limitait à un épisode. Dix-neuf pourcent avaient deux épisodes, 24% en avaient trois et 28% en avaient quatre ou plus (jusqu'à maximum 11) épisodes. Le pourcentage de récives après 1 épisode était de 65%. Chez 23% des patients, il y avait une période de 10 ans ou plus entre deux épisodes<sup>85</sup>. Normalement, les patients ne ressentent pas de douleurs entre les crises, mais lorsque l'affection dure plus longtemps, on voit souvent augmenter la fréquence des crises et des douleurs persistant entre les crises<sup>88</sup>.

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

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

### 3.3. Critères d'évaluation pertinents

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

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

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

## 3.4. Traitement de la névralgie du trijumeau

### 3.4.1. Prise en charge non médicamenteuse

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

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

### 3.4.2. Prise en charge médicamenteuse

#### ◆ EFFICACITE PAR RAPPORT AU PLACEBO

#### **Analgésiques classiques et opiacés**

L'expérience apprend que les analgésiques classiques (paracétamol et AINS) donnent souvent des résultats décevants dans le traitement de la névralgie trigéminal. On n'a trouvé aucune étude randomisée ayant étudié l'efficacité des analgésiques classiques dans cette indication. L'usage d'analgésiques classiques dans la névralgie trigéminal est donc déconseillé<sup>84</sup>.

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

#### **Antiépileptiques**

##### *Carbamazépine et oxcarbazépine*

La *carbamazépine* est le seul médicament dont l'efficacité dans le traitement de la névralgie trigéminal remporte un consensus explicite. Ce consensus repose sur une large expérience du médicament en question, mais aussi sur des preuves. Les preuves sous-jacentes reposent sur 4 RCT contrôlées par placebo avec de la *carbamazépine* dans le traitement de la névralgie trigéminal<sup>a</sup>. Les études datent des années '60 et leur méthodologie ne répond plus aux standards actuels. Elles ont été menées auprès de populations restreintes (maximum 77 participants) et ont examiné un traitement de brève durée (3 jours à 2 semaines) et des posologies divergentes (600 mg/jour à 2400 mg/jour maximum). Ces études relèvent un effet positif en faveur de la *carbamazépine*: les symptômes de 68 à 89% des participants dans les groupes traités par la *carbamazépine* s'étaient améliorés, contre moins de 25% dans les groupes placebo<sup>89</sup>. La dose active se situait généralement entre 400 et 800 mg/jour en 3 ou 4 prises<sup>89</sup>. Deux à trois patients devaient être traités pour remporter du succès chez un patient supplémentaire<sup>a,b,c</sup>. Plus le traitement est long, plus la *carbamazépine* semble perdre en efficacité. Dans une étude rétrospective s'étalant sur 16 ans, la *carbamazépine* est efficace au départ chez 69% des participants; à long terme (5 à 16 ans maximum), elle ne l'était plus que chez 22% des participants<sup>87</sup>.

Lors d'un traitement par la *carbamazépine*, on observait significativement plus d'effets indésirables qu'avec le placebo (vertiges, constipation, ataxie). D'autres effets indésirables connus liés à la *carbamazépine* sont le rash, la leucopénie et des tests hépatiques perturbés<sup>87</sup>.

L'*oxcarbazépine* a le même mécanisme d'action que la *carbamazépine*, mais elle est associée à moins d'effets indésirables. C'est ce qui ressortait de quelques études dans le traitement de l'épilepsie<sup>89</sup>. Elle pourrait donc constituer une alternative logique et équivalente à la *carbamazépine*, et elle est conseillée à ce titre dans bien des directives. Dans les pays scandinaves, il s'agit même du traitement de première ligne; aux Etats-Unis, elle constitue le deuxième choix après la *carbamazépine*<sup>87</sup>. On n'a cependant pas identifié de RCT contrôlées par placebo concernant l'*oxcarbazépine* dans le traitement de la névralgie du trijumeau<sup>87</sup>. Jusqu'à présent, les preuves concernant l'efficacité de l'*oxcarbazépine* dans le traitement de la névralgie trigéminal sont donc insuffisantes<sup>84,85</sup>. Contrairement à la *carbamazépine*, l'*oxcarbazépine* n'est pas enregistrée dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

- a. Une première RCT croisée incluait 42 patients atteints d'une névralgie chronique, dont 30 avec une névralgie trigéminal. 27 patients avec une névralgie trigéminal ont tenu jusqu'à la fin de l'étude. 19 d'entre eux rapportaient après 5 jours de traitement une très bonne réponse ou une réponse complète à la *carbamazépine* (maximum 1 g/jour); dans le groupe placebo, la réponse était minimale ou absente chez tous les patients. Une deuxième RCT partiellement croisée (les participants qui réagissaient bien au premier traitement poursuivaient celui-ci de manière inchangée) incluait 64 patients souffrant de douleurs faciales, dont 54 avaient une névralgie trigéminal. Quarante-quatre patients ont tenu jusqu'à la fin de l'étude: 20 recevaient seulement de la *carbamazépine* (maximum 2.4 g/jour), 7 recevaient seulement un placebo et 17 ont reçu

d'abord un placebo puis de la carbamazépine. Parmi les 20 participants du groupe traité par la carbamazépine, 15 patients répondaient bien ou très bien au traitement après 2 semaines, par rapport à 6 sur 7 avec le placebo dans le groupe ne recevant qu'un placebo et 12 sur 17 dans le groupe qui était passé du placebo à la carbamazépine.

Une troisième RCT croisée incluait 70 patients atteints d'une névralgie trigéminal et a observé après un traitement de 2 semaines par de la carbamazépine (maximum 800 mg/jour) une diminution de 58% de l'intensité maximale moyenne de la douleur dans le groupe « carbamazépine » contre 26% dans le groupe placebo.

Une quatrième RCT croisée avec seulement 9 participants ne rapportait que le traitement préférentiel du patient. Après 3 jours de traitement avec un placebo ou de la carbamazépine à 600 mg/jour, 8 patients sur 9 choisissaient le traitement par la carbamazépine.

A partir des deux premières études (nombre total de participants: n = 54; le groupe crossover de la deuxième étude n'a pas été retenu dans l'analyse apparemment), les auteurs de la revue Cochrane calculent un NNT de 1,9 (IC à 95%: 1,4 à 2,8). Le risque relatif d'une amélioration des symptômes après un traitement par la carbamazépine n'est pas significatif<sup>24</sup>.

- b. DTB fait référence à une revue incluant 3 études avec au total 151 participants. Celle-ci calcule, pour une réduction effective de la douleur avec la carbamazépine par rapport au placebo, un OR de 4,9 (IC à 95%: 3,4 à 6,9) et un NNT de 2,6 (IC à 95%: 2,2 à 3,3)<sup>10</sup>.
- c. Clinical evidence calcule, à partir des données issues de 3 des 4 études reprises dans la revue Cochrane précitée (sans doute les 3 premières, nombre total de participants: n = 161), pour une bonne ou une très bonne réponse, un OR de 4,8 (IC à 95%: 3,4 à 6,9) et un NNT de 3 (IC à 95%: 2 à 4)<sup>84</sup>.

### *Phénytoïne*

La phénytoïne est utilisée depuis longtemps dans le traitement de la névralgie trigéminal. On n'a cependant pas trouvé d'études contrôlées par placebo ni d'études comparatives concernant la phénytoïne dans cette indication<sup>89</sup>.

### *Gabapentine*

L'efficacité de la gabapentine est prouvée dans les douleurs neuropathiques, mais aucune étude comparative n'a étudié son efficacité spécifiquement dans le traitement de la névralgie trigéminal<sup>85</sup>. Sur base d'une étude rétrospective ayant démontré un effet positif en faveur de la gabapentine dans le traitement de la névralgie trigéminal, la directive CKS recommande l'usage de la gabapentine comme deuxième choix dans cette indication<sup>84</sup>.

### *Lamotrigine*

On n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo qui aient examiné l'efficacité d'une monothérapie par la lamotrigine dans le traitement de la névralgie trigéminal<sup>38</sup>. Il n'y a pas suffisamment de preuves sur l'efficacité de la lamotrigine dans cette indication<sup>84</sup>. Par ailleurs, elle est pratiquement inutilisable dans le traitement de douleurs chroniques sévères, vu que la dose doit être augmentée progressivement sur plusieurs semaines<sup>85</sup>.

### *Autres*

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

## **Myorelaxants**

### *Baclofène*

Il n'y a pas suffisamment de preuves en faveur de l'efficacité du baclofène dans le traitement de la névralgie trigéminal. Dans cette indication, le baclofène n'a été comparé que dans une seule étude de courte durée avec un placebo. Une revue Cochrane mentionne que le nombre de personnes dont les symptômes avaient diminué de 50% ou plus par rapport à la ligne de base, était significativement plus élevé dans le groupe traité par le baclofène que dans le groupe placebo (7/10 avec le baclofène contre 0/10 avec le placebo)<sup>3a</sup>. Le Drugs and Therapeutics Bulletin déduit à partir de cette étude un NNT de 1,4 (aucune mention de statistiques)<sup>10</sup>. Une autre revue de la littérature n'a pas inclus cette étude en raison des nombreuses limites méthodologiques<sup>87</sup>. Il existe un consensus concernant l'utilité potentielle du baclofène dans le traitement de la névralgie trigéminal chez les patients atteints de la sclérose en plaques. On n'a pas trouvé d'études randomisées à ce sujet et ce consensus n'est donc pas basé sur des preuves<sup>87</sup>.

Le baclofène a comme effets indésirables une sédation temporaire et la perte de tonus musculaire. L'arrêt brutal du traitement peut engendrer des convulsions et des hallucinations<sup>87</sup>. Le baclofène n'est pas enregistré dans l'indication de la névralgie trigéminal.

- a. Cette revue Cochrane a trouvé 1 étude croisée de très petite taille (10 participants) et de courte durée (2 fois 1 semaine, sans période de *wash-out*) avec le baclofène (dose initiale de 10 mg trois fois par jour, à augmenter jusqu'à maximum 10 mg/jour) dans le traitement de la névralgie trigéminal. Sept participants sur 10 ont ressenti une amélioration de 50% ou plus des symptômes avec le baclofène, tandis qu'aucun patient n'a ressenti d'amélioration avec le placebo (RR 15,00,  $p = 0,05$ ; IC à 95%: 0,97 à 231,84). La population étudiée restreinte, la courte durée de l'étude, l'absence d'une période de *wash-out*, une randomisation imprécise et la signification marginale des résultats (avec large intervalle de confiance) rendent les résultats de cette étude peu fiables<sup>88</sup>.

### Tizanidine

Il n'y a pas suffisamment de preuves en faveur de l'efficacité de la tizanidine dans le traitement de la névralgie trigéminal. On ne trouve dans cette indication qu'une seule étude de petite taille et de courte durée, contrôlée par placebo, portant sur la tizanidine. On y observait un effet significatif sur les symptômes, mais avec un risque élevé de récurrences<sup>a</sup>. Les auteurs de Clinical Evidence n'ont pas inclus cette étude dans leur revue systématique, pour des raisons de méthodologie<sup>87</sup>.

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

- a. La revue Cochrane a identifié 1 étude croisée de très petite taille (11 participants, 1 drop-out) et de courte durée (2 fois 1 semaine sans période de *wash-out*) avec la tizanidine (dose initiale de 2 mg trois fois par jour, augmentée après 3 jours jusqu'à 4 mg trois fois par jour) dans le traitement de la névralgie trigéminal. Huit participants sur dix dans le groupe traité par la tizanidine ont rapporté une diminution des symptômes; dans le groupe placebo, une seule personne rapportait une diminution des symptômes (RR 8,00;  $p = 0,03$ ; IC à 95%: 1,21 à 52,69). Trois participants ont été entièrement libérés de leurs douleurs avec la tizanidine. Six participants ont poursuivi le traitement avec la tizanidine après la fin de l'étude et tous avaient de nouveau des symptômes dans les 3 mois. La population étudiée restreinte, la courte durée de l'étude, l'absence d'une période de *wash-out* et une randomisation imprécise rendent les résultats de cette étude peu fiables<sup>88</sup>.

### Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques ont une efficacité prouvée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Il a été prouvé que la duloxétine est efficace dans la neuropathie diabétique. Pourtant, les preuves font défaut quant à son efficacité dans le traitement de la névralgie trigéminal<sup>84</sup>. Une revue Cochrane sur les antidépresseurs dans le traitement de douleurs chroniques n'a trouvé aucune étude randomisée contrôlée par placebo sur les antidépresseurs (ni les antidépresseurs tricycliques, ni la duloxétine, ni les antidépresseurs d'autres classes) dans cette indication<sup>17</sup>.

### Divers

Il ressort d'une RCT incluant 47 participants que les *gouttes ophtalmiques à base de proparacaine* à raison d'une administration unique pendant 20 minutes, n'ont pas d'effet significatif sur les douleurs liées à la névralgie trigéminal après 3, 10 et 30 jours<sup>88</sup>.

## ◆ ETUDES COMPARATIVES

### Carbamazépine versus oxcarbazépine

Bien que l'oxcarbazépine soit considérée comme une alternative au moins équivalente à la carbamazépine, les études comparatives entre ces deux médicaments sont rares. Seuls les auteurs de Clinical Evidence ont trouvé 1 étude de petite taille qui constate que les deux produits aboutissent à une même réduction des accès de douleur. L'oxcarbazépine était utilisée à des doses de 600-1200 mg/jour<sup>a</sup>.

- a. Cette étude (48 participants) a démontré que l'oxcarbazépine et la carbamazépine entraînaient toutes deux une réduction des accès de douleur d'au moins la moitié après 4 à 6 semaines de traitement. On n'a pas fait de comparaison directe entre les deux groupes, on ne rapporte donc pas d'analyse statistique. Les auteurs de la revue ont également identifié une revue non systématique de 3 RCT avec au total 130 participants. Cette revue concluait que les deux produits avaient un effet comparable sur les symptômes, mais on ne mentionne pas de données statistiques<sup>87</sup>. De même, les rédacteurs de *La Revue Prescrire* ont pu identifier à ce sujet une seule méta-analyse publiée sous forme d'abstract pour un congrès. Celle-ci démontrerait l'équivalence des deux médicaments. On ne dispose pas de données concernant la taille ou la qualité des 4 autres études apparemment non publiées<sup>89</sup>.

### Baclofène versus carbamazépine

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

- a. Cette RCT avec 30 participants répartis sur trois bras (carbamazépine à 600 jusqu'à 900 mg/jour, baclofène à 25 jusqu'à 75 mg/jour et l'association des deux) n'a inclus que des patients résistants à la carbamazépine présentant une névralgie trigéminal. Il n'est pas clair ce qu'il faut entendre par là. Dans le bras traité par la carbamazépine, on observait tout de même une diminution de la douleur de 75% ou plus chez 3 des 10 participants après 10 jours, dans le groupe traité par le baclofène, c'était le cas chez 5 des 7 participants (RR 2,38;  $p = 0,11$ ; IC à 95%: 0,83 à 6,85). Les résultats de cette étude doivent être considérés avec beaucoup de prudence, en raison du taux d'abandon élevé (jusqu'à 30%) et l'absence d'analyse *intention-to-treat*. Par ailleurs, les critères d'inclusion et la randomisation sont imprécis<sup>88</sup>.

### **Pimozide versus carbamazépine**

Une étude croisée en double aveugle a comparé l'efficacité du pimozide, un antipsychotique classique, avec celle de la carbamazépine dans le traitement de la névralgie trigéminal. Après un traitement de 8 semaines, les scores obtenus sur une échelle évaluant la névralgie trigéminal étaient significativement meilleurs avec le pimozide qu'avec la carbamazépine<sup>9</sup>. L'ampleur de l'amélioration n'était cependant pas mentionnée. En raison de l'absence d'étude contrôlée par placebo, des effets indésirables fréquents et des incertitudes quant à l'ampleur de l'effet, l'usage d'antipsychotiques dans le traitement de la névralgie trigéminal n'est pas conseillé.

- a. Cette RCT croisée en double aveugle (2 périodes de 8 semaines, avec 4 semaines de *wash-out*) incluait 59 patients présentant une névralgie trigéminal, dont 48 ont tenu jusqu'à la fin de l'étude. Après 8 semaines de traitement par le pimozide (sur 2 semaines, dose progressivement augmentée jusqu'à 12 mg/jour), tous les participants rapportaient une amélioration de leurs symptômes sur une échelle mesurant la névralgie trigéminal de 0 à 100. Après le traitement par la carbamazépine (sur 2 semaines, dose progressivement augmentée jusqu'à 1200 mg/jour), c'était le cas chez 27 des 48 participants. L'ampleur de l'amélioration n'est pas spécifiée. Le RR pour une amélioration avec le pimozide par rapport à la carbamazépine était de 1,78 (IC à 95%: 1,39 à 2,28). Quarante participants ont rapporté des effets indésirables avec le pimozide (limitations physiques et cognitives, effets indésirables extrapyramidaux et perte de mémoire) contre 22 participants avec la carbamazépine (rash, troubles de la fonction hépatique et léthargie) (RR pour des effets indésirables avec le pimozide par rapport au placebo 1,82;  $p = 0,0004$ ). Selon les auteurs, les effets indésirables observés avec le pimozide étaient généralement plus bénins que les effets indésirables observés avec la carbamazépine, et ils semblaient être dose-dépendants<sup>23,88</sup>.

### **Autres médicaments versus carbamazépine**

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

### **Clomipramine versus amitriptyline**

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

## ◆ TRAITEMENT PAR ASSOCIATION

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

### **"Baclofène + carbamazépine" versus baclofène ou carbamazépine**

Dans une RCT randomisée de petite taille, on a observé une différence significative entre l'efficacité de l'association "baclofène + carbamazépine" et celle d'une monothérapie à base de carbamazépine, en faveur de l'association<sup>9</sup>. Tous les patients inclus étaient "résistants à la carbamazépine". La durée de l'étude était courte et le taux d'abandon élevé: il convient donc d'en interpréter les résultats avec circonspection. On ne se prononce pas sur la différence d'efficacité entre l'association et la monothérapie par le baclofène. La thérapie combinée semble éventuellement supérieure à la monothérapie par la carbamazépine, mais reste à savoir chez quels patients et dans quelles circonstances (seulement après l'échec de la carbamazépine?). Cette étude ne mentionne rien à propos des effets indésirables de la thérapie combinée.

- a. Cette RCT avec 30 participants répartis sur trois bras (carbamazépine à 600 jusqu'à 900 mg/jour, baclofène à 25 jusqu'à 75 mg/jour et l'association des deux) n'a inclus que des patients résistants à la carbamazépine présentant une névralgie trigéminal. Il n'est pas clair ce qu'il faut entendre par là. Dans le bras traité par la carbamazépine, on observait tout de même une diminution de la douleur de 75% ou plus chez 3 des 10 participants après 10 jours, dans le groupe traité par l'association, c'était le cas chez 7 des 7 participants (RR 2,95; IC à 95%: 1,22 à 7,13). Les résultats de cette étude doivent être considérés avec prudence en raison du taux d'abandon élevé (jusqu'à 30%) et l'absence d'analyse *intention-to-treat*. Par ailleurs, les critères d'inclusion et la randomisation sont imprécis<sup>88</sup>.

### 3.4.3 Interventions après l'échec d'un traitement médicamenteux

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

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

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

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

D'après Clinical Evidence, les preuves concernant l'efficacité de la radiochirurgie dans le traitement de la névralgie trigéminal sont jusqu'à présent insuffisantes (radiothérapie stéréotactique: "gamma knife")<sup>87</sup>. L'usage de cette technique vient toutefois d'être jugé positivement par NICE, mais il reste réservé aux patients sélectionnés<sup>90</sup>. L'effet n'est pas immédiatement perceptible. Cette technique n'est pas invasive et elle est donc liée à un risque très faible de complications majeures. Des complications mineures apparaissent par contre fréquemment<sup>89</sup>.

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

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
aciclovir et alaciclovir	<ul style="list-style-type: none"> <li>Per os: nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales, céphalées, fatigue, urticaire, prurit, photosensibilité</li> <li>Pommade oculaire: irritation locale et inflammation</li> </ul> <p><b>Rares mais graves:</b> rash incluant le syndrome de Stevens-Johnson, oedème de Quincke et anaphylaxie, réactions neurologiques (vertiges, confusion, hallucinations et coma), insuffisance rénale aiguë</p>	<p><b>Précautions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En cas d'insuffisance rénale</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>
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>Granulocytopenie, éosinophilie, anémie, lymphocytose, monocytose</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 immunodéprimés</li> <li>Enfants</li> <li>Grossesse et allaitement</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> Eviter une application topique prolongée</p>	
<b>capsaïcine</b>	Sensation de chaud, de picotement ou de brûlure	<p><b>Précautions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eviter le contact avec les yeux</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, patients épileptiques, acidose</li> </ul>	

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

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

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

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

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

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

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

Produit / dose maximale journalière <sup>1</sup>	Nom déposé / conditionnement <sup>2</sup> / dosage	Prix public pour 1 jour de traitement <sup>2,4</sup> Ticket modérateur pour 1 jour de traitement <sup>1,2,3,4</sup>
--	--	--

### TRAITEMENT DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

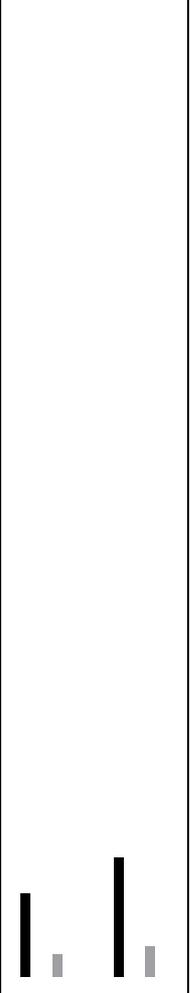
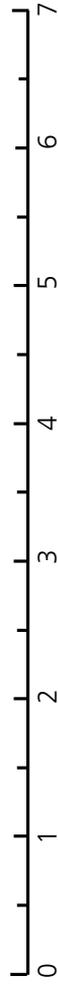
		euro
<b>ANTIDEPRESSEURS</b>	amitriptyline 25 mg (hydrochloride)	Redomex 20 caps. Diffucaps (lib. prolongée) à 75 mg
	duloxetine 120 mg	Cymbalta 28 caps. (entér.) à 60 mg

### ANTI-EPILEPTIQUES

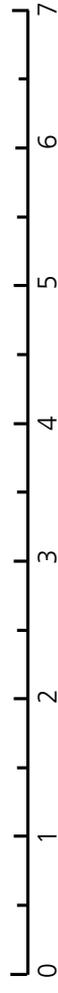
gabapentine 3600 mg	Gabapentine EG	200 caps. à 400 mg
	Gabapentine Sandoz	100 compr. (séc.) à 600 mg
	Gabapentine Mylan	100 caps. à 400 mg
	Neurontin	90 compr. à 600 mg
prégabaline 600 mg	Lyrica	56 caps. à 300 mg

## TRAITEMENT DE LA NEURALGIE DU TRIJUMEAU

### ANTI-EPILEPTIQUES

carbamazépine 800 mg	Tegretol <sup>®</sup>	50 compr. (séc.) à 200 mg	
	Tegretol	sir. 100 mg/5 ml	

euro



1. Dose journalière maximale et durée telles que recommandées dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2010 et les notices scientifiques.
2. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné.
3. Pour les détails à propos des conditions de remboursement: voir [www.inami.be](http://www.inami.be) ou [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
4. Source des prix: site Web CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be) ; prix juillet 2010).
5. Les spécialités à base de carbamazépine à libération prolongée n'ont pas l'indication "névralgie du trijumeau".

## Liste de références

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

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

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